

Simulasi Dinamika Gelombang Berjalan Pada Model Invasi Tumor

Habib Abdullah^{1, a)}, Dian Nuraiman¹ dan Esih Sukaesih¹

¹Jurusan Matematika UIN Sunan Gunung Djati Bandung

^{a)}email: habibabdullahblue@gmail.com

Abstrak

Invasi adalah penjaralan sel tumor ke daerah sekitarnya yang menimbulkan kerusakan pada jaringan di sekitarnya. Penelitian ini menganalisis proses keberhasilan invasi sel tumor dengan cara menginvestigasi keberadaan solusi gelombang berjalan pada model haptotaksis sel tumor ganas dengan tidak mengabaikan proses difusi. Model tersebut diselesaikan secara numerik menggunakan metode Runge-Kutta Orde 4 untuk mengetahui dinamika gelombang berjalan dan pengaruh parameter awal terhadap dinamika gelombangnya. Hasil penelitian menunjukkan gelombang berjalan cenderung *smooth* ketika nilai awal konsentrasi matriks ekstraseluler (ECM) lebih besar dari nilai awal populasi sel tumor dan sebaliknya gelombang berjalan cenderung *shock* ketika nilai awal konsentrasi matriks ekstraseluler (ECM) lebih kecil daripada nilai awal populasi sel tumor.

Kata kunci: sel tumor, haptotaksis, gelombang berjalan, matriks ekstraseluler, metode runge-kutta

Pendahuluan

Sel merupakan kumpulan materi sederhana yang hidup dan merupakan unit penyusun semua makhluk hidup yang ada pada setiap bagian dari makhluk hidup, baik makhluk hidup bersel tunggal seperti bakteri atau yang multiseluler seperti manusia, hewan dan tumbuhan. Di dalam tubuh manusia sendiri terdapat lebih dari 10 triliyun sel yang menyusun tubuh manusia. Sel di tubuh manusia disebut multiseluler karena mereka tidak bisa berdiri sendiri, mereka harus bersatu sama lain untuk membentuk suatu organ, contohnya organ jantung yang terdiri dari banyak sekali sel. Sel juga mempunyai tugas masing-masing, seperti pergerakan sel atau invasi sel ke suatu daerah untuk menyembuhkan luka, sel yang ini akan berpindah atau bermigrasi ke tempat yang terluka dan sel tersebut akan berkembang biak dan berubah bentuk menjadi bentuk yang lain.

Dalam biologi, invasi adalah penjaralan sel ke daerah di sekitarnya sehingga menimbulkan pengaruh pada jaringan di sekitarnya tersebut. Invasi sel melibatkan proliferasi sel gabungan dan motilitas sel, dan sangat penting untuk pengembangan, penyembuhan luka dan perkembangan ganas (kanker). Beberapa jenis pengamatan eksperimental dapat dibuat untuk menggambarkan invasi sel.

Salah satu dari gerakan atau migrasi sel merupakan haptotaksis. Haptotaksis adalah proses penyembuhan luka yang berada pada permukaan kulit yang mempunyai sifat adveksi. Haptotaksis memainkan peran utama dalam penyembuhan luka yang efisien.

Penelitian ini membahas simulasi gelombang berjalan pada model haptotaksis dari invasi sel tumor ganas, di mana difusi tidak diabaikan. Selain itu, penelitian ini juga menganalisis pengaruh nilai awal terhadap pergerakan dinamika gelombang berjalan.

**Teori
Invasi Sel**

Invasi adalah penjaralan sel tumor ke daerah di sekitarnya sehingga menimbulkan kerusakan pada jaringan di sekitarnya tersebut. Jaringan manusia tersusun menjadi serangkaian kompartemen yang dipisahkan satu sama lain oleh dua jenis matriks ekstrasel (ECM), yaitu membrane basalis dan jaringan ikat interstisium. Walaupun tertata secara berlainan, tiap-tiap komponen ECM ini terdiri atas kolagen, glikoprotein, dan proteoglikan. Sel tumor harus berinteraksi dengan ECM di beberapa tahapan dalam jenjang invasi dan metastatic. Sel akan melakukan proliferasi (berkembang biak) dan diferensiasi (bentuk yang lebih khusus).

