MODEL LOGISTIK DENGAN DIFUSI PADA PERTUMBUHAN SEL TUMOR *EHRLICH ASCITIES*

Hendi Nirwansah[1] dan Widowati[2]
[1,2] Jurusan Matematika FMIPA Universitas Diponegoro
Jl. Prof . H. Soedarto, SH Tembalang Semarang 50275

Abstract. This paper presents an approach of the Ehrlich ascities tumor growth modelling based on the logistic equation with diffusion. This model is constructed by using the concept of the reaction-diffusion equation. Besides that by using the principle of the travelling wave, a model equation with diffusion at tumor cell growth can be formed into the two non linear differential equation system. Then the equilibrium points of the non linear system will be obtained so that the stability of the model can be analized.

Keywords: logistic model with diffusion, reaction-diffusion equation, Ehrlich ascities tumor.

1. PENDAHULUAN

Permasalahan-permasalahan dalam kehidupan nyata dapat dibawa ke dalam model matematika dengan menggunakan asumsi-asumsi tertentu. Kemudian dari model yang didapat akan dicari suatu bentuk solusinya kemudian dianalisis secara kualitatif. Terdapat beberapa permasalahan dalam kehidupan nyata yang dapat dimodelkan dan dianalisis dengan menggunakan matematika. Salah satunya permasalahan dalam bidang biologi dan kedokteran yaitu model pertumbuhan populasi sel tumor yang dipandang sebagai populasi dalam satu jenis. Adapun jenis sel tumor yang dalam dibahas dalam paper ini adalah sel tumor *ehrlich ascities* yang menyerang salah satu jaringan pada hewan tikus [3].

Pada umumnya model pertumbuhan yang sering dibahas dalam bidang biologi yaitu mengenai model pertumbuhan populasi satu jenis yang dipengaruhi faktor internal dan eksternal tanpa adanya difusi. Dalam hal ini diasumsikan bahwa model pertumbuhan yang dipengaruhi oleh faktor internal maupun eksternal adalah model pertumbuhan logistik. Pada model pertumbuhan logistik ini, kedua faktor diatas mempengaruhi laju perubahan densitas suatu populasi. Sehingga dalam kasus ini diasumsikan juga bahwa kedua faktor diatas mempengaruhi perubahan densitas sel tumor *ehrlich ascities*, ditinjau dari faktor internal, setiap sel tumor tersebut dapat melakukan reproduksi selama hidupnya. Sedangkan dari faktor eksternal yaitu karena adanya daya tahan tubuh dari hewan tikus tersebut dan reaksi obat yang diberikan untuk mencegah per-tumbuhan sel tumor *ehrlich ascities* yang signifikan.

Oleh karena itu, dalam paper ini penulis membahas tentang model pertumbuhan logistik pada pertumbuhan sel tumor *ehrlich ascities* dengan adanya suatu difusi. Model pertumbuhan logistik dengan difusi pada pertumbuhan sel tumor ini dibangun menggunakan konsep dari persamaan reaksi-difusi [2]. Sehingga pada pembahasan paper ini akan dijelaskan juga bahwa model logistik-difusi ini dikonstruksi dari suatu persamaan reaksi-difusi [7]. Selain itu dari sini juga akan di-tentukan seberapa besar pengaruh difusi terhadap kestabilan titik kesetimbangan [4,5,6] model logistik dengan difusi pada pertumbuhan sel tumor *ehrlich ascities* tersebut.

2. MODEL LOGISTIK DENGAN DIFUSI PADA PERTUMBUHAN SEL TUMOR *EHRLICH ASCITIES*

Penyebaran sel tumor *ehrlich ascities* (EAT) yang bergerak dalam suatu jaringan di tubuh tikus diasumsikan menyerupai pergerakan molekul. Hal ini yang menyebabkan model difusi tepat untuk menggambarkan penyebaran sel tumor tersebut.

