

Model Dinamika Sel Tumor Dengan Terapi Pengobatan Menggunakan Virus *Oncolytic*

Oleh :

Ali Kusnanto, Hikmah Rahmah, Endar H. Nugrahani

Departemen Matematika FMIPA-IPB

Email : alikusnanto@yahoo.com

Abstrak

Selama ini virus diasosiasikan sebagai penyebab utama terjadinya berbagai penyakit. Namun, studi terbaru menunjukkan setidaknya ada beberapa virus yang memiliki kemampuan anti kanker yang dapat digunakan untuk terapi kanker *metastatis*. Salah satunya adalah virus anti kanker *oncolytic*. Virus ini dipelajari karena perlakuan terhadap sel kanker, yang mampu menginfeksi dan memecahkan sel-sel kanker tanpa merusak sel normal. Interaksi antara tumor dengan virus *oncolytic* sangat kompleks dan tidak linear. Penyembuhan sel tumor dengan pemberian virus *oncolytic* dimodelkan secara matematis. Model tersebut menggambarkan suatu interaksi antara dua jenis sel tumor, yaitu sel tumor terjangkit virus *oncolytic* dan sel tumor yang tidak terjangkit virus *oncolytic*. Dalam penelitian ini akan dibahas pengaruh perubahan parameter model terhadap kestabilan model secara keseluruhan. Selanjutnya ditunjukkan bahwa terapi virus *oncolytic* sebagai terapi penyembuhan tumor sangat bergantung pada nilai parameter, karena pemberian parameter yang berbeda maka akan menunjukkan berbagai perilaku sel tumor.

Kata kunci : virus *oncolytic*, model tumor, kestabilan, permodelan matematika.

1 Pendahuluan

Selama ini virus diasosiasikan sebagai penyebab utama terjadinya berbagai penyakit. Namun, studi terbaru menunjukkan setidaknya ada beberapa virus yang memiliki kemampuan anti kanker yang dapat digunakan untuk terapi kanker *metastatis*. Salah satunya virus anti kanker *oncolytic*. Virus ini dipelajari karena perlakuan terhadap sel kanker, yang mampu menginfeksi dan memecahkan sel-sel kanker tanpa merusak sel normal.

Penginfeksian virus terhadap tumor dilakukan dengan menyuntikkan virus ini langsung ke tumor yang ada dalam tubuh pasien. Interaksi di antara tumor dengan virus *oncolytic* sangat kompleks dan tidak linear. Penyembuhan sel tumor dengan pemberian virus *oncolytic* dimodelkan secara matematis pertama kali oleh Wodartz (2001). Model tersebut menggambarkan suatu interaksi antara 2 jenis sel tumor, yaitu sel tumor yang terjangkit virus *oncolytic* dan sel tumor yang tidak terjangkit virus *oncolytic*. Bentuk model Wodartz dapat dituliskan sebagai berikut

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= f_1(X, Y)X - g(X, Y)Y \\ \frac{dY}{dt} &= f_2(X, Y)X + g(X, Y)Y\end{aligned}$$

dengan X merupakan jumlah sel tumor yang tidak terinfeksi virus *oncolytic* dan Y merupakan jumlah sel tumor yang terinfeksi virus *oncolytic*. Selain itu diketahui pula bahwa $f_i(X, Y), i = 1, 2$ adalah fungsi pertumbuhan sel tumor yang tidak terinfeksi oleh virus *oncolytic* per kapita dan $g(X, Y)$ mewakili suatu fungsi yang mendeskripsikan kekuatan dari penginfeksian virus *oncolytic* terhadap sel tumor, yaitu angka dari sel tumor yang baru terjangkit oleh virus *oncolytic* per satuan waktu.

