PEMODELAN DAN SIMULASI PENGARUH KEMORADIASI TERHADAP VOLUME KANKER OROFARING MENGGUNAKAN METODE RUNGE-KUTTA ORDE LIMA

SKRIPSI

Oleh:
YESHI CITRA FITRIANI
NIM. 16640057

JURUSAN FISIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2020

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

PEMODELAN DAN SIMULASI PENGARUH KEMORADIASI TERHADAP VOLUME KANKER OROFARING MENGGUNAKAN METODE RUNGE-KUTTA ORDE LIMA

SKRIPSI

Diajukan kepada:

Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan Dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)

Oleh:
YESHI CITRA FITRIANI
NIM. 16640057

JURUSAN FISIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2020

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

HALAMAN PERSETUJUAN

PEMODELAN DAN SIMULASI PENGARUH KEMORADIASI TERHADAP VOLUME KANKER OROFARING MENGGUNAKAN METODE RUNGE-KUTTA ORDE LIMA

SKRIPSI

Oleh:
Yeshi Citra Fitriani
NIM. 16640057

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji
Pada Tanggal 08 Desember 2020

Pembimbing I,	Pembimbing II,
Farid Samsu Hananto, M.T	Drs. Abdul Basid, M.Si
NIP. 197405132003121001	NIP. 196505041990031003

Mengetahui,
Ketua Jurusan Fisika

Drs. Abdul Basid, M.Si
NIP. 196505041990031003

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

HALAMAN PENGESAHAN

PEMODELAN DAN SIMULASI PENGARUH KEMORADIASI TERHADAP VOLUME KANKER OROFARING MENGGUNAKAN METODE RUNGE-KUTTA ORDE LIMA

SKRIPSI

Oleh:
Yeshi Citra Fitriani
NIM. 16640057

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan
Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)
Pada Tanggal 16 Desember 2020

Penguji Utama	Dr. H. M. Tirono, M.Si NIP. 196412111991111001	
Ketua Penguji	Wiwis Sasmitaninghidayah, M.Si NIDT. 19870215201802012233	
Sekretaris Penguji	Farid Samsu Hananto, M.T NIP. 197405132003121001	
Anggota Penguji	Drs. Abdul Basid, M.Si NIP. 196505041990031003	

Mengesahkan,
Ketua Jurusan Fisika

Drs. Abdul Basid, M.Si
NIP. 196505041990031003

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

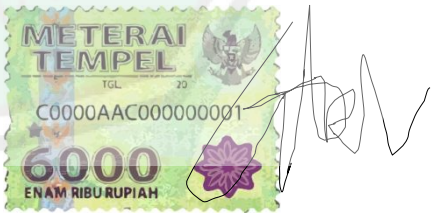
Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama	: Yeshi Citra Fitriani
NIM	: 16640057
Jurusan	: Fisika
Fakultas	: Sains dan Teknologi
Judul Skripsi	: Pemodelan dan Simulasi Pengaruh Kemoradiasi terhadap Volume Kanker Orofaring Menggunakan Metode Runge-Kutta Orde Lima

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa hasil penelitian saya ini tidak terdapat unsur-unsur penjiplakan karya penelitian atau karya ilmiah yang pernah dilakukan atau dibuat oleh orang lain, kecuali yang tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila ternyata hasil penelitian ini terbukti terdapat unsur-unsur penjiplakan maka saya bersedia untuk mempertanggungjawabkan, serta diproses sesuai peraturan yang berlaku.

Malang,
Yang Membuat Pernyataan



Yeshi Citra Fitriani
NIM. 16640057

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

MOTTO

$1.00^{365} = 1$

Tidak Berbuat Apa-Apa

VS

$1.01^{365} = 37.8$

Perubahan Kecil Setiap Hari

"Semakin Banyak Belajar, Semakin Bingung. Apabila Tidak Bingung, Pertanda Kurang Belajar. Jadilah Seorang Pembelajar Sejati"

"Sebaik-baik Manusia adalah yang Bermanfaat Bagi Orang Lain"

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

HALAMAN PERSEMBAHAN

Alhamdulillah, sujud syukurku kusembahkan kepada-Mu Allah SWT Tuhan Yang Maha Agung dan Maha Tinggi, atas segala rahmat dan juga kesempatan dalam menyelesaikan pendidikan sarjana ini. Skripsi ini penulis sembahkan kepada Engkau Yang Mulia, yang lebih berhak menerima segala kemuliaan dan penghargaan.

Kupersembahkan pula skripsi ini kepada orang-orang yang telah berjasa dari segi materi maupun dukungan mental. Dengan segenap kasih sayang, penulis sembahkan skripsi ini kepada.

Wanita hebat dalam hidupku, Ibunda Susilah,
Terimakasih atas jerih payah serta limpahan doa yang tak berkesudahan.

Ayahanda Syaiful Bachri, aku yakin doamu tak akan putus.
Terimakasih telah menjagaku dalam doa-doamu.

Kakak semata wayangku, Lukman Hakim,
Maafkan makhluk lemah ini sering menjengkelkan dan merepotkanmu,
Terimakasih telah memberi banyak dorongan semangat untuk segera menyelesaikan kewajiban ini

Terimakasih tak terhingga untuk para dosen pembimbing,
Bapak Khusnul Yakin, Bapak Farid Hanarto, Bapak Abdul Basid, Bapak M. Tirono, dan Ibu Wiwis
Ketulusan serta kesabaran dalam membimbing semoga Allah SWT hadiahkan surga terbaik.

Sahabat-sahabatku ABA 47 serta teman-teman Fisika 2016,
Terimakasih atas kebaikan hati dalam memberikan dorongan semangat yang tak ada hentinya, sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.

Untuk semua pihak yang telah berjasa yang tak bisa penulis sebutkan satu persatu, terimakasih atas kehadiran dan doanya. Semoga Allah SWT senantiasa membalas setiap kebaikan kalian.

Penulis menyadari bahwa hasil karya skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, tetapi penulis berharap tetap mampu memberi manfaat sebagai ilmu dan pengetahuan bagi para pembaca.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warrohmatullahi Wabarokaatuh

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat, taufiq, dan hidayah-Nya. Sholawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada junjungan kita Bagina Rasulullah Muhammad SAW beserta para keluarga, sahabat, dan pengikut-pengikutnya. Atas ridho dan kehendak Allah SWT, penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

Skripsi yang telah penulis susun ini berjudul **"Pemodelan dan Simulasi Pengaruh Kemoradiasi terhadap Volume Kanker Orofaring Menggunakan Metode Runge-Kutta Orde Lima".** Skripsi ini merupakan salah satu syarat yang harus ditempuh untuk menyelesaikan Program Strata Satu Jurusan Fisika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Selanjutnya, penulis ucapkan terimakasih seiring dukungan dan doa dari semua pihak yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini. Ucapan terimakasih ini penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. Abdul Haris, M.Ag., selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Sri Harini, M.Si., selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Drs. Abdul Basid, M.Si., selaku Ketua Jurusan Fisika Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang yang telah banyak memfasilitasi, meluangkan waktu serta nasihatnya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

4. Farid Samsu Hananto, M.T., selaku Dosen Pembimbing yang telah banyak meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, arahan, serta saran yang sangat bermanfaat bagi penulis.
5. Khusnul Yakin, M.Si., selaku Dosen Pembimbing yang telah banyak meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, arahan, serta saran yang sangat bermanfaat bagi penulis.
6. Segenap Dosen, Laboran, serta Admin Jurusan Fisika Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
7. Ayahanda Syaiful Bachri dan Ibunda Susilah, beserta Kakakku Lukman Hakim tercinta, Sang Pengukir jiwa raga penulis, yang paling banyak berjasa memberi bimbingan hidup dengan penuh kasih sayang, memberi bantuan material dan spiritual serta semangat agar penulis senantiasa diberikan kemudahan dalam melaksanakan apa yang dicitakan.
8. Sahabat-sahabat Fisika 2016 yang telah menjadi tempat bertukar pikiran maupun saling memberikan lontaran kata semangat dan banyak bantuan agar terselesaikannya skripsi ini.
9. Teman-teman Ma'had ABA 47 2016 yang telah banyak memberi banyak dukungan agar terselesaikannya penulisan skripsi ini. Terutama kepada Mbak Uus dan Ibda yang sudah seperti Kakak sendiri.
10. Moodbooster terbaik yakni BTS, yang sudah menemani dalam mengerjakan skripsi melalui karya-karya epiknya. Selain itu, beberapa drama Korea dan Cina yang berhasil menghiburku dikala penat

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

11. Mentor dan rekan-rekan bisnis yang memberikan umpan kepada saya untuk segera menyelesaikan skripsi ini.

Penulis juga memohon maaf apabila dalam penyusunan skripsi ini ada beberapa kesalahan dan kekurangan. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat, tambahan ilmu, dan dapat menjadikan inspirasi kepada para pembaca.

Aamiin Yaa Robbal 'Aalamiin

Wassalamu'alaikum Warrohmatullahi Wabarokaatuh

Malang, 26 Februari 2020

Penulis

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL i
HALAMAN PENGAJUAN ii
HALAMAN PERSETUJUAN iii
HALAMAN PENGESAHAN iv
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN v
MOTTO vi
HALAMAN PERSEMBAHAN vii
KATA PENGANTAR viii
DAFTAR ISI xi
DAFTAR TABEL xiii
DAFTAR GAMBAR xiv
DAFTAR LAMPIRAN xvi
ABSTRAK xvii
BAB I PENDAHULUAN 1
1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan Masalah 5
1.3 Tujuan Penelitian 5
1.4 Manfaat Penelitian 6
1.5 Batasan Masalah 6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA 7
2.1 Kanker 7
2.1.1 Pertumbuhan Penyakit Kanker 7
2.1.2 Jenis Kanker 8
2.1.3 Kanker Orofaring 9
2.2 Metode Pengobatan 11
2.2.1 Radioterapi 11
2.2.1.1 Tujuan Radioterapi 11
2.2.1.2 Metode Radioterapi 12
2.2.1.3 Fraksinasi Radioterapi 14
2.2.1.4 Unit Energi 16
2.2.2 Kemoterapi 17
2.2.2.1 Tujuan Radioterapi 17
2.2.2.2 Obat Cisplatin 18
2.3 Dampak Radiasi terhadap Manusia 19
2.4 Definisi Volume Target Tumor 22
2.5 Persamaan Model Pertumbuhan Tumor dan Pengobatan Kemoradiasi 24
2.5.1 Persamaan Model Pertumbuhan Tumor 24
2.5.2 Persamaan Model Efek Radioterapi 24
2.5.3 Persamaan Model Efek Kemoterapi 25
2.5.4 Persamaan Model Pengaruh Kemoradiasi terhadap Tumor 26
2.6 Konsep Dasar Metode Numerik 26
2.6.1 Metode Runge-Kutta 26
2.6.2 Metode Runge-Kutta Orde Lima 28
2.7 Teori *Particle Swam Optimazion* (PSO) 29
2.8 Parameter Evaluasi 30

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2.8.1 *Root Mean Square Error* (RMSE) 30
2.8.2 *Mean Absolute Percentage Error* (MAPE) 31
2.9 Analisis Statistika 32
2.9.1 Analisis Korelasi 32
2.10 Integrasi 32
BAB III METODE PENELITIAN 34
3.1 Jenis Penelitian 34
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian 34
3.3 Alat dan Bahan 34
3.4 Variabel Penelitian 34
3.5 Diagram Alir Penelitian 35
3.6 Prosedur Penelitian 38
3.7 Tabel Data Hasil Penelitian 39
3.8 Analisis Data 39
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 41
4.1 Hasil dan Analisis 41
4.1.1 Akurasi Model Matematika Pengaruh Kemoradiasi terhadap Volume Kanker Orofaring 41
4.1.1.1 Model Pertumbuhan Tumor 41
4.1.1.2 Model Efek Radioterapi 44
4.1.1.3 Model Efek Kemoterapi 45
4.1.1.4 Validasi Model Matematika 46
4.1.2 Simulasi Perubahan Volume Kanker Orofaring Akibat Penambahan Dosis Kemoradiasi 56
4.1.2.1 Simulasi Pemberian Cisplatin Setiap 3 Minggu Sekali dengan Variasi Dosis Radioterapi 57
4.1.2.2 Simulasi Pemberian Cisplatin Mingguan dengan Variasi Dosis Radioterapi 61
4.1.2.3 Perbandingan Simulasi Perubahan Volume Kanker antara Cisplatin 3 Mingguan dan Mingguan dengan Dosis Radioterapi Terbaik 65
4.1.3 Durasi Kematian Sel yang Diperlukan pada Kemoradiasi Kanker Orofaring 70
4.2 Pembahasan Hasil 72
4.3 Hasil Penelitian dalam Perspektif Islam 76
BAB V PENUTUP 79
5.1 Kesimpulan 79
5.2 Saran 80
DAFTAR PUSTAKA
LAMPIRAN