Karena sel tumor tersebut mempunyai ukuran sangat kecil dan diasumsikan hidup berkoloni, maka sel tumor *ehrlich ascities* tersebut tampak seperti potongan suatu bidang diatas penampang jaringan di tubuh tikus. Diasumsikan bahwa densitas sel tumor tidak bergantung dalam arah y sehingga densitas sel tumor dalam hal ini merupakan fungsi dari x saja. Kemudian diasumsikan juga arah penyebaran sel tumor hanya searah sumbu x. Sehingga dalam kasus ini akan dibahas model pertumbuhan sel tumor *ehrlich ascities* secara difusi dalam satu dimensi.

Misalkan $N(x,t)$ adalah densitas sel tumor *ehrlich ascities* pada posisi x dan waktu t, dan $q(x,t)$ adalah laju penyebaran sel tumor tersebut pada posisi x dan waktu t. Dalam hal ini nilai $q(x,t) \geq 0$ yang mempunyai arti bahwa laju penyebaran sel tumor dari arah kiri ke kanan sepanjang sumbu x.

Pada hukum konservasi massa dinyatakan bahwa jumlah massa dalam suatu interval tertentu adalah tetap. Sehingga sesuai dari hukum konservasi ini dapat dinyatakan bahwa densitas sel tumor *ehrlich ascities* yang bergerak pada suatu interval tertentu dengan panjang misalkan Δx dalam suatu jaringan yang tidak dipengaruhi oleh faktor dari luar, dapat dipandang hanya densitas sel tumor *ehrlich ascities* yang bergerak melintasi interval tersebut. Sehingga densitas sel tumor tersebut melakukan proses difusi dalam jaringan yang panjangnya Δx.

Apabila $\int_{x}^{x+\Delta x} N(s,t)\, ds$ menyatakan total densitas populasi sel tumor *ehrlich ascities* pada suatu interval tertentu dengan panjang Δx. Dari hukum konservasi massa diperoleh

$$\frac{d}{dt}\int_{x}^{x+\Delta x} N(s,t),$$

$$ds = q(x,t) - q(x+\Delta x,t). \qquad (2.1)$$

Menurut penjelasan diatas jika $q(x,t)$ dan $q(x+\Delta x,t)$ bernilai positif, maka $q(x,t)-q(x+\Delta x,t)$ menunjukkan bahwa pada saat waktu t, sel tumor *ehrlich ascities* menyebar dari kiri (dengan masuk ke dalam penampang jaringan pada interval dengan panjang Δx) ke kanan (keluar dari penampang jaringan pada interval dengan panjang Δx). Sedangkan jika $q(x,t)$ bernilai positif dan $q(x+\Delta x,t)$ bernilai negatif, maka densitas populasi sel tumor *ehrlich ascities* yang terdapat dalam penampang jaringan tubuh dengan panjang interval Δx akan bertambah.

Kemudian jika sel tumor *ehrlich ascities* melakukan reproduksi selama penyebarannya yang mempengaruhi jumlah total densitas sel tumor, maka dapat terjadi perubahan dalam densitas populasi sel tumor tersebut. Misalkan $v(x,t)$ adalah laju perubahan densitas populasi akibat adanya reproduksi yang terjadi dalam sel tumor *ehrlich ascities* tersebut.

Sehingga dengan menggunakan hukum konservasi massa diatas dan juga jika terdapat faktor yang mempengaruhi densitas populasi sel tumor, maka akan diperoleh persamaan

$$\frac{\partial N(x,t)}{\partial t} = D\frac{\partial^2 N(x,t)}{\partial x^2} + v(x,t), \qquad (2.2)$$

dengan

$N(x,t)$: densitas sel tumor *ehrlich ascities* pada posisi x dan waktu t

$v(x,t)$: laju perubahan densitas sel tumor *ehrlich ascities* pada posisi x dan waktu t

D : koefisien difusi

Sekarang diasumsikan bahwa laju perubahan densitas sel tumor *ehrlich ascities* dipengaruhi oleh dua faktor yaitu faktor internal dan eksternal. Dari faktor internal sel tumor tersebut melakukan reproduksi sepanjang penyebarannya dalam jaringan di tubuh hewan tikus. Sedangkan dari faktor eksternal yaitu terdapat daya tahan tubuh yang bekerja dalam jaringan di tubuh tikus tersebut dan reaksi obat yang diberikan untuk mencegah pertumbuhan sel tumor yang signifikan. Dengan ini diasumsikan K merupakan kapasitas batas *(carrying capacity)* yaitu densitas populasi sel tumor maksimum yang dapat ditampung dalam suatu jaringan tersebut.