Model dinamika infeksi virus *oncolytic* terhadap sel tumor ini selanjutnya diteliti oleh Novozhilov et al (2006) yang selanjutnya dikembangkan oleh Agarwal & Archana (2011) dengan model sebagai berikut

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= r_1 X \left(1 - \frac{X+Y}{K}\right) - \frac{bXY}{X+Y+a} \\ \frac{dY}{dt} &= r_2 Y \left(1 - \frac{X+Y}{K}\right) + \frac{bXY}{X+Y+a} - \alpha Y\end{aligned}\tag{1}$$

Pada model (1) X merupakan jumlah sel tumor yang tidak terinfeksi virus *oncolytic*, Y merupakan jumlah sel tumor yang terinfeksi virus *oncolytic*, $\frac{dX}{dt}$ adalah laju pertumbuhan jumlah sel tumor yang tidak terinfeksi virus *oncolytic* per satuan waktu dan $\frac{dY}{dt}$ adalah laju pertumbuhan jumlah sel tumor yang terinfeksi virus *oncolytic* per satuan waktu, r_1 adalah proporsi laju pertumbuhan sel tumor yang tidak terinfeksi virus *oncolytic*, r_2 merupakan proporsi laju pertumbuhan sel tumor yang sudah terinfeksi virus *oncolytic*, K adalah daya dukung lingkungan, yaitu kapasitas maksimum populasi antara virus *oncolytic* dengan sel tumor yang dapat tumbuh di lingkungannya, dan α adalah laju kematian sel tumor yang terinfeksi virus *oncolytic*. Keberadaan virus *oncolytic* menyebabkan adanya laju transmisi, yaitu laju penggandaan virus yang menginfeksi populasi Y dan interaksinya terhadap populasi X yaitu sel tumor tidak terinfeksi, ditulis $\frac{bXY}{X+Y+a}$, dengan b merupakan laju penggandaan virus *oncolytic* dan $X + Y + a$ adalah faktor kejemuhan virus dalam menginfeksi sel tumor. Berbeda dengan sistem mangsa pemangsa, di mana pemangsa dapat mengalami kejemuhan tingkat pemangsaan, sel virus ini diasumsikan tidak mengalami kejemuhan sehingga faktor $X + Y + a$ diasumsikan

bernilai satu, sehingga persamaan penginfeksian virus ini dapat dituliskan dalam model yang lebih sederhana, yaitu

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= r_1 X \left(1 - \frac{X+Y}{K}\right) - bXY \\ \frac{dy}{dt} &= r_2 Y \left(1 - \frac{X+Y}{K}\right) + bXY - \alpha Y\end{aligned}\quad (2)$$

Untuk analisis berikutnya, persamaan (2) akan ditransformasi dengan cara penondimensionalan. Penskalaan ulang $\tau = r_1 t$, $x(\tau) = X(t)/K$, $y(\tau) = Y(t)/K$ akan mengubah sistem (2) menjadi sistem berikut

$$\begin{aligned}\frac{dx}{d\tau} &= x(1 - (x + y)) - \beta xy \\ \frac{dy}{d\tau} &= \gamma y(1 - (x + y)) + \beta xy - \delta y\end{aligned}\quad (3)$$

dengan $\beta = bK / r_1$, $\delta = \alpha / r_1$, $\gamma = r_2 / r_1$.

Hasil kajian ini bermanfaat buat pengembangan penggunaan virus penghambat sel tumor. Dengan kajian ini diharapkan pengguna dapat menentukan perbandingan besaran antarparameter, sehingga sel tumor dari tubuh penderita dapat dihilangkan. Analisis model yang digunakan dalam penelitian adalah dengan menentukan kestabilan lokal dari setiap titik tetap yang diperoleh dengan menggunakan nilai eigen. Selanjutnya untuk menjelaskan solusi dari sistem, digunakan simulasi menggunakan bantuan *software* simbolik.

2 Hasil dan Pembahasan

Dengan menyelesaikan persamaan (3) diperoleh titik tetap sebagai berikut : $T_1(0,0)$, $T_2(1,0)$, $T_3\left(0,1 - \frac{\delta}{\gamma}\right)$, $T_4\left(\frac{\beta(\gamma-\delta)-\delta}{\beta(\gamma-\beta-1)}, \frac{\delta-\beta}{\beta(\gamma-\beta-1)}\right)$. Tidak semua titik tetap berada pada kuadran pertama, sehingga titik tetap pada kuadran pertama berkisar antara 2-4 titik tetap.

