

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Data terbaru dari World Health Organization (WHO) tahun 2024 menunjukkan peningkatan jumlah penderita diabetes global dari 200 juta jiwa (1990) menjadi 830 juta jiwa (2022). Peningkatan ini ditandai dengan naiknya prevalensi dari 7 persen menjadi 14 persen pada populasi dewasa (≥ 18 tahun) [2]. Di Indonesia, data *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan lonjakan pengidap diabetes pada usia 20–79 tahun, dari 20,4 juta jiwa (prevalensi 11,3 persen) pada 2024 menjadi 28,6 juta jiwa pada 2050 [3]. Peningkatan kasus ini berbanding lurus dengan risiko komplikasi luka kronis. Faktanya, sekitar 20 persen penderita diabetes melitus diperkirakan akan mengalami ulkus kaki diabetik semasa hidupnya [4]. Luka ini sering kali gagal melewati tahap penyembuhan (re-epitelialisasi), yang jika dibiarkan dapat memicu infeksi hingga amputasi. Dengan demikian, pemahaman mendalam mengenai mekanisme penyembuhan luka sangat diperlukan sebagai landasan untuk merancang strategi terapi yang efektif dan mengurangi beban akibat komplikasi tersebut [5–7].

Jauh sebelum sains modern berkembang, konsep regenerasi dan penyusunan kembali jaringan tubuh yang rusak telah disebutkan dalam Al-Qur'an Surah Al-Baqarah ayat 259, yang berbunyi:

...وَانظُرْ إِلَى الْعِظَامِ كَيْفَ نُنشِئُهَا ثُمَّ نَكْسُوهَا لَحْمًا...

"...Dan lihatlah kepada tulang belulang itu, bagaimana Kami menyusunnya kembali, kemudian Kami membalutnya dengan daging..."

Konsep “membalut” jaringan pada ayat tersebut sejalan dengan proses re-epitelialisasi epidermal. Proses biologis ini melibatkan koordinasi aktivitas seluler, terutama migrasi (perpindahan) dan proliferasi (pembelahan) sel di tepi luka agar jaringan yang rusak dapat pulih kembali [1, 8]. Sebagai sel utama penyusun lapisan terluar kulit (epidermis), keratinosit berperan penting dalam proses penutupan luka. Akan tetapi, sel keratinosit tidak bekerja secara mandiri, melainkan dibantu oleh adanya dorongan dari sinyal biokimia eksternal. Salah satu sinyal tersebut adalah *Epidermal Growth Factor* (EGF). EGF memiliki peran ganda, yakni sebagai

kemoatraktan yang memandu arah migrasi sel menuju pusat luka, sekaligus sebagai mitogen yang memacu laju pembelahan sel (proliferasi) [9, 10]. Gangguan pada interaksi antara sel keratinosit dan EGF inilah yang sering kali menjadi penyebab terhambatnya penutupan luka.

Interaksi biologis tersebut dapat dimodelkan secara matematis menggunakan persamaan reaksi–difusi (*reaction-diffusion equations*) [11, 12]. Persamaan ini memunculkan solusi perambatan gelombang (*travelling wave*), yakni profil kepadatan sel yang bergerak maju menuju pusat luka dengan bentuk yang tetap. Dalam literatur, model klasik yang sering digunakan adalah persamaan Fisher–KPP (Kolmogorov-Petrovsky-Piscounov) yang mengasumsikan sel menyebar secara linear. Sherratt dan Murray [13] merupakan peneliti pertama yang memanfaatkan model ini untuk pergerakan sel keratinosit pada penutupan luka, dan berhasil memprediksi solusi perambatan gelombang dengan kecepatan asimtotik $c \geq 2$. Namun, model Fisher–KPP memiliki kelemahan yang mendasar. Sifat difusinya yang linear (koefisien D konstan) menyebabkan laju perambatan menjadi tak terbatas. Akibatnya, secara matematis, keberadaan sel akan langsung terdeteksi di seluruh area luka setelah waktu berjalan ($t > 0$). Kondisi ini tidak realistis secara biologis karena pergerakan sel berlangsung perlahan membentuk batas tepi yang jelas atau tajam (*sharp front*) antara sel yang bermigrasi dan area luka [14].