Dalam hal ini didapat laju perubahan densitas

$$v(x,t) = r\ N(x,t)\left(1 - \frac{N(x,t)}{K}\right). \qquad (2.3)$$

Jika $N(x,t) \to K$ maka $v(x,t) \to 0$.

Dengan laju perubahan densitas seperti pada persamaan (2.3), maka diperoleh model difusi dari pertumbuhan populasi sel tumor *ehrlich ascities* yang dipengaruhi oleh faktor internal dan eksternal sebagai berikut.

$$\frac{\partial N(x,t)}{\partial t} = D\frac{\partial^2 N(x,t)}{\partial x^2} + rN(x,t)\left(1 - \frac{N(x,t)}{K}\right), \qquad (2.4.a)$$

atau

$$\frac{\partial N(x,t)}{\partial t} = rN(x,t)\left(1 - \frac{N(x,t)}{K}\right) + D\frac{\partial^2 N(x,t)}{\partial x^2}, \qquad (2.4.b)$$

dengan:

$N(x,t)$: Densitas sel tumor ehrlich ascities pada posisi x dan waktu t

r : Laju reproduksi sel tumor ehrlich ascities

K : Kapasitas batas *(carrying capacity)*

D : Koefisien difusi

$D \geq 0$, $r \geq 0$, $x \in R$

Persamaan (2.4.a) dan (2.4.b) disebut juga sebagai model pertumbuhan logistik dengan difusi karena persamaan ini merupakan kombinasi antara persamaan logistik dengan persamaan difusi. Selanjutnya akan diamati suatu densitas sel tumor *ehrlich ascities* pada suatu daerah penampang dalam suatu jaringan di tubuh hewan tikus. Suatu densitas sel tumor tersebut diberikan kondisi awal kemudian diamati dalam suatu bidang penampang pada suatu jaringan yang panjangnya L dan didefinisikan dengan $K = \{(x \in R)/0 \leq x \leq L\}$. Kemudian dalam kasus ini akan diasumsikan juga bahwa:

1. Dalam suatu daerah penampang jaringan di tubuh hewan tikus tersebut, tumbuh sel tumor *ehrlich ascities* yang aktif bereproduksi.
2. Adanya daya tahan tubuh tikus yang bekerja dalam jaringan yang terserang tumor dan reaksi obat untuk mencegah pertumbuhan sel tumor *ehrlich ascities* yang signifikan.
3. Jumlah sel tumor *ehrlich ascities* yang mati akibat adanya daya tahan tubuh dan reaksi obat dalam jaringan yang terserang dapat digantikan dengan reproduksi dari sel tumor tersebut.
4. Sel tumor tersebut tidak dapat migrasi dari dan ke K.

Sehingga berdasarkan asumsi yang digunakan diatas akan diperoleh syarat batas

$$\frac{\partial N(0,t)}{\partial x} = \frac{\partial N(L,t)}{\partial x} = 0, \qquad (2.5)$$

$$N(x,0) = N_0(x), \qquad (2.6)$$

dengan

$N_0(x)$: Densitas sel tumor mula-mula dalam daerah penampang jaringan K.

Kemudian diasumsikan juga bahwa pergantian dari sel tumor *ehrlich ascities* yang mati akibat daya tahan tubuh dan reaksi obat yang bekerja dalam jaringan K dengan hasil reproduksi sel tumor tersebut yang tersisa terjadi dalam waktu yang lama, sehingga densitas populasi hanya bergantung pada posisi, dan tidak bergantung pada waktu. Kondisi ini dinamakan kondisi keadaan tunak *(steady state)*. Pada kondisi ini N tidak bergantung pada waktu, sehingga $\frac{\partial N}{\partial t}$ sama dengan nol. Dengan demikian persamaan (2.4.b) menjadi:

$$rN(x)\left(1-\frac{N(x)}{K}\right)+D\frac{d^2N(x)}{dx^2}=0, \quad (2.7.a)$$

atau

$$\frac{d^2N(x)}{dx^2}+\frac{r}{D}N(x)\left(1-\frac{N(x)}{K}\right)=0, \quad (2.7.b)$$

