

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu masalah kesehatan global yang memberikan kontribusi besar terhadap angka kesakitan dan kematian di dunia. Berdasarkan data *Global Cancer Observatory: Cancer Today* tahun 2024, diperkirakan terdapat 474.083 kasus kanker baru dan 283.299 kematian akibat kanker di Indonesia [1]. Di antara berbagai jenis kanker tersebut, kanker kulit merupakan salah satu kelompok kanker yang umum dijumpai, yang secara garis besar terbagi menjadi dua kategori utama, yaitu *Non-Melanoma Skin Cancer* (NMSC) dan melanoma. NMSC, yang meliputi *Basal Cell Carcinoma* (BCC) dan *Squamous Cell Carcinoma* (SCC), berasal dari sel keratinosit dan umumnya bersifat tumbuh lambat serta jarang bermetastasis. Sebaliknya, melanoma berasal dari mutasi sel melanosit, yaitu sel yang memproduksi melanin, pigmen yang berfungsi memberi warna kulit sekaligus melindunginya dari paparan sinar ultraviolet, dan dikenal memiliki tingkat keganasan yang jauh lebih tinggi dibandingkan NMSC [2].

Secara global, tercatat sekitar 337.969 kasus baru melanoma dengan 58.398 kematian, menempatkannya pada urutan ke-17 kasus kanker terbanyak di dunia, sementara NMSC tercatat sebanyak 1.138.314 kasus baru dengan 58.721 kematian [3]. Data ini menunjukkan bahwa meskipun jumlah kasus baru melanoma jauh lebih sedikit dibandingkan NMSC, yaitu hanya 1,6% dari total kasus baru kanker global dibandingkan 5,5% pada NMSC, tingkat kematiannya terhadap jumlah kasus baru jauh lebih tinggi. Melanoma memiliki rasio kematian sebesar 17,28% dari total kasus barunya, sedangkan NMSC hanya sebesar 5,16% [3]. Perbedaan rasio yang signifikan ini menegaskan bahwa melanoma merupakan penyebab utama kematian pada kelompok kanker kulit, sebagai akibat dari sifatnya yang sangat invasif dan agresif, serta kemampuan metastasis yang tinggi ke organ vital seperti paru-paru, hati, dan otak [2, 4]. Di Indonesia sendiri, estimasi tahun 2024 mencatat sekitar 1.651 kasus baru dan 639 kematian akibat melanoma [1].

Tingginya angka kematian akibat sifat invasif melanoma menunjukkan bahwa pemahaman mendalam mengenai mekanisme invasi dan dinamika penyebaran sel melanoma menjadi sangat krusial sebagai dasar pengembangan strategi diagnosis dini maupun formulasi terapi yang lebih efektif.

Dalam perspektif Islam, kompleksitas dan keteraturan sistem biologis merupakan tanda kebesaran Allah Swt. yang mendorong pengkajian ilmiah. Allah

Swt. berfirman dalam Surah Ali 'Imran ayat 190-191:

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمُوتِ وَالْأَرْضِ وَاخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ
لَآيَاتٍ لِّأُولَى الْأَلْبَابِ ﴿١٩٠﴾ الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَامًا
وَقُعُودًا وَعَلَى جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ السَّمُوتِ
وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَاطِلًا سُبْحَانَكَ فَقِنَا عَذَابَ
النَّارِ ﴿١٩١﴾

“Sesungguhnya pada penciptaan langit dan bumi serta pergantian malam dan siang terdapat tanda-tanda (kebesaran Allah) bagi orang-orang yang berakal, yaitu orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri, duduk maupun berbaring, serta memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata), ”Ya Tuhan kami, tidaklah Engkau menciptakan semua ini sia-sia. Mahasuci Engkau, maka peliharalah kami dari azab neraka.” (Q.S. Ali 'Imran: 190-191).

Ayat tersebut mendorong umat manusia untuk menggali hikmah dan pola di balik setiap fenomena alam, termasuk fenomena patologis seperti perkembangan penyakit kanker. Berdasarkan semangat Wahyu Memandu Ilmu (WMI), penelitian ini memadukan pemahaman biologis invasi melanoma dengan presisi matematika agar dapat menjadi wujud kontribusi ilmiah dalam memahami dinamika penyakit secara kuantitatif.

