

Analisis dan Strategi Pengendalian Model Matematika Interaksi Sel Kanker Leukemia Mielositik Kronis dan Sel Imunitas

Nanda Amalia Rahma¹, Cicik Alfiniyah^{1,*} & Windarto¹

¹Departemen Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga, Indonesia

*Corresponding author: cicik-a@fst.unair.ac.id

Abstract. Leukemia is a disease in the classification of cancer in the blood that is characterized by abnormal growth of blood cells in the bone marrow or lymphoid tissue, and generally occurs in leukocytes or white blood cells. White blood cells that look for types of pathogenic diseases that harm the human body and then damage it are the task of the immune system. This thesis analyzes the mathematical model of chronic myelocytic leukemia cancer cell interactions and immune cells to determine the rate of increase in the population of chronic myelocytic leukemia cancer cells to the effect of immune cells. Based on the analysis of the model obtained two equilibrium points namely the equilibrium point of the extinction of chronic myelocytic leukemia cancer cells (E_0) and the equilibrium point of the coexistence of chronic myelocytic leukemia cancer cells (E_1). The equilibrium point of extinction will be asymptotically stable with the terms $\frac{\beta A}{d_1} + r < \frac{\mu s}{d}$, whereas the equilibrium point of coexistence tends to be asymptotically stable using phase fields with the help of MATLAB *software*. Numerical simulation results show that there is an increase in the number of chronic myelocytic leukemia cancer cell populations and a decrease in the number of vulnerable blood cell populations. When immune cells increase in population, chronic myelocytic leukemia in cancer cells decreases in population but is not significant.

Keywords: *equilibrium point, immune cells, leukemia cancer, mathematical model, stability.*

1 Pendahuluan

Leukemia merupakan penyakit dalam klasifikasi kanker pada darah yang ditandai oleh pertumbuhan sel darah secara tidak normal di dalam sumsum tulang atau jaringan limfoid, dan umumnya terjadi pada leukosit atau sel darah putih [1]. Sel-sel normal di dalam sumsum tulang belakang digantikan oleh sel abnormal. Sel abnormal ini keluar dari sumsum tulang belakang dan dapat dijumpai di dalam darah *perifer* atau aliran darah yang tersumbat akibat penyempitan pembuluh darah yang berasal dari jantung. Sel leukemia sangat mempengaruhi pembentukan sel darah normal dan imunitas tubuh penderita [2].

Sistem imunitas tubuh memiliki fungsi yaitu membantu perbaikan DNA manusia, mencegah infeksi yang disebabkan oleh jamur, bakteri, virus dan organisme lain serta menghasilkan antibodi (sejenis protein yang disebut *immunoglobulin*) untuk mengurangi

serangan bakteri dan virus asing ke dalam tubuh. Tugas sistem imun adalah mencari dan merusak *invader* (penyerbu) yang membahayakan tubuh manusia. Salah satu komponen utama sistem kekebalan tubuh adalah sel T, suatu bentuk sel darah putih (limfosit) yang berfungsi mencari jenis penyakit pathogen lalu merusaknya. Limfosit dihasilkan oleh kelenjar limfe yang penting bagi tubuh untuk menghasilkan antibodi melawan infeksi [3].

Pada penelitian sebelumnya yang berkaitan dengan penyakit leukemia antara lain dilakukan oleh Lestari dkk yang mengkaji model matematika untuk pengobatan kanker dengan menggunakan terapi gen [4]. Sedangkan Agarwal dkk telah mengkaji model matematika yang memperhatikan leukemia dengan pengaruh memasukkan sel T [5]. Selanjutnya, Gaudiano mengkaji model tentang proses mekanisme perkembangan leukemia mielositik kronis [6]. Model tersebut mengamati perubahan dari kumpulan sel leukemia induk aktif ke sel leukemia dewasa. Kemudian Basse dkk melakukan telaah mengenai interaksi diantara sel leukemia mielositik kronis (CML) dan sel imunitas [7]. Model ini dapat menggambarkan suatu dinamika penyebaran suatu penyakit kanker leukemia mielositik kronis dengan sel imunitas.