Persamaan (2.7.b) ini merupakan persamaan differensial orde dua yang berbentuk

$$\frac{d^2N}{dx^2}+f(N(x))=0, \qquad (2.8)$$

dengan $f(N(x))=\frac{r}{D}N(x)\left(1-\frac{N(x)}{K}\right)$.

Kemudian untuk selanjutnya $N(x)$ ditulis dalam N, sehingga dari persamaan (2.8) dapat dibentuk

$$N''+f(N)=0. \qquad (2.9)$$

Dengan konsep konservasi energi [1], persamaan (2.9) diintegralkan terhadap N, Sehingga diperoleh

$$\frac{(N')^2}{2}+U(N)=C, \qquad (2.10)$$

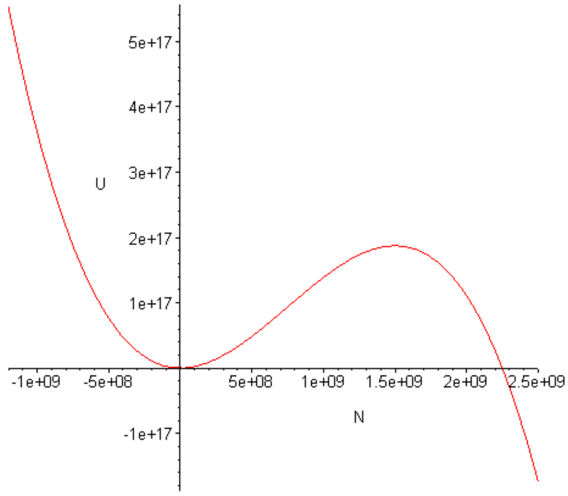
dimana C adalah konstanta. Persamaan (2.10) tersebut merupakan persamaan energi total E dengan $\frac{1}{2}(N')^2$ disebut sebagai energi kinetik dan $U(N)$ sebagai fungsi energi potensial sehingga C adalah energi total E yang bernilai konstanta juga, sehingga dalam hal ini

$$U(N)=\int_0^N f(s)\,ds\ . \qquad (2.11)$$

Sehingga diperoleh

$$U(N)=\frac{r}{D}\int_0^N s\left(1-\frac{s}{K}\right)ds=\frac{r}{D}\left(\frac{N^2}{2}-\frac{N^3}{3K}\right). \qquad (2.12)$$

Kemudian apabila diambil r=0.5, D=1, dan K=1500000000, akan diperoleh grafik fungsi potensial $U(N)$ sebagai berikut



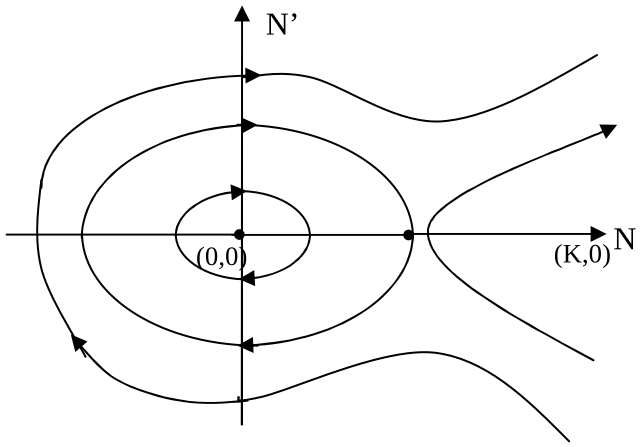
Gambar 3.1. Grafik fungsi energi potensial U(N): r=0.5, D=1, K=1500000000

Dengan mengambil $U_1=N$ dan $U_2=N'$, maka persamaan (2.7.b) dapat ditulis sebagai sistem dua persamaan differensial orde satu yang berbentuk

$$\begin{aligned} U_1' &= U_2 \\ U_2' &= -\frac{r}{D}U_1\left(1-\frac{U_1}{K}\right) \end{aligned} \qquad (2.13)$$

