

ANALISIS MODEL MATEMATIKA TENTANG PENGARUH KEMOTERAPI TERHADAP DINAMIK PERTUMBUHAN SEL TUMOR DAN SEL NORMAL

Amalia Dikaningtyas¹⁾, Kus Prihantoso Krisnawan²⁾

1) Mahasiswa Program Studi Matematika, FMIPA Universitas Negeri Yogyakarta

2) Jurusan Pendidikan Matematika, FMIPA Universitas Negeri Yogyakarta

Email: amalia18.dika@gmail.com, kusp@uny.ac.id

Abstrak

Model tentang kemoterapi terhadap dinamik pertumbuhan sel tumor dan sel normal dibutuhkan untuk mengetahui fenomena realistik pertumbuhan sel tumor dan sel normal. Adanya kemoterapi dimungkinkan mempengaruhi pertumbuhan populasi sel keduanya. Pada makalah ini akan ditunjukkan dinamik pertumbuhan sel keduanya dengan kemoterapi dan tanpa kemoterapi. Analisis kestabilan meliputi titik kesetimbangan bebas infeksi dan terinfeksi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kemoterapi dapat mengendalikan atau bahkan menghambat pertumbuhan sel tumor sehingga tidak berakibat bertambah parahnya penyakit.

Kata kunci: tumor, kemoterapi, kestabilan

PENDAHULUAN

Kemoterapi sebagai salah satu cara penanganan penyakit tumor umumnya masih diterapkan oleh para medis hingga saat ini. Tumor adalah sekelompok sel yang mengalami perubahan dalam pertumbuhannya yang disebabkan pengaruh faktor dalam dan luar tubuh [1]. Sel-sel menjadi tumbuh dan membelah diri secara cepat sehingga tidak dapat dikontrol oleh tubuh. Tumor merupakan istilah umum yang meliputi tumor jinak (*benigna tumor*) dan tumor ganas (*malignant tumor*). Tumor ganas lebih dikenal sebagai kanker. Kemoterapi adalah tindakan terapi dengan menggunakan zat-zat kimia yang bertujuan menghambat pertumbuhan sel tumor [5]. Prinsip kerja obat kemoterapi adalah menyerang fase tertentu atau seluruh fase pada pembelahan mitosis pada sel-sel yang bereplikasi atau berkembang dengan cepat [4].

Melalui model matematika dan simulasi dapat diketahui pola pertumbuhan sel tumor dan sel normal secara kompleks. Perilaku sistem dapat diperkirakan dengan mengubah parameter sehingga mampu memproyeksikan jumlah populasi pada waktu tertentu. Pokok permasalahan dari penelitian ini adalah bagaimana bentuk dan keadaan dinamik model matematika tentang pengaruh kemoterapi terhadap dinamik pertumbuhan sel tumor dan sel normal.

PEMBAHASAN

Feizabadi dkk [2] memperkenalkan model tentang pengaruh kemoterapi terhadap dinamik pertumbuhan sel tumor dan sel normal dengan melibatkan sistem

imun yaitu adanya sel efektor. Model diasumsikan laju pertumbuhan sel tumor dan sel normal mengikuti laju pertumbuhan logistik dan obat kemoterapi membunuh sel tumor dengan laju tinggi dibandingkan terhadap sel normal dan sel efektor.

Dimulai dengan menganalisis pembentukan model populasi sel tumor. Pertama, laju pertumbuhan diasumsikan mengikuti pertumbuhan logistik. Populasi sel tumor dipengaruhi oleh kapasitas lingkungan, akumulasi interaksi sel normal dan sel tumor, pembersihan tumor (*clearance term*), akumulasi interaksi sel efektor dan sel tumor dan penambahan konsentrasi obat kemoterapi, sehingga laju populasi sel tumor terhadap waktu yaitu

$$\frac{dT}{dt} = r_T T \left(1 - \frac{T}{K_T} \right) - \beta \frac{\rho_0 N}{\rho_1 + N} - \frac{aET}{g_2 + T} - \theta_T T \tag{1}$$

Laju populasi sel normal diasumsikan mengikuti pertumbuhan logistik. Populasi sel normal bergantung pada interaksi sel tumor dengan sel normal dan menurunnya populasi sel tumor hingga mendekati ukuran kritis suatu tumor serta penambahan konsentrasi obat kemoterapi. Model laju populasi sel normal terhadap waktu dapat ditulis

$$\frac{dN}{dt} = r_N N \left(1 - \frac{N}{K_N} \right) + \kappa T \left(1 - \frac{T}{T^*} \right) - \theta_N N \tag{2}$$