Berdasarkan uraian diatas, maka pada penelitian ini akan dikaji model matematika interaksi sel kanker leukemia mielositik kronis (CML) dan sel imunitas yang dikembangkan oleh Basse dkk [7]. Pada penelitian ini penulis merujuk pada jurnal yang terdiri dari tiga kompartemen dan akan di tambah satu kompartemen yaitu sel darah rentan untuk di investigasi ke dalam model yang akan di jelaskan, dimana kompartemen yang ditambah berasal dari informasi biologi.

2 Model Matematika Interaksi Sel Kanker Leukemia Mielositik Kronis dan Sel Imunitas

Pada bagian ini, dikaji model matematika interaksi sel kanker leukemia mielositik kronis dan sel imunitas yang merujuk pada [7]. Model yang di tulis oleh Basse dkk merupakan model yang menunjukkan strategi pengendalian penyakit leukemia [7]. Pada model terdapat empat variable, yaitu populasi sel darah rentan, populasi sel punca/induk, populasi sel dewasa/matang dan populasi sel imunitas. Dari keempat model akan ditentukan titik setimbang dan uji kestabilan titik setimbang.

Asumsi yang digunakan pada model matematika interaksi sel kanker leukemia mielositik kronis dan sel imunitas adalah sebagai berikut :

1. Sel-sel leukemia matang menghambat perluasan sel kekebalan.
2. Sel leukemia matang menurunkan kapasitas sel kekebalan.
3. Sel punca/induk tumbuh secara logistik dengan tingkat pertumbuhan r dengan kapasitas K .
4. Laju pertumbuhan sel leukemia bersifat konstan.
5. Sel kanker dapat memicu hadirnya sel imunitas.
6. Sel imun dapat menghancurkan sel kanker.

Berikut diberikan pendefinisian variabel dan parameter yang digunakan dalam model matematika interaksi sel kanker leukemia mielositik kronis dan sel imunitas.

Tabel 1 Notasi dan Deskripsi Variabel Model Matematika Interaksi sel Kanker Leukemia Mielositik Kronis dan Sel Imunitas.

Variabel	Keterangan
$x(t)$	Populasi sel darah rentan pada saat t
$y_1(t)$	Populasi sel leukemia punca/induk (masih belum bisa menjalankan fungsinya) pada saat t
$y_2(t)$	Populasi sel leukemia matang/dewasa (siap menjalankan fungsinya) pada saat t
$z(t)$	Populasi sel imunitas pada saat t

Tabel 2 Notasi dan Deskripsi Parameter Model Matematika Interaksi sel Kanker Leukemia Mielositik Kronis dan Sel Imunitas.

Parameter	Keterangan
A	Laju sel darah rentan
β	Laju peluruhan sel darah rentan karena terinfeksi oleh sel kanker
a_1	Laju penambahan sel matang/dewasa
r	Laju pertumbuhan sel punca/induk
K	Kapasitas laju pertumbuhan sel punca/induk
d_1, d_2	Laju kematian alami setiap populasi
μ	Laju kematian sel leukemia karena berinteraksi dengan sel imunitas
s	Sumber konstan untuk sel kekebalan yang mati pada tingkat dewasa

Agar mempunyai makna secara biologis, model matematika interaksi sel kanker leukemia mielositik kronis dan sel imunitas diasumsikan variabel $x, y_1, y_2, z \geq 0$ dan masing-masing parameternya bernilai positif. Berdasarkan asumsi variable serta parameter di atas, model matematika interaksi sel kanker leukemia mielositik kronis dan sel imunitas dapat dinyatakan dalam persamaan diferensial sebagai berikut :

$$\frac{dx}{dt} = A - d_1x - \beta xy_1 \quad (1)$$

$$\frac{dy_1}{dt} = \beta xy_1 + ry_1 \left(1 - \frac{y_1}{K}\right) - \mu y_1 z \quad (2)$$

$$\frac{dy_2}{dt} = a_1 y_1 - d_2 y_2 - \mu y_2 z \quad (3)$$

$$\frac{dz}{dt} = s - f(y_2)z \quad (4)$$

dengan nilai $f(y_2) = \frac{(a_1 K + r y_2) \mu s}{a_1 K r - y_2 \mu s}$

Persamaan (1) menyatakan laju perubahan populasi sel darah rentan per satuan waktu. Populasi akan bertambah karena sel darah rentan yang masuk ke sirkulasi darah sebesar A dan berkurang karena adanya laju kematian alami dari sel darah rentan sebesar d_1 . Populasi juga akan berkurang karena adanya laju peluruhan sel darah yang rentan sebab terinfeksi oleh sel kanker leukemia mielositik kronis sebesar β .