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Runge-Kutta Orde n dalam Tabel Butcher 27
Tabel 2.2 Kriteria Nilai MAPE 31
Tabel 2.3 Interpretasi terhadap Koefisien Korelasi..... 32
Tabel 3.1 Hasil Validasi Simulasi Model Setiap Pasien 39
Tabel 3.2 Hasil Simulasi Perubahan Volume Kanker Orofaring Akibat Penambahan Dosis Kemoradiasi 39
Tabel 3.3 Hasil Simulasi Durasi Kematian Sel yang Diperlukan pada Kemoradiasi Sel Kanker Orofaring 39
Tabel 4.1 Lokasi Tumor, Status Tumor, dan Volume Tumor Setiap Pasien 46
Tabel 4.2 Parameter Model 47
Tabel 4.3 Data Hasil Akurasi Model Matematika 49
Tabel 4.4 Koefisien Korelasi..... 68
Tabel 4.5 Parameter Evaluasi Simulasi Perubahan Volume Kanker Cisplatin Dosis Tinggi dengan Dosis Radioterapi Terbaik..... 69
Tabel 4.6 Parameter Evaluasi Simulasi Perubahan Volume Kanker Cisplatin Dosis Rendah dengan Dosis Radioterapi Terbaik

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Sel Normal dan Sel Kanker 7
Gambar 2.2 Anatomi dari Faring (Tenggorokan) 9
Gambar 2.3 Ilustrasi 3D Kanker Profaring 10
Gambar 2.4 Proses Biologi yang Terjadi Setelah Paparan Radiasi 19
Gambar 2.5 Representasi bagian-bagian dari Volume Target Tumor berdasarkan ICRU No. 50 dan 62 22
Gambar 3.1 Diagram Alir Penelitian 35
Gambar 3.2 Algoritma Perubahan Volume Kanker Orofaring dengan Metode Runge-Kutta Orde Lima 36
Gambar 3.3 Diagram Alir Alrgoritma *Particle Swarm Optimization* (PSO) 37
Gambar 4.1 Grafik Koefisien Korelasi Pasien 1 50
Gambar 4.2 Grafik Koefisien Korelasi Pasien 2 51
Gambar 4.3 Grafik Koefisien Korelasi Pasien 3 51
Gambar 4.4 Grafik Koefisien Korelasi Pasien 4 51
Gambar 4.5 Grafik Koefisien Korelasi Pasien 5 52
Gambar 4.6 Grafik Koefisien Korelasi Pasien 6 52
Gambar 4.7 Grafik Koefisien Korelasi Pasien 7 52
Gambar 4.8 Grafik Koefisien Korelasi Pasien 8 53
Gambar 4.9 Validasi Hasil Simulasi Pasien 1 54
Gambar 4.10 Validasi Hasil Simulasi Pasien 2 54
Gambar 4.11 Validasi Hasil Simulasi Pasien 3 54
Gambar 4.12 Validasi Hasil Simulasi Pasien 4 55
Gambar 4.13 Validasi Hasil Simulasi Pasien 5 55
Gambar 4.14 Validasi Hasil Simulasi Pasien 6 55
Gambar 4.15 Validasi Hasil Simulasi Pasien 7 56
Gambar 4.16 Validasi Hasil Simulasi Pasien 8 56
Gambar 4.17 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Kemoterapi Dosis Tinggi dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 1) 58
Gambar 4.18 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Kemoterapi Dosis Tinggi dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 2) 59
Gambar 4.19 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Kemoterapi Dosis Tinggi dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 3) 59
Gambar 4.20 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Kemoterapi Dosis Tinggi dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 4) 59
Gambar 4.21 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Kemoterapi Dosis Tinggi dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 5) 60
Gambar 4.22 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Kemoterapi Dosis Tinggi dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 6) 60
Gambar 4.23 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Kemoterapi Dosis Tinggi dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 7) 60
Gambar 4.24 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Kemoterapi Dosis Tinggi dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 8) 61
Gambar 4.25 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Kemoterapi Dosis Rendah dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 1) 62

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Gambar 4.26 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Kemoterapi Dosis Rendah dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 2)..... 62
Gambar 4.27 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Kemoterapi Dosis Rendah dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 3)..... 63
Gambar 4.28 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Kemoterapi Dosis Rendah dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 4)..... 63
Gambar 4.29 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Kemoterapi Dosis Rendah dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 5)..... 63
Gambar 4.30 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Kemoterapi Dosis Rendah dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 6)..... 64
Gambar 4.31 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Kemoterapi Dosis Rendah dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 7)..... 64
Gambar 4.32 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Kemoterapi Dosis Rendah dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 8)..... 64
Gambar 4.33 Perbandingan Simulasi Perubahan Volume Kanker Akibat Kemoradiasi (Pasien 1)..... 65
Gambar 4.34 Perbandingan Simulasi Perubahan Volume Kanker Akibat Kemoradiasi (Pasien 2)..... 66
Gambar 4.35 Perbandingan Simulasi Perubahan Volume Kanker Akibat Kemoradiasi (Pasien 3)..... 66
Gambar 4.36 Perbandingan Simulasi Perubahan Volume Kanker Akibat Kemoradiasi (Pasien 4)..... 66
Gambar 4.37 Perbandingan Simulasi Perubahan Volume Kanker Akibat Kemoradiasi (Pasien 5)..... 67
Gambar 4.38 Perbandingan Simulasi Perubahan Volume Kanker Akibat Kemoradiasi (Pasien 6)..... 67
Gambar 4.39 Perbandingan Simulasi Perubahan Volume Kanker Akibat Kemoradiasi (Pasien 7)..... 67
Gambar 4.40 Perbandingan Simulasi Perubahan Volume Kanker Akibat Kemoradiasi (Pasien 8)..... 68
Gambar 4.41 Durasi Kematian Sel dengan Pengobatan Radioterapi Dosis 2.4 Gy dan Cisplatin Dosis Tinggi 71
Gambar 4.42 Durasi Kematian Sel dengan Pengobatan Radioterapi Dosis 2.4 Gy dan Cisplatin Dosis Rendah..... 71

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran A Algoritma Pemograman
Lampiran B Data Hasil Penelitian
Lampiran C Cara Kerja PSO

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

ABSTRAK

Fitriani, Yeshi Citra. **PEMODELAN DAN SIMULASI PENGARUH KEMORADIASI TERHADAP VOLUME KANKER OROFARING MENGGUNAKAN METODE RUNGE-KUTTA ORDE LIMA.** Skripsi: Jurusan Fisika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (I) Farid Samsu Hananto, M.T. dan (II) Drs. Abdul Basid, M.Si.

Kata Kunci: Pemodelan dan Simulasi, Kanker Orofaring; Runge Kutta Orde Lima; Kemoradiasi; Penurunan Volume Tumor

Perkembangan penelitian biomedis dalam ranah simulasi numerik semakin pesat. Para peneliti mencoba mengembangkan banyak model matematika untuk pengobatan klinis dalam bidang kedokteran, salah satunya adalah model matematika dalam pertumbuhan tumor dan pengobatannya melalui persamaan differensial biasa. Hal ini dapat membantu memprediksi ukuran tumor dan mengoptimalkan prosedur pengobatan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan akurasi pemodelan matematika terhadap data klinis pasien kanker, mengetahui perubahan volume kanker, dan mengetahui durasi kematian sel kanker akibat pengobatan kemoradiasi. Metode yang digunakan untuk menyelesaikan sistem persamaan diferensial biasa ini adalah metode Runge-Kutta Orde Lima (RK5). Metode penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode numerik yang dilengkapi dengan praktik simulasi menggunakan MATLAB. Delapan pasien kanker orofaring melakukan terapi dengan diberikan dosis 2 Gy per fraksi dan Cisplatin 100 mg/m^2 dan dilakukan pencitraan MRI pada sebelum terapi, minggu ke-3, dan ke-6 untuk memperoleh nilai GTV. Parameter α dan β disesuaikan dengan nilai GTV pada setiap pasien dengan rasio α/β adalah 10. Dengan membandingkan model dan data klinis, dapat diketahui tingkat kesalahan pemodelan menggunakan RMSE dan MAPE serta diukur kekuatan antar variablel menggunakan koefisien korelasi. Hasil penelitian menunjukkan rata-rata RMSE dan MAPE adalah 3.02 dan 5.76% serta rata-rata koefisien korelasi adalah 0.98487. Perubahan volume kanker yang mengalami penurunan tercepat dalam durasi 60 hari yakni pada kombinasi dosis radioterapi 2.4 Gy dengan dosis Cisplatin 100 mg/m^2 untuk keseluruhan pasien. Sedangkan untuk durasi kematian sel dalam durasi 60 hari bergantung pada volume awal kanker serta kondisi tubuh setiap pasien.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

ABSTRACT

Fitriani, Yeshi Citra. **MODELING AND SIMULATION OF EFFECT OF CHEMORADIATION ON OROPHARYNGEAL CANCER VOLUME USING THE FIFTH ORDE OF RUNGE-KUTTA METHOD.** Thesis: Department of Physics, Faculty of Science and Technology, Islamic State University of Maulana Malik Ibrahim Malang. Advisors: (I) Farid Samsu Hananto, M.T. and (II) Drs. Abdul Basid, M.Si.

Keywords: Modeling and Simulation; Oropharyngeal Cancer; Fifth Orde of Runge Kutta; Chemoradiation; Tumor Regression

The development of biomedical research in the realm of numerical simulation is growing rapidly. Researchers are trying to develop many mathematical models for clinical treatment in the field of medicine, one of which is a mathematical model in tumor growth and its treatment through ordinary differential equations. This can help predict tumor size and optimize treatment. The aim of this study were to determine the accuracy between mathematical modeling and clinical data on patients, to find out of changes in cancer volume due to additional chemoradiation doses, and to find out of death time of cancer due to chemoradiation treatment. The method used to solve this system of differential equations is the Runge-Kutta Order Five (RK5) method. The research method used in this study is a numerical method equipped with simulation practice using MATLAB. Eight oropharyngeal cancer patients underwent therapy with a dose of 2 Gy per fraction and 100 mg/m^2 of Cisplatin and performed MRI imaging at before therapy, week 3, and week 6 to obtain GTV values. The parameters α and β are invincible with the GTV value in each patient with a ratio of α/β is 10. By comparing the model and clinical data, it can be seen the modeling error rate using RMSE and MAPE and measure the strength between variables using correlation coefficient. The results showed that the mean of RMSE and MAPE were 3.02 and 5.76% and the correlation coefficient mean was 0.98487. Changes in cancer volume experienced the fastest reduction within 60 days, namely at combination of radiotherapy dose of 2.4 Gy and 100 mg/m^2 Cisplatin dose for the whole patients. While the duration of cell death within 60 days depends on the initial volume of cancer and the condition of the body of each patient.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

مختصرة نبذة

فيترياني ، يشي سيترا. **نمذجة ومحاكاة تأثير الحفظ على حجم السرطان باستخدام طريقة ORDE FIVE RUNGE-KUTTA**. موضوع الرسالة: قسم الفيزياء ، كلية العلوم والتكنولوجيا ، جامعة الدولة الإسلامية مولانا مالك إبراهيم مالانج. المستشارون:(I) فريد سامسو هانانتو ، MT (2) د. عبد الباسيد ، م.

الكلمات الرئيسية: النمذجة والمحاكاة ; سرطان الفم والبلعوم ; ترتيب Runge-Kutta الخامس ; العلاج الكيميائي ; تقليل حجم الورم

ينمو تطوير البحوث الطبية الحيوية في مجال المحاكاة العددية بسرعة. حاول الباحثون تطوير العديد من النماذج الرياضية للطب السريري في مجال الطب ، أحدها نموذج رياضي لنمو الورم وعلاجه من خلال المعادلات التفاضلية العادية. يمكن أن يساعد ذلك في التنبؤ بحجم الورم وتحسين إجراءات العلاج. كان الغرض من هذه الدراسة هو تحديد دقة النمذجة الرياضية للبيانات السريرية لمرضى السرطان ، وتحديد التغيرات في حجم السرطان ، وتحديد مدة موت الخلايا السرطانية بسبب العلاج الكيميائي. الطريقة المستخدمة لحل هذا النظام من المعادلات التفاضلية العادية هي طريقة Runge-Kutta Order Five (RK5).طريقة البحث المستخدمة في هذه الدراسة هي طريقة عددية مجهزة بممارسة المحاكاة باستخدام .MATLAB تم علاج ثمانية من مرضى سرطان الفم والبلعوم بجرعة Gy 2 لكل جزء و 100 مجم / م 2 من Cisplatin وتم إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي قبل العلاج ، الأسبوع 3 و 6 للحصول على قيم .GTV تم تعديل المعلمتين α و to لقيمة GTV في كل مريض بنسبة .α / of 10 من خلال مقارنة النموذج والبيانات السريرية ، يمكن ملاحظة أن معدل خطأ النمذجة باستخدام RMSE و MAPE والقوة بين المتغيرات باستخدام معامل الارتباط يمكن قياسها. أظهرت النتائج أن متوسط معامل الارتباط التربيعي (RMSE) و MAPE كان 3.02 و 5.76٪ ومتوسط معامل الارتباط 0.98487. كانت التغييرات في حجم السرطان التي شهدت أسرع انخفاض في مدة 60 يومًا هي الجمع بين 2.4 جرعة من العلاج الإشعاعي مع 100 مجم / م 2 من جرعات سيسبلاتين للمريض بأكمله. في غضون ذلك ، تعتمد مدة موت الخلايا خلال 60 يومًا على الحجم الأولي للسرطان وحالة جسم كل مريض.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tumor ganas atau biasa disebut dengan kanker merupakan suatu penyakit yang diakibatkan dari pertumbuhan sel yang tidak normal (yaitu, tumbuh sangat cepat, tidak terkontrol, tidak berirama) dari sel sel jaringan tubuh. Kanker bisa terjadi dari pada jaringan dalam berbagai organ, seperti sel kulit, sel hati, sel darah, sel otak, sel lambung, sel usus, sel paru, sel saluran kencing, dan berbagai macam sel tubuh lainnya (Diananda, 2009).

