

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian paling mengerikan di dunia. Secara ekonomi, penyakit kanker menjadi beban yang cukup berat bagi negara maju maupun negara berkembang [1]. Menurut estimasi *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) pada tahun 2020, di seluruh dunia terdapat 19,3 juta kasus penyakit kanker baru [2]. Penyakit kanker ini diperkirakan akan terus meningkat dikarenakan pertumbuhan dan penuaan populasi. Selain itu, terdapat beberapa faktor yang relevan terhadap meningkatnya risiko penyakit kanker diantaranya, merokok, pola makan yang tidak teratur, kurangnya berolahraga, dan perubahan pola reproduksi yang meningkat secara signifikan sehingga orang mulai tinggal di daerah perkotaan daripada di daerah pedesaan [1].

Hubungan antara sistem kekebalan tubuh terhadap tumor yang sedang berkembang memang rumit. Tumor terjadi pada suatu jaringan dimana limfosit B berkembang dan mengeluarkan antibodi yang mana itu masuk ke dalam sel darah dan menghancurkan sel antigen secara signifikan, yang menyebabkan sel limfosit T atau yang bisa disebut sel pembawa antigen mengeluarkan interleukin yang menyebabkan rangsangan terhadap sel T dan sel B merespon imun pada tubuh sehingga diakhiri oleh sel penekan T. Respon imun pada tubuh terhadap sel tumor sangat sulit dihidari. Tumor memiliki sistem pertahanan yang ketat sehingga tumor mencegah dirinya sendiri untuk berkontak dengan sel imun [1]. Tetapi, sel imun yang normal berfungsi mampu membedakan antara sel dan/atau jaringan yang sehat dan yang tidak sehat. Ketika terjadi kerusakan sel, sistem imun bekerja dengan mendeteksi dan melawan zat asing seperti bakteri, kuman, virus, dan sel kanker (sel tumor).

Respon imun terhadap tumor melibatkan beberapa jenis sel imun. Komponen utama sistem kekebalan (imun) tubuh di antaranya yaitu sel darah putih, antibodi (protein yang melindungi tubuh dari pathogen (kuman) dengan cara mengikat dan menghancurkannya, Sitokin (protein yang menangkal efek sam-

ping dari peradangan dengan menyembuhkan kerusakan pada jaringan), Sistem pe-
lengkap (sekelompok protein yang bekerja sama dengan sel-sel lain di tubuh un-
tuk bertahan melawan pathogen dan mempercepat penyembuhan infeksi), Kelen-
jar getah bening (menyaring produk limbah dari cairan yang mengalir dari sel dan
jaringan), Limpa (organ ini menyimpan sel darah putih yang melindungi tubuh dari
patogen), Amandel dan kelenjar gondok (berfungsi untuk menjebak pathogen dan
mencegahnya masuk ke dalam tubuh), Timus (membantu sel T lebih cepat matang
sebelum berpindah ke organ tubuh lain), Sumsum tulang (pabrik sel darah, termasuk
sel darah merah), Kulit, dan Mukosa (membrane tiga lapis yang melapisi rongga dan
organ di seluruh tubuh) [3]. Sedangkan pada sel normal memiliki beberapa jenis sel
normal pada tubuh yaitu sel darah merah, keping darah, sel sumsum tulang, sel en-
dotel pembuluh darah, limfosit (berperan dalam sistem kekebalan tubuh), hepatosit
(sel hati yang berfungsi dalam metabolisme tubuh), neuron (sel saraf), sel epidermis
(lapisan kulit), adiposit (sel lemak), sel otot [3].