Matriks Jacobi yang bersesuaian dengan pelinearan sistem (3) adalah

$$A = \begin{bmatrix} 1 - 2x - y - \beta y & -x - \beta x \\ -\gamma y + \beta y & \gamma(1 - x - 2y) - \delta + \beta x \end{bmatrix}. \quad (4)$$

Titik tetap T_1 menyatakan bahwa sel tumor x dan sel tumor terinfeksi virus y akan punah dari tubuh penderita tumor, sedangkan titik tetap T_2 menyatakan bahwa sel tumor berada pada ambang batas maksimal (angka 1) yang merupakan batas kapasitas sel, sedangkan sel yang terinfeksi akan punah. Dalam kondisi seperti ini berarti pengobatan dengan virus ini mengalami kegagalan total. Titik tetap T_3 menyatakan bahwa sel tumor punah tetapi sel terinfeksi masih tetap ada dalam tubuh. Keberadaan masing-masing titik tetap tersebut

dipengaruhi oleh nilai-nilai parameter model. Eksistensi titik tetap dalam kuadran pertama bidang koordinat dijelaskan dalam lema berikut.

Lema 1. Titik tetap T_1, T_2 selalu ada dalam sistem (3). Jika $\delta < \gamma$ maka titik tetap T_3 akan berada dalam kuadran pertama.

Bukti : Karena koordinat $T_1, T_2 \geq 0$ maka keberadaannya selalu di kuadran pertama. Jika $\delta < \gamma$ maka $1 - \frac{\delta}{\gamma} > 0$ sehingga $T_3 \left(0, 1 - \frac{\delta}{\gamma}\right)$ berada di kuadran pertama. **Kestabilan Lokal Titik Tetap**

Untuk menentukan dinamika model dalam sistem (3), akan ditentukan terlebih dahulu sifat kestabilan lokal dari setiap titik tetap. Perilaku kestabilan sistem ini dipengaruhi oleh nilai eigen dari matriks Jacobi untuk setiap titik tetap yang diberikan. Teknik analisis yang akan dilakukan ini dapat dilihat dalam Strogatz (1994) dan Tu (1994).

Lema 2. Titik tetap $T_1(0,0)$ adalah titik tetap tak stabil jika $\gamma > \delta$ dan sadel jika $\gamma < \delta$.

Bukti : Matriks Jacobi $A(T_1) = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & \gamma - \delta \end{bmatrix}$. Nilai eigen matriks tersebut adalah $\lambda_1 = 1$ dan $\lambda_2 = \gamma - \delta$. Jika $\gamma > \delta$ maka $\lambda_1 > 0, \lambda_2 > 0$ sehingga titik tetap tak stabil. Jika $\gamma < \delta$ maka $\lambda_1 > 0, \lambda_2 < 0$ sehingga titik tetap bersifat sadel.

Lema 3. Titik tetap $T_2(1,0)$ adalah titik tetap stabil jika $\beta < \delta$ dan sadel jika $\beta > \delta$.

Bukti : Matriks Jacobi $A(T_2) = \begin{bmatrix} -1 & -1 - \beta \\ 0 & -\delta + \beta \end{bmatrix}$. Nilai eigen matriks tersebut adalah $\lambda_1 = -1$ dan $\lambda_2 = -\delta + \beta$. Jika $\beta < \delta$ maka $\lambda_1 < 0, \lambda_2 < 0$ sehingga titik tetap stabil. Jika $\beta > \delta$ maka $\lambda_1 < 0, \lambda_2 > 0$ sehingga titik tetap bersifat sadel.

Lema 4. Titik tetap $T_3 \left(0, 1 - \frac{\delta}{\gamma}\right)$ adalah titik tetap tak stabil jika $\delta > \gamma$ dan stabil jika $\delta < \gamma$.

Bukti : Matriks Jacobi $A(T_3) = \begin{bmatrix} \frac{\delta}{\gamma} - \beta \left(1 - \frac{\delta}{\gamma}\right) & 0 \\ -\gamma \left(1 - \frac{\delta}{\gamma}\right) + \beta \left(1 - \frac{\delta}{\gamma}\right) & -\gamma \left(1 - \frac{\delta}{\gamma}\right) \end{bmatrix}$. Nilai eigen matriks tersebut adalah $\lambda_1 = -\gamma + \delta$ dan $\lambda_2 = \frac{\delta}{\gamma} - \beta \left(1 - \frac{\delta}{\gamma}\right)$. Jika $\delta > \gamma$ maka $\lambda_1 > 0, \lambda_2 > 0$ sehingga titik tetap tidak stabil. Jika $\delta < \gamma$ dan $\beta\gamma > 1$ maka $\lambda_1 < 0, \lambda_2 < 0$ sehingga titik tetap bersifat stabil.