Dalam beberapa sistem biologis, invasi sel dapat berdiferensiasi menjadi jenis sel selama proses invasi. Dalam sistem ini, di mana jenis sel prekursor (sel induk) bermigrasi dan proliferasi dan jenis sel diferensiasi tidak bermigrasi dan tidak berproliferasi. Invasi sel melibatkan proliferasi sel gabungan dan motilitas sel.

Model Matematika

Model ini mempelajari perilaku rata-rata sel melanoma di arah invasi saja dan mengabaikan variasi dalam bidang tegak lurus terhadap arah invasi. Dalam mempelajari invasi ganas diperhatikan gerakan spasial sel dan proliferasi mereka. Dinamika spasial dimodelkan dengan mempertimbangkan gerakan sel yang diarahkan ke sebuah matriks gradien ekstraseluler $\frac{\partial u}{\partial x}$. Model ini adalah perilaku sel A2058 setelah pengobatan dengan toksin pertusis seperti dilansir Aznavoorian et al[18]. Mengarah ke pergerakan sel *haptotactic* dengan bentuk $\frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial u}{\partial x} w \right)$ dimana *fluks* dari sel-sel tumor sebanding dengan $\left(\frac{\partial u}{\partial x} w \right)$. Peningkatan proliferasi dari sel-sel ganas yang relatif terhadap sel-sel normal adalah fitur penting dari dinamika tumor.

Dipelajari model awal yang diberikan di [2]. Model ini menggambarkan invasi sel haptotaktik dalam konteks pertumbuhan tumor ganas, pada melanoma tertentu (sejenis kanker kulit) dan model ini merupakan perluasan dari persamaan Fisher dengan ada penambahan pergerakan dari sel haptotaksis. Diberikan model sebagai berikut,

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -u^2 w \tag{1}$$

$$\frac{\partial w}{\partial t} = w(1 - w) - \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial u}{\partial x} w \right) \tag{2}$$

dengan kondisi batas

$$\lim_{x \rightarrow -\infty} u(x, t) = 0 \quad \lim_{x \rightarrow \infty} u(x, t) = \hat{u} \quad \lim_{x \rightarrow -\infty} w(x, t) = 1 \quad \lim_{x \rightarrow \infty} w(x, t) = 0$$

dan $x \in \mathbb{R}$, $t \in \mathbb{R}^+$, disini $u(x, t)$ adalah konsentrasi matriks ekstraseluler (ECM), dan $w(x, t)$ adalah populasi sel tumor yang menyebar. Matriks ekstraseluler (ECM) merupakan komponen paling besar pada kulit normal, dan juga merupakan komponen paling besar pada lapisan kulit dermis. ECM dapat mempengaruhi bentuk sel, kelangsungan hidup sel, perkembangbiakan sel, polaritas dan kelakuan sel. Sebagian besar sel perlu melekat ke matriks ekstraseluler untuk tumbuh dan berkembang biak.

Model ini berbentuk haptotaksis, dimana haptotaksis adalah tipe dari adveksi yang mirip dengan kemotaksis. Dan keduanya menggambarkan gerakan dari gradien sel yang naik(turun) akibat adanya beberapa bahan kimia atau kemoatraktan. Kemotaksis adalah istilah yang lebih dikenal yang muncul ketika kemoatraktan tersuspensi dalam cairan. Haptotaksis juga mempunyai mekanisme yang sama dengan kemotaksis tetapi muncul ketika kemoatraktan terikat pada permukaan.