Untuk mencegah penyebar sel tumor di dalam tubuh, maka dipertim-
bangkan untuk menjalani kemoterapi. Kemoterapi telah menjadi bagian dari ren-
cana pengobatan bagi sebagian besar pasien penyakit kanker. Tujuan dari kemo-
terapi adalah untuk memperkecil tumor primer, memperlambat pertumbuhan sel
tumor, dan memusnahkan sel kanker yang mungkin telah menyebar dari tumor
primer asli ke bagian sel tubuh lainnya. Lebih dari 50 jenis kemoterapi saat ini
tersedia untuk mengobati penyakit kanker [4]. Tetapi di sisi lain, pengobatan kemo-
terapi memiliki efek samping yang dapat mengurangi sel imun dan sel normal.
Timbulnya penyakit atau kerusakan sel imun yang disebabkan oleh efek samping
kemoterapi diantaranya yaitu neutropenia (penurunan sel darah putih), tubuh akan
mudah sakit dibandingkan biasanya, rambut rontok, mual dan muntah, kelelahan,
luka mulut dan kerongkongan, perubahan selera makan dan berat badan, konstipasi
dan diare dimana hal tersebut dapat merusak mukosa, ruam, dan kerusakan gin-
jal. Sedangkan timbulnya penyakit atau kerusakan sel normal yang disebabkan oleh
efek samping kemoterapi diantaranya yaitu anemia, trombositopenia (berkurangnya
jumlah keping darah), neuropati (nyeri saraf akibat kerusakan saraf), chemo brain
(masalah mengingat hal, konsentrasi, dan fokus), diare, dan ruam (gatal-gatal parah)
[5].

Dengan demikian, untuk mempertimbangkan rumitnya respon imun ter-
hadap tumor, dikembangkanlah model matematika untuk membantu memperkira-
kan kepunahan sel tumor [6]. Di antara model matematika tersebut, sebagian besar
menggunakan model deterministik dan sebagian kecil melibatkan model stokastik.
Analisis model deterministik dapat menggambarkan perubahan populasi sel se-

cara terus menerus, dapat lebih cepat untuk dianalisis dan disimulasikan karena tidak memerlukan perhitungan acak, dan beberapa peneliti berfokus pada estimasi parameter dan analisis sifat dinamis, seperti mencari titik kesetimbangan dan menganalisis kestabilannya untuk membantu memahami kondisi di mana sistem imun dapat mengendalikan tumor atau sebaliknya. Lebih jauh, peneliti lain memperluas aplikasi model-model ini dengan mengeksplorasi pengendalian optimal dari pengobatan kanker. Model stokastik diperkenalkan untuk menggambarkan respon imun terhadap tumor, yang meningkatkan pemahaman mengenai proses patologis dari sudut pandang yang berbeda. Model stokastik memperhitungkan variasi dengan menggunakan pendekatan probabilistik di mana setiap individu memiliki perbedaan biologis yang mempengaruhi respon imun terhadap tumor termasuk variasi reproduksi sel, pertumbuhan tumor, dan respon imun dalam tubuh, sehingga, model stokastik dapat memberikan gambaran yang lebih realistis mengenai dinamika respon imun terhadap tumor. Model stokastik juga dapat memahami fenomena acak yang terjadi, seperti mutasi sel tumor, fluktuasi jumlah sel tumor, dan strategi pengobatan dengan menggunakan kemoterapi. Pemodelan matematika memerankan peran penting dalam mengembangkan dan menganalisis uji klinis pada cabang ilmu kedokteran yang berfokus pada penyakit kanker dan pengobatannya yang berpotensi kuat dan lebih baik [1]. Pada tahun 1982, Witten mendalilkan model matematika pertama yang menggambarkan interaktivitas antara sel normal dan sel tumor. Pada tahun 1994, para peneliti mulai menggunakan fungsi Michaelis-Menten untuk memformulasikan model interaksi mengenai sel imun tumor. Pada tahun 1995, model matematika lain diusulkan yang memerlukan penggunaan dua persamaan untuk menjelaskan keterlibatan antara virus yang mirip patogen dan sistem manusia. Hal ini memungkinkan untuk secara dinamis menjelaskan proses di mana patogen terlibat dengan sistem kekebalan tubuh, dan pada tahun 2020, Sana Abdulkream Alharbi dan Azmin Sham Rmbely, pada modelnya memasukkan fungsi Michaelis-Menten pada dinamika dari sel imun efektifnya [7].