Populasi sel efektor akan bertambah setiap pertambahan populasi sel tumor dan sifat antigenitas terhadap sel tumor c . Kemudian, populasi sel efektor makin berkurang karena kematian dan penambahan konsentrasi obat kemoterapi. Model laju populasi sel normal terhadap waktu, yaitu

$$\frac{dE}{dt} = cT - \mu_2 E - \theta_E E \tag{3}$$

Sistem dinamik model tentang pengaruh kemoterapi terhadap dinamik pertumbuhan sel tumor dan sel normal sebagai berikut:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= r_T T \left(1 - \frac{T}{K_T} \right) - \beta \frac{\rho_0 N}{\rho_1 + N} - \frac{aET}{g_2 + T} - \theta_T T \\ \frac{dN}{dt} &= r_N N \left(1 - \frac{N}{K_N} \right) + \kappa T \left(1 - \frac{T}{T^*} \right) - \theta_N N \\ \frac{dE}{dt} &= cT - \mu_2 E - \theta_E E \end{aligned} \right\} \tag{4}$$

dengan

$T(t)$: jumlah populasi sel tumor saat t .

$N(t)$: jumlah populasi sel normal saat t .

$E(t)$: jumlah populasi sel efektor saat t .

Sistem (4) mempunyai paling sedikit 3 titik kesetimbangan, yaitu

$$\begin{aligned} \bar{Q}_a &= (\bar{T}, \bar{N}, \bar{E}) = \left(0, K_N \left(1 - \frac{\theta_N}{r_N} \right), 0 \right), \\ \bar{Q}_b &= (\bar{T}, \bar{N}, \bar{E}_1) = \left(T^*, 0, \frac{cT^*}{\mu_2 + \theta_E} \right), \end{aligned}$$

$$\bar{Q}_b = (\bar{T}, \bar{N}, \bar{E}_2) = \left(T^*, 0, \frac{g_2 + T^*}{aT^*} \left(r_T T^* \left(1 - \frac{T^*}{K_T} \right) - \theta_T T^* \right) \right)$$

Titik \bar{Q}_a disebut titik kesetimbangan bebas infeksi, karena tidak terdapat sel tumor dalam tubuh, sedangkan \bar{Q}_b disebut titik kesetimbangan terinfeksi, karena sel tumor masih terdapat dalam tubuh. Titik \bar{Q}_a dan \bar{Q}_b bersifat tidak stabil, artinya dalam jangka panjang diperkirakan masih terdapat sel tumor yang dapat menginfeksi sel lain dalam tubuh.

Ketika sel tumor telah ada di dalam tubuh dan tidak ada tindakan terapi untuk menghambat pertumbuhan sel tumor maka dapat berakibat sistem imun melemah. Kemudian, sistem (4) dapat ditulis menjadi

$$\left. \begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= r_T T \left(1 - \frac{T}{K_T} \right) - \beta \frac{\rho_0 N}{\rho_1 + N} - \frac{aET}{g_2 + T} \\ \frac{dN}{dt} &= r_N N \left(1 - \frac{N}{K_N} \right) + \kappa T \left(1 - \frac{T}{T^*} \right) \\ \frac{dE}{dt} &= cT - \mu_2 E \end{aligned} \right\} \quad (5)$$

Sistem (5) disebut sebagai sistem dinamik model tentang pengaruh tanpa kemoterapi terhadap dinamik pertumbuhan sel tumor dan sel normal yang mempunyai paling sedikit 3 titik kesetimbangan, yaitu

$$\begin{aligned} \bar{Q}_a &= (\bar{T}, \bar{N}, \bar{E}) = (0, K_N, 0), \\ \bar{Q}_b &= (\bar{T}, \bar{N}, \bar{E}_1) = \left(T^*, 0, \frac{cT^*}{\mu_2} \right), \\ \bar{Q}_b &= (\bar{T}, \bar{N}, \bar{E}_2) = \left(T^*, 0, \frac{g_2 + T^*}{aT^*} \left(r_T T^* \left(1 - \frac{T^*}{K_T} \right) \right) \right). \end{aligned}$$

Titik \bar{Q}_a disebut titik kesetimbangan bebas infeksi, karena tidak terdapat sel tumor dalam tubuh, sedangkan \bar{Q}_b disebut titik kesetimbangan terinfeksi, karena sel tumor masih terdapat dalam tubuh. Titik \bar{Q}_a dan \bar{Q}_b bersifat tidak stabil, artinya dalam jangka panjang diperkirakan masih terdapat sel tumor yang dapat menginfeksi sel lain dalam tubuh.

