

# MODIFIKASI MODEL GYLLENBERG-WEBB DAN FUNGSI LAJU TRANSISI ANTAR SEL PADA TUMOR

Khairida Iskandar<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Nama Fakultas, Universitas Sultan Ageng Tirtayasa  
email: [khairidaiskandar@gmail.com](mailto:khairidaiskandar@gmail.com)

## Abstract

*Model pertumbuhan tumor dapat didiskripsikan dengan Model Gompertz, namun model Gompertz tidak dapat mendiskripsikan pertumbuhan sel proliferasi dan sel non-proliferasi pada populasi sel tumor. Pertumbuhan sel proliferasi dan sel non-proliferasi dapat didiskripsikan oleh model Gyllenberg-Webb, dimana laju transisi antar sel merupakan sebuah fungsi, dimana fungsi tersebut masih berbentuk umum. Fungsi tersebut dalam penelitian ini didefinisikan dengan fungsi logaritma natural dengan menggunakan parameter laju pertumbuhan dan laju penghambat pertumbuhan populasi sel tumor dari model Gompertz. Model Gyllenberg-Webb membahas dinamika antara sel proliferasi dan non proliferasi, dalam tulisan ini dimunculkan satu dimensi baru yang dikembangkan oleh alzhairani yaitu sel mati yang terdapat dalam tumor. Dalam penelitian ini akan dibahas solusi numerik dari sel tumor antara model Gyllenberg-Webb dan model Gompertz dengan menggunakan metode Runge Kutta. Hasil penelitian menunjukkan bahwa solusi numerik model Gyllenberg-Webb dengan menggunakan modifikasi fungsi laju transisi antar sel cukup baik menggambarkan sel tumor.*

**Keywords:** Model Gyllenberg-Webb, Model Gompertz, Sel proliferasi, sel non-proliferasi. Sel mati

## 1. PENDAHULUAN

Populasi sel tumor ( $N$ ) merupakan konstruksi dari dua populasi sel yaitu sel proliferasi ( $P$ ) dan sel non-proliferasi ( $Q$ ). Sel  $P$  merupakan sel yang berkembang dengan cepat, tidak terkendali dan akan terus membelah diri meskipun tubuh tidak memerlukannya. Sedangkan sel  $Q$  merupakan sel tumor yang tidak melakukan pembelahan diri, namun sel  $Q$  dapat berubah menjadi sel  $P$ , begitupun sebaliknya.

Model pertumbuhan tumor sangat dibutuhkan untuk memahami fenomena pertumbuhan tumor. Kozusko dan Bajzer [4] mengemukakan bahwa model Gompertz merupakan model pertumbuhan tumor yang sering digunakan oleh beberapa peneliti, karena dapat mendiskripsikan pertumbuhan populasi sel tumor. Namun, model Gompertz hanya melihat pertumbuhan populasi sel tumor tanpa membedakan antara pertumbuhan populasi sel  $P$  dan populasi sel  $Q$  pada sel tumor.

Gyllenberg dan Webb [3] menyusun suatu model dinamika interaksi populasi sel  $P$  dan populasi sel  $Q$  pada sel tumor. Secara data empiris, Gyllenberg mengemukakan bahwa

laju transisi dari sel  $P$  menjadi sel  $Q$  yang direpresentasikan dalam fungsi  $r_0(N)$  memiliki nilai yang sangat besar daripada laju transisi dari sel  $Q$  menjadi sel  $P$  yang direpresentasikan dalam fungsi  $r_i(N)$ . Gyllenberg mengasumsikan bahwa fungsi  $r_0(N)$  merupakan fungsi tak turun dan fungsi  $r_i(N)$  merupakan fungsi tak naik.

