ANALISIS BIFURKASI MODEL PERTUMBUHAN TUMOR DENGAN PERSAMAAN LOGISTIK WAKTU TUNDA

Febriana Dewi[1] dan Sutimin[2]
[1,2] Program Studi Matematika Jurusan Matematika FMIPA UNDIP
Jl. Prof. H. Soedarto, S.H, Semarang, 50275

Abstract. In this paper is being studied about the logistic tumor growth model with time delay. The mathematical model is in non-linear differential equation with time delay difficult to find the solution analytically, so here we analyze the behavior of the model through perturbation. The tumor growth model has two equilibriums (i.e.at $T = 0$ and $T = K$). Because this growth model is non-linear hence to analyze the stability of each equilibrium point is done through the linearization method. By using a perturbation procedure, the equilibrium point $T = 0$ is unstable and $T = K$ is stable. The equilibrium is stable for $\tau < \frac{\pi}{2r}$, unstable for $\tau > \frac{\pi}{2r}$ and Hopf bifurcation occurs at $\tau = \frac{\pi}{2r}$.

Keywords: persamaan logistic, waktu tunda, kesetimbangan, perturbation, bifurkasi Hopf

1. PENDAHULUAN

Tumor adalah pertumbuhan jaringan tubuh yang abnormal. Ada tiga tahap pertumbuhan tumor yaitu tahap avascular, tahap vascular dan tahap metastasis,. Berdasarkan pertumbuhannya, tumor dapat digolongkan sebagai tumor ganas (*alignan*) disebut juga kanker dan tumor jinak (*benign*) [3] . Faktor-faktor terbentuknya tumor antara lain faktor genetik, faktor lingkungan, faktor perilaku, faktor kejiwaan, virus, infeksi, karsinogenik dan co-karsinogen [5].

Model pertumbuhan tumor merupakan model homogen dari persamaan logistik [2]. Pada tahun 1838 Verhulst memperkenalkan suatu model pertumbuhan yang sering dikenal dengan model pertumbuhan logistik. Pada model logistik ini tidak ada waktu tunda. Pada proses pertumbuhan tumor yang disebabkan oleh virus dan zat karsinogen kimia yang diformulasikan oleh model logistik, dihasilkan solusi yang berbentuk fungsi monoton (naik atau turun), dimana fungsi seperti ini membeikan penafsiran bahwa tumor akan terus tumbuh (tidak pernah berhenti) atau berhenti [1].

Ada beberapa proses menghambat pertumbuhan tumor di dalam jaringan tubuh antara lain khemoterapeutika *sitostatika* menyebabkan pemusnahan atau perusakan sel tumor, operasi, terapi radiasi, terapi hormon, imunoterapi, khemoterapi dan peningkatan tekanan oksigen [5]. Dengan adanya treatment ini maka tumor memerlukan waktu untuk kembali bertumbuh yang dikatakan sebagai waktu tunda. Di sini akan dikaji model pertumbuhan tumor untuk mengetahui karakteristik perilaku dinamika pertumbuhan tumor berdasarkan model logistik dengan waktu tunda.

2. MODEL PERTUMBUHAN LOGISTIK WAKTU TUNDA

Persamaan logistik merupakan salah satu persamaan yang paling terkenal menjelaskan pertumbuhan populasi. Model ini tidak akurat diterapkan untuk mendeskripsikan pertumbuhan tumor pada kasus dimana ada keterlambatan (waktu tunda) dalam stadium pertumbuhan. Oleh karena itu dikembangkan model pertumbuhan tumor dengan persamaan logistik waktu tunda.