Invasi melanoma diawali oleh degradasi matriks ekstraseluler (*extracellular matrix*, ECM) melalui enzim proteolitik, sehingga sel melanoma dapat bermigrasi dan berproliferasi membentuk front invasi menuju jaringan kulit sehat [5]. Mekanisme invasi tersebut dapat dianalisis secara matematis melalui pendekatan perambatan gelombang. Selain itu, perkembangan melanoma sangat dipengaruhi oleh respons imun, yang utamanya dimediasi oleh limfosit T sitotoksik (*Cytotoxic T Lymphocyte*, CTL) baik melalui pengawasan imun alami (*immunosurveillance*) maupun stimulasi imunoterapi. CTL mengendalikan pertumbuhan melanoma melalui mekanisme sitolitik, yaitu pembunuhan langsung sel melanoma, dan mekanisme nonsitolitik berupa penekanan laju proliferasi melanoma melalui sekresi sitokin. Namun, efektivitas CTL sering kali terhambat oleh pelarian imun (*immune escape*) serta lingkungan mikro tumor yang bersifat immunosupresif [6].

Selain membunuh sel kanker, aktivitas CTL yang terstimulasi oleh antigen melanoma juga diketahui dapat memicu kerusakan sampingan pada sel melanosit sehat di sekitarnya [7]. Hal ini disebabkan karena keduanya berbagi antigen

diferensiasi yang sama (*melanocyte/melanoma-shared antigens*, MSA), yang secara klinis sering bermanifestasi sebagai efek samping depigmentasi atau vitiligo akibat imunoterapi [7]. Di dalam formulasi model matematika berbasis kepadatan jaringan, dinamika berkurangnya jaringan sehat akibat aktivitas imun ini perlu dipertimbangkan secara terpadu guna mengevaluasi keseimbangan (*trade-off*) antara efektivitas penekanan pertumbuhan tumor dan integritas jaringan di sekitarnya.

Pemodelan matematis interaksi antara CTL dan sel tumor telah berkembang pesat. Wang *et al.* memodelkan kontrol tumor oleh CTL melalui mekanisme pembunuhan cepat berbasis perforin dan pembunuhan lambat berbasis ligan Fas, dan menunjukkan bahwa antigenisitas sel tumor menentukan mekanisme pembunuhan yang dominan [8]. Majumder *et al.* menganalisis secara kuantitatif efisiensi penekanan sel melanoma oleh CTL dan membuktikan bahwa asumsi interaksi aksi-massa linier memiliki kelemahan mendasar karena mengabaikan keterbatasan waktu penanganan sel target, sedangkan fungsi respons yang menjenuh seperti Holling Tipe II memberikan kesesuaian data eksperimen yang jauh lebih baik [6, 23]. Lebih lanjut, Fukuda menguraikan jaringan sinyal aktivasi respons imun dalam melanoma dan vitiligo, termasuk peran antigen bersama melanosit-melanoma dalam menentukan spesifisitas dan efektivitas CTL [7].

Meskipun peran CTL dalam pengendalian tumor telah dipelajari secara luas, sebagian besar model interaksi tumor-CTL berbasis persamaan diferensial biasa belum memperhitungkan mekanisme perambatan spasial. Sebagai contoh, Rodrigues *et al.* memodelkan pengaruh makrofag dan terapi sel imun terhadap dinamika melanoma, namun analisisnya terbatas pada sistem temporal tanpa dimensi spasial [9]. Demikian pula, Wang *et al.* yang menekankan pentingnya fungsi respons jenuh dalam memodelkan interaksi tumor dan CTL, belum mengintegrasikannya ke dalam kerangka persamaan reaksi-difusi spasial [8].

Mengingat kompleksitas interaksi spasial dan nonlinear ini sulit dijelaskan hanya melalui pengamatan eksperimental, diperlukan pendekatan biomatematika. Sistem persamaan reaksi-difusi mampu mengaitkan reaksi biologis dengan perpindahan spasial secara simultan, serta menghasilkan solusi perambatan gelombang yang merepresentasikan front invasi melanoma.