Berdasarkan beberapa penelitian, Kozusko dan Bajzer [4] melakukan analisis terhadap model Gyllenberg-Webb dengan mendefinisikan fungsi tingkat transisi bersih antara sel  $P$  dan sel  $Q$ , lalu mengasumsikan populasi sel tumor memenuhi model Gompertz dan diperoleh solusi analitik dari populasi sel  $P$  dan sel  $Q$  yang tidak tergantung kepada fungsi  $r_0(N)$  dan  $r_i(N)$ , namun Kozusko mengusulkan bentuk fungsi  $r_i(N)$  yang bukan merupakan fungsi tak naik. Adnani dan Talibi [1] melakukan analisis titik tetap terhadap model Gyllenberg-Webb, dimana fungsi  $r_0(N)$  dan  $r_i(N)$  masih berbentuk umum. Alberto dan Fasano [2] melakukan analisis terhadap model Gyllenberg-Webb dengan mengasumsikan populasi sel tumor memenuhi model Hyper-Gompertz dan diperoleh solusi analitik dari

populasi sel  $P$  dan sel  $Q$  yang tidak tergantung kepada fungsi  $r_0(N)$  dan  $r_i(N)$ .

Analisis penelitian model Gyllenberg-Webb pada umumnya mengasumsikan bahwa total populasi sel tumor pada model Gyllenberg-Webb memenuhi model Gompertz dan solusi analitik yang diperoleh tidak tergantung pada bentuk fungsi  $r_0(N)$  dan  $r_i(N)$ . Dalam tulisan ini akan dibahas model Gyllenberg-Webb, dimana total populasi sel tumor pada model Gyllenberg-Webb tidak memenuhi model Gompertz, kemudian mendefinisikan fungsi  $r_i(N)$  dan fungsi  $r_0(N)$ . Fungsi  $r_0(N)$  dan  $r_i(N)$  tersebut akan didefinisikan dengan menghadirkan parameter laju pertumbuhan dan laju penghambat pertumbuhan sel tumor dari Model Gompertz, karena laju transisi dari sel  $P$  menjadi sel  $Q$  dan laju transisi dari sel  $Q$  menjadi sel  $P$  dipengaruhi oleh laju pertumbuhan dan laju penghambat pertumbuhan populasi sel tumor. Berdasarkan hal tersebut maka fungsi  $r_0(N)$  dan  $r_i(N)$  akan didefinisikan sehingga mendapatkan model yang lebih baik dan tetap memenuhi asumsi model Gyllenberg-Webb. Model Gyllenberg-Webb membahas dinamika antara sel proliferasi dan non proliferasi, dalam tulisan ini dimunculkan satu dimensi baru yang dikembangkan oleh alzharani [7] yaitu sel mati yang terdapat dalam tumor.

Tujuan makalah ini adalah untuk menentukan solusi numerik dari populasi sel tumor pada model Gyllenberg-Webb dan model Gompertz dengan menggunakan pendekatan metode Runge Kutta, kemudian membandingkan hasil solusi numerik populasi sel tumor dari model Gyllenberg-Webb terhadap model Gompertz.

## 2. KAJIAN LITERATUR DAN PENGEMBANGAN HIPOTESIS

Bagian ini berisi kajian literatur yang dijadikan sebagai penunjang konsep penelitian. Kajian literatur tidak terbatas pada teori saja, tetapi juga bukti-bukti empiris. Hipotesis penelitian (jika ada) harus dibangun dari konsep teori dan didukung oleh kajian empiris (penelitian sebelumnya). [Times New Roman, 11, normal].

## 3. METODE PENELITIAN

### Model Gompertz

Model Gompertz telah banyak digunakan untuk menggambarkan kurva pertumbuhan populasi sel tumor. Model Gompertz hanya mempertimbangkan dinamika satu populasi yaitu  $N(t)$  yang merupakan populasi sel tumor pada waktu  $t$ . Kozusko dan Bajzer [4] mengemukakan bahwa model Gompertz merupakan model pertumbuhan tumor yang sering digunakan oleh beberapa peneliti, karena dapat mendiskripsikan pertumbuhan populasi sel tumor. Pemodelan populasi sel tumor pada model Gompertz dapat dinyatakan dalam bentuk persamaan diferensial :

$$\frac{dN}{dt} = k_+N - k_-N \ln(N). \quad (1)$$

Pada model (1),  $N(t)$  merupakan total populasi sel tumor pada waktu  $t$  (tahun),  $k_+$  adalah laju peningkatan pertumbuhan populasi sel tumor dan  $k_-$  adalah laju penghambat pertumbuhan populasi sel tumor.

