

# 1. Pendahuluan

## Latar Belakang

Pada pemodelan matematika, simulasi terbagi menjadi dua, yaitu simulasi secara deterministik dan stokastik. Simulasi deterministik adalah simulasi yang dari masukan diberikan hanya akan menghasilkan satu kemungkinan atau hanya menghasilkan sebuah nilai kepastian, sedangkan simulasi stokastik adalah simulasi yang hasilnya didapatkan berdasarkan pada kemungkinan, sehingga hasil yang didapat tidak selalu sama atau tidak terdapat sebuah hasil yang pasti. Antara simulasi deterministik dan stokastik masing-masing memiliki kelebihan dan kekurangannya, kecocokannya untuk digunakan untuk mensimulasikan sesuatu tergantung dari hasil yang diinginkan. Model deterministik menawarkan kesederhanaan, namun model deterministik tidaklah cukup untuk menjelaskan proses dinamis dalam pembelahan sel tumor [11]. Berbeda dengan simulasi deterministik, simulasi stokastik dapat menawarkan hasil berupa kemungkinan atau bisa disebut sebagai hasil dari proses dinamis. Oleh karena itu pada penelitian ini akan diimplementasikan simulasi secara stokastik mengingat bahwa pembelahan sel tumor terjadi secara dinamis dan tidak menentu.

Salah satu metode untuk menerapkan simulasi stokastik adalah dengan menggunakan *Cellular Automata* (selanjutnya disebut CA). CA merupakan sebuah model dari sistem sel dengan karakteristik sel-sel tersebut terdapat pada *grid* yang minimal berdimensi satu, setiap sel nya memiliki *state* atau keadaan dan setiap sel juga memiliki tetangga atau *neighborhood* [4]. Untuk lebih jelasnya, secara sederhana sebuah CA dapat terlihat seperti Gambar 1.1.

0	0	0	1	0	0
0	0	0	1	1	0
0	1	1	0	0	0
1	0	0	1	0	0
0	0	0	1	0	0
0	1	0	1	1	1

**Gambar 1.1.** CA yang berupa sel-sel pada *grid* dua dimensi, setiap sel menyimpan nilai yang berbeda yang merepresentasikan *state* atau kondisi sel tersebut (0 dan 1).

Dengan karakteristik dan bentuk CA yang telah disebutkan sekilas diatas, maka simulasi pertumbuhan tumor yang mungkin dilakukan adalah dengan pendekatan mikroskopis atau melihat tumor sebagai kumpulan dari beberapa sel atau beberapa bagian dari tumor dan bukan dilihat sebagai tumor secara utuh. Sehingga pada penelitian ini, sebuah sel pada CA akan merepresentasikan volume sebesar  $1 \text{ mm}^3$  dari tumor yang akan disimulasikan.

CA merupakan simulasi yang berjalan berdasarkan aturan-aturan yang telah diatur sebelumnya, bisa berjalan secara deterministik maupun stokastik tergantung ada atau tidaknya kemungkinan yang diterapkan. Karena pada penelitian ini merupakan simulasi stokastik yang diterapkan pada CA, maka aturan-aturan yang dibuat merupakan aturan yang terdapat kemungkinan atau probabilitas. Untuk aturan-aturannya sendiri diturunkan dari model *Ordinary Differential Equation* (ODE) *three component* yang dikembangkan oleh W. Hong et al [6] yang merupakan simulasi secara deterministik. Oleh karena itu, *rules* atau aturan CA yang dibuat merupakan perubahan bentuk dari model matematika *three component*. Untuk *states* nya atau keadaan sebuah sel juga diturunkan dari model yang sama, sehingga terdapat tiga keadaan sel tumor dan sebuah keadaan yang merepresentasikan sel dalam keadaan normal. Ketiga sel tumor tersebut adalah *proliferating cells* atau sel tumor yang dapat membelah diri, *quiescent cells* atau sel tumor yang tidak dapat membelah diri (diam) dan *dead cells* atau sel tumor yang telah mati.

*Rules* yang dibuat, diharapkan dapat mendekati hasil model ODE *three component* yang telah disebutkan sebelumnya. Sebagai tambahan, model ODE *three component* merupakan model yang mendekati hasilnya dengan hasil dari model Gompertz. Model Gompertz sendiri merupakan salah satu ODE yang biasa dikaitkan dengan eksperimen pertumbuhan tumor. Selain model Gompertz, sebenarnya terdapat pula model lain yang cukup lazim dipakai seperti model eksponensial dan model logistik. Namun model logistik dan eksponensial gagal untuk dapat disesuaikan dengan data eksperimen, sedangkan model Gompertz menunjukkan daya deskriptif yang sangat baik [13].