Terjadinya kanker semakin meningkat karena pertumbuhan dan penuaan populasi, serta meningkatnya prevalensi faktor risiko seperti merokok, pola makan yang buruk, ketidakaktifan fisik, dan perubahan reproduktif (Torre dkk, 2015). Pola hidup seperti merokok dan minum alkohol dalam jangka panjang dapat menjadi salah satu penyebab timbulnya kanker orofaring, yaitu jenis kanker kepala dan leher yang menyerang bagian tengah faring. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada tahun 2002 menyatakan ada 600.000 kasus baru kanker kepala dan leher dengan 300.000 kematian setiap 26 tahun di seluruh dunia (Boyle dan Levin, 2008). WHO memperkirakan angka kematian kanker rongga mulut dan orofaring di seluruh dunia pada tahun 2008 sekitar 371.000 dan akan meningkat menjadi 595.000 pada tahun 2030 (Mehanna dkk, 2011).

Berkaitan dengan hal di atas, Allah Subhanahu Wata'ala tidak menghendaki hamba-Nya berpasrah ketika dirinya sakit, akan tetapi diminta untuk berusaha semaksimal mungkin untuk dapat menyembuhkan penyakitnya. Secara khusus Rasulullah Sholallahu 'alaihi wassalam meminta kepada sahabat dan umatnya

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

untuk berobat ketika sakit, karena pada setiap penyakit pasti ditemukan obatnya dengan izin Allah Subhanahu Wata'ala. Seperti hadits Rasulullah Sholallahu 'alaihi Wassalam:

اللهِ بِإِذْنِ بَرَأَ الدَّاءِ دَوَاءُ أُصِيْبَ فَإِذَا دَوَاءٌ، دَاءٍ لِكُلِّ

Artinya: "Rasulullah shallallahu 'alaihi wasallam bersabda: "Setiap penyakit ada obatnya. Apabila ditemukan obat yang tepat untuk suatu penyakit, maka akan sembuhlah penyakit itu dengan izin Allah 'azza wajalla"

Saat ini, metode pengobatan kanker dengan operasi, kemoterapi, dan radioterapi atau disebut terapi radiasi menjadi pilihan yang banyak digunakan dalam pengobatan berbagai jenis kanker (Ryamizard, 2018). Pilihan modalitas terapi tergantung jenis kanker, stadium, dan tujuan pengobatannya. Pada dasarnya terapi radiasi dan operasi masih tetap menjadi dua modalitas utama untuk pengobatan kanker kepala leher dan seiring banyaknya penemuan baru, kini terapi radiasi sering dipadukan dengan kemoterapi (kemoradiasi) sehingga penggunaan kemoterapi juga mengalami peningkatan (Iqhbal, 2018).

Terapi radiasi telah memberikan manfaat yang besar dalam dunia pengobatan. Allah Subhanahu Wata'ala menciptakan alam dan segala isinya yang penuh hikmah dan tidak ada yang sia-sia dalam ciptaan-Nya. Bumi dan segala isinya diperuntukkan bagi keperluan hidup segenap manusia yang ada di planet bumi ini. Manusia diberikan kesempatan sebesar-besarnya untuk mengambil manfaat dari apa yang telah Allah Subhanahu Wata'ala ciptakan. Allah berfirman dalam Surah An-Nur (24) ayat 35:

ٱللَّهُ نُ ورُ ٱلسَّمَٰوَٰتِ وَٱلۡأَرۡضِ مَثَلُ نُورِهِۦ كَمِشۡكَوٰةٖ فِيهَا مِصۡبَاحٌۖ ٱلۡمِصۡبَاحُ فِي زُجَاجَةٍۖ
ٱلزُّجَاجَةُ كَوۡكَبٞ دُرِّيّٞ يُوقَدُ مِن شَجَرَةٖ مُّبَٰرَكَةٖ زَيۡتُونَةٖ لَّا شَرۡقِيَّةٖ وَلَا غَرۡبِيَّةٖ يَكَادُ زَيۡتُهَا
يُضِيٓءُ وَلَوۡ لَمۡ تَمۡسَسۡهُ نَارٞۚ نُورٌ عَلَىٰ نُورٖۗ يَهۡدِي ٱللَّهُ لِنُورِهِۦ مَن يَشَآءُۚ وَيَضۡرِبُ ٱللَّهُ ٱلۡأَمۡثَٰلَ

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

لِلنَّاسِ وَٱللَّهُ بِكُلِّ شَيْءٍ عَلِيمٌ

Artinya: "Allah (Pemberi) cahaya (kepada) langit dan bumi. Perumpamaan cahaya Allah, adalah seperti sebuah lubang yang tak tembus, yang di dalamnya ada pelita besar. Pelita itu di dalam kaca (dan) kaca itu seakan-akan bintang (yang bercahaya) seperti mutiara, yang dinyalakan dengan minyak dari pohon yang berkahnya, (yaitu) pohon zaitun yang tumbuh tidak di sebelah timur (sesuatu) dan tidak pula di sebelah barat(nya), yang minyaknya (saja) hampir-hampir menerangi, walaupun tidak disentuh api. Cahaya di atas cahaya (berlapis-lapis), Allah membimbing kepada cahaya-Nya siapa yang dia kehendaki, dan Allah memperbuat perumpamaan-perumpamaan bagi manusia, dan Allah Maha Mengetahui segala sesuatu." (An-Nur (24): 35)

Menurut tafsir ilmi karya Kementrian Agama Republik Indonesia tahun 2016, kalimat *Nurun 'ala Nur* (Cahaya di Atas Cahaya) dapat dipahami bahwa cahaya yang dipancarkan oleh Matahari merupakan spektrum elektromagnetik/ spektrum cahaya yang berlapis-lapis sesuai panjang gelombangnya. Spektrum gelombang elektromagnetik yang dipancarkan oleh Matahari meliputi Sinar Gamma, Sinar-X, Cahaya Ultraviolet, Cahaya Tampak, Cahaya Inframerah, Gelombang Mikro, dan Gelombang Radio. Salah satu contoh jenis sinar berdasarkan panjang gelombangnya yaitu sinar gamma dengan panjang gelombang <0,001 nm yang memiliki energi foton yang tinggi dan daya ionisasi rendah sehingga sinar ini banyak dimanfaatkan dalam bidang kedokteran. Diantaranya digunakan untuk mengobati kanker dan mensterilkan peralatan rumah sakit.

Dalam perkembangannya, penelitian biomedis dalam ranah simulasi numerik semakin pesat. Para peneliti mencoba mengembangkan banyak model matematika untuk pengobatan klinis dalam bidang kedokteran, salah satunya adalah model matematika dalam pertumbuhan tumor dan pengobatannya melalui persamaan differensial biasa. Model matematika tersebut dikembangkan untuk memahami proses dinamis pertumbuhan sel kanker karena sangat sulit diamati secara nyata.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Hal ini dapat membantu memprediksi ukuran tumor dan mengoptimalkan prosedur pengobatan (Tabassum dkk, 2019).

Pada penelitian sebelumnya, beberapa peneliti menemukan persamaan pertumbuhan sel tumor salah satunya melalui persamaan Gompertz dengan pengantar persamaan diferensial biasa untuk menggambarkan evolusi sel tumor dari sel tumor padat, namun model tersebut hanya sebatas model pertumbuhan tumor saja (Domingues, 2012). Setelah itu, banyak peneliti mempelajari model matematika respon tumor terhadap terapi radiasi (Watanebe dkk, 2016) dengan model matematika sederhana untuk mensimulasikan pertumbuhan volume tumor dan responnya terhadap fraksi iradiasi tunggal dosis tinggi. Model dapat digunakan untuk menemukan parameter biologis yang mungkin dapat memprediksi hasil perawatan. Selanjutnya, penelitian sebelumnya dilakukan oleh Geng dkk (2017) membahas tentang model matematika pada terapi kanker menggunakan radioterapi dan kemoradiasi dan memaparkan bahwa model matematika terkait penyakit kanker paru-paru menggunakan kombinasi kemoradiasi lebih efektif dibandingkan dengan radioterapi.

Sistem persamaan diferensial dalam penelitian ini digambarkan sebagai pertumbuhan volume sel tumor serta proses pengobatan terapinya. Terdapat tiga persamaan matematika yang digunakan dalam model ini, yang terdiri dari pertumbuhan sel tumor, terapi radioterapi, dan kemoterapi. Model ini terdiri dari sistem persamaan diferensial biasa yang dapat diselesaikan menggunakan metode numerik.

Metode numerik yang digunakan untuk menyelesaikan solusi persamaan differensial ini adalah dengan metode Runge-Kutta Orde Lima. Kesalahan yang

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

dihasilkan dari metode ini semakin menurun untuk setiap iterasi dan menghasilkan solusi numerik yang lebih mendekati dari nilai kenyataannya atau dapat dikatakan memiliki tingkat ketelitian yang tinggi (Urifah, 2008). Tingkat ketelitian dari metode ini dipengaruhi oleh ordenya. Semakin besar ordenya maka semakin teliti hasil yang diperoleh (Fardinah, 2017).

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan diatas, penulis meneliti pengaruh kemoradiasi terhadap volume kanker orofaring dan menyajikannya dalam judul "*Pemodelan dan Pengaruh Kemoradiasi terhadap Volume Kanker Orofaring Menggunakan Metode Runge-Kutta Orde Lima*".

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana akurasi pemodelan matematika pengaruh kemoradiasi terhadap data pasien perubahan volume kanker orofaring?
2. Bagaimana perubahan volume kanker orofaring akibat penambahan dosis kemoradiasi?
3. Berapa lama durasi kematian sel kanker yang diperlukan pada kemoradiasi sel kanker orofaring?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk menentukan akurasi pemodelan matematika pengaruh kemoradiasi terhadap data pasien perubahan volume kanker orofaring.
2. Untuk menghitung perubahan volume kanker orofaring akibat penambahan dosis kemoradiasi.
3. Untuk mengetahui lama durasi kematian sel yang diperlukan pada kemoradiasi sel kanker orofaring.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

1.4 Manfaat Penelitian

1. Merupakan pustaka tambahan untuk menunjang proses perkuliahan.
2. Memberikan kontribusi pengembangan ilmu dan teknologi terutama dalam bidang Biofisika dan Fisika Medis.
3. Sebagai referensi dasar untuk dilakukannya penelitian lebih mendalam pada jenjang lebih tinggi.
4. Dapat meningkatkan optimasi penambahan dosis kemoradiasi pada kanker.

1.5 Batasan Masalah

1. Sel kanker yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien kanker orofaring stadium lanjut.
2. Metode numerik menggunakan Runge-Kutta Orde Lima.
3. Pemodelan menggunakan perangkat lunak MATLAB 2008.
4. Simulasi menggunakan delapan data pasien kemoradiasi (GTV) dari jurnal yang berjudul "*Analysis of GTV reduction during radiotherapy for oropharyngeal cancer: Implications for adaptive radiotherapy*" tahun 2016.

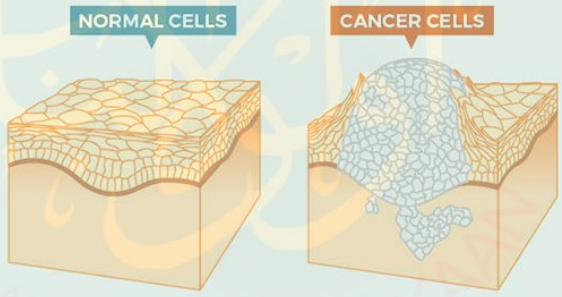
CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker

Menurut WHO, kanker adalah istilah umum untuk satu kelompok besar penyakit yang dapat memengaruhi setiap bagian dari tubuh. Istilah lain yang digunakan adalah tumor ganas dan neoplasma (Price, 2006). Sel kanker merupakan sel ganas yang mempunyai sifat invasi, anaplastik, dan metastasis tetapi kanker bukan suatu penyakit menular. Penyakit kanker ditandai dengan pembelahan sel yang tidak terkendali dan kemampuan sel yang menyerang jaringan biologis lainnya (Sunaryati, 2011).