Pada model pertumbuhan tumor dengan persamaan logistik waktu tunda, laju perubahan dari pertumbuhan tumor bukan merupakan fungsi pada saat $T(t)$ akan tetapi merupakan fungsi sebelumnya yakni $T(t-t_d)$, dimana t_d adalah waktu tunda. Model pertumbuhan tumor dengan persamaan logistik klasik dinyatkan sebagai berikut

$$\frac{dT(t)}{dt} = rT(t)\left(1-\frac{T(t)}{K}\right) \quad (1)$$

Maka bentuk model pertumbuhan tumor dengan persamaan logistik waktu tunda dinyatakan sebagai :

$$\frac{dT(t)}{dt} = rT(t-\tau)\left(1-\frac{T(t-\tau)}{K}\right) \quad (2)$$

dengan

$T(t)$: Jumlah sel tumor di dalam tubuh pada waktu *t*

r : Laju pertumbuhan intrinsik (*intrinsic growth rate*)

τ : Waktu tunda

K : daya dukung (*Carrying capacity)*

$T(t-\tau)$: Jumlah sel tumor di dalam tubuh pada saat penundaan

Model pertumbuhan tumor dengan persamaan logistik waktu tunda sangat sulit diselesaikan, sehingga untuk memecahkan solusi dari persamaan (2) dilakukan pengintegrasian kedua ruas, dimana $t \in [n\tau,(n+1)\tau]$, $n \in N$, dan $\forall t \geq 0$ sehingga hasil yang diperoleh sebagai berikut

$$T(t) = T(n\tau) + \int_{(n-1)\tau}^{t-\tau}\left[rT(s)\left(1-\frac{T(s)}{K}\right)\right]ds \quad (3)$$

Selanjutnya menganalisa solusi kesetimbangan dari persamaan (2) untuk setiap $t \geq 0$. Titik kesetimbangan dari persamaan (2) adalah, $T = 0$ dan $T = K$. Selanjutnya akan dilakukan analisa kestabilan pada model pertumbuhan tumor dari permasalahan di atas.

3. ANALISIS KESTABILAN

Model pertumbuhan tumor dengan persamaan logistik waktu tunda mempunyai dua titik kesetimbangan yaitu di sekitar titik $T = 0$ dan di sekitar titik $T = K$, untuk setiap $t \geq 0$. Untuk menganalisa masing-masing titik tersebut, dilakukan proses linearisasi pada persamaan nonlinear (2). Proses linearisasi untuk persamaan (2) yang dilakukan di sekitar titik $T = 0$ dan $T = K$ yaitu dengan menggunakan prosedur perturbasi. Pada proses perturbasi ini menggunakan parameter perturbasi yaitu ε, yang digunakan sangat kecil $(0 < \varepsilon << 1)$ sehingga akan mengakibatkan sangat dekat dengan titik kesetimbangan.

Perturbasi di sekitar titik kesetimbangan $T = 0$ ditulis sebagai berikut

misalkan

$$T(t) = 0 + \varepsilon z(t) \quad (4)$$

dimana $\varepsilon z(t)$ adalah perubahan dari titik $T = 0$. Selanjutnya persamaan (4) disubstitusikan ke dalam persamaan (2) sehingga menghasilkan

$$\frac{d[z(t)]}{dt} = rz(t-\tau) - \frac{r\varepsilon z^2(t-\tau)}{K} \quad (5)$$

Dengan linierisasi persamaan (5), maka diperoleh persamaan berikut ini

$$\frac{d[z(t)]}{dt} = rz(t-\tau) \quad (6)$$

Untuk mendapatkan persamaan karakteristik dari persamaan (6), dimisalkan $z(t) = ce^{\lambda t}$ sehingga bentuk persamaan karakterik dari persamaan (6) sebagai berikut

$$\lambda - re^{-\lambda\tau} = 0 \quad (7)$$

Solusi dari persamaan (6) adalah $z(t) = ce^{rt}$, $r \geq 0$. Dari solusi yang dihasilkan, hal ini tumor tumbuh secara eksponensial dan tidak mengarah ke titik kesetimbangan $T = 0$ sehingga solusi kesetimbangan di titik $T = 0$ merupakan kesetimbangan tidak stabil.