Dalam hal ini, penulis tertarik untuk mencoba menggali pengaruh kemoterapi terhadap respon imun dalam jangka waktu yang panjang. Para peneliti kedokteran klinis menunjukkan bahwa siklus kestabilan pasien penyakit kanker dengan kemoterapi dapat berjalan dalam jangka waktu yang panjang, artinya sekumpulan sel tumor hampir tidak punah dalam waktu yang lama setelah bergelut dengan sistem kekebalan tubuh dan obat-obatan. Pada akhirnya sel tumor mengalahkan sistem kekebalan tubuh [1]. Pemodelan matematika dan statistik merupakan alat yang efektif untuk membantu para ilmuwan dan dokter memahami mekanisme yang kompleks terhadap perkembangan kanker. Idealnya pe-

modelan matematika harus mengarah pada strategi pengobatan yang lebih baik dan mengembangkan strategi baru. Penulis mengembangkan model deterministik dengan menambahkan syarat efek kemoterapi berdasarkan sistem respon imun, dan secara asimtotik menghasilkan kondisi kesetimbangan yang stabil [8]. Kemudian, dengan menimbang cukup banyak ketidakpastian dalam proses pengobatan kemoterapi, penulis mengembangkan model deterministik menjadi model stokastik dengan menggunakan model *Continuous Time Markov Chain (CTMC)* untuk memperkirakan kepunahan sel tumor. Hal tersebut akan menghasilkan model persamaan diferensial biasa (PDB) deterministik, yang nantinya akan diusulkan kepada model stokastik dengan menggunakan model *Continuous Time Markov Chain (CTMC)* untuk memperkirakan kepunahan sel tumor [1].

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana konstruksi model deterministik dan stokastik dari sistem dinamika respons imun-tumor dengan adanya kemoterapi?
2. Bagaimana fungsi Michaelis-Menten digunakan pada model respon imun-tumor untuk memahami fenomena penyakit dimana penyebarannya bersifat nonlinier?
3. Bagaimana titik kesetimbangan dan kestabilan model deterministik dari sistem dinamika respons imun-tumor dengan adanya kemoterapi?
4. Bagaimana efek ketidakpastian diaplikasikan dalam model respon imun-tumor dengan adanya kemoterapi?
5. Bagaimana hasil nilai ekspektasi dan variansi dari model *Continuous-Time Markov Chain (CTMC)* yang digunakan untuk memperkirakan probabilitas kepunahan sel tumor?
6. Bagaimana hasil simulasi numerik dan interpretasi hasil dari model deterministik dan stokastik dari sistem dinamika respon imun-tumor dengan adanya kemoterapi?

1.3 Batasan Masalah

1. Model deterministik dan stokastik dari sistem dinamika respons imun-tumor dengan adanya kemoterapi memiliki empat kompartemen yaitu E menunjukkan populasi sel imun efektor, $N(t)$ mewakili populasi sel normal, $T(t)$

menunjukkan populasi sel tumor, dan $M(t)$ menunjukkan konsentrasi obat pada kemoterapi.

2. Semua kompartemen bergantung terhadap waktu (t).
3. Terdapat kematian sel pada sel imun efektor, sel normal, dan sel tumor akibat peluruhan.
4. Terdapat peluruhan akibat adanya pengaruh kemoterapi terhadap sel imun efektor, sel normal, dan sel tumor.
5. Terjadinya penurunan konsentrasi obat akibat pengaruh kemoterapi terhadap sel tumor.
6. Terjadinya peningkatan pada jumlah konsentrasi obat dalam tubuh karena adanya efek kemoterapi yang diberikan.
7. Pada model deterministik mempertimbangkan fungsi Michaelis-Menten yang terdapat pada proses pertumbuhan sel imun efektor yang diakibatkan adanya kehadiran sel normal dan sel tumor, sedangkan pada model stokastik mempertimbangkan fungsi Michaelis yang hanya terjadi pada proses pertumbuhan sel imun efektor yang diakibatkan adanya sel tumor.

1.4 Tujuan dan Manfaat Penelitian

Tujuan dari penelitian ini diantaranya :

1. Membentuk model deterministik dan stokastik dari sistem dinamika respons imun-tumor dengan adanya kemoterapi.
2. Mencari titik kesetimbangan model deterministik dari sistem dinamika respons imun-tumor dengan adanya kemoterapi.
3. Menganalisis tingkat kestabilan model deterministik dari sistem dinamika respons imun-tumor dengan adanya kemoterapi.
4. Mengetahui seberapa besar probabilitas kepunahan sel tumor dengan menggunakan model *Continuous-Time Markov Chain (CTMC)*.
5. Mengetahui hasil simulasi numerik dan interpretasi hasil dari model deterministik dan stokastik dari sistem dinamika respon imun-tumor dengan adanya kemoterapi.