2.1.1 Pertumbuhan Penyakit Kanker



Gambar 2.1 Sel Normal dan Sel Kanker
(Sumber: National Cancer Institute, https://cancer.gov/)

Pertumbuhan sel kanker tidak terkendali disebabkan kerusakan deoxyribose nucleic acid (DNA), sehingga menyebabkan mutasi gen vital yang mengontrol pembelahan sel. Beberapa mutasi dapat mengubah sel normal menjadi sel kanker. Mutasi-mutasi tersebut diakibatkan agen kimia maupun fisik yang disebut karsinogen. Mutasi dapat terjadi secara spontan maupun

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

diwariskan (Sunaryati, 2011). Sel-sel kanker membentuk suatu masa dari jaringan ganas yang kemudian menyusup ke jaringan didekatnya dan menyebar ke seluruh tubuh. Sel-sel kanker sebenarnya dibentuk dari sel normal melalui proses transformasi terdiri dari dua tahap yaitu tahap iniasi dan promosi. Tahap inisiasi, pada tahap ini perubahan bahan genetis sel yang memancing sel menjadi ganas. Perubahan sel genetis disebabkan unsur pemicu kanker yang terkandung dalam bahan kimia, virus, radiasi, atau sinar matahari (Sunaryati, 2011). Pada tahap promosi, sel menjadi ganas disebabkan gabungan antara sel yang peka dengan karsinogen. Kondisi ini menyebabkan sistem kekebalan tubuh berusaha merusak sebelum sel berlipat ganda dan berkembang menjadi kanker. Sistem kekebalan tubuh yang tidak berfungsi normal menjadikan tubuh rentan terhadap kanker (Sunaryati, 2011).

2.1.2 Jenis Kanker

Kanker dapat terjadi di semua sel atau jaringan tubuh, seperti jaringan ikat, sel paru, sel darah, sel otak, sel kulit, sel hati, dan berbagai macam sel atau jaringan tubuh lainnya (Dalimartha, 2004). Oleh karena itu kanker menurut sel penyebab awal dan organ yang diserang dibagi menjadi beberapa jenis yaitu (Akmal dkk, 2010):

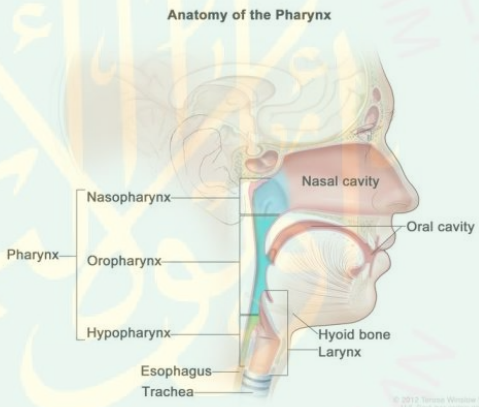
1. Karsinoma merupakan jenis kanker berasal dari sel yang melapisi permukaan tubuh atau permukaan saluran tubuh, misalnya jaringan seperti sel kulit, testis, ovarium, kelenjar mucus, sel melanin, payudara, leher rahim, kolon, rektum, lambung, pancreas.
2. Limfoma termasuk jenis kanker berasal dari jaringan yang membentuk darah, misalnya sumsum tulang, lueukim ia, limfoma merupakan jenis

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

kanker yang tidak membentuk masa tumor, tetapi memenuhi pembuluh darah dan mengganggu fungsi sel darah normal.

3. Sarkoma adalah jenis kanker akibat kerusakan jaringan penujang di permukaan tubuh seperti jaringan ikat, sel-sel otot dan tulang.
4. Glioma adalah kanker susunan saraf, misalnya sel-sel glia (jaringan panjang) di susunan saraf pusat.
5. Karsinoma *in situ* adalah istilah untuk menjelaskan sel epitel abnormal yang masih terbatas di daerah tertentu sehingga dianggap lesi prainvasif (kelainan/ luka yang belum menyebar).

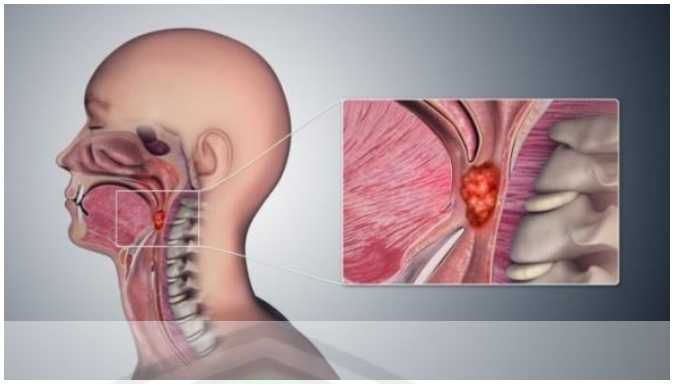
2.1.3 Kanker Orofaring



Gambar 2.2 Anatomi dari Faring (Tenggorokan)
(Sumber: National Cancer Institute, https://cancer.gov/)

Orofaring adalah bagian tengah dari faring (tenggorokan). Faring adalah tabung berongga yang dimulai di belakang hidung dan turun melalui leher, menjadi bagian dari tabung yang memanjang ke perut (kerongkongan). Orofaring meliputi pangkal lidah, amandel, langit-langit lunak (bagian belakang mulut), dan dinding faring (Cleveland Clinic, https://my.clevelandclinic.org).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG



Gambar 2.3 Ilustrasi 3D Kanker Orofaring
(Sumber: n://en.wikipedia.org)

Kanker orofaring adalah penyakit dimana sel kanker ditemukan dalam batas anatomi orofaring. Mayoritas kanker orofaring adalah karsinoma sel skuamosa, yaitu kanker yang timbul dari permukaan sel tenggorokan dan dapat menyebar ke bagian lain yakni pangkal lidah, amandel, langit-langit lunak, dan dinding faring (my.clevelandclinic.org). Dua penyebab kanker orofaring adalah kanker orofaring dengan positif HPV, yang disebabkan oleh infeksi *Human Papillomavirus Oral* dan kanker orofaring negatif HPV, yang terkait dengan penggunaan alkohol, tembakau, atau keduanya (National Cancer Institute, https://cancer.gov/).

Perawatan untuk kanker orofaring bergantung pada beberapa faktor, termasuk namun tidak terbatas pada: jenis kanker, ukuran tumor dan lokasi kanker, kelenjar getah bening, fungsi bicara dan menelan, dan kondisi medis pasien secara keseluruhan. Perawatan termasuk pembedahan (bedah robotik invasif minimal dan diseksi leher), radiasi dan kemoterapi. Radiasi terkadang diperlukan setelah operasi. Jika pembedahan tidak digunakan untuk mengobati tumor ini, biasanya kombinasi radiasi dan kemoterapi dianjurkan (John Hopkins Medicine, https://hopkinsmedicine.org/).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2.2 Metode Pengobatan

Ada beberapa metode yang dapat digunakan untuk terapi kanker, yaitu pembedahan, kemoterapi atau disebut juga kemo, imunoterapi, terapi target, terapi hormon atau terapi endokrin, transplantasi sel induk dan radioterapi (National Cancer Institute, https://cancer.gov/)).

2.2.1 Radioterapi

Radioterapi adalah cabang kedokteran yang menangani perawatan penyakit onkologi melalui radiasi pengion (sinar-X dan sinar gamma). Prinsip radioterapi adalah memberikan dosis radiasi yang mematikan tumor pada daerah yang telah ditentukan (volume target) sedangkan jaringan normal sekitarnya mendapat dosis seminimal mungkin. Hal ini sangat ditunjang dengan kemajuan teknologi dari alat-alat radioterapi dan kemajuan dari komputer (Gajah, 2016).

2.2.1.1 Tujuan Radioterapi

1. Terapi Kuratif

   Tujuannya untuk memusnahkan semua sel ganas yakni menghilangkan atau eradikasi tumor pada daerah lokal dan kelenjar getah bening regional. Tujuan ini dapat dicapai pada perluasan tumor minimal atau dini tanpa ditemukan metastasis, misalnya pada karsinoma nasofaring, kanker mulut rahim, kasus limfoma Hodgkin tahap awal, beberapa kanker kulit, dan kanker glotis awal (Fitriatuzzakiyyah dkk, 2017).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2. Terapi Paliatif

Tujuannya untuk menghilangkan atau mengurangi gejala sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien dengan menerapkan dosis radiasi paliatif. Diberikan pada kanker dalam stadium lanjut, baik lokal maupun dengan metastasis misalnya pada kasus keganasan keluhan nyeri karena metastasis tulang dengan ancaman fraktur dan kasus pendarahan akibat keganasan (Susworo, 2007).

3. Terapi Profilaksis (*preventif*)

Tujuannya untuk mencegah kemungkinan metastasis atau kejadian berulang melalui penerapan radioterapi, contohnya adalah *whole-barin* radioterapi untuk leukemia limfoblastik akut dan kanker paru-paru sel kecil (Fitriatuzzakiyyah dkk, 2017).

2.2.1.2 Metode Radioterapi

Penghantaran radiasi terhadap lokasi kanker dapat dilakukan dengan dua metode, yaitu radioterapi eksternal dan radioterapi internal (Fitriatuzzakiyyah dkk, 2017).

1. Radioterapi eksternal (Kadarullah, 2010)

Radioterapi yang dipaparkan ke tubuh secara eksternal menggunakan mesin perawatan. Pada umumnya radiasi eksterna dilakukan dengan pesawat *Linier Accelerator* (Linac) sebagai sumber radiasi, ditempatkan di luar pasien dan berkas radiasi dikirim ke area spesifik dari tubuh pasien, tetapi saat ini di beberapa senter radioterapi (terutama di negara berkembang) masih digunakan pesawat $_{60}$Co atau $_{137}$Cs yang menghasilkan sinar γ. Karena sumber radioaktif alami ini

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

mempunyai waktu paruh, maka aktivitasnya makin lama makin berkurang sehingga pada suatu saat sumber ini dinilai tidak efektif lagi untuk menimbulkan efek radiobiologik pada jaringan sehat maupun tumor. Sebagai catatan $_{60}$Co ini mempunyai waktu paruh kurang lebih 5 tahun. Sedangkan pesawat sumber $_{137}$Cs saat ini tidak digunakan lagi mengingat berbagai kelemahannya. Kelebihan pesawat $_{60}$Co diantaranya praktis, tidak memerlukan energi listrik yang terlalu tinggi, dan memiliki aktivitas spesifik tinggi maka dengan garis tengah 1,5 – 2 cm sebuah sumber $_{60}$Co dapat memiliki aktivitas sebesar 6000-10.000 Curie (Ci).

Kelompok lain menggunakan generator listrik yang menghasilkan sinar-X, foton atau elektron. Pesawat ini dapat membangkitkan tegangan sampai 40 – 50 kV (terapi kontak), > 50 kV – 150 kV (terapi superfisial) dan hingga 500 kV (*deep therapy/ortovoltage).* Sistem Linac sendiri dapat menghasilkan lebih dari 4 mega volt (MV) dengan laju dosis mencapai 250 cGy/menit. Tegangan ini selanjutnya disebut energi dan energi yang banyak digunakan dalam klinik berkisar 4-18 MV. Secara garis besar prinsip Linac adalah berdasarkan proses percepatan elektron menggunakan gelombang elektromagnetik berfrekuensi tinggi melalui struktur akselerator gelombang mikro. Berkas elektron itu digunakan untuk pengobatan superfisial atau memproduksi sinar-X untuk kelainan jauh di bawah kulit.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2. Radioterapi internal atau *brachytherapy*

   Penghantaran radiasi dengan meletakkan bahan radioaktif di dalam tubuh. Iradiasi tekniknya berbeda: sumber radioaktif ditempatkan secara langsung kontak dengan target atau tumor (penyakit). Bahan radioaktif dapat berbeda dalam bentuk dan ukuran, yaitu ada *wirws*, *capsul*, dan *spheres.*

2.2.1.3 Fraksinasi Radioterapi

Pemberian radiasi dengan dosis terbagi (bukan dosis tunggal) menjadi beberapa fraksi dalam jangka waktu tertentu. Diharapkan diperoleh penghentian proses keganasan dengan tingkat cedera jaringan sehat yang masih dapat diterima (Anguinik, 2012). Beberapa jenis fraksinasi yang dibutuhkan dalam terapi adalah (Beyzadeoglu dkk, 2010):

1. Fraksinasi Konvensional yaitu pemberian dosis fraksi 1,8-2 Gy. Jumlah fraksi per hari 1, jumlah pecahan per minggu 5, jumlah fraksi per perawatan 25-35 dan total dosis sebesar 45-70 Gy.
2. Hiperfraksinasi yaitu pemberian dosis fraksi 1,1-1,2 Gy dengan jumlah fraksi per hari >2, jumlah pecahan per minggu 10, jumlah fraksi per perawatan 60-70 dan dosis total 45-70 Gy atau >10%.
3. Fraksinasi yang dipercepat yaitu pemberian dosis fraksi sebesar 1,1-2 Gy dengan jumlah pecahan per hari >1, jumlah pecahan per minggu >5, jumlah fraksi atau pengobatan 25-35 serta dosis total 45-70 Gy atau kurang.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

4. Hipofraksinasi yaitu pemberian dosis fraksi >2 Gy dengan jumlah pecahan per hari ≤1, jumlah pecahan per minggu ≤5, jumlah fraksi per perawatan ≤25-35 serta dosis total <45-70 Gy.