Perturbasi di sekitar titik kesetimbangan $T = K$, untuk ini dimisalkan

$$T(t) = K + \varepsilon z(t) \quad |\varepsilon z(t)| \langle\langle K \tag{8}$$

dimana $\varepsilon z(t)$ adalah perubahan dari titik $T = K$. Selanjutnya persamaan (8) disubstitusikan ke dalam persamaan (2) akan menghasilkan

$$\frac{d[z(t)]}{dt} = -rz(t-\tau) - \frac{r\varepsilon z^2(t-\tau)}{K} \tag{9}$$

Linierisasi dari persamaan (9), dengan mengabaikan suku ke dua diperoleh persamaan

$$\frac{d[z(t)]}{dt} = -rz(t-\tau) \tag{10}$$

Persamaan karakteristik dari persamaan (10) dilakukan dengan memisalkan $z(t) = ce^{\lambda t}$ sehingga bentuk persamaan karakteristik dari persamaan (10) sebagai berikut

$$\lambda + re^{-\lambda\tau} = 0 \tag{11}$$

dimana λ adalah solusi bernilai kompleks dari persamaan karakteristik (11). Misalkan $\lambda = x + iy$, dimana x merupakan bagian real sedangkan y merupakan bagian imajiner dari λ. Kemudian $\lambda = x + iy$ disubstitusikan ke persamaan (11), sehingga diperoleh

$$x + re^{-x\tau}\cos(y\tau) + i\left[y - re^{-x\tau}\sin(y\tau)\right] = 0 \tag{12}$$

dengan menyamakan komponen real dan imajiner pada ruas kiri dan kanan maka diperoleh

$$x + re^{-x\tau}\cos(y\tau) = 0 \tag{13.a}$$

$$y - re^{-x\tau}\sin(y\tau) = 0 \tag{13.b}$$

Untuk menganalisa kestabilan di sekitar titik kesetimbangan $T = K$ maka akan dilihat beberapa kasus dari τ sebagai berikut :

a. Kasus $\tau = 0$

Untuk $\tau = 0$ maka persamaan karakteristik (11) menjadi

$$\lambda + r = 0 \tag{14}$$

dari persamaan (14), nilai eigen $\lambda = -r < 0$ merupakan suatu bilangan real yang negatif maka solusi dari persamaan (10) adalah $z(t) = ce^{-rt}$. Hal ini berarti bahwa untuk $\tau = 0$ solusi $z(t)$ mendekati 0 atau dapat dikatakan bahwa titik kesetimbangan $T = K$ adalah stabil.

b. Kasus $\tau > 0$ (ada waktu tunda)

Akan ditentukan syarat τ sehingga $\operatorname{Re}\lambda < 0$, agar kesetimbangan di sekitar titik $T = K$ stabil. Karena τ menunjukkan waktu tunda sehingga τ merupakan variabel bebas yang kontinu. Oleh karena itu, λ merupakan variabel tak bebas yang memuat τ maka λ juga kontinu. Titik $T = K$ stabil jika $\operatorname{Re}\lambda = x$ bernilai negatif $(x < 0)$. Jika nilai τ dimisalkan τ_0 yang memenuhi $\operatorname{Re}\lambda(\tau_0) = x(\tau_0) = 0$, dimana $x = 0$ menjadi batas atas agar titik kesetimbangan di sekitar titik $T = K$ stabil. Dari hal ini maka diperoleh persamaan karakteristik (11) memiliki sepasang akar-akar imajiner murni $\pm iy$. Dari persamaan (2.13a) untuk $x(\tau_0) = 0$ diperoleh

$$\cos(y\tau_0) = 0 \tag{15}$$

menunjukkan bahwa $y\tau_0 = \frac{\pi}{2} + 2k\pi$, k = 0,1,2,...

dari persamaan (2.13a) disubstitusikan ke dalam persamaan (2.13b) sehingga diperoleh $y = r$. Untuk $y = r$ maka

$$\tau_0 = \frac{\pi}{2r} + 2k\pi \text{ , } k = 0,1,2,...$$

Oleh karena itu $\operatorname{Re}\lambda(\tau) = x(\tau) = 0$ untuk $\tau = \tau_0 = \frac{\pi}{2r}$. Dengan memperhatikan syarat τ, untuk $\tau = 0$ nilai x yang diperoleh adalah $-r$, dan untuk $\tau = \frac{\pi}{2r}$ nilai x yang diperoleh adalah 0. Sehingga dari kedua hal ini dapat diketahui bahwa untuk $0 < \tau < \frac{\pi}{2r}$ nilai $\operatorname{Re}\lambda = x$ bernilai negatif maka solusi kesetimbangan di sekitar titik $T = K$ stabil.