Persamaan (2) menyatakan laju perubahan populasi sel leukemia punca per satuan waktu. Populasi sel leukemia punca bertambah karena adanya laju peluruhan dari sel darah rentan yang terinfeksi oleh sel kanker leukemia mielositik kronis. Populasi akan bertambah juga karena pertumbuhan sel leukemia punca secara logistik dengan kapasitas maksimum populasi sel punca sebesar K . Populasi juga akan berkurang karena adanya laju sel kekebalan yang berinteraksi dengan sel leukemia punca dan membunuhnya sebesar μ .

Persamaan (3) menyatakan laju perubahan populasi sel leukemia matang per satuan waktu. Populasi tersebut mengalami penambahan ketika produk dari sel leukemia punca terjadi faktor amplifikasi yaitu pembesaran, perluasan, dan pengembangan antara sel leukemia punca dan sel leukemia matang sebesar a_1 . Populasi tersebut akan berkurang karena adanya laju kematian alami sebesar d_2 dan juga berkurang karena adanya laju sel kekebalan yang berinteraksi dengan sel leukemia matang dan membunuhnya sebesar μ .

Persamaan (4) menyatakan laju untuk sel-sel imunitas per satuan waktu. Populasi ini akan bertambah sebab adanya laju konstan untuk sel-sel kekebalan sebesar s dan berkurang karena adanya efek penekanan dari sel-sel kekebalan pada sel leukemia sebesar $f(y_2)$.

2.1 Titik Setimbang Model

Model diatas memiliki dua titik setimbang, yaitu titik setimbang kepunahan sel kanker leukemia $E_1 = (\frac{A}{d_1}, 0, 0, \frac{s}{d})$, dan titik setimbang koeksistensi $E_2 = (\frac{A}{d_1 + \beta y_1}, \frac{y_2(a_1 K r - y_2 \mu s) - d_2 y_2(a_1 K + r y_2)}{a_1(a_1 K + r y_2)}, y_2^*, \frac{s(a_1 K r - y_2 \mu s)}{(a_1 K + r y_2) \mu s})$.

2.2 Kestabilan Lokal Titik Setimbang

Pada bagian ini dilakukan analisis kestabilan dari masing-masing titik setimbang. Analisis ini bertujuan mengetahui dinamika sistem pada model tersebut. Berikut adalah analisis kestabilan local dari titik setimbang E_1 dan E_2 .

i. Kestabilan Lokal Titik Setimbang Kepunahan

Langkah pertama yang dilakukan yaitu mensubstitusikan titik setimbang kepunahan sel kanker leukemia $E_1 = (x, y_1, y_2, z) = (\frac{A}{d_1}, 0, 0, \frac{s}{d})$ kedalam matriks Jacobian, dengan demikian diperoleh

$$JE_1 = \begin{bmatrix} -d_1 & -\frac{\beta A}{d_1} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\beta A}{d_1} + r - \frac{\mu S}{d} & 0 & 0 \\ 0 & a_1 & -d_2 - \frac{\mu S}{d} & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{rS}{d} & -d \end{bmatrix}$$

Selanjutnya, matriks Jacobian JE_1 tersebut dibentuk menjadi persamaan karakteristik melalui $|JE_1 - \lambda I| = 0$ sebagai berikut :

$$(-d_1 - \lambda)\left(\frac{\beta A}{d_1} + r - \frac{\mu S}{d} - \lambda\right)\left(-d_2 - \frac{\mu S}{d} - \lambda\right)(-d - \lambda) = 0 \quad (5)$$