Untuk mengatasi kelemahan pada model klasik tersebut, digunakan model Porous-Fisher. Model ini menerapkan konsep difusi degeneratif, di mana nilai koefisien difusinya bergantung pada kepadatan populasi sel itu sendiri ($D(u) \propto u^m$, dengan $m \geq 1$). Secara biologis, sifat ini mengartikan bahwa sel tidak akan bergerak jika tidak ada sel lain di sekitarnya, sehingga memungkinkan terbentuknya batas tepi luka yang jelas (*sharp front*) dengan kecepatan rambat yang terbatas [15–19]. Karakteristik ini jauh lebih realistis dalam merepresentasikan proses penyembuhan luka. McCue et al. [20] bahkan membuktikan bahwa penggunaan model difusi degeneratif ini diperlukan untuk menggambarkan karakteristik penutupan luka yang tidak dapat dijelaskan oleh model difusi linear standar.

Dalam proses penyembuhan luka, pemahaman mengenai interaksi antara sel dan *Epidermal Growth Factor* (EGF) sangat diperlukan [21]. Oleh karena itu, penelitian ini menggunakan perluasan model berupa sistem Persamaan Diferensial Parsial (PDP) terhubung (*coupled system*) [22–24]. Dalam sistem ini, kinetika Michaelis-Menten digunakan untuk menggambarkan saturasi (kejenuhan) atau batas maksimal respons sel terhadap EGF [9]. Secara matematis, penggabungan antara model difusi degeneratif dengan kinetika Michaelis-Menten ini membuat analisis

kestabilannya menjadi lebih kompleks dibandingkan dengan model pertumbuhan logistik standar. Sebelumnya, Wearing dan Sherratt [9] telah mengkaji interaksi keduanya, namun dengan asumsi difusi linear yang tidak menghasilkan batas tajam (*sharp front*). Sementara itu, Fadaei dan Simpson [15] telah menganalisis model Porous-Fisher, namun tanpa mengintegrasikan EGF sebagai variabel terhubung. Kesenjangan antara kedua pendekatan inilah yang menjadi landasan penelitian ini untuk memodelkan penyembuhan luka dengan menggabungkan difusi degeneratif dan dinamika EGF.

Untuk keperluan analisis matematis, bentuk fisik luka tiga dimensi dalam penelitian ini disederhanakan menjadi model spasial satu dimensi (1D) pada irisan melintang jaringan [25]. Pendekatan ini dipilih agar analisis dapat difokuskan pada pengaruh parameter kunci, seperti sensitivitas sel dan laju peluruhan EGF, terhadap kecepatan penutupan luka. Secara teknis, transformasi sistem PDP ke dalam koordinat perambatan gelombang ($z = x - ct$), akan menghasilkan sistem dinamik otonom berdimensi empat (4D). Sistem ini memiliki singularitas akibat adanya suku difusi degeneratif, di mana fungsi menjadi tidak terdefinisi pada kondisi sel kosong [26–28]. Dengan demikian, teknik desingularisasi diperlukan untuk mengidentifikasi lintasan heteroklinik yang menghubungkan titik-titik kesetimbangan antara jaringan sehat dengan daerah luka [29]. Kebaruan penelitian ini terletak pada tiga hal: (1) integrasi difusi degeneratif Porous–Fisher dengan kinetika saturasi Michaelis–Menten dalam sistem dua spesies terhubung, (2) penerapan teknik desingularisasi untuk menganalisis kestabilan sistem 4D yang singular, serta (3) konstruksi solusi hampiran asimtotik tertutup yang melibatkan fungsi hipergeometrik Gauss dan Transenden Lerch.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini mengkaji sistem reaksi–difusi terhubung melalui empat tahapan utama: (1) penentuan kestabilan dan kecepatan gelombang minimum (c_{\min}) secara analitik [30]; (2) konfirmasi keberadaan gelombang melalui simulasi bidang fasa untuk melihat orbit heteroklinik; (3) analisis sensitivitas parameter untuk menginterpretasikan pengaruh dinamika biologis terhadap laju penyembuhan luka; serta (4) konstruksi hampiran asimtotik menggunakan metode perturbasi ($c \gg 1$) untuk memvalidasi keakuratan solusi analitik tersebut melalui perbandingan langsung dengan simulasi numerik sistem PDP penuh.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan batasan pada literatur terdahulu, belum ada model yang menggabungkan difusi degeneratif Porous-Fisher dengan kinetika saturasi Michaelis-Menten dalam memodelkan interaksi keratinosit dan EGF. Padahal, penggabungan kedua asumsi ini sangat penting untuk merepresentasikan kondisi biologis yang realistis, yakni terbentuknya batas tepi luka yang tajam sekaligus adanya batas maksimal respons sel terhadap faktor pertumbuhan. Namun, integrasi ini memunculkan tantangan matematis baru berupa sistem dinamik otonom berdimensi empat (4D) terhubung yang kompleks dan memiliki singularitas pada kondisi sel kosong. Karena sistem ini tidak memiliki solusi eksak analitik, diperlukan pemahaman menyeluruh mengenai dinamika perambatan gelombangnya. Oleh karena itu, permasalahan utama penelitian ini dirumuskan untuk menjawab bagaimana ambang batas kecepatan minimum gelombang dapat ditentukan, serta bagaimana solusi hampiran asimtotiknya dikonstruksi dan divalidasi melalui simulasi numerik.

