

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tumor atau neoplasma merupakan sel abnormal yang dapat tumbuh di berbagai jaringan tubuh. Keabnormalan ini terjadi karena adanya kegagalan mekanisme kematian sel, atau karena mereka membelah lebih banyak dari biasanya. Saat tubuh sadar akan keabnormalan ini, sistem imun dalam tubuh akan langsung bekerja. Sistem imun ini akan mengenali dan mengeliminasi sel-sel tumor melalui suatu proses bernama *immunosurveillance*. Keberadaan mekanisme pertahanan alami yang sangat terstruktur ini merupakan salah satu bukti kesempurnaan penciptaan manusia, sebagaimana difirmankan oleh Allah SWT dalam Al-Qur'an Surah At-Tin ayat 4:

لَقَدْ خَلَقْنَا الْإِنْسَانَ فِيْ أَحْسَنِ تَقْوِيْمٍ

“Sesungguhnya Kami telah menciptakan manusia dalam bentuk yang sebaik-baiknya.”

Ayat ini menegaskan bahwa tubuh manusia telah dirancang dengan sistem yang sangat sempurna, termasuk di dalamnya sistem imun yang bertindak sebagai penjaga presisi dari berbagai ancaman internal seperti mutasi sel. Proses *immunosurveillance* yang dikenalkan oleh Burnet pada tahun 1957 [1] ini menjelaskan bahwa sistem imun tubuh berperan aktif dalam mengawasi, mendeteksi, dan mengeliminasi sel-sel abnormal sebelum mereka berubah menjadi tumor yang berukuran besar bahkan ganas. Namun, karena pemahaman mengenai sistem imun saat itu masih terbatas, Burnet hanya menekankan pada pola kerja sistem imun adaptif. Seiring berkembangnya ilmu pengetahuan, sel-sel yang berperan dalam proses *immunosurveillance* mulai teridentifikasi. Selain sistem imun adaptif seperti sel T sitotoksik (CD8+), sel T pembantu (CD4+), sel T regulatorik (Treg), dan sel B, ditemukan juga bahwa sistem imun bawaan seperti sel pembunuh alami (sel NK), makrofag, dan sel dendritik berperan penting dalam proses ini [2].

Meskipun sistem imun efektif dalam mendeteksi tumor melalui proses *immunosurveillance*, berbagai penelitian membuktikan bahwa sel tumor juga berhasil mengembangkan strategi untuk menghindari serangan imun. Penelitian Vinay dkk. pada tahun 2015 [3] menemukan bagaimana sel tumor menghindari serangan sistem imun, beberapa di antaranya menciptakan lingkungan yang bisa menyebabkan sel T efektor (yang bertugas menyerang tumor) mengalami kelelahan, mengurangi ekspresi antigen yang mereka ciptakan, dan bahkan menghalangi presentasi antigen. Akibatnya, meskipun sistem imun mampu mengontrol pertumbuhan tumor di tahap awal, tumor masih bisa tumbuh dan lolos dari serangan imun. Karena hal inilah banyak jenis tumor yang masih menjadi tantangan besar dalam perkembangan imunoterapi, terutama ketika populasi tumor sudah bertumbuh menjadi sangat besar dan tumor menjadi ganas seperti kanker [3].

Salah satu metode yang digunakan dalam imunoterapi adalah ACI (*Adoptive Cellular Immunotherapy*), yaitu metode yang bekerja dengan cara mengambil sel imun dari pasien, memperkuatnya di luar tubuh, lalu mengembalikannya lagi ke dalam tubuh pasien untuk melawan tumor. Penelitian pertama yang berhasil secara klinis membuktikan metode ini dilakukan oleh Steven A. Rosenberg dkk. pada tahun 1988. Awalnya, konsep ACI diperkenalkan melalui pendekatan seperti terapi LAK (*Lymphokine-Activated Killer*) dan terapi TIL (*Tumor-Infiltrating Lymphocyte*) [4, 5], namun seiring dengan perkembangan teknologi, istilah ACI digunakan sebagai istilah umum untuk metode imunoterapi yang melibatkan pengambilan, manipulasi, dan pengembalian sel imun. Pada penelitian terbaru, terbukti bahwa metode ACI ini efektif membantu sistem imun dan memperbesar peluang pengobatan [6].