c. Kasus $\tau < \frac{\pi}{2r}$

Misalkan

$$\tau = \frac{\pi}{2r} - \varepsilon \ , \ 0 < \varepsilon << 1 \qquad (16)$$

Telah diketahui bahwa untuk $\tau = \frac{\pi}{2r}$, nilai $x = 0$ dan $y = r$. Untuk ε sangat kecil, x dan y berubah menjadi

$$\begin{aligned} x &= \delta, \quad 0 < \delta << 1 \\ y &= r + \sigma, \quad 0 < \sigma << 1 \end{aligned} \qquad (17)$$

Dengan mensubstitusikan persamaan (16) dan persamaan (17) ke persamaan (13a) dan persamaan (13b), diperoleh

$$r + \sigma - r\exp\left(-\delta\left[\frac{\pi}{2r} - \varepsilon\right]\right)\sin\left([r+\sigma]\left[\frac{\pi}{2r} - \varepsilon\right]\right) = 0 \qquad (18)$$

Dengan melakukan ekspansi untuk δ, σ dan ε yang sangat kecil akan diperoleh,

$$\delta \approx \frac{-r^2\varepsilon}{\left(1 + \frac{\pi^2}{4}\right)}$$

$$\sigma \approx \frac{r^2\varepsilon\pi}{2\left(1 + \frac{\pi^2}{4}\right)}$$

Dari nilai δ dan σ maka solusi dari persamaan (10) dapat ditulis

$$z(t) = ce^{\lambda t}$$

$$z(t) = \operatorname{Re}\left\{ce^{(x+iy)t}\right\}$$

Dengan mengganti x dan y maka

$$z(t) = \operatorname{Re}\{c\exp[\delta t + i(r+\sigma)t]\}$$

$$z(t) = c\exp\left(\frac{-r^2\varepsilon}{1 + \frac{\pi^2}{4}}t\right)\cos\left(r + \frac{r^2\varepsilon\pi}{2\left(1 + \frac{\pi^2}{4}\right)}\right)t$$

Dengan $0 < \varepsilon << 1$ bahwa solusi dari persamaan (10) berosilasi dan menuju ke nol, berarti solusi dari persamaan (10) menuju pada titik kesetimbangan sehingga untuk kasus $\tau < \frac{\pi}{2r}$ kesetimbangan disekitar titik $T = K$ adalah stabil.

d. Kasus $\tau > \frac{\pi}{2r}$

Misalkan

$$\tau = \frac{\pi}{2r} + \varepsilon \ , \ 0 < \varepsilon << 1 \qquad (19)$$

Telah diketahui bahwa untuk $\tau = \frac{\pi}{2r}$, nilai $x = 0$ dan $y = r$. Untuk ε sangat kecil, x dan y berubah menjadi

$$\begin{aligned} x &= \delta, \quad 0 < \delta << 1 \\ y &= r + \sigma, \quad 0 < \sigma << 1 \end{aligned} \qquad (20)$$

Dengan mensubstitusikan persamaan (19) dan persamaan (20) ke persamaan (13a) dan persamaan (13b) diperoleh

$$r + \sigma - r\exp\left(-\delta\left[\frac{\pi}{2r} + \varepsilon\right]\right)\sin\left([r+\sigma]\left[\frac{\pi}{2r} + \varepsilon\right]\right) = 0$$

Dengan melakukan ekspansi untuk δ, σ dan ε yang sangat kecil maka diperoleh

$$\delta \approx \frac{r^2\varepsilon}{\left(1 + \frac{\pi^2}{4}\right)} \quad \text{dan}$$

$$\sigma \approx -\frac{r^2\varepsilon\pi}{2\left(1 + \frac{\pi^2}{4}\right)},$$

Dari nilai δ dan σ maka solusi dari persamaan (10) dapat ditulis

$$z(t) = ce^{\lambda t}$$

$$z(t) = \operatorname{Re}\left\{ce^{(x+iy)t}\right\}$$

Dengan mengganti x dan y, maka

$$z(t) = \operatorname{Re}\{c\exp[\delta t + i(r+\sigma)t]\}$$

$$z(t) = c\exp\left(\frac{r^2\varepsilon}{1+\frac{\pi^2}{4}}t\right)\cos\left(r - \frac{r^2\varepsilon\pi}{2\left(1+\frac{\pi^2}{4}\right)}\right)t$$

untuk τ yang semakin besar $\left(\tau > \frac{\pi}{2r}\right)$, maka solusi berosilasi semakin besar dan menjauhi titik kesetimbangan sehingga titik kesetimbangan menjadi tidak stabil.

