

## ABSTRACT

### Model Spasial Temporal Interaksi antara Sistem Imun dan Sel kanker dengan adanya Imunotrapi pada Kanker Serviks

Oleh

FITRIANA YULI SAPTANINGTYAS

NIM: 18/437745/SPA/00662

Imunoterapi menjadi bidang kajian yang penting di era saat ini karena efek samping minimal dalam mengobati berbagai jenis kanker, termasuk kanker serviks. Model Kirschner-Panetta yang dikenal sebagai model KP menjelaskan mengenai interaksi antara sistem imun dan sel kanker dengan adanya imunoterapi. Titik ekuilibrium pada model yang dikembangkan oleh Kirschner dan Panetta diperoleh dengan menyelesaikan polinomial pangkat lima. Tujuan penelitian ini untuk mengkaji penyelesaian analitik polinomial pangkat lima dengan small parameter yang berlaku pada interval epsilon tertentu. Hasil aproksimasi digunakan untuk menentukan eksistensi titik ekuilibrium nontrivial pada model KP. Model spasial temporal pada interaksi sel kanker dan sistem imun yang melibatkan imunoterapi khususnya pada kanker servik diturunkan dengan menambahkan gerakan difusi. Penelitian ini mengkaji solusi eksak sistem difusi reaksi linear tiga dimensi. Selanjutnya penelitian ini mengkaji solusi analitik sistem difusi reaksi non linear pada model matematika interaksi sel kanker dan sistem imun dengan adanya imunoterapi.

Teorema Fungsi Implisit menjamin bahwa solusi perkiraan untuk polinomial dengan parameter kecil berlaku tidak hanya untuk parameter kecil yang menuju ke nol tetapi pada interval tertentu. Untuk menjamin adanya solusi pada setiap epsilon pada interval tertentu digunakan *forward expansion* dan metode *bisection* selanjutnya diturunkan algoritmanya. Penemuan akar dengan bilangan kompleks memerlukan penyelesaian sistem polinomial atas suku real dan suku imajiner. Penyelesaian sistem polinomial menerapkan metode *triangular decomposition*. Untuk mendapatkan solusi eksak sistem difusi reaksi linear tiga dimensi digunakan modifikasi metode separasi variabel. Pada model spasial temporal difusi reaksi, pertama kali dikaji solusi eksak pada system linear difusi reaksi tiga dimensi disekitar titik ekuilibrium. Solusi eksak untuk sistem reaksi difusi tiga dimensi linear diperoleh dengan mengubah sistem persamaan differensial parsial linier tiga dimensi menjadi satu

persamaan diferensial parsial orde enam. Solusi perkiraan untuk sistem difusi reaksi non linear ditentukan melalui perluasan deret Fourier yang dipotong menjadi dua suku sehingga menghasilkan sistem persamaan diferensial (PD) nonlinier enam dimensi. Sistem PD non linear yang dihasilkan diselesaikan secara numerik dengan menggunakan metode Runge-Kutta 45.

Diperoleh algoritma untuk mengaproksimasi akar polynomial pangkat lima yang dijamin solusinya ada dan tunggal untuk setiap epsilon yang berada pada interval tertentu. Diperoleh eksistensi solusi ekuilibrium non trivial pada model kanker dan sistem imun dengan adanya imunoterapi yang telah sesuai dengan hasil solusi numerik secara langsung. Solusi eksak pada sel efektor diturunkan terlebih dahulu selanjutnya diperoleh solusi sel kanker yang merupakan persamaan difusi reaksi non homogen yang diselesaikan menggunakan metode ekspansi nilai eigen. Selanjutnya, solusi perkiraan model spasial temporal interaksi antara sel kanker dan sistem imun yang melibatkan imunoterapi dikembangkan menggunakan kombinasi metode analitik dan numerik. Keakuratan solusi diperoleh dengan membandingkan hasil yang diperoleh dengan hasil penyelesaian menggunakan metode finite elemen. Hasil kedua metode sangat sesuai. Selain itu, solusi perkiraan membutuhkan waktu komputasi kurang dari 10% dari penyelesaian menggunakan metode numerik. Fungsi imunoterapi pada model KP menggunakan fungsi konstan untuk ACI (Adoptive Cellular Immunotherapy) dan IL-2 (Interleukin-2). Imunoterapi yang disarankan adalah menggabungkan ACI dan IL-2. Metode aproksimasi ini dapat memecahkan fungsi imunoterapi untuk ACI dan IL-2 tidak hanya sebagai fungsi konstan tetapi juga fungsi yang bergantung pada waktu, posisi, atau baik waktu maupun posisi, sehingga memberikan model imunoterapi yang lebih realistis.