Meski ilmu pengobatan tumor semakin berkembang, nyatanya sistem imun tidak bisa menyerang sel tumor secara instan. Dibutuhkan jeda waktu tertentu agar sistem imun dapat mengenali antigen tumor, mengaktifkan efektor, dan memicu respons imun yang efektif. Fenomena ini disebut dengan waktu tunda (*time delay*). Salah satu penelitian awal yang memperkenalkan konsep ini adalah penelitian yang dilakukan oleh Buric, dkk. pada tahun 1999 dengan judul "*Time Delay in a Basic Model of the Immune Response*" [7], yang menunjukkan bahwa adanya waktu tunda dapat memicu perubahan stabilitas sistem, bahkan menyebabkan munculnya osilasi populasi sel imun dan tumor. Penelitian lanjutan oleh Subhas, dkk. (2014) [8] memperdalam analisis tersebut dengan mengkaji kestabilan dan perubahannya. Subhas, dkk. menegaskan bahwa waktu tunda berperan sangat penting dalam menentukan dinamika interaksi antara tumor dan imun. Studi yang lebih baru oleh Sardar, dkk. (2021) [9] dan Majee, dkk. (2025) [10] juga menunjukkan hasil yang serupa, bahwa waktu tunda dapat menimbulkan perubahan kestabilan

(bifurkasi Hopf) dan menghasilkan perilaku osilasi pada populasi tumor dan imun. Hasil-hasil ini memberikan pemahaman tentang bagaimana keterlambatan biologis memengaruhi kestabilan dan efektivitas respons imun terhadap pertumbuhan tumor.

Karena kompleksitas interaksi antara tumor dan sistem imun, banyak model matematika yang telah dikembangkan untuk memahami interaksi ini. Pada 1994, Kuznetsov dkk. [11] mengembangkan model klasik berbasis sistem persamaan diferensial biasa untuk menggambarkan respons sel imun terhadap pertumbuhan tumor, di mana saat jumlah sel T meningkat secara signifikan, tingkat akumulasi sel imun mencapai maksimum. Dalam model ini, pertumbuhan tumor diasumsikan mengikuti pola logistik atau eksponensial. Pendekatan ini kemudian diperluas pada tahun 1998 oleh Kirschner dan Panetta [12], yang mengembangkan model dengan melibatkan sitokin interleukin-2 (IL-2) untuk menggambarkan dinamika imunoterapi. Model ini menjelaskan bagaimana sistem imun sebenarnya tidak meningkat tanpa batas mengikuti pertumbuhan tumor, dan memiliki batas kemampuan dalam menyerang tumor. Ada pula penelitian seperti Bellomo dkk. [13] yang melakukan analisis bifurkasi pada model integro-diferensial untuk mempelajari kompetisi antara sel tumor dan sel imun, sedangkan D'Onofrio [14] mengembangkan meta-model untuk menjelaskan interaksi tumor-imun dengan mempertimbangkan variabilitas jenis kanker.

Penelitian-penelitian yang telah dilakukan tersebut berhasil menjelaskan interaksi antara tumor dan sistem imun dengan berbagai penambahan variabel untuk menambah keakuratan representasi. Sayangnya, penelitian-penelitian ini hanya menggunakan asumsi bahwa respons imun bersifat monotonik [7–9, 11–14], atau asumsi bahwa respons imun akan terus meningkat terhadap pertumbuhan tumor. Padahal nyatanya, terdapat fenomena nonmonotonik, di mana sebenarnya sel imun meningkat pada awal pertumbuhan tumor, namun akan menurun seiring dengan membesarnya ukuran tumor [15]. Sedikit sekali penelitian yang secara eksplisit menggunakan asumsi fungsi respons imun nonmonotonik. Penelitian oleh Liu, dkk. (2024) dengan judul "*Modeling the Nonmonotonic Immune Response in a Tumor–Immune System Interaction*" [16] merupakan penelitian pertama yang berhasil membahas fenomena respons imun nonmonotonik. Studi ini menggabungkan faktor pengobatan ACI pada sistem imun serta memasukkan fungsi respons imun nonmonotonik pada sel tumor, dan hasil analisis menunjukkan bahwa respons imun nonmonotonik berpengaruh besar terhadap perubahan kestabilan sistem, bahkan menyebabkan munculnya berbagai jenis bifurkasi. Dari studi ini bisa kita tarik kesimpulan bahwa respons imun nonmonotonik memiliki peran yang sangat penting pada analisis interaksi tumor-imun.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian pada skripsi ini dilakukan untuk mengembangkan sebuah model interaksi antara tumor dan sistem imun yang secara eksplisit memperhitungkan fungsi respons imun nonmonotonik, dengan mempertimbangkan pula efek dari ACI sebagai masukan utama dari sistem imun, dan dengan memperhitungkan waktu jeda pada pengaktifan sistem imun. Pada penelitian di skripsi ini, akan dilakukan analisis untuk model tiga kompartemen dengan memasukkan dua waktu tunda pada kompartemen sistem imun yang dibagi menjadi dua jenis, yaitu sel T efektor dan sel T pembantu. Penelitian ini diharapkan dapat membantu pemahaman yang lebih mendalam tentang interaksi tumor-imun, khususnya dalam konteks fenomena kompleks respons imun nonmonotonik, penambahan serta optimalisasi terapi ACI, dan waktu tunda dalam pengaktifan sistem imun.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana merumuskan model matematika yang menggambarkan interaksi antara sel tumor dan sistem imun, khususnya sel T efektor dan sel T pembantu, dengan mempertimbangkan respons imun nonmonotonik serta adanya waktu tunda pada sel T efektor dan sel T pembantu?
2. Bagaimana menentukan titik-titik kesetimbangan dari model tersebut beserta hasil analisis kestabilannya?
3. Bagaimana pengaruh variasi parameter terhadap kestabilan sistem dan terjadinya fenomena bifurkasi *Saddle-Node* dan Hopf?
4. Bagaimana visualisasi dan interpretasi biologis dari dinamika sistem tersebut berdasarkan simulasi numerik?