Secara kronologis, pemodelan reaksi-difusi invasi melanoma ke jaringan kulit pertama kali dikembangkan oleh Browning *et al.* berdasarkan data eksperimen uji invasi tiga dimensi [5]. Selanjutnya, El-Hachem *et al.* memformulasikan ulang model tersebut ke dalam sistem berdimensi penuh dengan menyertakan kapasitas tampung jaringan secara eksplisit, lalu melakukan nondimensionalisasi serta analisis matematis komprehensif terhadap solusi perambatan gelombangnya melalui

kombinasi analisis ruang fasa, simulasi numerik, dan teknik perturbasi asimtotik [10]. Meskipun model tersebut berhasil menjelaskan perambatan gelombang invasi dengan difusi degeneratif, model rujukan tersebut memiliki keterbatasan utama karena hanya mengevaluasi interaksi dua populasi tanpa memperhitungkan faktor respons imun antitumor.

Berdasarkan kesenjangan tersebut, kontribusi penelitian ini adalah mengembangkan model reaksi-difusi invasi melanoma Browning *et al.* yang dianalisis oleh El-Hachem *et al.* dengan mengintegrasikan pengaruh respons imun CTL melalui fungsi respons Holling Tipe II tanpa menambah variabel keadaan baru. Pada penelitian ini, dilakukan analisis perambatan gelombang pada model yang dikembangkan, yang mencakup penentuan titik tetap dan analisis kestabilan lokal pada kondisi kepadatan jaringan kulit tidak penuh maupun kondisi jaringan kulit penuh, penentuan kecepatan gelombang minimum, serta konstruksi solusi hampiran menggunakan pendekatan perturbasi asimtotik. Selanjutnya, analisis teoritis tersebut dikonfirmasi melalui simulasi numerik menggunakan Metode Volume Hingga dengan skema beda maju, visualisasi orbit heteroklinik pada ruang fasa sistem persamaan diferensial biasa, analisis sensitivitas parameter CTL terhadap kecepatan dan profil invasi, serta validasi solusi hampiran perturbasi menggunakan metrik galat. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman teoretis yang komprehensif mengenai karakteristik dinamika spasio-temporal invasi melanoma di bawah pengaruh CTL sekaligus menjadi rujukan biomatematika bagi pemodelan imunoterapi kanker yang lebih realistis.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana pengaruh penambahan respons imun antitumor limfosit T sitotoksik (CTL) melalui fungsi respons Holling Tipe II pada model reaksi-difusi invasi melanoma terhadap analisis perambatan gelombang (*travelling wave*), kestabilan sistem, dinamika spasio-temporal, dan solusi hampiran perturbaninya?

1.3 Batasan Masalah

Penelitian ini dibatasi oleh ruang lingkup berikut.

1. Model awal berupa sistem persamaan diferensial parsial reaksi-difusi berdimensi satu dimensi spasial yang dikembangkan model reaksi-difusi invasi melanoma yang dikembangkan oleh Browning *et al.* yang selanjutnya

dianalisis oleh El-Hachem *et al.* dengan mengintegrasikan pengaruh respons imun limfosit T sitotoksik (*Cytotoxic T Lymphocyte*, CTL).

2. Pengaruh CTL direpresentasikan sebagai parameter efektif yang mencakup pengawasan imun fisiologis maupun stimulasi imunoterapi melalui fungsi respons Holling Tipe II, tanpa menambahkan variabel keadaan baru.
3. Kerusakan jaringan kulit sehat akibat aktivitas limfosit T sitotoksik diasumsikan turut memengaruhi koefisien difusi sel melanoma melalui mekanisme pelonggaran hambatan ruang pada jaringan.
4. Tingkat kerusakan jaringan kulit sehat akibat efek samping respons imun CTL diasumsikan tidak melebihi laju penekanan maksimum CTL terhadap pertumbuhan melanoma.
5. Model tidak memodelkan dinamika populasi CTL maupun mekanisme molekuler imunoterapi secara eksplisit.
6. Analisis matematis, analisis perambatan gelombang, simulasi numerik, dan pendekatan perturbasi dilakukan pada sistem tak berdimensi, dengan fokus analisis sensitivitas diarahkan pada variasi efektivitas penekanan melanoma dan variasi tingkat kerusakan jaringan akibat respons CTL.
7. Penelitian ini merupakan kajian teoretis dan komputasional, dengan validasi yang dilakukan melalui simulasi numerik berbasis Metode Volume Hingga tanpa menggunakan data klinis pasien maupun data uji eksperimen secara langsung.