Jika periode dari solusi yang berosilasi di atas sama dengan T dan periodik untuk 2π maka T dapat ditentukan melalui

$$\cos[\omega(t+T)] = \cos(\omega t + 2\pi)$$

diperoleh,

$$T = \frac{2\pi}{\omega}$$

$$= \frac{2\pi}{r+\sigma}$$

$$= \frac{2\pi}{r - \frac{r^2\varepsilon\pi}{2\left(1+\frac{\pi^2}{4}\right)}}$$

$$\approx \frac{2\pi}{r}$$

Dari perhitungan periodik di atas maka dinyatakan bahwa periode osilasi untuk nilai $\tau = \frac{\pi}{2r}$ adalah sebesar 4τ.

Selanjutnya akan dikaji kestabilan untuk $\tau = \frac{\pi}{2r}$. Pada kasus ini untuk titik setimbang pada $T = K$ terjadi perubahan kestabilan yang dikatakan *bifurkasi Hopf*, yaitu terjadi perubahan kestabilan. Dari persamaan (2), dimisalkan $x(s) = \frac{T(t)}{K}$ dan $s = \frac{t}{\tau}$ maka persamaan (2) dapat ditulis menjadi,

$$\frac{dx(s)}{ds} = r\tau x(s-1)(1 - x(s-1)) \qquad (21)$$

persamaan (21) diubah ke dalam bentuk sebagai berikut

$$\dot{x}(s) = \alpha f\left(x(s-1)\right) \qquad (22)$$

dimana $\alpha = r\tau > 0$ adalah konstan dan $f : \Re^+ \to \Re$ adalah fungsi kontinu yang mempunyai sifat:

i. $f(0) = f(1) = 0$

ii. f adalah positif pada interval $[0,1]$ dan negatif pada interval yang lain yaitu $f(x) > 0$ untuk $x \in (0,1)$ dan $f(x) < 0$ untuk $x \in (1,+\infty)$.

iii. f mencapai maksimum global pada interval $[0,1]$, $c \in (0,1)$ sedemikian sehingga $f(c) < f(x)$ untuk semua $x \neq c$ dan f berkurang pada $(c,1)$.

Selanjutnya menganalisa bifurkasi Hopf dan kestabilan dari solusi periodik bifurkasi pada persamaan (21) dengan menggunakan pendekatan fungsi NBV (*normalised bounded variation*) pada interval $[0,1]$. Dengan menggunakan pendekatan fungsi NBV, diasumsikan bahwa $f \in C^3$. Misalkan $\mathcal{C}$ dinotasikan sebagai ruang Banach *(Banach space)* yang terdefinisi pada interval $[-1,0]$ dengan nilai kompleks di ₵. Misalkan L sebagai pemetaan linear yang kontinu dari $\mathcal{C}$ ke ₵, dengan fungsi NBV tunggal sedemikian sehingga

$$L(\phi) = \int_0^1 d\zeta(\theta)\phi(-\theta), \text{ untuk setiap } \phi \in \mathcal{C}$$

Artinya bahwa dengan norm total variasi adalah representasi ruang dual dari $\mathcal{C}$, dimana $\theta \in [0,1]$. Oleh karena itu, dapat ditulis $L(\phi) = \langle \zeta, \phi \rangle$. Misalkan ζ sebagai fungsi *bounded variation* yang didefinisikan pada interval $[0,1]$ maka fungsi NBV $\zeta(\theta,\alpha)$ untuk operator L mempunyai bentuk sebagai berikut

$$\zeta(\theta,\alpha) = \begin{cases} 0 & \textit{untuk} \quad \theta \in [0,1) \\ \alpha f'(1) & \textit{untuk} \quad \theta = 1 \end{cases}$$