Pemberian radiasi dengan dosis terbagi (bukan dosis tunggal) menjadi beberapa fraksi dalam jangka waktu tertentu, diharapkan diperoleh penghentian proses keganasan dengan tingkat cedera jaringan sehat yang masih dapat diterima. Hal-hal yang akan terjadi dengan pemberian radiasi dosis terfraksi adalah sebagai berikut (Anguinik, 2012):

1. Reoksigenisasi: pertumbuhan sel kanker yang cepat akan meninggalkan kecepatan pertumbuhan sel normal termasuk pembuluh darah sekitar tumor, akibatnya banyak bagian-bagian tumor terutama pada bagian tengahnya yang mengalami kekurangan pembuluh darah. Kekurangan ini akan menurukan akses pasokan aliran darah yang akan diikuti oleh hipoksia lalu anoksia dan terakhir diikuti nekrosis jaringan tersebut.
2. Repopulasi: Setelah pemberian satu fraksi radiasi terjadilah sejumlah kematian sel. Kematian ini menjadi lebih jelas pada sel-sel yang mempunyai daya proliferasi tinggi. Salah satu cara agar jaringan ini tetap hidup adalah dengan melakukan repopulasi dari sel-sel yang masih bertahan.
3. Redistribusi: Dengan adanya daur sel (*cell cycle*) maka pada suatu saat terdapat sel-sel dalam fase yang berbeda. Sehingga setiap sel mempunyai kepekaan yang berbeda pula. Sel akan menjadi paling sensitif apabila berada pada fase transisi dari G2 ke M, Dengan radiasi

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

terfraksi maka setiap sel mempunyai kesempatan untuk mengalami redistribusi ke berbagai fase yang berbeda. Untuk tujuan memperoleh hasil pengobatan yang terbaik maka metode hiperfraksinasi akan menjebak sel-sel dalam fase – fase yang sensitif.

4. Reparasi: Proses kerusakan akbiat radiasi biasanya berlangsung beberapa jam setelah pemberian radiasi. Sel-sel yang memberikan respon akut terhadap radiasi ataupun sel-sel maligna akan menunjukkan kesempatan reparasi yang lebih sedikit ketimbang sel-sel berespon lambat seperti jaringan ikat, jaringan saraf, dan sebagainya. Untuk memperoleh kematian sel-sel ganas yang lebih banyak maka pemberian radiasi dilakukan fraksi yang lebih banyak dari satu kali.

2.2.1.4 Unit Energi

Untuk mengukur kekuatan radioterapi digunakan alat dosimetri. Dosimetri adalah alat yang digunakan untuk mengukur banyaknya energi yang diserap per unit jaringan. Secara tradisional satuan jumlah energi radioterapi yang diserap per unit jaringan adalah RAD (*Radiation Absorbed Dose*). Hal ini didefinisikan sebagai penyerapan 10^{-2} joule energi radiasi per kilogram bahan. Untuk Satuan Internasional (SI) dosis absorbsi radioterapi adalah Gray (Gy). 1 Gray didefinisikan sebagai penyerapan 1 joule energi per radiasi per kilogram bahan. Jadi jika 1 joule energi radiasi diserap oleh 1 kilogram bahan penyerap, dikatakan bahwa dosis serap adalah 1 Gy. Jadi hubungan RAD dan Gray adalah 1 Gy sama dengan 100 RAD (Anguinik, 2012., Nurdin, 2014).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2.2.2 Kemoterapi

Pengobatan kemoterapi adalah tindakan terapi dengan menyebarkan bahan kimia ke dalam darah yang mengarah pada pembagian sel yang bertujuan menghambat pertumbuhan sel tumor. Obat kemoterapi yang dikombinasikan dengan obat lainnya ditujukan untuk menguatkan respon sistem imun (Savage, 2010).

2.2.2.1 **Tujuan Kemoterapi** (Romdhoni, 2017)

1. Kemoterapi Kuratif

   Tujuan dari terapi ini adalah untuk menyembuhkan kanker. Kemoterapi kuratif harus memakai formula kemoterapi kombinasi yang terdiri atas obat dengan mekanisme kerja berbeda, untuk setiap obat dalam formula tersebut diupayakan memakai dosis maksimum yang dapat ditoleransi tubuh, masa interval sedapat mungkin diperpendek agar tercapai pembasmian total sel kanker dalam tubuh.

2. Kemoterapi Adjuvan

   Kemoterapi adjuvan adalah kemoterapi yang dikerjakan setelah operasi radikal. Pada dasarnya ini adalah bagian dari operasi kuratif. Karena banyak tumor pada waktu pra-operasi sudah memiliki mikrometastasis di luar lingkup operasi, maka setelah lesi primer dieksisi, tumor tersisa akan tumbuh semakin pesat, kepekaan terhadap obat bertambah.

3. Kemoterapi Neoadjuvan

   Kemoterapi neoadjuvan adalah kemoterapi yang dilakukan sebelum operasi atau radioterapi. Kanker terlokalisir tertentu hanya dengan

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

operasi atau radioterapi sulit mencapai ketuntasan, jika berlebih dahulu kemoterapi 2-3 siklus dapat mengecilkan tumor, memperbaiki pasokan darah, berguna. bagi pelaksanaan operasi dan radioterapi selanjutnya.

4. Kemoterapi Paliatif

   Tujuan dari terapi ini adalah mengurangi gejala dan mempertahankan kualitas hidup yang baik. Pada kasus stadium lanjut biasanya memerlukan terapi paliatif. Dalam hal ini dokter harus mempetimbangkan keuntungan dan kerugian yang dibawa kemoterapi pada diri pasien, menghindari kemoterapi yang terlalu kuat hingga kualitas hidup pasien menurun atau memperparah perkembangan penyakitnya.

2.2.2.2 Obat Cisplatin

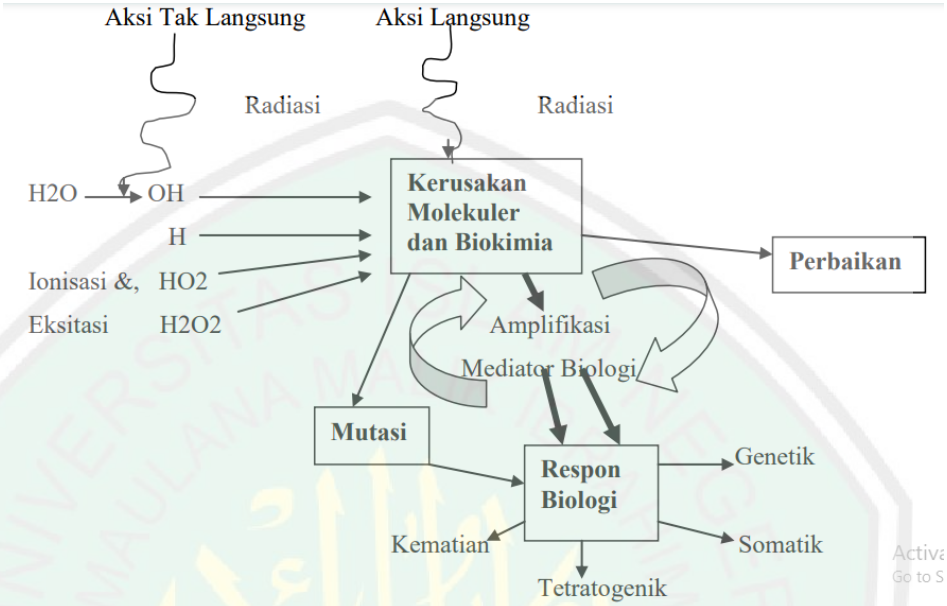
Cisplatin [cis-diklorodiamin platinum (II)] merupakan obat kemoterapi yang sering digunakan dan efektif untuk penatalaksanaan berbagai keganasan, termasuk keganasan di kepala dan leher (Rahman, dkk., 2010). Obat ini telah terbukti berkhasiat memperkecil ukuran tumor, mengurangi kemungkinan terjadinya mikrometastasis serta meningkatkan sensitivitas tumor terhadap radiasi (Aminullah dkk, 2012).

Cisplatin bekerja secara sistemik, sehingga bukan hanya sel kanker saja yang dikenai, tetapi sel-sel sehat di seluruh tubuh juga terkena efek Cisplatin. Efek samping utama Cisplatin adalah nefrotoksik yang sangat berkaitan dengan fungsi ginjal sebelum terapi, sehingga penting untuk selalu memonitor fungsi ginjal sebelum, selama dan sesudah terapi. Hidrasi yang

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

adekuat adalah kunci utama untuk mereduksi kemungkinan terjadinya gagal ginjal (Romdhoni, 2017).

2.3 Dampak Radiasi terhadap Manusia



Gambar 2.4 Proses Biologi yang Terjadi Setelah Paparan Radiasi
(Sumber: Ratini dan Gusti, 2015)

Radiasi yang sering digunakan dalam pengobatan kanker terdiri dari gelombang elektromagnetik dan partikel. Radiasi partikel pada umumnya menyebabkan ionisasi jaringan biologi secara langsung. Hal ini disebabkan karena energi kinetik partikel dapat langsung merusak struktur atom jaringan biologi yang dilewatinya serta mengakibatkan kerusakan kimia dan biologi molekuler. Sedangkan radiasi elektromagnetik mengionisasi secara tidak langsung dengan membentuk elektron sekunder terlebih dahulu untuk mengakibatkan kerusakan jaringan (Hasan dan H.M, 2013).

Radiasi pada jaringan biologis dibagi menjadi tiga fase, yaitu fase fisika, kimia, dan biologi. Berikut adalah tahapannya (Ainur, 2011):

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

1. Kerusakan karena Proses Eksitasi dan Ionisasi

   Tubuh manusia saat terpapar oleh radiasi akan menyerap energi yang dilakukan oleh sel. Proses penyerapan berlangsung sangat singkat sekitar 10^{-16} detik.

   $$H_2O + \text{radiasi} \rightarrow H_2O^+ + e^- \quad (2.1)$$

   Air dalam sel akan terurai menjasi ion positif H_2O^+ dan e^- yang bermuatan negatif menjadi ion negatif. Ion-ion yang terjadi bersifat reaktif dan akan menyerang molekul air lainnya dan akan terjadi ioninasi sekunder. Begitu seterusnya, ion-ion sekunder akan menyerang molekul air dan akan terjadi ionisasi tersier. Ionisasi yang terjadi baru merupakan awal kerusakan molekul air di dalam sel.

2. Kerusakan karena Proses Kimia Fisika

   Akibat terjadinya proses ionisasi primer, sekunder, maupun tersier, maka kerusakan molekul air di dalam sel akan berlanjut dan dalam waktu yang singkat sekitar 10^{-6} detik, ion-ion yang terbentuk akan bereaksi dengan molekul-molekul air yang belum terionisasikan. Reaksi ini akan menghasilkan prosuk-produk baru yang reaksinya antara lain:

   $$H_2O^+ \rightarrow H^+ + OH^* \quad (2.2)$$

   $$H_2O + e^- \rightarrow H_2O^- \quad (2.3)$$

   $$H_2O \rightarrow OH^- + H^* \quad (2.4)$$

   Pada proses ini terbentuk radikal bebas yaitu OH* dan H* yang sangat reaktif dan mudah bereaksi. OH* dan OH* akan saling bereaksi membentuk

   $$OH^* + OH^* \rightarrow H_2O_2 \quad (2.5)$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

dimana H_2O_2 adalah peroksida yang bersifat oksidator kuat sehingga akan mudah menyerang molekul lain.

3. Kerusakan karena Proses Biokimia

   Reaksi ini berlangsung sangat singkat dimana radikal bebas dan peroksida akan menyerang molekul organic sel, selain juga aka menyerang inti sel yang terdiri atas kromosom-kromosom. Molekul penting yang diserang oleh radikal bebas dan peroksida antara lain adalah molekul protein, enzim, lemak, karbohidrat, DNA, dan kromosom.

4. Kerukasan karena Proses Biologis

   Radikal bebas (atom dengan elektron tidak berpasangan) yang terbentuk mengakibatkan kerusakan biologi dengan cara merusak DNA secara tidak langsung. Dua pertiga kerusakan biologi akibat sinar-X disebabkan oleh efek tidak langsung, sepertiganya kerusakan DNA disebabkan oleh efek langsung (radiasi pengion langsung mengenai DNA) dimana efek langsung ini lebih dominan pada radiasi LET tinggi (Hasan dan H.M, 2013).

   DNA adalah target utama untuk terjadinya kerusakan sel dari radiasi ionik. Radiasi ini dapat menimbulkan berbagai dampak pada DNA. Seperti pada pemutusan ikatan tunggal, ganda, *crosslink* DNA, serta kehilangan basa DNA yang membuat DNA tidak menjalankan fungsinya (Hasan dan H.M, 2013).

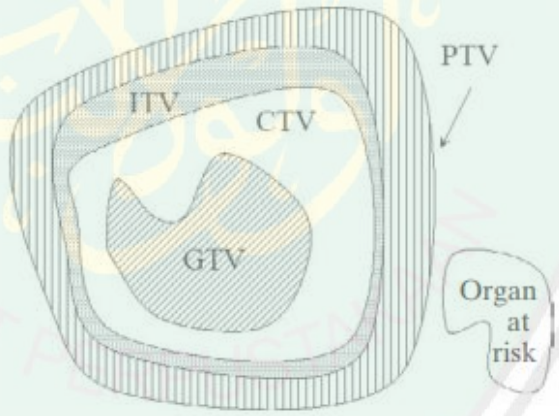
   Beberapa kerusakan DNA masih dapat diperbaiki tetapi juga bisa mengalami kegagalan sehingga terjadilah kematian sel. Secara umum sel

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

dianggap mati oleh radiasi jika sel kehilangan kemampuan reproduksinya, bukan karena apakah sel tetap hidup dalam populasi.