Diberikan transformasi koordinat gelombang berjalan yaitu $z = x - ct$, diperoleh

$$\frac{du}{dz} = \frac{u^2 w}{c} \tag{3}$$

$$\left(\frac{2u^2w}{c} - c\right) \frac{dw}{dz} = w(1-w) - \frac{2u^3w^3}{c^2} \quad (4)$$

Titik tetap persamaan (3) dan (4) untuk (u, w) adalah $(0,1)$ dan $(u_\infty, 0)$, dimana

$$u_\infty(c) = \lim_{z \rightarrow \infty} u(z), \quad u_\infty \in R$$

Selanjutnya untuk mencari kestabilan dari titik tetap, persamaan diberikan keadaan $\frac{\partial}{\partial x} = 0$ pada persamaan (2) didapat dua kestabilan dari sistem tersebut, titik tetap $(0,1)$ stabil dan titik tetap $(u_\infty, 0)$ tidak stabil.

Persamaan (3) dan (4) diselesaikan menggunakan metode Runge-Kutta orde 4 dengan formula:

$$u_{i+1} = u_i + \frac{1}{6} (k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) \quad (5)$$

$$w_{i+1} = w_i + \frac{1}{6} (l_1 + 2l_2 + 2l_3 + l_4) \quad (6)$$

di mana

$$k_1 = f(t_r, u_r, w_r) = \frac{u^2w}{c}$$

$$l_1 = q(t_r, u_r, w_r) = \frac{w(1-w) - \frac{2u^3w^3}{c^2}}{\frac{2u^2w}{c} - c}$$

$$k_2 = f\left(t_2 + \frac{1}{2}h, u_2 + \frac{h}{2}k_1, w_2 + \frac{h}{2}l_1\right)$$

$$k_2 = \frac{\left(u_2 + \frac{h}{2}k_1\right)^2 \left(w_2 + \frac{h}{2}l_1\right)}{c}$$

$$l_2 = q\left(t_2 + \frac{1}{2}h, u_2 + \frac{h}{2}k_1, w_2 + \frac{h}{2}l_1\right)$$

$$l_2 = \frac{\left(w_2 + \frac{h}{2}l_1\right) \left(1 - \left(w_2 + \frac{h}{2}l_1\right)\right) - \frac{2\left(u_2 + \frac{h}{2}k_1\right)^3 \left(w_2 + \frac{h}{2}l_1\right)^3}{c^2}}{\frac{2\left(u_2 + \frac{h}{2}k_1\right)^2 \left(w_2 + \frac{h}{2}l_1\right)}{c} - c}$$

$$k_3 = f\left(t_3 + \frac{1}{2}h, u_3 + \frac{h}{2}k_2, w_3 + \frac{h}{2}l_2\right)$$

$$k_3 = \frac{\left(u_3 + \frac{h}{2}k_2 + \frac{h}{2}k_1\right)^2 \left(w_3 + \frac{h}{2}l_2 + \frac{h}{2}l_1\right)}{c}$$

$$l_3 = q\left(t_3 + \frac{1}{2}h, u_3 + \frac{h}{2}k_2, w_3 + \frac{h}{2}l_2\right)$$

$$l_3 = \frac{\left(w_3 + \frac{h}{2}l_2 + \frac{h}{2}l_1\right) \left(1 - \left(w_3 + \frac{h}{2}l_2 + \frac{h}{2}l_1\right)\right) - \frac{2\left(u_3 + \frac{h}{2}k_2 + \frac{h}{2}k_1\right)^3 \left(w_3 + \frac{h}{2}l_2 + \frac{h}{2}l_1\right)^3}{c^2}}{\frac{2\left(u_3 + \frac{h}{2}k_2 + \frac{h}{2}k_1\right)^2 \left(w_3 + \frac{h}{2}l_2 + \frac{h}{2}l_1\right)}{c} - c}$$

$$k_4 = f(t_4 + h, u_4 + hk_3, w_4 + hl_3)$$

$$k_4 = \frac{\left(u_4 + hk_3 + \frac{h}{2}k_2 + \frac{h}{2}k_1\right)^2 \left(w_4 + hl_3 + \frac{h}{2}l_2 + \frac{h}{2}l_1\right)}{c}$$