Bifurkasi Hopf muncul ketika kesetimbangan di sekitar titik $T = K$ kehilangan kestabilan untuk

$\alpha_0 = \dfrac{\pi}{2|f'(1)|}$ artinya bahwa kesetimbangan di sekitar titik $T = K$ keadaan setimbang stabil berubah menjadi keadaan setimbang yang tidak stabil. Oleh karena itu dapat merubah bentuk variabel persamaan (22) yaitu dengan memisalkan $z(s) = x(s) - 1$ dan $z_s(-1) = z(s-1)$ maka berubah menjadi

$$\dot{z}(s) = \alpha f(z(s-1)+1) \tag{23}$$

Dari persamaan (23) akan diperoleh bagian linear dan nonlinear, dimana $L(z_s)$ sebagai bagian linear dari persamaan (22), $G(z_s)$ sebagai bagian nonlinear dari persamaan (22) dan diasumsikan bahwa $G \equiv 0$ sehingga persamaan (23) menjadi

$$\dot{z}(s) = \alpha f'(1) z(s-1) - \alpha z^2(s-1) \tag{24}$$

Persamaan (24) mempunyai bagian linear dan bagian nonlinear sebagai berikut,

$$L(z_s) = \alpha f'(1) z_s(-1) \tag{25}$$

$$G(s) = \alpha[f(z_s(-1)+1) - f'(1) z_s(-1)] \tag{26}$$

Misalkan $T(t)$, $t \geq 0$, sebagai semi-group, yang didefinisikan oleh persamaan $\dot{z} = L(z_s)$ dan A dinotasikan sebagai generator dari semi-group. *Bifurkasi Hopf* dapat terjadi untuk beberapa titik kritis α_0 jika A mempunyai $i\omega_0$ sebagai nilai eigen. Misalkan $\Delta(\lambda, \alpha)$ merupakan persamaan karakteristik maka nilai eigen dapat ditemukan dari persamaan karakteristiknya. Dari persamaan (26) bahwa $\dot{z}(s) = L(z_s) + G(z_s)$ karena sebelumnya sudah diasumsikan bahwa $G \equiv 0$ sehingga diperoleh

$$\Delta(\lambda, \alpha) = \lambda + \alpha|f'(1)|\exp(-\lambda) = 0 \tag{27}$$

Pada generator A mempunyai $i\omega_0$ sebagai nilai eigen jika terdapat $\mathbf{p} \in ¢$, $\mathbf{p} \neq 0$ sedemikian sehingga $\Delta(i\omega_0, \alpha_0)\mathbf{p}$ = 0. Maka fungsi $\phi(\theta) = \exp(i\omega_0\theta)\mathbf{p}$ merupakan vektor eigen dari A pada nilai eigen $i\omega_0$. Misalkan $\mathbf{q} \in ¢$, $\mathbf{q} \neq 0$ memenuhi $\mathbf{q}\Delta(i\omega_0, \alpha_0)$ = 0. Jika A^* adalah operator konjugate maka mempunyai $i\omega_0$ sebagai nilai eigen dan vektor eigen ψ memenuhi $\langle \psi, \phi \rangle = \mathbf{q}\, D_1\Delta(i\omega_0, \alpha_0)\mathbf{p}$, dimana $D_1\Delta(\lambda, \alpha)$ merupakan turunan $\Delta(\lambda, \alpha)$ terhadap λ. Jika $\pm i\omega_0$ adalah nilai eigen maka $\langle \psi, \phi \rangle = 1$ sehingga $\mathbf{q}\, D_1\Delta(i\omega_0, \alpha_0)\mathbf{p}$ = 1 .