2.4 Definisi Volume Target Tumor

Definisi volume target tumor merupakan prasyarat perawatan 3-D sebagai perencanaan dan pelaporan dosis yang akurat. Laporan dari *International Commision of Radiation Units and Measurement* (ICRU) No. 50 dan 62 mendefinisikan dan menggambarkan beberapa volume target yang membantu dalam proses perawatan dan memberikan dasar untuk perbandingan hasil dari perawatan (Podgorsak, 2005). Penetapan volume tumor memegang peranan penting dalam rangka menghindari kegagalan lokal, regional dan metastasis (Anguinik, 2012). Volume berikut telah didefinisikan sebagai volume utama yang terkait dengan perencanaan perawatan 3-D (Podgorsak, 2005):



Gambar 2.5 Representasi Bagian-bagian dari Volume Target Tumor berdasarkan ICRU No. 50 dan 62 (Podgorsak, 2005)

1. *Gross Tumor Volume* (GTV)

   GTV merupakan bagian tumor yang teraba, tampak dengan mata telanjang, dengan bantuan alat seperti endoskopi ataupun pencitraan seperti radiografi polos atau dengan kontras, CT scan, MRI atau fungsional

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

seperti PET. GTV ini dapat merupakan bagian dari organ atau seluruh organ, baik primer maupun metastasis. GTV ini dapat tidak teridentifikasi apabila telah dilakukan operasi (Anguinik, 2012).

2. *Clinical Target Volume* (CTV)

   CTV merupakan volume jaringan yang mencakup GTV ditambah dengan daerah potensial dijangkiti oleh tumor yang subklinis atau mikroskopis. Dengan jangkitan ini tidak dapat diperiksa secara klinis maupun pencitraan. Apabila daerah yang potensial ini tidak memperoleh pengobatan adekuat maka kemungkinan terjadinya kekambuhan sangat tinggi (Anguinik, 2012).

3. *Internal Target Volume* (ITV)

   ITV terdiri dari CTV ditambah margin internal. Margin internal dirancang untuk memperhitungkan variasi dalam ukuran dan posisi CTV relatif terhadap kerangka referensi pasien (biasanya ditentukan oleh anatomi tulang); yaitu variasi karena gerakan organ seperti pernafasan dan kandung kemih atau isi dubur (Podgorsak, 2005).

4. *Planning Target Volume* (PTV)

   PTV merupakan konsep geometrik yang ditetapkan berdasarkan klinis dan fisika (simulator komputer dan peralatan radiasi yang dipakai) untuk memastikan bahwa dosis yang ditentukan benar-benar diserap dalam CTV. PTV mencakup margin target internal dan margin tambahan untuk ketidakpastian pengaturan, toleransi alat, dan variasi diluar terapi (Podgorsak, 2005).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

5. *Organ At Risk* (OAR)

   Organ yang berisiko adalah organ yang memiliki kepekaan terhadap radiasi sehingga dosis yang diterima dari rencana perawatan mungkin lebih signifikan dibandingkan dengan toleransinya, sehingga membutuhkan perubahan dalam pengaturan radiasi atau perubahan dosis (Podgorsak, 2005).

2.5 Persamaan Model Pertumbuhan Tumor dan Pengobatan Kemoradiasi

2.5.1 Persamaan Model Pertumbuhan Tumor

Persamaan proses pertumbuhan tumor dikembangkan oleh seorang matematikawan bernama Benjamin Gompertz pada tahun 1925. Pada tahun 1938 digunakan untuk menggambarkan pertumbuhan tumor padat dengan asumsi tingkat pertumbuhan tumor berkurang secara non-linear ketika massanya meningkat. Persamaan Gompertz merupakan persamaan diferensial, yaitu (Geng dkk, 2017):

$$\frac{dN(t)}{dt} = \rho N(t)\ log\ \frac{K}{N(t)} \tag{2.6}$$

dimana

$N(t)$ = populasi sel tumor.

ρ = pertumbuhan intrinsik sel yang konstan, dengan r> 0.

K = daya dukung tumor, yaitu ukuran maksimum yang dapat dicapai dengan nutrisi yang ada (Geng dkk, 2017).

2.5.2 Persamaan Model Efek Radioterapi

Alat yang paling umum digunakan untuk prediksi kuantitatif efek radiasi adalah model Linear Kuadratik (LQ). Model LQ menggambarkan bahwa jumlah

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

sel yang bertahan setelah diiradiasi dengan dosis radiasi tertentu berbentuk fungsi eksponensial dengan suku linier dan kuadrat. Model LQ menunjukkan kinerja yang baik dalam hal menggambarkan efek radiasi sebagai fungsi dari dosis resep. Rumus tersebut dapat dinyatakan dalam persamaan diferensial sebagai (Geng dkk, 2017):

$$\frac{dN(t)}{dt} = -(\alpha d(t) + \beta d(t)^2)\, N(t) \tag{2.7}$$

dimana $N(t)$ adalah volume tumor, $d(t)$ adalah dosis radiasi, dan α dan β masing-masing adalah koefisien item linier dan kuadratik. Biasanya, sensitivitas radiasi sel tumor dapat dijelaskan dengan α / β. Sel-sel tumor dalam keadaan berbeda akan berbeda sensitivitas radiasi.

2.5.3 Persamaan Model Efek Kemoterapi

Model pembunuhan sel log digunakan untuk mensimulasikan efek kemoterapi. Model pembunuhan sel log mengurangi fraksi tertentu dari sel kanker berdasarkan konsentrasi obat terlepas dari ukuran tumor pada saat pemberian. Hal tersebut dapat dinyatakan sebagai (Geng dkk, 2017):

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\beta c\, C(t) N(t) \tag{2.8}$$

dimana β_c adalah efek kemoterapi per dosis dan $C(t)$ adalah konsentrasi obat pada waktu tetap. Pada model ini, konsestrasi diasumsikan sebagai proses peluruhan eksponensial

$$C(t) = C_{max}\, e^{-\frac{\ln(2)}{halflife}t} \tag{2.9}$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2.5.4 Persamaan Model Pengaruh Kemoradiasi terhadap Tumor

Berdasarkan persamaan diatas, digabungkan antara persamaan pertumbuhan tumor, efek radioterapi dan kemoterapi sebagai berikut (Geng dkk, 2017):

$$\frac{dN(t)}{dt} = \rho N(t) ln(\frac{K}{N(t)}) - \beta c C(t) N(t) - (\alpha d(t) + \beta d(t)^2) N(t) \quad (2.10)$$

2.6 Konsep Dasar Metode Numerik

Metode numerik disebut juga sebagai alternatif dari metode analitik, yang merupakan metode penyelesaian persoalan matematika dengan rumus-rumus aljabar yang sudah baku atau lazim. Disebut demikian, karena adakalanya persoalan matematik sulit diselesaikan atau bahkan tidak dapat diselesaikan secara analitik sehingga dapat dikatakan bahwa persoalan matematik tersebut tidak mempunyai solusi analitik. Sehingga sebagai alternatifnya, persoalan matematik tersebut diselesaikan dengan metode numerik (Munir, 2008).

2.6.1 Metode Runge-Kutta

Metode Runge-Kutta merupakan metode pengembangan dari deret Taylor yang tidak memerlukan perhitungan turunan yang lebih tinggi dan dilakukan langkah demi langkah. Metode Runge-Kutta mempunyai tiga sifat utama yaitu (Djojodiharjo, 2000):

1. Metodenya satu langkah, yang berarti bahwa untuk mencapai titik y_{i+1} hanya diperlukan keterangan yang tersedia pada titik sebelumnya yaitu titik x_i , y_i.
2. Mendekati ketelitian deret Taylor sampai suku dalam h^p, dimana nilai p berbeda untuk metode yang berbeda, dan p ini disebut derajat dari metode.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

3. Tidak memerlukan perhitungan turunan *f(x,y)*, tetapi hanya memerlukan fungsi itu sendiri.

Bentuk umum metode Runge-Kutta orde n adalah:

$$y_{i+1} = y_i + a_1k_1 + a_2k_2 + \cdots + a_nk_n \quad (2.11)$$

Dengan *a* konstanta dan *k* adalah:

$$k_1 = h(x_i , yi) \quad (2.12)$$

$$k_2 = h(x_i + p_1h, y_i + q_{11}k_1) \quad (2.13)$$

$$k_3 = h(x_i + p_2h, y_i + q_{21}k_1 + q_{22}k_2) \quad (2.14)$$

…

$$k_n = h(x_i + p_{n-1}h, y_i + q_{n-1,1}k_1 + q_{n-1,2}k_1 + \cdots + q_{n-1,n-1}k_{n-1}) \quad (2.15)$$

dimana *p* dan *q* adalah konstanta. Nilai *k* menunjukkan hubungan berurutan. Nilai k_1 muncul dalam persamaan k_2, yang keduanya juga muncul dalam persamaan k_3, dan seterusnya. Hubungan yang berurutan ini membuat metode Runge-Kutta efisien untuk hitungan komputer.

Metode Runge-Kutta dengan n langkah dapat ditunjukkan ke dalam sebuah tabel yang dikenal sebagai Tabel Butcher (Roni, 2011):

0	0	0	...	0
p_1	q_{11}	0	...	0
p_2	q_{21}	q_{22}	...	0
⋮	⋮	⋮	⋱	⋮
p_{n-1}	$q_{n-1,1}$	...	$q_{n-1,n-1}$	0
1	a_1	a_2	...	a_n

Tabel 2.1 Runge-Kutta Orde n dalam Tabel Butcher

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Tabel Butcher menunjukkan bahwa hasil aproksimasi sama dengan bentuk berikut ini:

$$y_{i+1} = y_i + h \sum_{j=1}^{n} aiFi \tag{2.16}$$

dimana

$$F_i = (x_i + hp_{i-1}\ , y_i + h \sum_{j=1}^{n} qi - 1, j - 1Fj - 1\ ). \tag{2.17}$$

2.6.2 Metode Runge-Kutta Orde Lima

Metode Runge-Kutta orde lima merupakan metode yang paling teliti dibandingkan orde dua, tiga dan empat. Metode Rungge-Kutta orde empat diturunkan dengan cara yang sama seperti metode Runge-Kutta lainnya untuk nilai $n = 5$ (Tulus, 2012).

Metode Runge-Kutta orde 5 dapat dilakukan dengan mengikuti langkah-langkah berikut (Fardinah, 2017):

$$k_1 = f\ (x_i\ , y_i) \tag{2.18}$$

$$k_2 = f\ (x_i + \frac{1}{4}h\ , y_i + \frac{1}{4}hk_1) \tag{2.19}$$

$$k_3 = f\ (x_i + \frac{1}{4}h\ , y_i + \frac{1}{8}hk_1 + \frac{1}{8}hk_2) \tag{2.20}$$

$$k_4 = f\ (x_i + \frac{1}{2}h\ , y_i - \frac{1}{2}hk_2 + hk_3) \tag{2.21}$$

$$k_5 = f\ (x_i + \frac{3}{4}h, y_i - \frac{3}{16}hk_1 + \frac{9}{16}hk_4) \tag{2.22}$$

$$k_6 = f\ (x_i + h\ , y_i - \frac{3}{7}hk_1 + \frac{2}{7}hk_2 + \frac{12}{7}hk_3 - \frac{12}{7}hk_4 + \frac{8}{7}hk_5) \tag{2.23}$$

$$y_{i+1} = y_i + \frac{1}{90}(7k_1 + 32k_3 + 12k_4 + 32k_5 + 7k_6)h \tag{2.24}$$

Dengan $h = x_{i+1} - x_i$ dan i = 0, 1, 2, ... n

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2.7 Teori *Particle Swam Optimazion* (PSO)

Particle swarm optimization (PSO) merupakan algoritma untuk mencari nilai fungsi minimum atau maksimum berdasarkan oleh populasi baru. PSO memiliki kelebihan dalam mencari nilai optimasi non-linear yang kompleks. PSO terbukti dapat menemukan solusi terbaik pada masalah optimisasi (Satria, 2015).

PSO sebagai alat optimasi menyediakan prosedur pencarian berbasis populasi dimana masing-masing individu yang disebut partikel mengubah posisi mereka terhadap waktu. Pada aktual PSO, masing-masing partikel terbang mengitari ruang pencarian multi dimensional (*multidimensional search space*) dan menyesuaikan posisinya berdasarkan pengalaman pribadinya dan pengalaman partikel di sebelahnya (Rosita, 2012). Istilah yang digunakan dalam penerapan algoritma PSO sebagai berikut (Sumathi dan Surekha, 2010):

a. *Swarm*: Populasi dari sekawanan partikel
b. *Particle*: Individu pada suatu *swarm*. Setiap partikel mempresentasikan suatu solusi dari permasalahan yang diselesaikan.
c. *Pbest*: Suatu partikel yang menunjukkan posisi terbaik.
d. *Gbest*: Posisi terbaik dari seluruh partikel yang ada dalam suatu *swarm*.
e. *Velocity*: Kecepatan yang dimiliki oleh setiap partikel dalam menentukan arah perpindahan suatu partikel untuk memperbaiki posisi semula.
f. c_1 dan c_2: c_1 merupakan konstanta pembelajaran kognitif, dan c_2 konstanta pembelajaran sosial.