$$l_4 = q(t_4 + h, u_4 + hk_3, w_4 + hl_3)$$

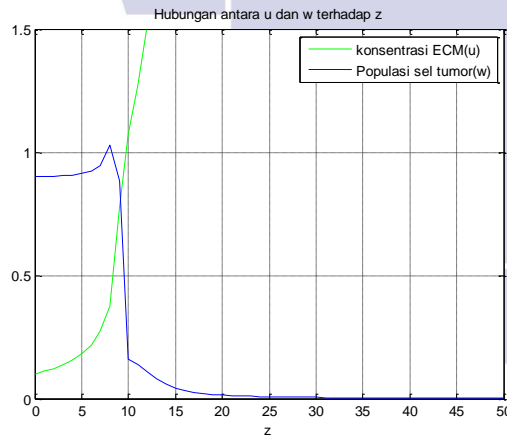
$$l_4 = \frac{\left(w_4 + hl_3 + \frac{h}{2}l_2 + \frac{h}{2}l_1\right) \left(1 - \left(w_4 + hl_3 + \frac{h}{2}l_2 + \frac{h}{2}l_1\right)\right) - \frac{2\left(u_4 + hk_3 + \frac{h}{2}k_2 + \frac{h}{2}k_1\right)^3 \left(w_4 + hl_3 + \frac{h}{2}l_2 + \frac{h}{2}l_1\right)^3}{c^2}}{\frac{2\left(u_4 + hk_3 + \frac{h}{2}k_2 + \frac{h}{2}k_1\right)^2 \left(w_4 + hl_3 + \frac{h}{2}l_2 + \frac{h}{2}l_1\right)}{c} - c}$$

Hasil dan Diskusi

Bagian ini berisi tentang hasil-hasil yang diperoleh menggunakan metode yang sudah dijelaskan di bagian sebelumnya. Bagian ini dapat berisi tabel, persamaan, dan gambar.

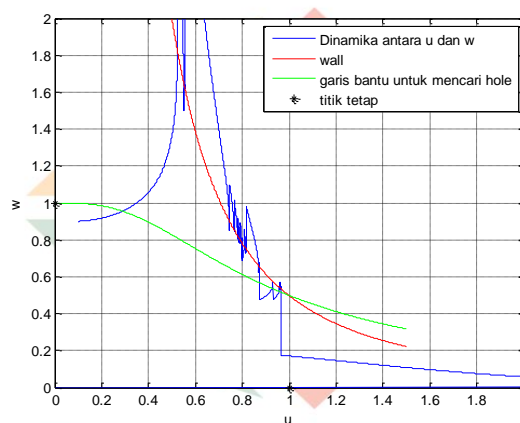
a) Simulasi Gelombang Berjalan yang Shock

Dengan parameter model $c = 1.0$ dan $x = 1.0$ dan nilai awal yang diberikan $u(0) = 0.1$ dan $w(0) = 0.9$, hubungan antara konsentrasi ECM dan sel tumor ditunjukkan pada grafik di bawah ini:



Gambar 1. Hubungan antara konsentrasi ECM dan sel tumor

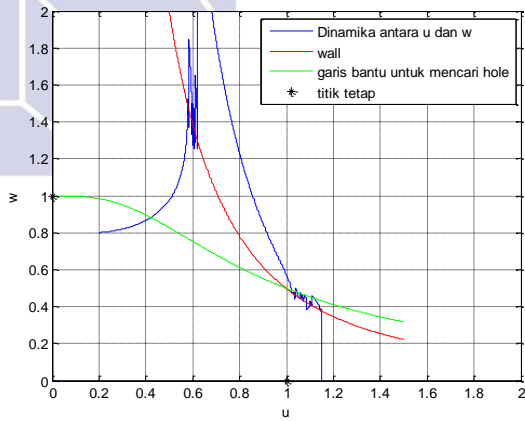
Grafik di atas menunjukkan bahwa ke dua garis konsentrasi ECM dan sel tumor melewati *carrying capacity*. Hal ini dikarenakan sistem persamaan mengalami keadaan diskontinu yang menggambarkan kondisi gelombang berjalan *shock* dan tidak dapat diinterpretasikan dalam kondisi yang riil. Grafik berikut menunjukkan gelombang berjalan *shock*:



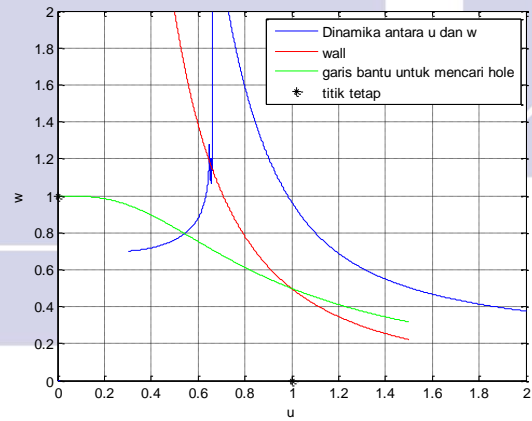
Gambar 2. Gelombang berjalan *shock*

Pada gambar di atas, terdapat titik lubang (*hole*) yang tercipta dari perpotongan antara *wall* dengan garis bantu yang berwarna hijau. Pada kasus gelombang berjalan yang *shock* akan terlihat gelombang berjalan yang terjadi bergerak dalam keadaan grafik yang naik turun setelah grafik tersebut menyentuh garis *wall*. Pada gambar di atas, gelombang berjalan dari titik (0,1) yang merupakan titik tidak stabil kemudian mengenai *wall* lalu bergerak menuju titik (1,0) yang merupakan titik stabil dan bergerak ke arah sebelah kanan dari titik tetap tersebut dan kemudian berbelok arah lagi mendekati titik stabil (1,0).

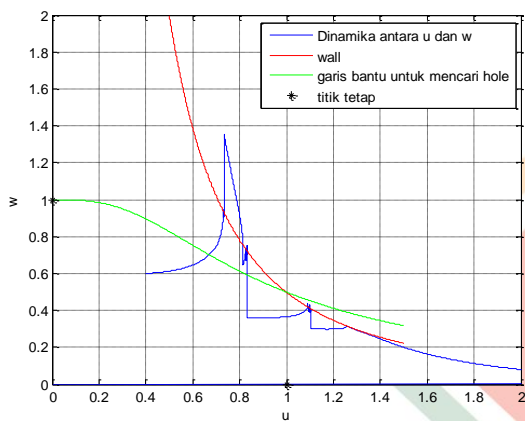
Sekarang akan ditunjukkan dinamika gelombang berjalan yang *shock* dengan parameter nilai awal yang berbeda-beda untuk mengetahui perbedaan grafik yang dihasilkan.



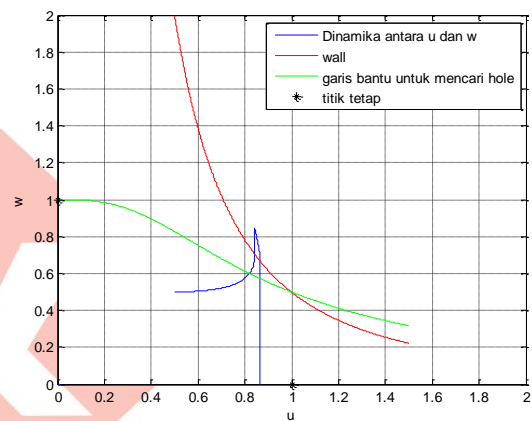
Gambar 3. Kondisi gelombang *shock* ketika nilai $u(0) = 0.2$ dan $w(0) = 0.8$ yang mendekati titik stabil