Untuk mempelajari tipe dan kestabilan dari solusi periodik bifurkasi dengan menentukan suku ketiga μ_2 di dalam ekspansi Taylor. Dengan suku ketiga μ_2 digunakan untuk menyelesaikan teorema 1 yang diambil dari [5], dapat dihitung dengan

$$\mu_2 = \frac{\Re c}{\Re(q D_2 \Delta(i\omega_0, \alpha_0) p)} \tag{28}$$

dimana

$D_2\Delta(i\omega_0, \alpha_0)$: turunan $\Delta(i\omega_0, \alpha_0)$ terhadap α_0 (parameter bifurkasi).

$$c = \frac{1}{2} q D_1^3 G(0, \alpha_0)\left(\phi, \phi, \bar{\phi}\right) + q D_1^2 G(0, \alpha_0)\left(\psi_{\bar{\phi}}(.,0), \phi\right) + \frac{1}{2} q D_1^2 G(0, \alpha_0)\left(\psi_{\phi}(.,2i\omega_0), \bar{\phi}\right) \tag{29}$$

yang diambil dari [5], dimana

$D_1 G(z_s, \alpha_0)$: Turunan dari $G(z_s, \alpha_0)$ terhadap z_s

$D_1^2 G(z_s, \alpha_0)$: Turunan kedua dari $G(z_s, \alpha_0)$ terhadap z_s

$D_1^3 G(z_s, \alpha_0)$: Turunan ketiga dari $G(z_s, \alpha_0)$ terhadap z_s

dan

$$\psi_{\phi_1}(\theta, a) = \exp(a\theta)(\Delta(a, \alpha_0))^{-1} D_1^2 G(0, \alpha_0)(\phi, \phi_1) \tag{30}$$

Dari nilai suku ketiga μ_2 di dalam ekspansi Taylor, dapat menentukan kestabilan dari solusi periodik bifurkasi sebagai berikut :

a. Jika μ_2 positif maka bifurkasi disebut superkritikal dan solusi periodik untuk

$\alpha > \alpha_0$. Jika kesetimbangan adalah stabil untuk $\alpha < \alpha_0$ maka solusi periodik bifurkasi adalah stabil. Oleh karena itu, solusi periodik bifurkasi adalah stabil asymtotik.

b. Jika μ_2 negatif maka bifurkasi disebut subkritikal, solusi periodik bifurkasi untuk $\alpha < \alpha_0$ dan kesetimbangannya adalah stabil untuk $\alpha < \alpha_0$ maka solusi periodik bifurkasi adalah tidak stabil.

4. KESIMPULAN

Dari pembahasan mengenai model pertumbuhan tumor dengan persamaan logistik waktu tunda dapat disimpulkan bahwa model pertumbuhan tumor dengan persamaan logistik waktu tunda mempunyai dua titik kesetimbangan yaitu kesetimbangan di sekitar titik $T = 0$ dan kesetimbangan di sekitar titik $T = K$. Kesetimbangan di sekitar titik $T = 0$ pada model pertumbuhan tumor, keadaan setimbangnya tidak stabil sedangkan kesetimbangan di sekitar titik $T = K$, keadaan setimbangnya stabil untuk waktu tunda kurang dari $\frac{\pi}{2r}$ dan untuk waktu tunda lebih dari $\frac{\pi}{2r}$ kesetimbangannya tidak stabil serta untuk waktu tunda sama dengan $\frac{\pi}{2r}$ terjadi bifurkasi Hopf. Oleh karena itu, penundaan pada pertumbuhan tumor yang mengikuti model persamaan logistik menyebabkan terjadinya osilasi sehingga mempengaruhi kestabilan titik kesetimbangan.

5. 5. DAFTAR PUSTAKA

[1] Forys, U & Czochra, M. A., (2003), *Logistik Equations in Tumuor Growth Modelling*. Int. J. Appl. Math. Compt. Sci., Vol. 13, No. 3, 317-325.

[2] Henny M. Timuneno, (2008), *Model Pertumbuhan Logistik dengan Waktu Tunda*. Universitas Diponegoro. Semarang.

[3] Kalula, Asha Saidi, (2009), *Modelling Early Tumor Growth with Diffusion Equation*. African Institute for Mathematical Sciences. South Africa : University of KwaZulu-Natal.

[4] M. Bodnar & U. Forys, (2005), *Global Stability and Hoft Bifurkasi for a General Class of Delay Differential Equations*. Institute of Applied Mathematics and Mechanics. Banacha 2, 02-097 Warszawa, Poland : Warsaw University.

[5] Weinberg, RA, (2007), *The Biology of Cancer*. New York: Garland Science.