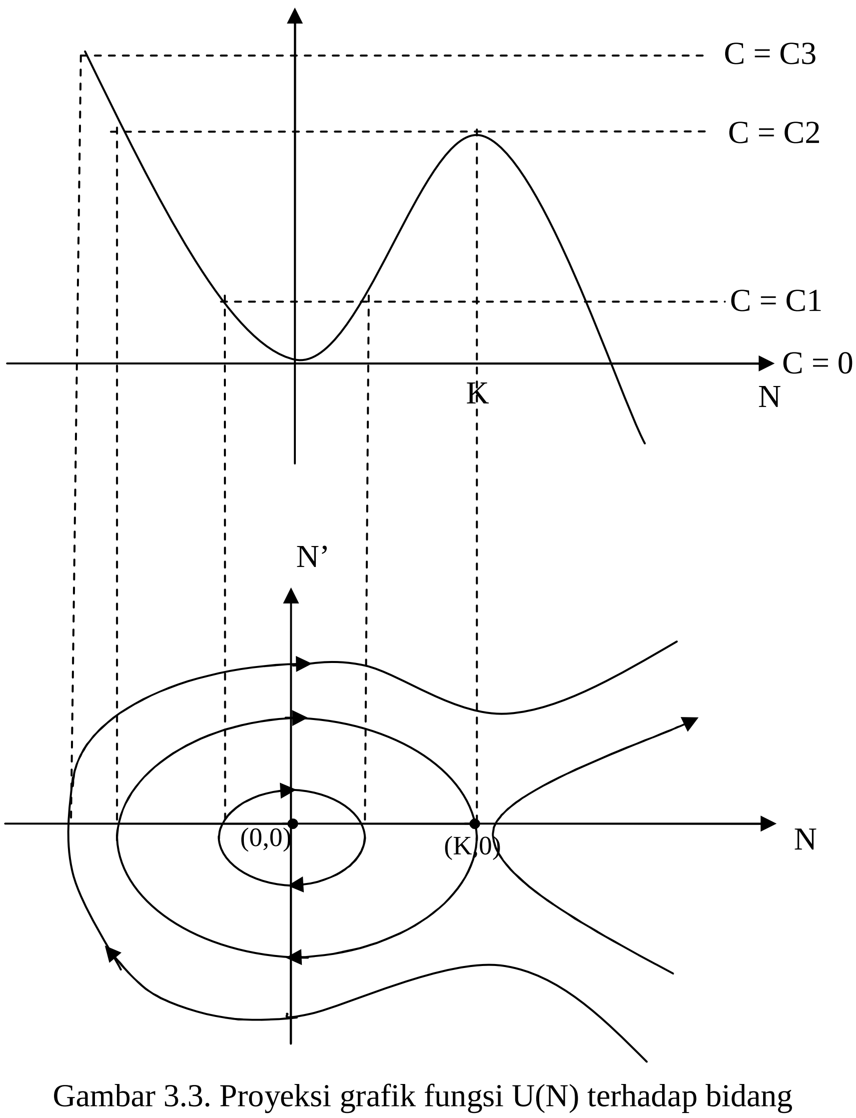
Sistem dua persamaan differensial (13) mempunyai titik–titik kesetimbangan $U=(0,0)$ dan $U=(K,0)$. Dengan menggunakan prinsip linearisasi dan teorema jenis kestabilan, maka diperoleh bahwa titik kesetimbangan (0,0) merupakan titik pusat *(center)* dan stabil, sedangkan titik kesetimbangan $(K,0)$ merupakan titik pelana *(saddle point)* dan tidak stabil.