1.3 Batasan Masalah

Penelitian ini dibatasi oleh sejumlah asumsi dan ruang lingkup analisis sebagai berikut:

1. Analisis dibatasi pada sistem Persamaan Diferensial Parsial (PDP) terhubung dua spesies (keratinosit u dan EGF v) pada domain spasial satu dimensi (1D), yang menggambarkan irisan melintang jaringan kulit. Pergerakan keratinosit dimodelkan menggunakan difusi non-linear tipe Porous-Fisher, sedangkan penyebaran EGF menggunakan difusi linear standar. Seluruh interaksi antar keduanya didasarkan pada kinetika saturasi tipe Michaelis-Menten.
2. Analisis perambatan gelombang dibatasi pada penentuan kestabilan linear melalui Matriks Jacobian pada sistem dinamik berdimensi empat (4D) di sekitar titik tetap, penentuan kecepatan minimum perambatan gelombang, serta konstruksi hampiran asimtotik menggunakan metode perturbasi pada limit kecepatan tinggi ($c \gg 1$).
3. Penelitian ini bersifat teoritis dan analitis. Hasil yang diperoleh tidak divalidasi terhadap data eksperimental spesifik dari proses penyembuhan luka, melainkan hanya membandingkan secara internal antara solusi analitik dan simulasi numerik.

1.4 Tujuan dan Manfaat Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah maka tujuan penelitian skripsi ini adalah sebagai berikut:

1. Menentukan titik-titik tetap sistem, menganalisis kestabilan linearnya menggunakan matriks Jacobian, serta menentukan ambang batas kecepatan gelombang minimum (c_{\min}) secara analitik.
2. Mengonfirmasi keberadaan solusi perambatan gelombang (orbit heteroklinik) dan batas kecepatan tersebut melalui simulasi numerik sistem Persamaan Diferensial Biasa (PDB) pada bidang fasa.
3. Melakukan analisis sensitivitas parameter secara numerik untuk menginterpretasikan pengaruh dinamika parameter biologis kunci terhadap kecepatan dan bentuk gelombang.
4. Menyusun solusi hampiran asimtotik menggunakan metode perturbasi pada limit kecepatan tinggi ($c \gg 1$) dan memvalidasi keakuratannya melalui perbandingan langsung dengan simulasi numerik sistem PDP penuh.

Penelitian ini diharapkan memberikan manfaat. Dari sisi teoretis, penelitian ini mengembangkan model reaksi–difusi dua variabel yang lebih realistis dibanding model sebelumnya, karena mampu menggambarkan batas yang tajam (*sharp front*) pada migrasi keratinosit sekaligus saturasi respons sel terhadap EGF melalui kinetika Michaelis–Menten. Dari sisi matematis, analisis yang dilakukan memberikan pemahaman mendalam mengenai hubungan antara nonlinieritas difusi, kestabilan sistem dinamik, dan kecepatan perambatan gelombang pada proses regenerasi jaringan biologis. Secara lebih jauh, hasil berupa kecepatan gelombang minimum dan hampiran asimtotiknya diharapkan mampu menjadi landasan dalam memprediksi penutupan luka secara kuantitatif serta membuka peluang bagi optimalisasi terapi berbasis EGF dalam penanganan luka kronis.

1.5 Metodologi Penelitian

Metode penelitian yang digunakan dalam penelitian skripsi ini adalah sebagai berikut.

1. Studi Literatur

Penelitian diawali dengan studi literatur yang bertujuan untuk membangun landasan teoritis yang kuat. Kajian ini mencakup teori Persamaan

Diferensial Parsial (PDP), karakteristik model reaksi–difusi (Fisher–KPP dan Porous–Fisher), kinetika Michaelis–Menten serta penelitian terdahulu mengenai interaksi sel keratinosit dan faktor pertumbuhan EGF dalam konteks penyembuhan luka.

2. Analisis

(a) Formulasi Model

Tahap ini menyusun model matematika berupa sistem reaksi–difusi terhubung yang menggambarkan interaksi dinamis antara kepadatan keratinosit dan konsentrasi EGF. Model ini dinyatakan pada domain satu dimensi dengan mempertimbangkan difusi non-linear degeneratif untuk sel keratinosit dan difusi linear untuk molekul EGF.