Karena tingkat kerumitan analisis parameter untuk titik tetap ke-4, maka dalam penelitian ini, kestabilan titik tetap ini akan ditentukan melalui simulasi dengan komputer.

Dari hasil pembahasan di atas, dapat disimpulkan bahwa dengan mengubah beberapa nilai parameter maka akan diperoleh kestabilan titik tetap yang berbeda-beda. Selanjutnya hasil yang diperoleh dapat dilihat pada Tabel 1 berikut.

Tabel 1 Tabel kondisi kestabilan titik tetap

Kondisi	T_1	T_2	T_3
$\beta < \delta < \gamma$	Tak stabil	stabil	Stabil
$\gamma < \delta < \beta$	sadel	sadel	X
$\delta < \gamma, \delta < \beta$	Tak stabil	sadel	Stabil
$\gamma < \delta, \beta < \delta$	sadel	stabil	X

Teorema Misalkan diberikan pengobatan tumor menggunakan virus *oncolytic* yang memenuhi sistem persamaan (3). Pengobatan akan berhasil jika memenuhi $\beta > \delta$. Selanjutnya jika diberikan tambahan syarat $\delta < \gamma$ maka kestabilan sistem akan menuju ke titik tetap T_3 dan berakibat pengobatan sangat berhasil.

Bukti : Berdasarkan Lema 3, jika $\beta > \delta$ maka titik tetap T_2 akan bersifat sadel sehingga untuk $t \rightarrow \infty$ maka solusi akan menuju ke titik tetap yang lain. Karena kestabilan titik tetap T_2 akan mengakibatkan berkembangnya sel tumor ke nilai maksimal dan sel yang terkena virus menjadi punah, maka kondisi di atas (T_2 sadel) akan mengakibatkan keberhasilan pengobatan. Selanjutnya berdasarkan Lema 4, kondisi $\delta < \gamma$ akan mengakibatkan titik tetap T_3 bersifat stabil. Kondisi ini mengakibatkan sel tumor akan punah dan menyisakan sel tumor yang sudah terinfeksi virus *oncolytic*, sehingga pengobatan sangat berhasil karena semua sel tumor berhasil dihilangkan dari tubuh.

3 Simulasi Numerik

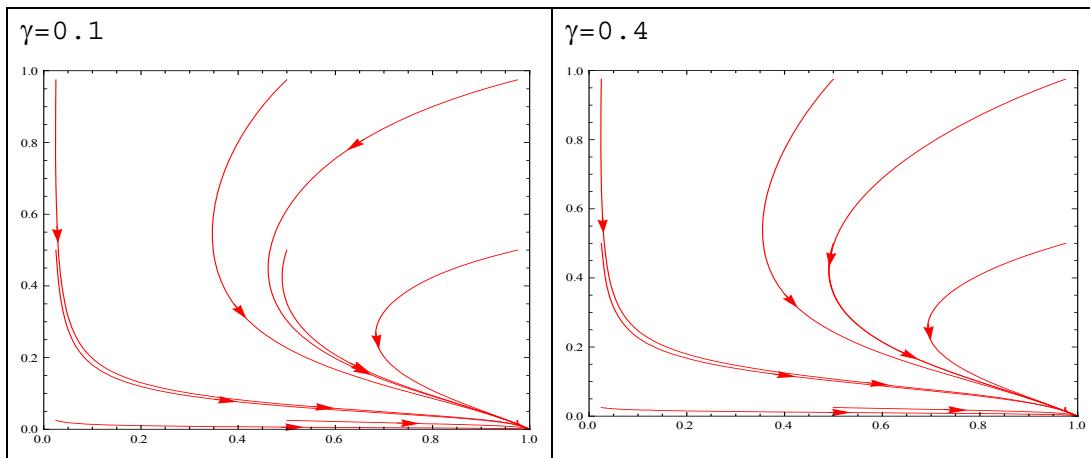
Dalam model ini, nilai parameter yang mudah dikontrol dari luar adalah nilai γ yang menyatakan perbandingan laju pertumbuhan sel yang terinfeksi virus dengan laju pertumbuhan sel tumor yang tidak terinfeksi virus. Jika nilai γ kecil, berarti laju