**Kata-kata kunci:** polinomial pangkat lima, akurasi akar, solusi eksak sistem difusi reaksi linear tiga dimensi, solusi analitik-numerik, model spasial temporal interaksi antara sel kanker dan sistem imun dengan imunoterapi.

## ABSTRACT

### SPATIAL TEMPORAL MODEL OF INTERACTION BETWEEN THE IMMUNE SYSTEM AND CANCER CELLS WITH IMMUNOTHERAPY IN CERVICAL CANCER

By

FITRIANA YULI SAPTANINGTYAS

NIM: 18/437745/SPA/00662

Immunotherapy has become a crucial area of study in the modern era due to its minimal side effects in treating various types of cancer, including cervical cancer. The Kirschner-Panetta model, commonly referred to as the KP model, describes the concentrations (quantities in a tissue) of cancer cells, immune cells, and IL-2, including immunotherapy through external addition of effector cells and IL-2. The equilibrium points in the model developed by Kirschner and Panetta are obtained by solving a fifth-degree polynomial. The objective of this research is to study the analytical solution of a fifth-degree polynomial with a small parameter that applies within a specific epsilon interval. The approximation results are utilized to determine the existence of nontrivial equilibrium points in the KP model. The spatiotemporal model for the interaction between cancer cells and the immune system, incorporating immunotherapy, especially in cervical cancer is formulated by introducing diffusion mechanisms. In the spatiotemporal reaction-diffusion model, the exact solution was first examined in the linear system around the equilibrium point. Furthermore, it explores the analytical solution of the non linear reaction-diffusion system in the mathematical model describing cancer-immune cell interactions under immunotherapy.

The implicit function theorem ensures that the approximate solution for a polynomial with a small parameter is valid not only tending to zero but also within a specified interval. To guarantee the existence of a solution for each epsilon within this interval, a forward expansion method and bisection method are applied, followed by the derivation of the corresponding algorithm. The determination of complex roots requires solving a polynomial system for both real and imaginary parts. The polynomial system is resolved using the triangular decomposition method. To obtain the exact solution of a three-dimensional linear reaction-diffusion system, a modified method of separation of variable is

employed. The exact solution for the three-dimensional linear reaction-diffusion system is derived by transforming into a single sixth-order partial differential equation. The approximate solution for the nonlinear partial differential equation system in the nonlinear reaction-diffusion model is determined through a truncated Fourier series expansion, resulting in a nonlinear six-dimensional ordinary differential equation (ODE) system. The nonlinear ODE system is solved numerically using the Runge-Kutta 45 method.

An algorithm is formulated to approximate the roots of a fifth-degree polynomial, guaranteeing the existence and uniqueness of a solution for each epsilon within the specified interval. The existence of a nontrivial equilibrium solution in the cancer-immune system model with immunotherapy is established, aligning with the results obtained through direct numerical solutions. The exact solution for first variable is derived first, followed by the solution for second variable, represented by a non homogeneous reaction-diffusion equation, which is solved using eigenvalue expansion. Then, the last solutions can be derived directly for the previous two solutions. Furthermore, an approximate solution for the spatio temporal model describing the interaction between cancer cells and the immune system under immunotherapy is developed through a combination of analytical and numerical methods. Solution accuracy is validated by comparing the results with those obtained via the finite element method, demonstrating strong consistency between the two approaches. Additionally, the approximate solution requires less than 10% of the computational time compared to the numerical method. The immunotherapy function in the KP model assumes a constant function for ACI (Adoptive Cellular Immunotherapy) and IL-2 (Interleukin-2). The recommended immunotherapy is the combination of ACI and IL-2. The proposed approximation method enables the representation of the immunotherapy function for ACI and IL-2 not only as a constant function but also as a function dependent on time, position, or both, thereby providing a more realistic model.

**Keywords:** Degree five polynomial equations, root approximations, root accuracy, the exact solution of a linear three-dimensional reaction-diffusion system, analytical-numerical solution, spatial temporal model of immune cancer models and immunotherpies.