(b) Analisis Model

Sistem PDP terlebih dahulu ditransformasikan ke dalam koordinat perambatan gelombang (*travelling wave*) sehingga tereduksi menjadi sistem Persamaan Diferensial Biasa (PDB) otonom berdimensi empat. Dari sistem ini, titik-titik tetap diidentifikasi dan kestabilannya dikaji melalui linearisasi matriks Jacobian, yang sekaligus digunakan untuk menentukan batas kecepatan gelombang minimum (c_{min}). Tahap analitik ini kemudian dilengkapi dengan menyusun solusi hampiran asimtotik menggunakan metode perturbasi pada limit kecepatan tinggi ($c \gg 1$).

(c) Simulasi Numerik

Simulasi numerik dilakukan dalam beberapa tahap. Pertama, sistem PDP disimulasikan menggunakan Metode Volume Hingga (FVM) dengan integrasi waktu Euler Eksplisit untuk memperoleh profil solusi perambatan gelombang (*travelling wave*). Selanjutnya, bidang fasa sistem PDB disimulasikan untuk mengonfirmasi keberadaan orbit heteroklinik yang menghubungkan dua titik tetap "jaringan sehat" dan "daerah luka". Variasi parameter biologis kunci kemudian dikaji untuk melihat pengaruhnya terhadap kecepatan dan bentuk gelombangnya. Terakhir, solusi hampiran asimtotik secara analitik dibandingkan dengan solusi numerik PDP penuh sebagai bentuk validasi.

(d) Kesimpulan dan Saran

Tahap akhir penelitian menarik kesimpulan berdasarkan hasil analisis matematis dan simulasi numerik, serta menginterpretasikannya dalam konteks biologis penyembuhan luka. Bagian ini ditutup dengan saran

untuk pengembangan model maupun metode analisis pada penelitian berikutnya.

1.6 Sistematika Penulisan

Pada skripsi ini, disajikan penelitian mengenai analisis matematika perambatan gelombang pada sistem reaksi–difusi terhubung keratinosit–EGF untuk memodelkan proses penyembuhan luka. Sistematika penulisan yang digunakan pada skripsi ini terdiri dari lima bab dengan rincian sebagai berikut:

BAB I PENDAHULUAN

Pada bab I dibahas mengenai pendahuluan yang merupakan garis besar penulisan skripsi. Bab ini terdiri dari enam subbab yaitu latar belakang, rumusan masalah, batasan masalah, tujuan dan manfaat penelitian, metode penelitian, dan sistematika penulisan.

BAB II LANDASAN TEORI

Bab II menguraikan teori-teori yang menjadi landasan penulisan skripsi sehingga pembaca memiliki dasar yang memadai untuk memahami istilah dan konsep yang digunakan. Teori yang dibahas meliputi penyembuhan luka, persamaan diferensial biasa (PDB) dan parsial (PDP), model reaksi–difusi (Fisher–KPP dan Porous–Fisher), analisis perambatan gelombang (*travelling wave*), kestabilan linear, metode perturbasi asimtotik, fungsi khusus (hipergeometrik dan Lerch), serta metode numerik volume hingga (*Finite Volume Method*).

BAB III ANALISIS PERAMBATAN GELOMBANG PADA SISTEM REAKSI-DIFUSI TERHUBUNG KERATINOSIT-EGF UNTUK PEMODELAN PENYEMBUHAN LUKA

Bab III membahas formulasi dan analisis model secara matematis, meliputi transformasi sistem ke dalam koordinat perambatan gelombang, analisis kestabilan linear di sekitar titik tetap, penentuan kecepatan gelombang minimum (c_{\min}), serta penyusunan solusi hampiran menggunakan metode perturbasi asimtotik untuk kecepatan tinggi.

BAB IV SIMULASI NUMERIK DAN INTERPRETASI

Bab IV membahas simulasi numerik sistem PDP menggunakan skema Metode Volume Hingga (FVM) dan simulasi bidang fasa sistem PDB, yang digunakan untuk memvisualisasikan profil perambatan gelombang, mengonfirmasi orbit heteroklinik, menganalisis sensitivitas parameter biologis, serta memvalidasi solusi hampiran asimtotik terhadap solusi numerik penuh.

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

Bab V menguraikan penutup kajian skripsi berupa kesimpulan dari hasil analisis mengenai karakteristik perambatan gelombang pada model interaksi keratinosit-EGF serta saran yang diberikan untuk pengembangan model matematika selanjutnya.