bertambahnya sel tumor lebih besar dari laju bertambahnya sel yang terinfeksi virus. Dalam simulasi ini akan dipilih nilai-nilai parameter seperti yang disajikan dalam Tabel 2 berikut.

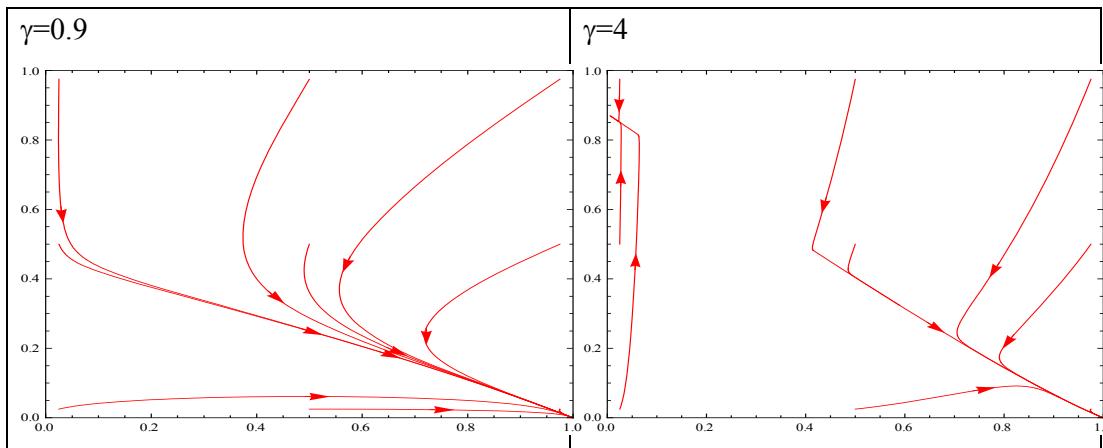
Tabel 2. Nilai parameter yang dipilih

Parameter	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8
β	0.2	0.2	0.2	0.2	0.5	0.5	0.5	0.5
δ	0.5	0.5	0.5	0.5	0.2	0.2	0.2	0.2
γ	0.1	0.4	0.9	4	0.1	0.4	0.9	4

Simulasi pertama dilakukan dengan $\beta=0.2$ yang nilainya lebih kecil dari $\delta=0.5$. Ini berarti tingkat interaksi virus lebih rendah dibandingkan tingkat kematiannya. Selanjutnya dipilih nilai γ yang berbeda-beda.

Gambar 1 Bidang fase untuk nilai $\beta=0.2$, $\delta=0.5$, $\gamma=0.1$ dan 0.4

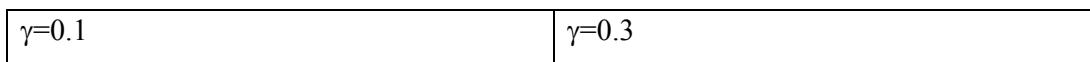
Dari Gambar 1 di atas terlihat bahwa pada saat kondisi γ sangat kecil, penyembuhan dengan virus *oncolytic* tidak menampakkan hasil, bahkan cenderung gagal. Dalam Gambar 2 berikut ditunjukkan bahwa pemilihan nilai γ yang lebih besar dari nilai δ , akan menambah keberadaan titik tetap ke-3 yang stabil, walaupun titik tetap ke-2 masih stabil, sehingga dalam kondisi seperti ini, seorang dokter harus hati-hati dalam memberikan dosis penyuntikan virus. Semakin banyak sel tumor yang ada dalam tubuh, banyaknya virus juga harus diperbanyak.