1.3 Batasan Masalah

Batasan masalah yang menjadi fokus pembahasan dalam penelitian skripsi adalah sebagai berikut:

1. Model yang dikaji terdiri dari tiga kompartemen utama, yaitu sel tumor, sel T efektor, dan sel T pembantu, dengan menambahkan dua waktu tunda pada variabel sel T efektor dan sel T pembantu.

2. Input terapi terbatas pada ACI tanpa mempertimbangkan terapi lain, dan dimodelkan terbatas pada laju konstan pada laju kelahiran sel T efekturnya.
3. Penelitian difokuskan pada analisis kestabilan lokal di sekitar titik kesetimbangan serta fenomena dua bifurkasi.
4. Analisis dilakukan secara analitik dan dinamika sistem divisualisasikan dengan simulasi numerik, namun analisis tidak mencakup analisis sensitivitas parameter secara menyeluruh.
5. Seluruh perhitungan dan simulasi dilakukan dalam kondisi nondimensional.

1.4 Tujuan Penelitian

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

1. Membentuk model matematika yang menggambarkan interaksi antara sel tumor dan sistem imun, khususnya sel T efektor dan sel T pembantu, dengan mempertimbangkan respons imun nonmonotonik serta adanya waktu tunda pada sel T efektor dan sel T pembantu.
2. Menentukan titik-titik kesetimbangan dari model, serta menganalisis kestabilan di sekitar titik-titik kesetimbangan tersebut.
3. Menganalisis pengaruh perubahan parameter-parameter model terhadap kestabilan sistem dan kemungkinan terjadinya bifurkasi *Saddle-Node* dan Hopf.
4. Melakukan simulasi numerik untuk memvisualisasikan dinamika sistem serta menafsirkan biologis dari hasil analisis yang diperoleh.

Penelitian ini bermanfaat dalam mengembangkan model matematika biologi, khususnya pada dinamika interaksi antara sel tumor dan sistem imun dengan waktu tunda. Dengan menggunakan respons imun nonmonotonik dan efek waktu tunda pada sistem imun, penelitian ini dapat membantu pemahaman yang lebih mendalam tentang interaksi sel tumor dan sistem imun khususnya pada fenomena respons imun nonmonotonik, serta bagaimana keterlambatan respons imun dapat memengaruhi keseluruhan sistem. Kemudian, penelitian ini dapat pula menjadi referensi untuk penelitian-penelitian selanjutnya dalam pengembangan model interaksi antara sel tumor dan sistem imun dengan penambahan waktu tunda dan respons imun nonmonotonik dengan kompleksitas yang lebih tinggi.

1.5 Metodologi Penelitian

Metode penelitian yang digunakan pada penelitian skripsi ini adalah sebagai berikut:

1. Studi Literatur

Penelitian skripsi diawali dengan studi literatur. Pada tahap ini dilakukan pengumpulan informasi terkait dinamika interaksi antara sel tumor dan sistem imun dengan respons imun nonmonotonik. Studi literatur ini mencakup penelitian terdahulu yang relevan, khususnya pada kajian analisis dinamika model seperti analisis kestabilan lokal, pembuktian eksistensi perubahan kestabilan atau bifurkasi, serta pencarian titik kritis bifurkasi.