1.4 Tujuan dan Manfaat Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dipaparkan, tujuan penelitian ini adalah menganalisis pengaruh penambahan respons imun antitumor limfosit T sitotoksik (CTL) melalui fungsi respons Holling Tipe II pada model reaksi-difusi invasi melanoma terhadap karakteristik perambatan gelombang (*travelling wave*), kestabilan sistem, dinamika spasio-temporal, dan solusi hampiran perturbasinya.

Penelitian ini diharapkan memberikan manfaat teoretis dalam memperkaya kajian biomatematika melalui pengembangan model reaksi-difusi invasi melanoma yang memasukkan pengaruh CTL sebagai parameter efektif. Secara aplikatif, hasil penelitian ini dapat menjadi referensi bagi pengembangan model matematika yang mempertimbangkan dinamika CTL maupun strategi imunoterapi kanker secara lebih rinci.

1.5 Metodologi Penelitian

Metode penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Studi Literatur

Penelitian diawali dengan studi literatur untuk membangun landasan teoritis, biologis, dan matematis. Kajian literatur meliputi teori persamaan diferensial parsial, sistem reaksi-difusi, difusi degeneratif, solusi perambatan gelombang, fungsi respons Holling Tipe II, teori sistem dinamik, analisis kestabilan lokal, orbit heteroklinik, metode perturbasi asimtotik, metode volume hingga, serta penelitian mengenai invasi melanoma, peran sel T sitotoksik (CTL), dan pemodelan matematika tumor-imun.

2. Analisis

a) Formulasi Model

Model matematika berupa sistem persamaan diferensial parsial reaksi-difusi berdimensi disusun untuk menggambarkan interaksi antara kepadatan sel melanoma dan kepadatan jaringan kulit sehat. Model dikembangkan berdasarkan model reaksi-difusi invasi melanoma yang dikembangkan oleh Browning *et al.* yang selanjutnya dianalisis oleh El-Hachem *et al.* dengan memasukkan laju maksimum penghambatan pertumbuhan melanoma dan laju maksimum kerusakan jaringan akibat aktivitas CTL melalui fungsi respons Holling Tipe II, tanpa menambahkan variabel keadaan baru. Selanjutnya dilakukan nondimensionalisasi untuk memperoleh sistem tak berdimensi dengan parameter-parameter efektif CTL.

b) Analisis Model

Sistem tak berdimensi ditransformasikan ke sistem persamaan diferensial biasa menggunakan koordinat perambatan gelombang. Akibat sifat difusi degeneratif, analisis dinamika sistem dipisahkan menjadi dua kondisi, yaitu kondisi jaringan kulit sehat tidak penuh (kondisi reguler) dan kondisi jaringan kulit sehat penuh (kondisi singular yang memerlukan desingularisasi).

Tahap analisis meliputi:

- i. pembentukan model matematika berdimensi dan tak berdimensi beserta penetapan syarat batas dan kondisi awal;

- ii. pereduksian sistem persamaan diferensial parsial ke sistem persamaan diferensial biasa melalui transformasi koordinat bergerak perambatan gelombang;
- iii. penentuan titik tetap dan analisis kestabilan lokal berbasis matriks Jacobian serta nilai eigen pada kondisi jaringan kulit sehat tidak penuh;
- iv. penentuan titik tetap dan analisis kestabilan lokal pada sistem ter-desingularisasi untuk kondisi jaringan kulit sehat penuh;
- v. evaluasi pengaruh parameter CTL terhadap penentuan kecepatan gelombang minimum;
- vi. konstruksi solusi hampiran asimtotik untuk profil kepadatan sel melanoma dan jaringan kulit sehat menggunakan metode perturbasi; serta
- vii. penyusunan skema diskretisasi numerik Metode Volume Hingga (*Finite Volume Method*) dengan pendekatan *Arithmetic Interface Averaging* dan skema beda maju, beserta verifikasi syarat kestabilan von Neumann.

c) **Validasi Numerik**

Validasi numerik dilakukan untuk mengonfirmasi hasil analisis analitis dan mengevaluasi perilaku invasi secara komputasional. Tahapan validasi meliputi:

- i. simulasi dinamika spasio-temporal perambatan gelombang pada kondisi jaringan kulit sehat tidak penuh dan kondisi jaringan kulit sehat penuh untuk mengamati pembentukan front invasi, serta membandingkan model rujukan tanpa CTL dengan model yang dikembangkan;
- ii. simulasi dan analisis sistem perambatan gelombang pada ruang fasa guna memvisualisasikan orbit heteroklinik serta profil perambatan gelombang pada koordinat bergerak pada kedua kondisi kepadatan jaringan kulit sehat;
- iii. analisis sensitivitas parameter untuk mengkaji pengaruh parameter CTL terhadap dinamika spasio-temporal invasi melanoma pada kedua kondisi tersebut; serta
- iv. validasi solusi pendekatan perturbasi asimtotik melalui perbandingan terhadap profil numerik Metode Volume Hingga menggunakan ukuran galat *Root Mean Square Error* (RMSE) dan *Maximum Error*.

d) **Kesimpulan dan Saran**

Kesimpulan disusun untuk menjawab rumusan masalah mengenai formulasi model, karakteristik sistem dinamik, dampak parameter CTL terhadap dinamika spasio-temporal invasi melanoma, dan keakuratan metode perturbasi. Saran diberikan untuk pengembangan model matematika selanjutnya.

1.6 Sistematika Penulisan

Pada skripsi ini disajikan penelitian mengenai analisis matematika perambatan gelombang pada sistem reaksi-difusi yang memodelkan interaksi antara sel melanoma dan jaringan kulit sehat dengan mempertimbangkan pengaruh aktivitas imun CTL. Sistematika penulisan terdiri atas lima bab dengan rincian sebagai berikut.

BAB I : PENDAHULUAN

Bab I membahas gambaran umum penelitian yang meliputi latar belakang, rumusan masalah, batasan masalah, tujuan dan manfaat penelitian, metodologi penelitian, serta sistematika penulisan.

BAB II : LANDASAN TEORI

Bab II menguraikan teori-teori dasar yang mendukung penelitian, meliputi melanoma dan mekanisme invasi jaringan, *Cytotoxic T Lymphocytes* (CTL) dan imunoterapi, pemodelan matematika dan persamaan diferensial, model reaksi-difusi, model Fisher-KPP dan Porous-Fisher, model reaksi-difusi invasi melanoma yang dikembangkan oleh Browning *et al.* yang selanjutnya dianalisis oleh El-Hachem *et al.*, model respons fungsional Holling, perambatan gelombang (*travelling wave*), analisis kestabilan lokal, Metode Volume Hingga (*Finite Volume Method*), konsistensi, kestabilan, dan konvergensi, serta metode perturbasi.

BAB III : ANALISIS PERAMBATAN GELOMBANG PADA MODEL REAKSI-DIFUSI INVASI MELANOMA DENGAN PENGARUH RESPONS IMUN ANTITUMOR

Bab III membahas formulasi model matematika berdimensi dan tak berdimensi, transformasi ke koordinat perambatan gelombang, analisis titik tetap dan kestabilan lokal pada kondisi jaringan kulit tidak penuh (kondisi reguler) serta kondisi jaringan kulit penuh (kondisi singular yang ter-desingularisasi), evaluasi pengaruh parameter CTL terhadap

kecepatan gelombang minimum, konstruksi solusi hampiran asimtotik melanoma dan jaringan kulit sehat menggunakan metode perturbasi, serta penyusunan skema diskretisasi numerik Metode Volume Hingga dengan skema beda maju dan verifikasi syarat kestabilannya.

BAB IV : SIMULASI DAN VALIDASI NUMERIK

Bab IV membahas simulasi numerik dinamika spasio-temporal perambatan gelombang pada kondisi jaringan kulit sehat tidak penuh dan kondisi jaringan kulit sehat penuh serta membandingkan model rujukan tanpa CTL dengan model yang dikembangkan, simulasi dan analisis perambatan gelombang pada sistem persamaan diferensial biasa yang meliputi analisis ruang fasa (orbit heteroklinik) dan visualisasi profil pada koordinat bergerak, analisis sensitivitas parameter CTL terhadap dinamika spasio-temporal invasi melanoma, serta validasi pendekatan perturbasi untuk profil kepadatan sel melanoma dan jaringan kulit sehat menggunakan metrik RMSE dan *Maximum Error*.

BAB V : KESIMPULAN DAN SARAN

Bab V berisi kesimpulan berdasarkan hasil analisis matematis dan validasi numerik, serta saran untuk pengembangan model dan metode analisis pada penelitian selanjutnya.