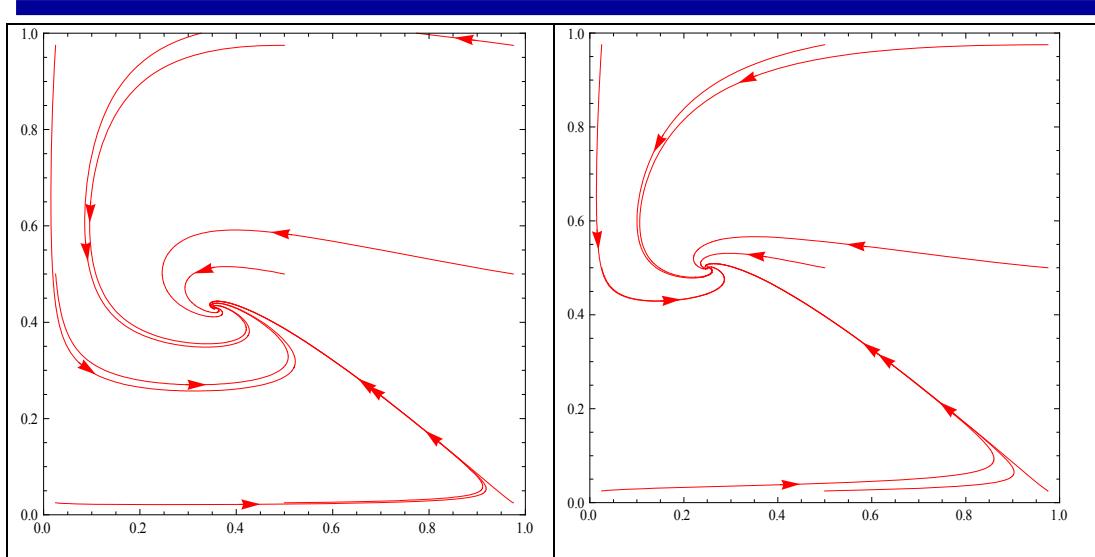
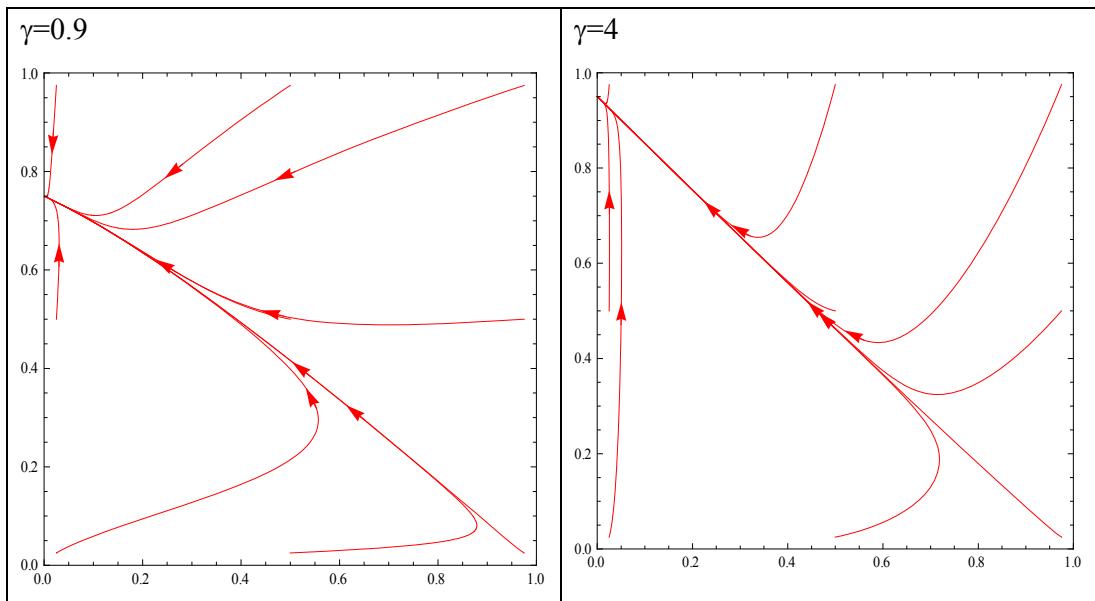


Gambar 2 Bidang fase untuk nilai $\beta=0.2$, $\delta=0.5$, $\gamma=0.9$ dan 4

Simulasi kedua dilakukan dengan $\beta=0.5$ yang nilainya lebih besar dari $\delta=0.2$. Hal ini berarti tingkat interaksi virus lebih tinggi dibandingkan tingkat kematiannya. Selanjutnya dipilih nilai γ yang berbeda-beda.