2. Analisis

a. Formulasi Model

Mengonstruksi model matematika yang menggambarkan dinamika interaksi antara sel tumor dan sistem imun dengan respons imun nonmonotonik dan penambahan waktu tunda pada sistem imun. Penambahan waktu tunda terdapat pada 2 komponen sistem imun yaitu pada sel T efektor dan sel T pembantu.

b. Analisis Model

Melakukan proses nondimensionalisasi dari model yang dibentuk untuk memudahkan perhitungan, kemudian dilanjutkan dengan analisis terhadap model, yaitu menentukan titik-titik kesetimbangan dan menganalisis kestabilan beserta syarat-syaratnya. Analisis kestabilan dilakukan secara lokal pada dua titik kesetimbangan, titik kesetimbangan bebas tumor dan titik kesetimbangan keberadaan tumor.

c. Analisis Bifurkasi

Melakukan analisis bifurkasi (bifurkasi Hopf dan *saddle-node*) pada sistem untuk mengetahui perubahan kestabilan yang disebabkan oleh beberapa parameter, seperti kekuatan sistem imun dan waktu tunda. Dilakukan juga perhitungan titik kritis bifurkasi sebagai patokan dari perubahan kestabilan pada sistem.

3. Simulasi Numerik

Melakukan simulasi numerik untuk memperlihatkan grafik dinamika interaksi tumor-imun dengan variasi nilai parameter. Simulasi dilakukan pada *software* Octave.

4. Kesimpulan dan Saran

Dilakukan pengambilan kesimpulan dari analisis dan simulasi numerik yang telah dilakukan, dan interpretasi biologis dari kesimpulan yang telah didapatkan. Diberikan pula saran dan rekomendasi untuk penelitian lebih lanjut.

1.6 Sistematika Penulisan

Pada skripsi ini, dilakukan penelitian mengenai analisis dinamika model respons imun nonmonotonik pada sistem interaksi tumor dan imun dengan dua waktu tunda. Sistematika penulisan yang digunakan pada skripsi ini terdiri dari lima bab dengan rincian sebagai berikut:

BAB I PENDAHULUAN

Bab ini berisi latar belakang, rumusan masalah, batasan masalah, tujuan penelitian, metodologi penelitian, dan sistematika penulisan.

BAB II LANDASAN TEORI

Bab ini berisi mengenai teori-teori yang melandasi pembahasan pada skripsi ini, sehingga bisa memberikan pemahaman dasar bagi para pembaca mengenai topik yang diteliti. Teori yang dibahas di antaranya yaitu interaksi antara sel tumor dan sistem imun, respons imun nonmonotonik, waktu tunda pada sistem imun, model matematika, sistem persamaan diferensial biasa, waktu tunda pada sistem imun, proses nondimensionalisasi, titik kesetimbangan, analisis kestabilan lokal, serta analisis bifurkasi yang terdiri dari bifurkasi *saddle-node* dan bifurkasi Hopf.

BAB III ANALISIS DINAMIKA MODEL RESPONS IMUN NONMONOTONIK PADA SISTEM INTERAKSI TUMOR DAN IMUN DENGAN DUA WAKTU TUNDA

Bab ini berisi konstruksi model interaksi antara sel tumor dan sistem imun yang melibatkan fungsi respons imun nonmonotonik dan dua waktu tunda yang berbeda, analisis model nondimensi, pencarian titik kesetimbangan, analisis kestabilan lokal, serta analisis bifurkasi *saddle-node* dan Hopf yang terdiri dari analisis eksistensi serta penentuan titik kritis

BAB IV SIMULASI NUMERIK DAN INTERPRETASI

Bab ini berisi simulasi numerik dari dinamika model interaksi tumor dan imun dengan respon imun nonmonotonik. Simulasi dilakukan pada kondisi saat sistem tanpa waktu tunda dan saat sistem dengan waktu tunda. Dibahas pula interpretasi dari simulasi yang telah dilakukan.

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

Bab ini berisi penutup penelitian skripsi dan kesimpulan yang didapat dari analisis dinamika model di bab-bab sebelumnya. Ada pula saran yang diberikan penulis untuk pengembangan penelitian-penelitian dengan topik yang sama di masa depan.