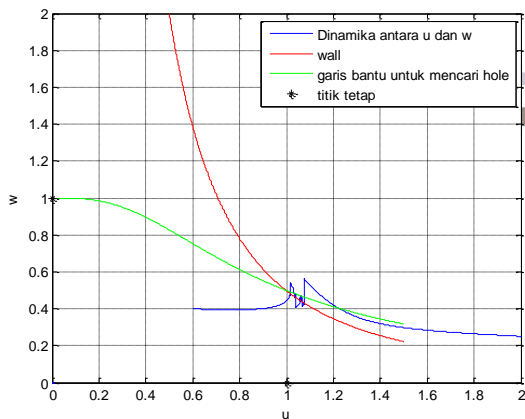
Gambar 4. Kondisi gelombang *shock* ketika $u(0) = 0.3$ dan $w(0) = 0.7$ yang menjauhi titik stabil



Gambar 5. Kondisi gelombang *shock* ketika $u(0) = 0.4$ dan $w(0) = 0.6$ yang menjauhi titik stabil



Gambar 6. Kondisi gelombang *shock* ketika $u(0) = 0.5$ dan $w(0) = 0.5$ yang mendekati titik stabil

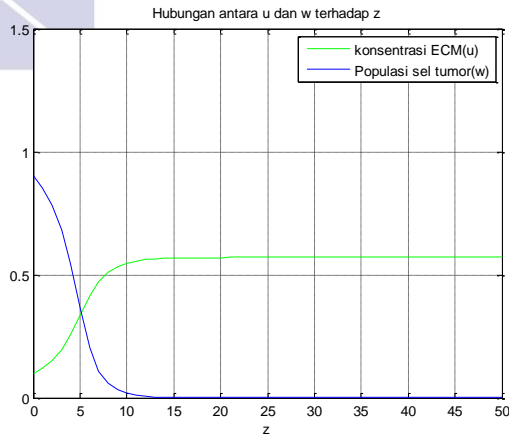


Gambar 7. Kondisi gelombang *shock* ketika $u(0) = 0.6$ dan $w(0) = 0.4$ yang menjauhi titik stabil

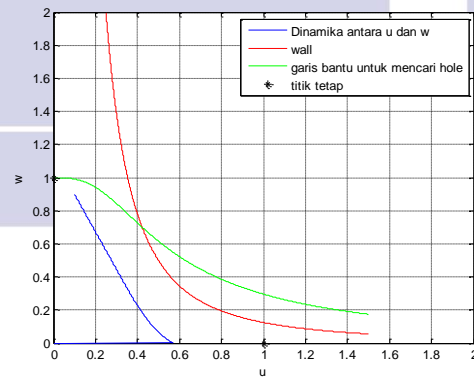
Dapat dilihat bahwa dengan kondisi parameter nilai awal yang berbeda-beda akan menghasilkan dinamika gelombang berjalan yang *shock* yang berbeda pula di mana pada Gambar 3 dan Gambar 6 dinamika gelombang berjalan ketika bergerak dari titik tidak stabil lalu mengenai *wall* kemudian bergerak mendekati titik stabil, sedangkan pada Gambar 4, 5, dan 7 dinamika gelombang berjalan dari titik tidak stabil lalu mengenai *wall* kemudian bergerak menjauhi titik stabil.

b) Simulasi Gelombang Berjalan yang Smooth

Dengan nilai parameter model $c = 0.5$ dan $x = 1.0$, nilai awal dan kecepatan gelombang yang di berikan akan membentuk suatu dinamika gelombang berjalan yang *smooth*. Pertama dengan nilai awal yang diberikan $u(0) = 0.1$ dan $w(0) = 0.9$, hasil simulasi dapat dilihat pada grafik dibawah ini:



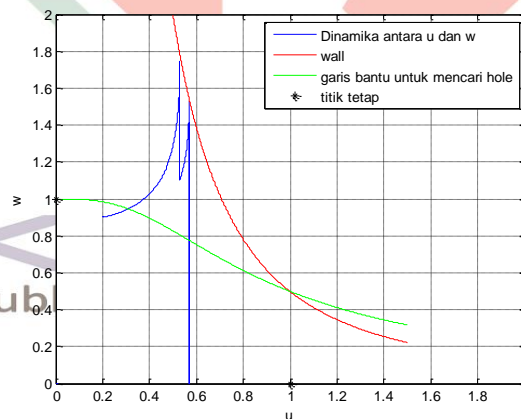
Gambar 8. Hubungan antara u dan w terhadap z .



Gambar 9. Kondisi gelombang *smooth* ketika $c = 0.5$ $u(0) = 0.1$ dan $w(0) = 0.9$.

Pada Gambar 9 dapat dilihat untuk dinamika gelombang berjalan yang berada di bawah *wall* mengalami gelombang berjalan yang *smooth*. Dan terdapat titik *hole* yang tercipta dari perpotongan antara *wall* dengan garis bantu yang berwarna hijau. Dinamika bergerak dari arah titik (0,1) yang merupakan titik tidak stabil yang kemudian bergerak mendekati *wall* tetapi berbelok mendekati titik (1,0) yang merupakan titik stabil.

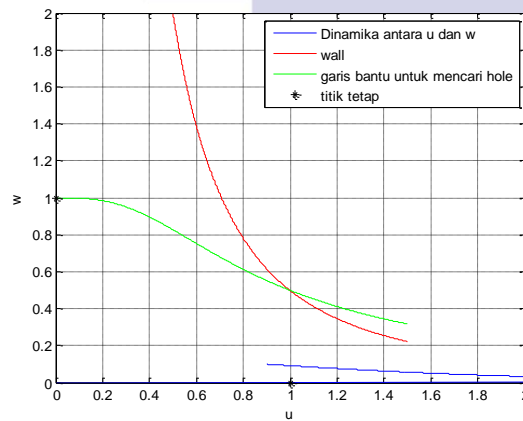
Dengan parameter nilai awal yang berbeda ketika nilai $u(0) = 0.2$ dan $w(0) = 0.9$, hasil simulasi dapat dilihat pada grafik dibawah ini:



Gambar 10. Kondisi gelombang *smooth* ketika $c = 1$ $u(0) = 0.2$ dan $w(0) = 0.9$.

Dapat dilihat dinamika gelombang berjalan yang *smooth* pada Gambar 10 bergerak mendekati titik stabil (1,0) tetapi kemudian berbelok ke arah kiri menjauhi titik stabil.

Dengan parameter nilai awal yang berbeda ketika nilai $u(0) = 0.9$ dan $w(0) = 0.1$, hasil simulasi dapat dilihat pada grafik dibawah ini:



Gambar 11. Kondisi gelombang *smooth* ketika $c = 1$ $u(0) = 0.9$ dan $w(0) = 0.1$.

Dengan nilai awal yang berbeda, Gambar 13 merupakan gelombang berjalan yang *smooth*, terjadi perbedaan pergerakan dinamika antara Gambar 11 dan 12.

Tabel di bawah merupakan hasil dinamika gelombang berjalan dengan variasi nilai c , u , dan w .