Menurut Peter [6], banyaknya populasi sel tumor adalah jutaan sel. Jumlah sel tumor dengan model Gompertz dapat menggambarkan jumlah sel tumor sebenarnya. Namun, model Gompertz hanya melihat pertumbuhan populasi sel tumor tanpa membedakan antara pertumbuhan populasi sel  $P$  dan populasi sel  $Q$  pada populasi sel tumor.

### Model Gyllenberg-Webb (Model G-W)

Model Gyllenberg-Webb mempertimbangkan dinamika interaksi dua populasi yaitu,  $P(t)$  menyatakan populasi sel proliferasi ( $P$ ) dari populasi sel tumor pada waktu  $t$  (tahun) dan  $Q(t)$  menyatakan populasi sel non-proliferasi ( $Q$ ) dari populasi sel tumor pada waktu  $t$  (tahun).

Interaksi populasi sel  $P$  dan populasi sel  $Q$  pada model Gyllenberg-Webb dapat dinyatakan dalam bentuk persamaan :

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dt} &= [\beta - \mu_p - r_0(N)]P + r_i(N)Q \\ \frac{dQ}{dt} &= r_0(N)P - [r_i(N) + \mu_q]Q \\ N &= P + Q \end{aligned} \quad (2)$$

Pada model (2),  $P(t)$ : banyaknya populasi sel  $P$  pada waktu  $t$  (tahun),  $Q(t)$ : banyaknya populasi sel  $Q$  pada waktu  $t$  (tahun),  $\beta$  : laju pertumbuhan populasi sel  $P$ ,  $\mu_p$  : laju kematian populasi sel  $P$ ,  $\mu_q$  : laju kematian populasi sel  $Q$ ,  $r_0(N)$  merupakan fungsi laju transisi dari populasi sel  $P$  menjadi sel  $Q$  dan  $r_i(N)$  merupakan fungsi laju transisi dari populasi sel  $Q$  menjadi sel  $P$ .

Gyllenberg dan Webb [3] mendefinisikan bahwa  $r_0(N)$  merupakan fungsi tak turun, sebagai berikut :

$$r_0(N) = 1 + \ln(N)$$

Fungsi  $r_0(N)$  tersebut pada saat nilai  $N$  semakin besar maka nilai  $r_0(N)$  juga semakin besar. Nilai  $r_0(N)$  semakin besar tetapi tidak diikuti oleh perubahan nilai  $(\beta - \mu_p)$  yang cenderung bernilai kecil. sehingga laju perubahan sel  $P$  akan semakin menurun. Penurunan laju perubahan sel  $P$  akan mempengaruhi pertumbuhan sel  $Q$ , Fungsi  $r_0(N)$  tersebut tidak dapat menjelaskan kenyataan yang sebenarnya bahwa pertumbuhan sel tumor mencapai jutaan sel. Berdasarkan hal tersebut maka fungsi  $r_0(N)$  yang didefinisikan oleh Gyllenberg dan Webb [3] akan dimodifikasi.

Proses transisi dari sel  $P$  menjadi sel  $Q$  dipengaruhi oleh laju pertumbuhan sel tumor ( $k_+$ ) dan laju penghambat pertumbuhan sel tumor ( $k_-$ ). Kozusko dan Bajzer [4] menyatakan bahwa  $k_+ > k_-$ , atas dasar itu maka fungsi  $r_0(N)$  akan dimodifikasi dengan cara menghadirkan parameter  $k_+$  dan  $k_-$  dari model Gompertz. Fungsi  $r_0(N)$  pada model modifikasi merupakan fungsi tak turun, dalam tulisan ini didefinisikan sebagai berikut :

$$r_0(N) = \frac{k_-}{k_+} [1 + \ln(N)]$$

Pada saat nilai  $N$  semakin besar maka kenaikan nilai  $r_0(N)$  dapat dikendalikan, modifikasi fungsi  $r_0(N)$  tersebut diharapkan mendapatkan model yang lebih baik.