Dari persamaan karakteristik (5) diperoleh nilai eigen

$$\lambda_1 = -d_1 \quad (5a)$$

$$\lambda_2 = \frac{\beta A}{d_1} + r - \frac{\mu S}{d} \quad (5b)$$

$$\lambda_3 = -d_2 - \frac{\mu S}{d} \quad (5c)$$

$$\lambda_4 = -d \quad (5d)$$

Titik setimbang kepunahan tersebut akan stabil asimtotis jika dan hanya jika nilai eigen dari persamaan karakteristik (2.1.5) bernilai negatif. Karena semua parameter bernilai positif jelas bahwa $\lambda_1 = -d_1 < 0$, $\lambda_3 = -d_2 - \frac{\mu S}{d} < 0$, $\lambda_4 = -d$. Sedangkan nilai eigen $\lambda_2 = \frac{\beta A}{d_1} + r - \frac{\mu S}{d} < 0 \Leftrightarrow \frac{\beta A}{d_1} + r < \frac{\mu S}{d}$. Dengan demikian titik setimbang kepunahan sel kanker leukemia akan stabil asimtotis jika

$$\frac{\beta A}{d_1} + r < \frac{\mu S}{d}.$$

ii. Kestabilan Lokal Titik Setimbang Koeksistensi

Berdasarkan uraian titik setimbang yang telah didapat, untuk mengetahui kestabilan dari titik setimbang koeksistensi (E_2) secara analitik nilai eigen tidak dapat diketahui. Sehingga untuk mengetahui kestabilannya digunakan metode numerik dengan menggunakan *software* Matlab. Simulasi ini dilakukan dengan memberi nilai parameter dan tiga nilai awal untuk $(x(0), y_1(0), y_2(0), z(0))$. Berikut adalah table nilai awal dan nilai parameter yang digunakan. Simulasi ini dilakukan pada waktu $t = 0$ sampai $t = 70$ tahun.

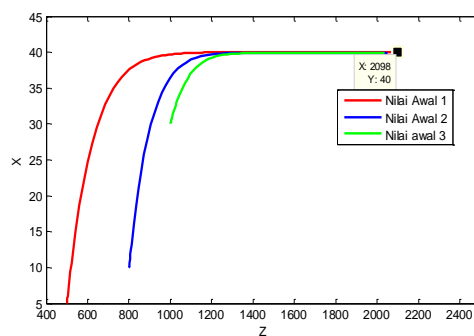
Tabel 3 Nilai Awal

Nilai Awal	$x(0)$	$y_1(0)$	$y_2(0)$	$z(0)$	Warna
x_1	150	40	300	120	Merah
x_2	50	20	160	100	Biru
x_3	130	70	320	210	hijau

Tabel 4 Nilai Parameter

Parameter	Nilai	Sumber
A	1.5	[5]
β	0.00001	[5]
a_1	135000	[7]
r	0.007775	[7]
K	41.667	[7]
d_1, d_2	0.0375	[7]
μ	0.000003647	[7]
s	6.12	[7]

Berikut ini adalah hasil simulasi numerik dari bidang fase titik setimbang koeksistensi :



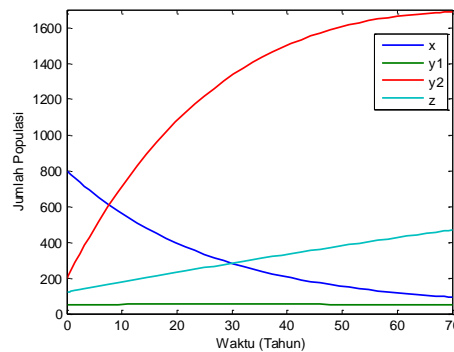
Gambar 1 Grafik bidang fase pada $x - z$ untuk titik setimbang koeksistensi model matematika interaksi sel kanker leukemia mielositik kronis dan sel imunitas.

Gambar 1 merupakan grafik bidang fase antara populasi sel imunitas $z(t)$ dan sel darah rentan $x(t)$. Berdasarkan Gambar 1 pada model matematika interaksi sel kanker leukemia mielositik kronis dan sel imunitas terlihat bahwa untuk masing-masing nilai awal, jumlah kedua populasi menuju ke satu titik dan grafiknya cenderung konvergen ke titik x dan $z = (39.97, 2098.58)$. Hal ini berarti solusi dari setiap subpopulasi pada model bergerak menuju ke titik setimbang koeksistensi sel kanker leukemia yaitu $E_1 = (x^*, y_1^*, y_2^*, z^*) = (39.97, 2.79, 8360614.78, 2098.58)$. Dengan demikian model tersebut stabil asimtotis pada titik setimbang keosistensi.