Tiap partikel memiliki posisi $x_i = (x_{i1}, x_{i2}, \ldots, x_{iN})$ dan kecepatan $v_i = (v_{i1}, v_{i2}, \ldots, v_{iN})$ pada ruang pencarian berdimensi *N*, dimana *i* menyatakan partikel ke-*i* dan *N* menyatakan dimensi ruang pencarian atau jumlah variabel

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

yang belum diketahui pada sistem persamaan nonlinear. Inisialisasi algoritma PSO dimulai dengan menetapkan posisi awal partikel secara acak (solusi) dan kemudian mencari nilai optimal dengan memperbarui posisinya. Seperti yang telah dijelaskan di atas, setiap iterasi masing-masing partikel memperbarui posisinya mengikuti dua nilai terbaik, yaitu solusi terbaik yang telah didapat oleh masing-masing partikel (pbest) dan solusi terbaik pada populasi (gbest). Setelah mendapatkan dua nilai terbaik, posisi dan kecepatan partikel diperbarui dengan menggunakan persamaan berikut (Rosita, 2012):

$$v_k^i = wv_i^k + c_1 r_1 \left(pbest_i^k - x_i^k\right) + c_2 r_2 (gbest^k - x_i^k) \quad (2.25)$$

$$x_i^{k+1} = x_i^k + v_i^{k+1} \quad (2.26)$$

dimana v_i^k adalah kecepatan partikel ke *i* pada iterasi ke *k*, dan x_i^k adalah solusi (posisi) partikel ke *i* pada iterasi ke *k*. c_1, c_2 adalah konstanta positif, dan r_1, r_2 adalah dua variabel acak terdistribusi uniform antara 0 sampai 1. Pada persamaan di atas, *w* adalah bobot inersi yang menunjukkan pengaruh perubahan kecepatan dari vektor lama ke vektor yang baru (Rosita, 2012).

2.8 Parameter Evaluasi

2.8.1 *Root Mean Square Error* (RMSE)

RMSE adalah penjumlahan kuadrat *error* atau selisih antara nilai sebenarnya (aktual) dan nilai prediksi, kemudian membagi jumlah tersebut dengan banyaknya waktu data peramalan dan kemudian menarik akarnya, atau dapat dirumuskan sebagai berikut (Lareno, 2014):

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum(At - Ft)^2}{n}} \quad (2.27)$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

dimana:

At = nilai aktual pada data *t*

Ft = nilai peramalan pada data *t*

n = jumlah periode data

2.8.2 *Mean Absolute Percentage Error* (MAPE)

MAPE adalah nilai *absolute* dari persentase *error*/kesalahan data terhadap *mean* (Lareno, 2014). Penggunaan MAPE adalah untuk mengukur besarnya akurasi nilai aktual dan nilai prediksi, yang dinyatakan sebagai nilai aktual. Nilai MAPE dapat dicari dengan menggunakan persamaan (Putro, 2018):

$$MAPE = \frac{100\%}{n} \sum \frac{|At - Ft|}{At} \quad (2.28)$$

dimana:

At = nilai aktual pada data *t*

Ft = nilai peramalan pada data *t*

n = jumlah periode data

Kriteria nilai MAPE ditunjukkan pada Tabel 2.2 (Chang, Wang, & Liu, 2007).

Tabel 2.2 Kriteria Nilai MAPE

Nilai MAPE	Kriteria
<10%	Sangat baik
10% - 20%	Baik
20% - 50%	Cukup
>50%	Buruk

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2.9 Analisis Statistika

2.9.1 Analisis Korelasi

Analisis korelasi dapat didefinisikan sebagai metode statistika yang digunakan untuk mengukur keeratan hubungan antara dua variable. Pada analisis korelasi, diukur keeratan/kekuatan hubungan antara dua variabel saja tanpa memperhatikan variabel yang dipengaruhi atau variabel yang mempeng;aruhi dan berapa besar pengaruh suatu variabel terhadap variabel yang lain (Astuti, 2017). Interpretasi terhadap koefisien korelasi ditunjukkan pada Tabel 2.3 berikut:

Tabel 2.3 Interpretasi terhadap Koefisien Korelasi

.

Besar Koefisien Korelasi (Positif atau Negatif)	Interpretasi Koefisien Korelasi
0,00	Tidak ada Korelasi
0,01-0,20	Korelasi sangat Lemah
0,21-0,40	Korelasi Lemah
0,41-0,70	Korelasi Sedang
0,71-0,99	Korelasi Tinggi
1,00	Korelasi Sempurna

2.10 Integrasi

Terapi radiasi telah memberikan manfaat yang besar dalam dunia pengobatan. Allah Subhanahu Wata'ala menciptakan alam dan segala isinya yang penuh hikmah dan tidak ada yang sia-sia dalam ciptaan-Nya. Bumi dan segala isinya diperuntukkan bagi keperluan hidup segenap manusia yang ada di planet bumi ini. Manusia diberikan kesempatan sebesar-besarnya untuk mengambil manfaat dari apa yang telah Allah Subhanahu Wata'ala ciptakan. Allah berfirman dalam Surah An-Nur (24) ayat 35:

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

ٱللَّهُ نُ ورُ ٱلسَّمَٰوَٰتِ وَٱلۡأَرۡضِ مَثَلُ نُورِهِۦ كَمِشۡكَوٰةٖ فِيهَا مِصۡبَاحٌۖ ٱلۡمِصۡبَاحُ فِي زُجَاجَةٖ ٱلزُّجَاجَةُ كَوۡكَبٞ دُرِّ يٞ يُوقَدُ مِن شَجَرَةٖ مُّبَٰرَكَةٖ زَيۡتُونَةٖ لَّا شَرۡقِيَّةٖ وَلَا غَرۡبِيَّةٖ يَكَادُ زَيۡتُهَا يُضِيٓءُ وَلَوۡ لَمۡ تَمۡسَسۡهُ نَارٞۚ نُورٌ عَلَىٰ نُورٖۗ يَهۡدِي ٱللَّهُ لِنُورِهِۦ مَن يَشَآءُۚ وَيَضۡرِبُ ٱللَّهُ ٱلۡأَمۡثَٰلَ لِلنَّاسِۗ وَٱللَّهُ بِكُلِّ شَيۡءٍ عَلِيمٞ

Artinya: "Allah (Pemberi) cahaya (kepada) langit dan bumi. Perumpamaan cahaya Allah, adalah seperti sebuah lubang yang tak tembus, yang di dalamnya ada pelita besar. Pelita itu di dalam kaca (dan) kaca itu seakan-akan bintang (yang bercahaya) seperti mutiara, yang dinyalakan dengan minyak dari pohon yang berkahnya, (yaitu) pohon zaitun yang tumbuh tidak di sebelah timur (sesuatu) dan tidak pula di sebelah barat(nya), yang minyaknya (saja) hampir-hampir menerangi, walaupun tidak disentuh api. Cahaya di atas cahaya (berlapis-lapis), Allah membimbing kepada cahaya-Nya siapa yang dia kehendaki, dan Allah memperbuat perumpamaan-perumpamaan bagi manusia, dan Allah Maha Mengetahui segala sesuatu." (An-Nur (24): 35).

Menurut tafsir ilmi karya Kementrian Agama Republik Indonesia tahun 2016, kalimat *Nurun 'ala Nur* (Cahaya di Atas Cahaya) dapat dipahami bahwa cahaya yang dipancarkan oleh Matahari merupakan spektrum elektromagnetik/ spektrum cahaya yang berlapis-lapis sesuai panjang gelombangnya. Spektrum gelombang elektromagnetik yang dipancarkan oleh Matahari meliputi Sinar Gamma, Sinar-X, Cahaya Ultraviolet, Cahaya Tampak, Cahaya Inframerah, Gelombang Mikro, dan Gelombang Radio. Salah satu contoh jenis sinar berdasarkan panjang gelombangnya yaitu sinar gamma dengan panjang gelombang <0,001 nm yang memiliki energi foton yang tinggi dan daya ionisasi rendah sehingga sinar ini banyak dimanfaatkan dalam bidang kedokteran. Diantaranya digunakan untuk mengobati kanker dan mensterilkan peralatan rumah sakit.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

BAB III
METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis Penelitian yang digunakan adalah penelitian kajian teori dan terapan, yaitu penelitian yang diarahkan untuk mendapatkan informasi yang dapat digunakan untuk memecahkan masalah dengan terlebih dahulu menyusun konsep-konsep sesuai kebutuhan mengenai solusi numerik pada model matematika yang berbentuk sistem persamaan diferensial dan melakukan simulasi pengaruh kemoradiasi terhadap perubahan volume kanker pada pasien kanker orofaring.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan selama bulan Juli 2020 – September 2020 bertempat di Laboratorium Komputasi Jurusan Fisika Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

3.3 Alat dan Bahan

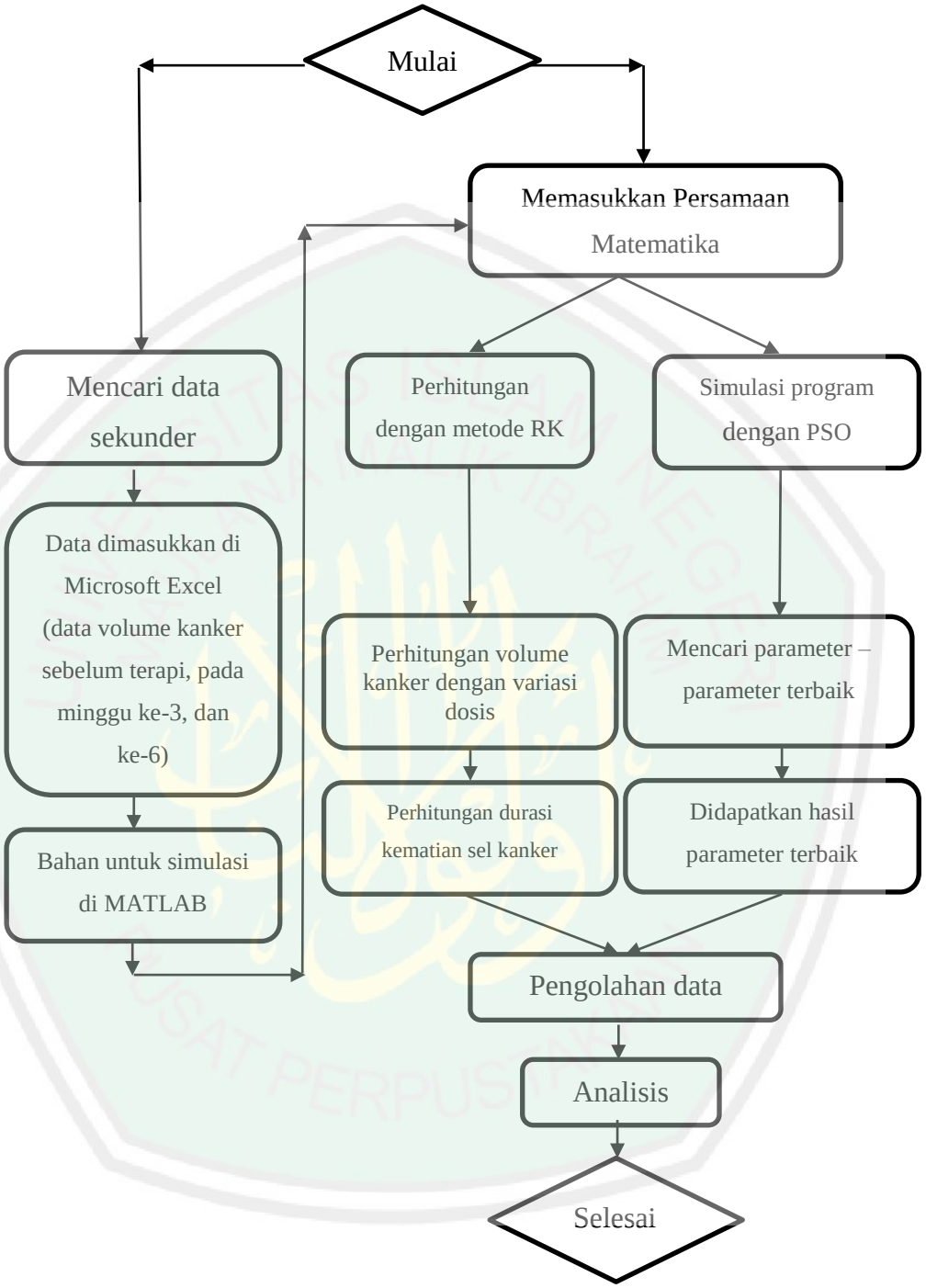
Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah laptop yang dilengkapi dengan perangkat lunak MATLAB 2008. Bahan yang diperlukan dalam penelitian ini adalah delapan data hasil pemeriksaan MRI pasien kanker orofaring yang melakukan pengobatan kemoradiasi sebelum terapi, minggu ke-3, dan minggu ke-6 berupa volume kanker setiap pasien yang diperoleh dari jurnal Olga Hamming.