Selanjutnya jenis kestabilan yang diperoleh dari titik kesetimbangan sistem persamaan differensial non linear (13) dapat digambarkan dalam bidang fase berikut



Gambar 3.2. Bidang fase kestabilan dari
titik kesetimbangan

Untuk selanjutnya kestabilan popu-lasi akan dianalisa secara kualitatif yaitu dengan memproyeksikan Gambar (3.1) terhadap Gambar (3.2)



Gambar 3.3. Proyeksi grafik fungsi U(N) terhadap bidang
fase kestabilan titik kesetimbangan

Karena diasumsikan panjang penampang jaringan yang akan terserang tumor *ehrlich ascities* adalah L dan tumor tersebut tidak dapat migrasi dari dan ke K, sehingga

$$N'(0) = N'(L) = 0 . \qquad (2.14)$$

Dari bidang fase pada Gambar 3.8 terlihat bahwa orbit dimulai dan diakhiri pada sumbu horizontal N. Jika orbit dimulai diluar trayektori, maka orbit tidak diakhiri pada sumbu horizontal N. Jika orbit di mulai pada trayektori, maka orbit akan menuju titik pelana *(saddle point)* $(K,0)$, tetapi titik pelana tersebut akan dicapai untuk t menuju tak hingga, sehingga menjadi infinite. Jadi untuk orbit yang dimulai diluar dan pada trayektori tidak memenuhi syarat batas (2.14), sehingga orbit yang dipilih harus yang berada didalam trayektori.

Pada Gambar 3.8, untuk $C = 0$ diperoleh nilai $N' = 0$, sehingga $U(N) = 0$. Posisi ini menunjukkan energi potensial $U(N)$ minimum.

Untuk $C = C_1 < \dfrac{rK^2}{6D}$, diperoleh $N' = 0$ jika $U(N) = C_1 < C_2 = \dfrac{rK^2}{6D}$. Untuk $U(N)$ yang semakin menurun $(U(N) \le C_1)$ menuju batas minimum, maka akan didapatkan N' semakin naik menuju batas maksimum. Dan sebaliknya, jika $U(N)$ semakin naik menuju C_1, maka N' semakin turun menuju batas minimum.

Untuk $C = C_2 = \dfrac{rK^2}{6D}$, jika $U(N) = C_2 = \dfrac{rK^2}{6D}$ maka $N' = 0$. Sehingga didapatkan $U(N)$ berada pada posisi maksimum. Sedangkan untuk $C = C_3 > \dfrac{rK^2}{6D}$ maka $U(N)$ berada di luar persyaratan batas densitas populasi.

Dari persamaan (2.14) yaitu

$$N'(x) = \pm\sqrt{2(C - U(N)} \ . \qquad (2.15)$$

Kemudian dihubungkan pada persamaan (2.14) yaitu

$$N'(0) = N'(L) = 0 = \pm\sqrt{2(C - U(N)} \qquad (2.16)$$

Sehingga diperoleh

$$U(N) = C = E . \qquad (2.17)$$

Dari persamaan (2.17) dapat dikatakan bahwa jika populasi sel tumor *ehrlich ascities* dalam keadaan tunak *(steady state)* dan memenuhi syarat batas (2.14) maka fungsi energi potensial sama dengan energi total mekanik E, sehingga dalam situasi ini energi potensial $U(N)$ mencapai maksimum dan sebaliknya energi kinetik $\dfrac{(N')^2}{2}$ bernilai nol.

Selanjutnya akan dianalisa secara kualitatif mengenai pengaruh difusi terhadap kestabilan titik kesetimbangan model logistik dengan difusi pada pertumbuhan sel tumor *ehrlich ascities*. Dari model persamaan (2.4.b) apabila tidak ada difusi $(D = 0)$, maka model pertumbuhan sel tumor *ehrlich ascities* menjadi

$$\frac{\partial N(x,t)}{\partial t} = v(x,t) , \qquad (2.18)$$

dengan $v(x,t) = r\ N(x,t)\left(1 - \dfrac{N(x,t)}{K}\right).$

Jika dimisalkan $\overline{N}$ merupakan titik kesetimbangan untuk persamaan (2.18), maka $\overline{N}$ juga merupakan titik kesetimbangan untuk persamaan (2.4.b).