2.3 Simulasi Numerik

Pada subbab ini akan disimulasikan model matematika interaksi sel kanker leukemia mielositik kronis dan sel imunitas. Simulasi dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui dinamika perubahan populasi sel kanker leukemia mielositik kronis dan sel imunitas. Nilai awal yang digunakan pada simulasi adalah $(x_0, y_{10}, y_{20}, z_0) = (800, 41.667, 150, 120)$, dengan nilai parameter yang tertera pada Tabel 2.4 untuk simulasi koeksistensi. Simulasi ini dilakukan dalam kurun waktu $t = 0$ sampai $t = 70$ tahun dengan menggunakan software MATLAB. Berikut merupakan hasil simulasi

numerik yaitu model matematika interaksi antara sel kanker leukemia mielositik kronis dan sel imunitas.



Gambar 2 Gambar Interaksi Sel Kanker Leukemia Mielositik Kronis Dan Sel Imunitas

Dari Gambar 2 diperoleh bahwa pada saat $t > 8$ sel darah rentan menurun dan terjadi peningkatan pada sel kanker leukemia matang/dewasa.

3 Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan yang telah diuraikan pada bab diatas maka dapat disimpulkan sebagai berikut :

1. Model matematika interaksi sel kanker leukemia mielositik kronis dan sel imunitas memiliki dua titik setimbang, yakni :
 - a. Titik setimbang kepunahan sel kanker leukemia $E_0 = (\frac{A}{d_1}, 0, 0, \frac{S}{d})$, yang akan stabil asimtotis jika hasil bernilai negatif dengan syarat $\frac{\beta A}{d_1} + r < \frac{\mu S}{d}$ agar semua persamaan dapat bernilai negatif.
 - b. Titik setimbang koeksistensi sel kanker leukemia yang cenderung stabil asimtotis dengan syarat tertentu yaitu diperoleh y_2 eksis sehingga mengakibatkan x, y_1, z juga akan eksis.
2. Pada simulasi numerik model matematika interaksi sel kanker leukemia mielositik kronis dan sel imunitas yang sudah dimodifikasi, terlihat bahwa terjadi peningkatan jumlah populasi sistem imun untuk mempertahankan sel darah yang sehat agar sel kanker leukemia tidak semakin menyebar. Dari sini dapat disimpulkan bahwa pemberian kontrol yang baik pada populasi sel imunitas cukup berperan dalam meningkatkan sistem kekebalan tubuh untuk melawan sel kanker leukemia mielositik kronis.

4 Daftar Pustaka

- [1] Sumanto, S., 2003, *Neoplasma Sistem Hematopoietik: Leukemia*, Fakultas Kedokteran Unika Atma Jaya Jakarta.
- [2] Yayan, A. I., 2010, *Leukemia*. Riau: FK Universitas Riau.
- [3] Fatmah, 2006, Respons imunitas yang rendah pada tubuh manusia usia lanjut, *Makara, Kesehatan*, 10:47-53.
- [4] Lestari, D., dan Ambarwati, R.D., 2015, A Local Stability Of Mathematical Models For Cancer Treatment By Using Gene Therapy, *International Journal of Modelling and Optimization*, 5, No. 3, June 2015.
- [5] Agarwal, M. dan Bhadauria, A.S., 2015, Mathematical Modeling and Analysis of Leukemia : Effect of External Engineered T Cells Infusion, *Application and Applied Mathematics*, 10:249-266.
- [6] Gaudiano, M.E., 2016, About The Discrete-Continuous Nature Of A Hematopoiesis Model For Chronic Myeloid Leukemia. *Mathematical Biosciences*, 282:174-180.
- [7] Besse, A., Clapp, G.D., Bernard, S., Nicolini, F.E., Levy, D., dan Lepoutre, T., 2018, Stability Analysis of a Model of Interaction Between the Immune System and Cancer Cells in Chronic Myelogenous Leukemia, *Mathematical Oncology*, 80:1084-1110.