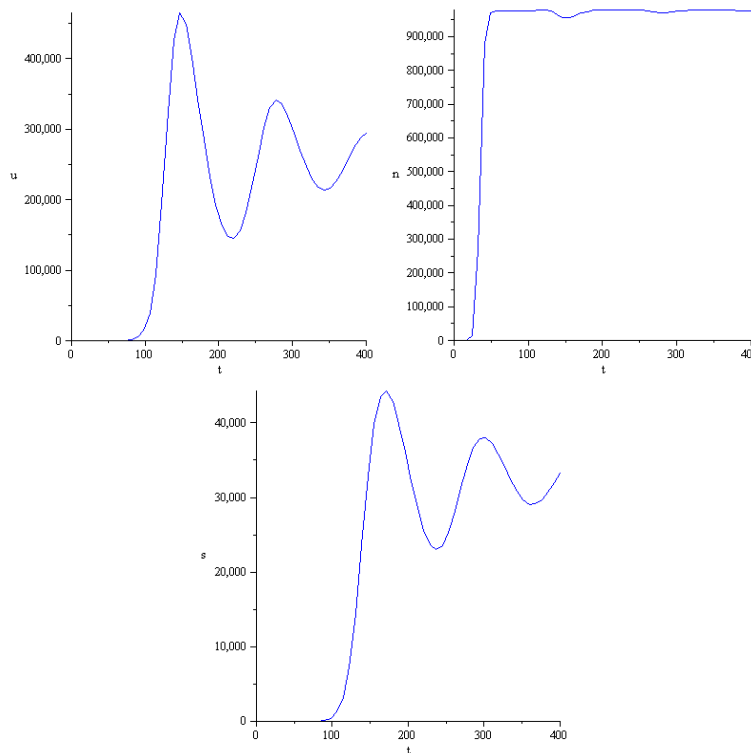
Simulasi dari masalah di atas dilakukan dengan menggunakan Program Maple. Nilai parameter dari model sistem (4) dan (5) dinyatakan pada Tabel 1.

Tabel 1. Nilai Parameter

Parameter	Satuan	Deskripsi	Nilai Estimasi	Referensi
K_T	sel	kapasitas lingkungan sel tumor	1.2×10^6	[2]
K_N	sel	kapasitas lingkungan sel normal	10^6	[2]

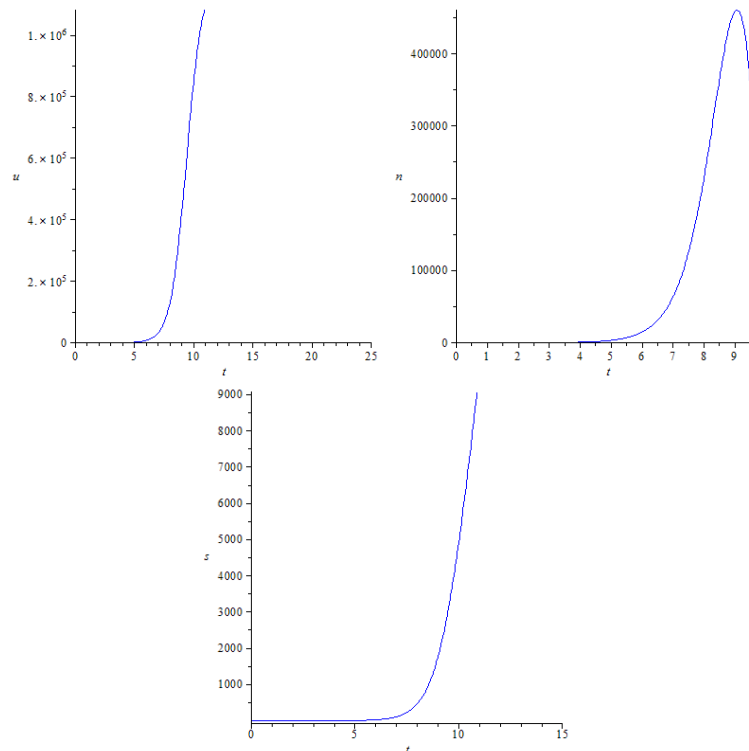
r_T	per hari	laju pertumbuhan sel tumor	0.18, 1.5	[2], [3]
r_N	per hari	laju pertumbuhan sel normal	0.4, 1	[2], [3]
β	per hari	laju interaksi sel normal dan sel tumor	1	[2]
ρ_0	sel	interaksi <i>clearance term</i>	1	[2]
ρ_1	sel	interaksi <i>half saturasi</i>	10^3	[2]
θ_T	mg/l per hari	laju obat kemoterapi terhadap sel tumor	0.05	[2]
κ	per hari	laju interaksi sel tumor dan sel normal	0.028, 1	[2]
T^*	sel	ukuran kritis suatu tumor	3×10^5	[2]
a	per hari	<i>cancer clearance term</i>	1	[2]
c	per hari	antigenisitas	0.005	[2]
μ_2	per hari	laju kematian sel efektor	0.03	[2]
θ_N	mg/l per hari	laju obat kemoterapi terhadap sel normal	0.01	[2]
θ_E	mg/l per hari	laju obat kemoterapi terhadap sel efektor	0.01	[2]

Hasil simulasi dapat ditunjukkan dengan grafik hubungan populasi sel dengan waktu seperti pada Gambar 1 dan Gambar 2.