Seperti yang sudah disebutkan, penelitian ini juga menyertakan pengaruh radioterapi terhadap tumor yang akan disimulasikan. Radioterapi atau biasa juga disebut dengan *irradiation* merupakan penggunaan radiasi energi tinggi dari sinar x, sinar gamma, neutron, proton dan sumber lainnya untuk membunuh tumor dan menyusutkannya [9]. Radiasi dapat membunuh sel dengan dua mekanisme, yang pertama adalah *apoptosis* atau yang biasa disebut dengan kematian sel yang terprogram atau *interphase death* [7]. Sedangkan untuk mekanisme kedua adalah ke-

gagalan reproduksi yang diinduksi oleh radiasi [7]. Radiasi dalam dosis yang cukup dapat menghambat mitosis yang merupakan kemampuan sel untuk membelah dan berkembang biak tanpa batas [7]. Radioterapi sendiri dapat diterapkan pada kanker stadium awal ataupun saat kanker mulai menyebar [1].

Dari penjelasan yang telah dipaparkan diatas, maka penelitian ini akan mengembangkan simulasi pertumbuhan tumor dengan tindakan radioterapi melalui model *Cellular Automata* (CA) stokastik. Model CA akan diadaptasi dari penelitian [12], yang menyimulasikan pertumbuhan jaringan tumor dan responsnya terhadap sistem kekebalan tubuh. Komponen pada model tersebut terdiri dari sel proliferasif, sel tumor-infiltrating cytotoxic lymphocytes (TICLs) yang bersifat limfositik, dan sel mati. Karakteristik stokastik muncul pada respon sel TICLs terhadap keberadaan sel tumor. Dalam penelitian ini, konsep pemodelan tersebut akan diadaptasi untuk respon tumor terhadap radioterapi, dimana karakter sel tumor sendiri akan dibagi menjadi tiga komponen, yaitu sel proliferasif, sel quiescent, dan sel mati. Sel-sel tersebut berubah secara dinamik dipengaruhi oleh lingkungan, juga dalam hal ini radiasi dari pengobatan radioterapi. Maka dari itu, akan dibangun aturan untuk model CA berdasarkan interaksi dari tiga komponen sel tersebut dengan dosis radiasi sinar X dalam radioterapi.

### **Topik dan Batasannya**

Topik dan batasan yang diangkat pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

#### **1. Model Pertumbuhan Tumor**

Model yang dibuat berdasarkan pada tumor payudara, sehingga apabila mengingat bahwa tidak semua tumor memiliki pola pertumbuhan yang sama maka model yang disimulasikan pada penelitian ini belum tentu bisa diterapkan pada tumor yang lain. Selain itu pada penelitian ini juga tidak memperhitungkan sebuah sel akan berpindah tempat dan juga tidak diterapkannya kombinasi pengobatan.

#### **2. Sensitifitas Radioterapi**

Sensitifitas radioterapi pada penelitian sebelumnya tidak menyebutkan dengan jelas berapa nilai yang dipakai untuk masing-masing  $\alpha$  dan  $\beta$  pada  $\alpha/\beta = 10$ , namun apabila melihat salah satu sumber yang dijadikan landasan, terdapat bagian yang menyebutkan bahwa nilai tersebut adalah 0.05/0.005 [8]

### **Tujuan**

Berikut adalah tujuan dari penelitian ini:

1. Untuk memodelkan dan menyimulasikan pertumbuhan tumor dengan pendekatan cellular automata.
2. Untuk menyimulasikan pengaruh radioterapi terhadap perkembangan tumor.

### **Organisasi Tulisan**

Pada bagian selanjutnya, akan dibahas mulai dari penelitian terkait yang digunakan sebagai referensi dalam membangun model simulasi beserta teori dan persamaan matematikanya. Kemudian akan dibahas mengenai sistem yang dibangun, seperti implementasi model matematika, beberapa variabel-variabel pendukung yang berpengaruh dan output yang diharapkan. Setelah itu, akan dibahas evaluasi dari keseluruhan sistem berdasarkan yang telah dijelaskan di bab sebelumnya berupa hasil pengujian beserta analisisnya. Di bab terakhir akan dibahas mengenai kesimpulan, berisi kesimpulan dan saran untuk pengembangan sistem yang dibangun.