Fungsi  $r_i(N)$  merupakan fungsi tak naik, dalam tulisan ini didefinisikan sebagai berikut :

$$r_i(N) = k_+ \left( \frac{1}{1 + \ln(N)} \right)$$

Model Gyllenberg-Webb membahas dinamika antara sel proliferasi dan non proliferasi, dalam tulisan ini dimunculkan satu dimensi baru yang dikembangkan oleh alzahrani [7] yaitu sel mati yang terdapat dalam tumor, diasumsikan bahwa sel-sel mati dikeluarkan dari tumor pada tingkat yang konstan  $d$ .

Sehingga modifikasi model G-W dapat dituliskan sebagai berikut :

$$\frac{dP}{dt} = \left[ \beta - \mu_p - \frac{k_-}{k_+} [1 + \ln(N)] \right] P + k_+ \left( \frac{1}{1 + \ln(N)} \right) Q$$

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{k_-}{k_+} [1 + \ln(N)] P - \left[ k_+ \left( \frac{1}{1 + \ln(N)} \right) + \mu_q \right] Q \quad (3)$$

$$\frac{dD}{dt} = \mu_q Q - d D$$

$$N = P + Q + D$$

#### Metode Runge kutta

Metode runge kutta orde empat adalah

$$k_1 = hf(x_r, y_r)$$

$$k_2 = hf \left( x_r + \frac{h}{2}, y_r + \frac{k_1}{2} \right)$$

$$k_3 = hf \left( x_r + \frac{h}{2}, y_r + \frac{k_2}{2} \right)$$

$$k_4 = hf(x_r + h, y_r + k_3)$$

$$y_{r+1} = y_r + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)$$

#### 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

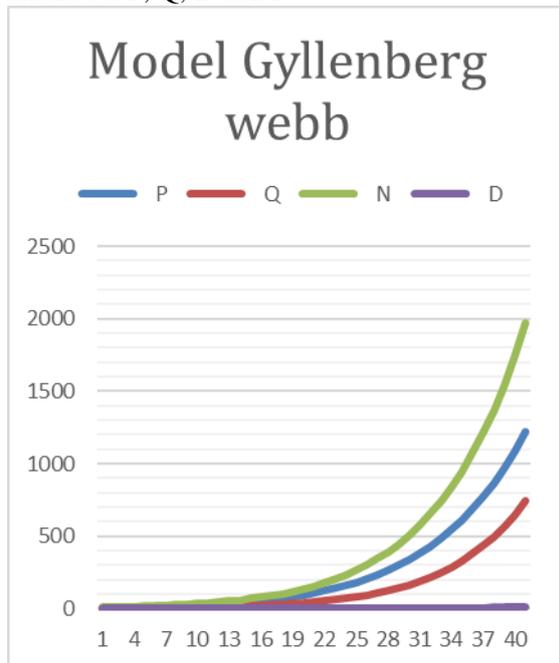
Perhitungan numerik populasi sel tumor dari model *Gyllenberg-web* dan model *Gompertz* menggunakan metode *runge kutta* orde empat. Nilai-nilai parameter yang ditetapkan untuk digunakan adalah  $k_+ = 1.76$ ,  $k_- = 0.134$ ,  $h = 0.1$ ,  $\mu_p = 1$ ,  $\mu_q = 0.1$  dan  $\beta = 2.7$ . Diasumsikan Nilai awal untuk masing-masing populasi adalah  $[0] = 6$ ,  $D[0] = 0$  dan  $Q[0] = 4$ . Hasil perhitungan numeric untuk  $t \in [0,2]$  sebagai berikut.