Gambar 1. Grafik populasi sel tumor (u), sel normal (n) dan sel efektor (s) dengan kemoterapi terhadap waktu (hari)

Gambar 1 menunjukkan jumlah populasi sel tumor menurun drastis terletak pada kisaran 2.8×10^5 yang di bawah ukuran kritis suatu tumor. Jumlah populasi sel normal dan sel efektor mengalami peningkatan seiring dengan menurunnya populasi sel tumor. Hal ini menginterpretasikan bahwa ketika sel tumor telah ada dalam tubuh dan diikuti dengan terapi, laju pertumbuhan sel tumor dapat terkendali. Jumlah populasi sel efektor meningkat menandakan pada kondisi ini sel efektor memiliki kemampuan untuk menyerang sel tumor sehingga penyakit tumor cukup dapat dikendalikan.



Gambar 2. Grafik populasi sel tumor (u), sel normal (n) dan sel efektor (s) tanpa kemoterapi terhadap waktu (hari)

Gambar 2 menunjukkan bahwa jumlah populasi sel tumor akan meningkat yaitu terletak di kisaran 10^6 yang melebihi ukuran kritis suatu tumor diikuti dengan populasi sel efektor yang meningkat pula. Jumlah populasi sel normal mengalami penurunan dari titik 4.5×10^5 sampai pada titik 10^5 . Hal ini menginterpretasikan bahwa ketika sel tumor telah ada dalam tubuh dan tidak diikuti dengan terapi mengakibatkan laju pertumbuhan sel tumor lebih cepat. Jumlah populasi sel efektor menurun menandakan pada kondisi ini sel efektor tidak memiliki kemampuan untuk menyerang sel tumor sehingga sistem imun melemah dan penyakit tumor akan semakin parah.

KESIMPULAN

Berdasarkan analisis yang dilakukan pada model di atas, maka diperoleh hasil sebagai berikut:

1. Sistem (4) mempunyai paling sedikit tiga titik kesetimbangan yaitu
- $$(\bar{T}, \bar{N}, \bar{E}) = \left(0, K_N \left(1 - \frac{\theta_N}{r_N}\right), 0\right), (\bar{T}, \bar{N}, \bar{E}_1) = \left(T^*, 0, \frac{cT^*}{\mu_2 + \theta_E}\right),$$
- dan
- $$(\bar{T}, \bar{N}, \bar{E}_2) = \left(T^*, 0, \frac{g_2 + T^*}{aT^*} \left(r_T T^* \left(1 - \frac{T^*}{K_T}\right) - \theta_T T^* \right) \right).$$
- Pada sistem ini, populasi sel tumor dapat dikendalikan.
2. Sistem (5) mempunyai paling sedikit tiga titik kesetimbangan yaitu
- $$(\bar{T}, \bar{N}, \bar{E}) = (0, K_N, 0), (\bar{T}, \bar{N}, \bar{E}_1) = \left(T^*, 0, \frac{cT^*}{\mu_2}\right),$$
- dan
- $$(\bar{T}, \bar{N}, \bar{E}_2) = \left(T^*, 0, \frac{g_2 + T^*}{aT^*} \left(r_T T^* \left(1 - \frac{T^*}{K_T}\right) \right) \right).$$
- Pada sistem ini, populasi sel tumor semakin bertambah.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Fatanur Baity Tsulutsya & Subchan. (2012). Kendali Optimal Pengobatan Tumor dengan Kombinasi Kemoterapi dan Immunoterapi. *Hasil Seminar Nasional Universitas Negeri Yogyakarta*. Yogyakarta: FMIPA UNY.
- [2] 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). Hlm. 700-707.
- [3] Kirschner, D & Panetta, JC. (1998). *Modeling Immunotherapy of the Tumor-Immune Interaction*. *Journal of Mathematical Biology*. 37(3). Hlm. 235-252.
- [4] Kianti Raisa Darusman. (2002). Kemoterapi pada Anak. *Hasil Penelitian Universitas Trisakti*. Jakarta: Lembaga Penelitian Universitas Trisakti.
- [5] Lesnussa Y.A. (2010). *Aplikasi Kendali Optimum Dalam Penentuan Interval Waktu dan Dosis Optimal Pada Kemoterapi Kanker*. Tesis Jurusan Matematika. Surabaya: FMIPA ITS.