Tabel 1. Gelombang Berjalan *Smooth* dan *Shock*

c	$u = 0.1$ $w = 0.9$	$u = 0.3$ $w = 0.7$	$u = 0.5$ $w = 0.5$	$u = 0.7$ $w = 0.3$	$u = 0.9$ $w = 0.1$
1	Shock Wave	Shock Wave	Shock Wave	Smooth Wave	Smooth Wave
0.9	Shock Wave	Shock Wave	Shock Wave	Smooth Wave	Smooth Wave
0.8	Shock Wave	Shock Wave	Shock Wave	Smooth Wave	Smooth Wave
0.7	Shock Wave	Shock Wave	Shock Wave	Smooth Wave	Smooth Wave
0.6	Shock Wave	Shock Wave	Shock Wave	Smooth Wave	Smooth Wave
0.5	Smooth Wave	Shock Wave	-	Smooth Wave	Smooth Wave
0.4	Smooth Wave	Shock Wave	Smooth Wave	Smooth Wave	Smooth Wave
0.3	Smooth Wave	Smooth Wave	Smooth Wave	Smooth Wave	Smooth Wave
0.2	Shock Wave	Smooth Wave	Smooth Wave	Smooth Wave	Smooth Wave
0.1	Smooth Wave	Smooth Wave	Smooth Wave	Smooth Wave	Smooth Wave

Dari tabel di atas, ketika nilai kecepatan gelombang antara $0.6 \leq c \leq 1$ dan nilai awal konsentrasi dari Ekstraseluler Matriks (ECM) lebih kecil dan sama dengan nilai awal sel tumor maka kecenderungan gelombang berjalan akan mengalami *shock*. Keadaan gelombang yang shock adalah keadaan dimana gelombang akan mengalami keadaan diskontinu dengan kestabilannya yang akan melewati *carrying capacity* sehingga kondisi gelombang berjalan yang *shock* tidak dapat diinterpretasikan ke dalam kondisi riil.

Kesimpulan

Parameter yang mempengaruhi suatu dinamika berupa gelombang berjalan *smooth* atau *shock* pada simulasi adalah nilai awal dan kecepatan gelombang. Kecenderungan gelombang berjalan akan berjalan *smooth* ketika nilai awal konsentrasi matriks ekstraseluler (ECM) lebih besar dari nilai awal populasi sel tumor, dan sebaliknya kecenderungan gelombang berjalan akan berjalan *shock* ketika nilai awal konsenrasi matriks ekstraseluler (ECM) lebih kecil daripada nilai awal populasi sel tumor. Akan tetapi berdasarkan hasil simulasi pada Gambar 1 dan 8, dapat dilihat bahwa ketiadaan konsentrasi ECM tidak menurunkan populasi sel tumor sehingga model pada persamaan (1) dan (2) tidak cocok digunakan untuk model invasi tumor.

Referensi

- [1] G. Hek, *Geometric singular perturbation theory in biological practice*, J. Math. Biol., 60 (2010), pp. 347–386.
- [2] A.J. Perumpanani, J.A. Sherratt, J. Norbury, and H.M. Byrne, *A two parameter family of travelling waves with a singular barrier arising from the modelling of extracellular matrix mediated cellular invasion*, Phys. D, 126 (1999), pp. 145–159.
- [3] J. Smoller, *Shock Waves and Reaction-Diffusion Equations*, 2nd ed., Springer-Verlag, New York, 1994.
- [4] Landman, K.A., dkk. *Diffusive and Chemotactic Cellular Migration: Smooth and Discontinuous Traveling Wave Solutions*. Society for Industrial and Applied Mathematics. 65(4):1420-1442.2005.
- [5] Kreyzig, Erwin. *Advanced Engineering Mathematics Sixth edition*. New York : John Wiley & Sons, Inc., 1988.
- [6] Shepley L. Ross, *Differential Equations*. New York: John Wiley & Sons, 1984.
- [7] Edelstein, Leah., Keshet. *Mathematical Models In Biology*. Canada : Siam, 2005.
- [8] W. Hirsch, Morris, Stephen Smale, Robert L. Devaney. *Differential Equations, Dynamical System, and an Introduction to Chaos*. Elsevier (USA), 2004.
- [9] Anton, Howard. *Aljabar Linear Elementer*. Edisi 5, Jakarta: Erlangga, 1987.
- [10] J. Guckenheimer, P. Holmes. *Nonlinear Oscillations, Dunaical System, and Bifurcation of Vector Fields*. New York: Springer – Verlag. 1983.