**Tabel 1.** Populasi sel tumor model *Gyllenberg-web* dan model *Gompertz*

| T   | Model G-W | Model gompertz | Error   |
|-----|-----------|----------------|---------|
| 0   | 10        | 10             | 0       |
| 0.1 | 11.56313  | 11.55088       | 0.00106 |

|     |          |          |          |
|-----|----------|----------|----------|
| 0.2 | 13.34091 | 13.31671 | 0.001817 |
| 0.3 | 15.36931 | 15.32344 | 0.002993 |
| 0.4 | 17.68809 | 17.59967 | 0.005024 |
| 0.5 | 20.34168 | 20.17678 | 0.008173 |
| 0.6 | 23.38018 | 23.08923 | 0.012601 |
| 0.7 | 26.86018 | 26.37469 | 0.018407 |
| 0.8 | 30.84582 | 30.07436 | 0.025652 |
| 0.9 | 35.40979 | 34.23313 | 0.034372 |
| 1   | 40.6345  | 38.89986 | 0.044592 |
| 1.1 | 46.61335 | 44.12765 | 0.05633  |
| 1.2 | 53.45214 | 49.97406 | 0.069598 |
| 1.3 | 61.2706  | 56.50139 | 0.084409 |
| 1.4 | 70.20413 | 63.777   | 0.100775 |
| 1.5 | 80.40576 | 71.87351 | 0.118712 |
| 1.6 | 92.04824 | 80.86911 | 0.138237 |
| 1.7 | 105.3264 | 90.84789 | 0.159371 |
| 1.8 | 120.46   | 101.9001 | 0.182139 |
| 1.9 | 137.6963 | 114.1222 | 0.206568 |
| 2   | 157.3135 | 127.6178 | 0.232692 |

Gambar dibawah ini adalah dinamika antara sel P, Q, D dan N



## 5. KESIMPULAN

Modifikasi fungsi laju transisi antar sel P dan sel Q pada model *Gyllenberg-Webb* dengan menggunakan parameter laju peningkatan dan laju penghambat

pertumbuhan sel tumor pada model *Gompertz*, serta memunculkan satu dimensi baru yang dikembangkan oleh Alzahrani [7] yaitu sel mati yang terdapat dalam tumor. Dengan menggunakan nilai-nilai parameter  $k_+ = 1.76$ ,  $k_- = 0.134$ ,  $h = 0.1$ ,  $\mu_p = 1$ ,  $\mu_q = 0.1$  dan  $\beta = 2.7$  serta kondisi awal jumlah sel  $P[0] = 6$ ,  $D[0] = 0$  dan  $Q[0] = 4$ . Hasil perhitungan numerik, menunjukkan nilai error nya sangat kecil pada selang  $[0,2]$  sehingga populasi sel tumor model *Gyllenberg-Webb* cukup baik menggambarkan populasi sel tumor seperti model *Gompertz*.

## 6. REFERENSI

- [1] Adnani FE, Talibi H. 2008. *Attractiveness of a Positive Steady State in a Population Tumor Growth Model with Quiescence*. Applied Mathematical sciences Volume 2: 293-304.
- [2] Alberto D, Fasano A. 2011. *A Generalization of Gompertz Law Compatible with the Gyllenberg-Webb Theory for Tumour Growth*. Mathematical Biosciences 230: 45-54.
- [3] Gyllenberg M, Webb GF. 1991. *Quiescence as an explanation of Gompertzian tumor growth*. Growth Development and Aging 53:25-33.
- [4] Kozusko F, Bajzer Z. 2003. *Combining Gompertzian Growth and Cell Population Dynamics*. Mathematical Biosciences 185: 153-167.
- [5] Lorenzo S. 2006. *Modeling the balance between quiescence and cell death in normal and tumour cell populations*. Mathematical Biosciences 202 : 349-370.
- [6] Peter WS. 1972. *Kinetics of tumor Growth and Regression in IgG Multiple Myeloma*. The Journal of Clinical Investigation. Volume 51: 1697-1708.
- [7] Alzahrani EO. 2014. *Quiescence as an explanation of gompertzian tumor growth revisited* Mathematical Biosciences. Volume 254: 76-82.