Manfaat dari penelitian ini diantaranya :

1. Dapat menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai model deterministik dan stokastik dari sistem dinamika respon imun-tumor dengan adanya kemoterapi.
2. Dapat mengetahui peluang kepunahan sel tumor dari kasus penyakit kanker dengan menggunakan model stokastik.

1.5 Metode Penelitian

1. Studi Literatur Tahap studi literatur merupakan tahap mencari dan mengumpulkan referensi yang mendukung penelitian tugas akhir mengenai model deterministik dan stokastik sistem dinamika respon imun tumor dengan adanya kemoterapi. Sumber dari referensi tersebut diambil dari jurnal, buku, dan website yang berkaitan dengan model deterministik dan stokastik sistem dinamika respon imun tumor dengan adanya kemoterapi. Dalam studi literatur tersebut, mengkaji ulang penyelesaian model deterministik dan stokastik dari sistem dinamika respon imun-tumor dengan adanya kemoterapi yang sebelumnya telah dikaji oleh Xiangdong Liu, Qingze Li, dan Jianxian Pan pada jurnal yang berjudul *A Deterministic and Stochastic Model for the System Dynamics of Tumor-Immune Responses to Chemotherapy* yang terbit pada tahun 2018.
2. Analisis Tahap analisis merupakan tahap dilakukannya analisis konstruksi model, mencari titik kesetimbangan bebas penyakit, mencari titik kesetimbangan endemik, mencari analisis kestabilan titik kesetimbangan bebas penyakit dengan menggunakan matriks jacobobi, mencari analisis kestabilan titik kesetimbangan endemik dengan menggunakan kriteria Routh-Hurwitz, dan mencari probabilitas kepunahan sel tumor dengan menggunakan model *Continuous Time Markov Chain (CTMC)*.
3. Simulasi Tahap simulasi merupakan tahap dilakukannya simulasi numerik dengan nilai parameter yang telah ditentukan. Setelah itu, hasil simulasi numerik dapat diinterpretasikan.
4. Interpretasi Tahap interpretasi merupakan kesimpulan yang diperoleh dari model yang telah dianalisis dan hasil dari simulasi numerik.

1.6 Sistematika Penulisan

Sistematika penulisan pada studi literatur ini terdapat empat bab, yaitu

BAB I PENDAHULUAN

Bagian pendahuluan terdiri dari latar belakang masalah, rumusan masalah, batasan masalah, tujuan dan manfaat penelitian, metode penelitian, dan sistematika penulisan.

BAB II LANDASAN TEORI

Bagian landasan teori membahas mengenai kanker dan kemoterapi, Model Deterministik, Titik Keseimbangan, Analisis Kestabilan Lokal, Matriks Jacobi, Kriteria Routh-Hurwitz, Model Stokastik, dan Metode Runge-Kutta.

BAB III MODEL DETERMINISTIK DAN STOKASTIK DARI SISTEM DINAMIKA RESPON IMUN-TUMOR DENGAN ADANYA KEMOTERAPI

Bagian bab ini membahas mengenai konstruksi model yang dianalisis menggunakan model deterministik diantaranya pencarian titik keseimbangan bebas penyakit, pencarian titik keseimbangan endemik. pencarian analisis kestabilan titik keseimbangan bebas penyakit, dan pencarian analisis kestabilan titik keseimbangan endemik serta model stokastik dengan menggunakan model *Continuous Time Markov Chain (CTMC)*.

BAB IV SIMULASI NUMERIK DAN INTERPRETASI HASIL

Bagian bab ini membahas mengenai simulasi numerik dan interpretasi hasil dari model deterministik dan stokastik dari sistem dinamika respon imun-tumor dengan adanya kemoterapi. Interpretasi tersebut diturunkan dari data yang tersedia sesuai dengan syarat yang telah ditentukan.

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

Bagian bab ini berisi kesimpulan dari model deterministik dan stokastik sistem dari sistem dinamika respons imun-tumor dengan adanya kemoterapi serta terdapat saran dan rekomendasi yang dapat dijadikan perkembangan untuk penelitian dalam penelitian ini.