Dari Gambar 3 terlihat bahwa pada saat kondisi γ sangat kecil, muncul titik tetap ke-4 yang stabil. Selanjutnya dengan bertambahnya nilai γ , maka titik tetap ke 4 akan menghilang dan bergabung menjadi titik tetap ke 3 yang stabil juga (lihat Gambar 4). Oleh karena itu, penyembuhan dengan virus *oncolytic* untuk kasus ini selalu menampakkan hasil, bahkan jika nilai γ diperbesar akan mengakibatkan sel tumor punah karena kestabilannya menuju titik tetap ke-3.



Gambar 3. Bidang fase untuk nilai $\beta=0.5$, $\delta=0.2$, $\gamma=0.1$ dan 0.3 Gambar 4. Bidang fase untuk nilai $\beta=0.5$, $\delta=0.2$, $\gamma=0.9$ dan 4

4 Kesimpulan dan Saran

Model yang dibahas ini menggambarkan perilaku dinamik sel tumor dan sel tumor lain yang terinfeksi oleh virus *oncolytic*, yang sengaja dimasukkan dalam tubuh penderita

tumor untuk menghambat laju pertumbuhan sel tumor tersebut. Laju pertumbuhan set tumor dan sel tumor yang terinfeksi virus dipengaruhi oleh 3 parameter. Parameter ke-1 merupakan laju penambahan/pengurangan sel karena adanya interaksi dari dua kelompok sel tersebut. Parameter ke-2 merupakan laju kematian sel yang terinfeksi virus. Parameter ke-3 merupakan perbandingan antara laju pertumbuhan intrinsik sel yang terinfeksi virus dengan laju pertumbuhan intrinsik sel tumor.

Jika nilai parameter ke-1 lebih kecil dari parameter ke-2 maka pengobatan dengan virus ini tidak terlalu berhasil. Keberhasilan hanya dapat dilakukan dengan memilih parameter ke-3 yang jauh lebih besar dari 2 parameter lainnya, sehingga jika virus *oncolytic* yang digunakan dalam pengobatan memiliki pengaruh yang tidak terlalu besar terhadap perubahan sel tumor, maka dibutuhkan pemberian sel virus yang cukup banyak untuk menghalau laju pertumbuhan sel tumor.

Jika nilai parameter ke-1 lebih besar dari parameter ke-2, maka pengobatan berhasil. Dengan nilai parameter ke-3 yang masih kecil, keberhasilan pengobatan sudah kelihatan berhasil, yaitu dengan melihat kestabilan sistem yang mengarah ke arah punahnya sel tumor. Dengan menaikkan nilai parameter ini, tingkat keberhasilan pengobatan cukup menjanjikan.

Model ini masih perlu banyak dikembangkan, salah satunya dengan memberi berbagai macam asumsi, termasuk menambahkan ke dalam model pengaruh tingkat kekuatan tubuh penderita terhadap infeksi virus ke dalam tubuhnya.

Pustaka

- [1] Agarwal, M. and Archana, S.B. 2011. Mathematical modelling and analysis of tumor therapy with *oncolytic* virus. *Applied Mathematics*, 2,131-140.
- [2] Novozhilov AS, F.S. Berezovskaya, E.V. Koonin, and G.P. Karev. 2006. Mathematical modeling of tumor therapy with *oncolytic* viruses. *Journal of Biology Direct.* 5: 1-18.
- [3] Strogatz SH. 1994. *Nonlinear Dynamics and Chaos With Application to Physics, Biology, Chemistry, and Engineering*. Addison-Wesley Publishing Company, Reading, Massachusetts.
- [4] Tu NPV. 1994. *Dynamical System, An Introduction with Application in Economics and Biology*. Springer-Verlag. Heidelberg, Germany.
- [5] Wodarz D. 2001. Viruses as antitumor weapons: defining conditions for tumor Remission. *Cancer Res*, 61(8):3501-3507.