Selanjutnya didefinisikan

$$N(x,t) = \overline{N} + u(x,t) \qquad (2.19)$$

dengan u bernilai sangat kecil, maka dari persamaan (2.4.b) diperoleh

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + u\frac{\partial v}{\partial \overline{N}} , \qquad (2.20)$$

sehingga syarat batas persamaan (2.5) menjadi

$$\frac{\partial u}{\partial x} = 0 \quad \text{di } x = 0 \text{ dan } x = L \ . \qquad (2.21)$$

Untuk persamaan (2.20) mempunyai solusi berbentuk

$$u(x,t) = e^{\lambda t} \sum_{m=1}^{\infty} A_m \ Cos \frac{m\pi x}{L}, \qquad (2.22)$$

yang memenuhi kondisi syarat batas persamaan (2.21). Selanjutnya jika disubstitusikan persamaan (2.22) ke dalam persamaan (20), diperoleh

$$\lambda - \frac{\partial v}{\partial \overline{\overline{N}}} + D\left(\frac{m^2\pi^2}{L^2}\right) = 0, \qquad (2.23)$$

atau $\lambda = \frac{\partial v}{\partial \overline{\overline{N}}} - D\tau^2$, (2.24)

dengan

$$\tau^2 = \frac{m^2\pi^2}{L^2} \quad \text{dan} \quad \frac{\partial v}{\partial \overline{\overline{N}}} = \frac{\partial v}{\partial N}\bigg|_{N=\overline{N}} \qquad (2.25)$$

Dari persamaan (2.24) didapat jika tidak ada difusi $(D = 0)$ dan titik kesetimbangannya stabil, maka diperoleh $\frac{\partial v}{\partial \overline{\overline{N}}}$ dan λ negatif.

Kemudian jika ada difusi dalam daerah K dan tidak ada migrasi dari dan ke K, maka titik kesetimbangan tetap stabil. Jadi jika tidak ada migrasi dari dan ke K, maka difusi tidak mempengaruhi kestabilan dari titik kesetimbangan model logistik – difusi pada pertumbuhan sel tumor *ehrlich ascities*.

3. KESIMPULAN

Dari hasil pembahasan dapat disimpulkan sebagai berikut

1. Model logistik dengan difusi pada pertumbuhan sel tumor *ehrlich ascities* dikonstruksi menggunakan konsep persamaan reaksi difusi.
2. Model persamaan logistik dengan difusi pada pertumbuhan sel tumor *ehrlich ascities* mempunyai dua titik kesetimbangan yaitu $(0,0)$ merupakan titik kesetimbangan yang stabil dan $(K,0)$ merupakan titik kesetimbangan tidak stabil.
3. Jika populasi sel tumor *ehrlich ascities* dalam keadaan tunak *(steady state)* dan tidak ada sel tumor yang bermigrasi dari dan ke penampang jaringan K, maka fungsi energi potensial sama dengan energi total mekanik E, sehingga dalam situasi ini energi potensial $U(N)$ mencapai maksimum.

4. DAFTAR PUSTAKA

[1]. Alligood, K.T, Sauer, T.D, & Yorke, J.A. (1993),'*Chaos an Introduction to Dynamical Systems'*, Springer.

[2]. Finizio, N.& Ladas, G. (1988) '*Persamaan Differensial Biasa dengan Penerapan Modern'*, Penerbit Erlangga, Jakarta.

[3]. Forys, U & Czochra, A.M. (2003) '*Logistic Equations in Tumour Growth Modelling'*, Journal Application Mathematic Computer Science, **75**(3) :317 – 325, 2003.

[4]. Haberman, R. (1971), '*Mathematical Models in Mechanical Vibrations, Population Dynamic, and Traffic Flow'*, Prentice Hall Inc, Englewood Cliffs, New Jersey 07632.

[5]. Huntley, I. & Johnson, *R.M. (1983), 'Linear and Nonlinear Differential Equations'*, Ellis Horwood Ltd.

[6]. Kapur, J.N. (1985), '*Mathematical Models in Biology & Medicine'*, Affiliated East-West Press Private Limited, New Delhi.

[7]. Nayfeh, A.H. (1981), '*Introduction to Perturbation Techniques'*, John Wiley & Sons, Inc.