3.4 Variabel Penelitian

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah nilai dosis kemoradiasi dan durasi pengobatan. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah volume kanker dalam model saat pengobatan kemoradiasi pada minggu ke-3 dan ke-6.

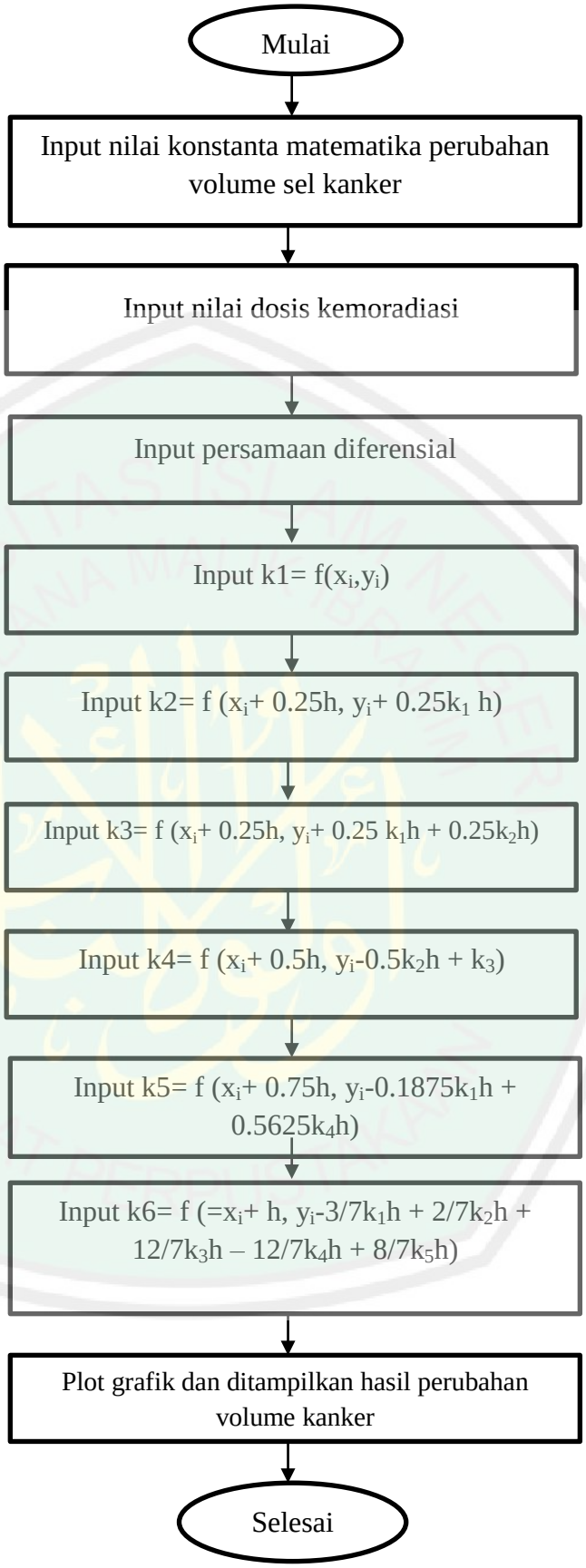
CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

3.5 Diagram Alir Penelitian



Gambar 3.1 Diagram Alir Penelitian

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG



Gambar 3.2 Algoritma Perubahan Volume Kanker Orofaring dengan Metode Runge-Kutta Orde Lima

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Gambar 3.3 Diagram Alir Algoritma *Particle Swarm Optimization* (PSO)

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

3.6 Prosedur Penelitian

Penelitian ini dilakukan berdasarkan langkah-langkah berikut:

1. Mengidentifikasi dan menganalisis masalah.

   Mencari data dan mengumpulkan referensi tentang karakteristik penyakit kanker orofaring dan alternatif pengobatannya serta mengkaji dan menguraikan beberapa landasan teori tentang simulasi numerik dan kajian pustaka mengenai penelitian sebelumnya yang berkaitan dengan masalah yang diteliti.

2. Menentukan model matematika kemoradiasi kanker.

   Setelah melakukan pengumpulan referensi serta teori pendukung dan uraian kajian pustaka, didesain atau dicari model matematika dari kemoradiasi kanker dan menganalisis akurasi modelnya.

3. Perhitungan perubahan volume kanker.

   Perhitungan persamaan diselesaikan dengan metode Runge Kutta Orde Lima menggunakan perangkat lunak MATLAB 2008. Variasi dosis kemoradiasi diberikan untuk menampilkan pengaruh pengobatan kemoradiasi terhadap volume kanker. Akan diketahui dosis kemoradiasi terbaik yang menurunkan volume kanker tercepat.

4. Perhitungan lama durasi kematian sel kanker akibat kemoradiasi.

   Perhitungan menggunakan dosis kemoradiasi terbaik yang telah disimulasikan sebelumnya.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

3.7 Tabel Data Hasil Penelitian

Dari hasil penelitian, data yang didapat dimasukkan ke dalam tabel seperti pada tabel di bawah ini:

Tabel 3.1 Hasil Validasi Simulasi Model Setiap Pasien

Pasien	α	β	β_c	RMSE	MAPE (%)	R	R^2
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							

Tabel 3.2 Hasil Simulasi Perubahan Volume Kanker Orofaring Akibat Penambahan Dosis Kemoradiasi

Waktu	Pasien			
	Perubahan Volume (cc)			
	1.8 Gy	2 Gy	2.2 Gy	2.4 Gy
Minggu ke-1				
Minggu ke-3				
Minggu ke-6				

Tabel 3.3 Hasil Simulasi Durasi Kematian Sel yang Diperlukan pada Kemoradiasi Sel Kanker Orofaring

Dosis	Waktu	1	2	3	4	5	6	7	8
2.4 Gy	Minggu ke-1								
	Minggu ke-3								
	Minggu ke-6								
	Minggu ke-8								

3.8 Analisis Data

Teknik analisis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah teknik analisis deskriptif dan grafik. Analisis tersebut dilakukan dengan mengamati perubahan nilai volume kanker yang diberikan dosis kemoradiasi dalam waktu tertentu yang diolah dalam bentuk grafik. Adapun analisis yang dilakukan yaitu:

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

1. Analisis persamaan kemoradiasi

   Disimulasikan model persamaan kemoradiasi dengan persamaan pertumbuhan tumor. Volume kanker pada model yang disimulasikan akan dibandingkan dengan volume kanker pada data klinis. Selanjutnya akan diperoleh akurasi pemodelan matematika dari persamaan kemoradiasi dengan menggunakan parameter evaluasi RMSE dan MAPE serta mengukur kekuatan antar variabel menggunakan koefisien korelasi.

2. Analisis pengaruh penambahan dosis kemoradiasi

   Analisis pengaruh penambahan dan pengurangan dosis kemoradiasi terhadap perubahan volume kanker menggunakan dosis kemoradiasi yang telah ditentukan oleh standar kesehatan.

3. Analisis lama durasi kematian sel kanker pada pengobatan kemoradiasi terhadap menggunakan dosis kemoradiasi terbaik.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

BAB IV
HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil dan Analisis

4.1.1 Akurasi Model Matematika Pengaruh Kemoradiasi terhadap Volume Kanker Orofaring

4.1.1.1 Model Pertumbuhan Tumor

Pemodelan matematika dari proses biologi digunakan untuk perbaikan pemahaman kuantitatif tentang fenomena biomedis. Pengetahuan kuantitatif ini dapat diterapkan pada keadaan klinis maupun secara eksperimen. Salah satu aplikasi dari pemodelan matematika adalah model matematika pada biologi kanker. Banyak model matematika telah dikembangkan untuk mewakili beberapa aspek dari kanker (Watanabe dkk, 2016). Model persamaan diferensial dan model sel berbasis individu membuka jalan masuk ke biologi kanker kuantitatif sekitar dua dekade lalu (Enderling dan Mark, 2014).

Jumlah sel kanker dalam tumor sulit diperkirakan karena adanya perubahan yang terhadap waktu. Sel tumor dapat berkembang biak, beristirahat dalam keadaan diam, atau mati. Model paling sederhana yang dapat dibayangkan mengasumsikan bahwa semua sel dalam tumor terus membelah dengan cara yang tidak dibatasi, yang mengarah ke pertumbuhan eksponensial (Guiot dkk, 2003). Model pertumbuhan tumor dapat digambarkan dalam persamaan differensial orde pertama non linier berikut ini (Sachs dkk, 2001):

$$\frac{dN(t)}{dt} = f(N) \tag{4.1}$$

Dimana *N* adalah jumlah sel klogenik sel tumor yang berproliferasi.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Tingkat pertumbuhan tumor, yang digambarkan sebagai $f(N)$, dapat diasumsikan baik pertumbuhan sel kanker yang tidak dibatasi atau dibatasi populasi. Dalam model yang paling sederhana, populasi meningkatkannya ukuran secara eksponensial:

$$\frac{dN\,(t)}{dt} = \rho N(t) \tag{4.2}$$

dimana laju kenaikan volume $dN(t)$ terhadap dt dengan volume $N(t)$ dikali dengan laju pertumbuhan tumor, ρ, yang diasumsikan konstan. Ini mengasumsikan sel tumor dapat membelah tanpa batas sampai pasien meninggal. Model ini mereproduksi pertumbuhan tumor dengan cukup baik pada tahap awal, tetapi memang demikian tidak relevan untuk tumor yang lebih besar (Dolbniak, 2018 dan Sachs dkk, 2001).

Model lain, yang disajikan di bawah, mengasumsikan bahwa peningkatan pesat jumlah sel kanker menyebabkan ketidakcukupan nutrisi atau vaskularisasi tumor. Karena itu, pertumbuhan tingkat populasi sel kanker berubah dalam waktu, dan bergantung, misalnya, pada volume tumor (Dolbniak, 2018). Contoh klasik laju pertumbuhan tumor per kapita tergantung pada ukuran tumor relatif untuk *carrying capacity* (daya dukung) K yang diberikan oleh Model Logistik:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \rho N(t)\left(\frac{K-N(t)}{K}\right) = \rho N(t)\,(1-\frac{N(t)}{K}) \tag{4.3}$$

Disini, $f(n) = \rho(1-\frac{N(t)}{K})$, dengan demikian tingkat pertumbuhan tumor per kapita menurun sedangkan $N(t)$ meningkat. Jika volume tumor, atau ukuran populasi $N(t) \ll K$, maka $(1-\frac{N(t)}{K}) \approx 1$ dan pertumbuhan eksponensial seperti

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

yang dihasilkan oleh Persamaan (4.2). Seiring pertumbuhan populasi dan mendekati daya dukung K, meskipun, $(1 - \frac{N(t)}{K}) \rightarrow 0$ dan pertumbuhan populasi terhalang (Enderling dan Mark, 2014).

Banyak fungsi tingkat pertumbuhan dinamis dengan penerapan untuk pertumbuhan tumor telah dibahas yang contohnya kurva Gompertz yang telah terbukti bereproduksi pertumbuhan biologis yang melambat dengan ukuran populasi, dan karena itu berlaku untuk mengamati perlambatan pertumbuhan tumor dengan ukuran tumor. Tingkat pertumbuhan tumor adalah logaritma negatif dari ukuran populasi saat ini dibagi dengan daya dukung (Enderling dan Mark, 2014):

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\rho N(t) log\ \frac{N(t)}{K} \tag{4.4}$$

atau

$$\frac{dN(t)}{dt} = \rho N(t)\ log\ \frac{K}{N(t)} \tag{4.5}$$

Nilai K merupakan daya dukung yang mewakili ukuran tumor maksimum yang bias dicapai dalam kondisi tertentu (dipengaruhi oleh beberapa kendala lingkungan, seperti nutrisi, ruang, angiogenik, dukungan, dll.). Jika $N(t) = K$, yaitu $ln\ [\frac{N(t)}{K}] = 0$, tingkat pertumbuhan tumor sama dengan nol (Dolbniak, 2018). Dengan persamaan tersebut, dapat disimulasikan satu kurva pertumbuhan tumor model Gompertz untuk volume awal tumor yang berbeda dan memungkinkan untuk menggambarkan stadium klinis I hingga IV dalam satu kerangka (Geng dkk, 2017).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

4.1.1.2 Model Efek Radioterapi

Pada awal 1980, faktor biologis yang berfokuskan pada waktu keseluruhan treatment dan keterlambatan proliferasi setelah penyinaran, dan efek dari dosis per fraksinasi mulai dipahami. Faktor-faktor ini memiliki efek yang berbeda pada rekasi-jaringan lambat dan awal, karena proliferasi sel pada jaringan lambat sangat pelan atau bahkan dapat diabaikan, tapi pada jaringan awal dan tumor (bergantung pada sel) akan berproliferasi cepat (Fowler, 1989). Untuk mendapatkan hasil yang maksimal dalam perancangan jadwal radioterapi diperlukan suatu metode untuk mengukur efek biologis pada reaksi-jaringan lambat dan awal, salah satu metode yang dapat digunakan adalah Linear Kuadratik (LQ) (Arief dan Rena, 2016).

Model Linear Kuadratik mempunyai dua komponen utama, yang pertama adalah komponen linear. Komponen tersebut digambarkan dengan garis lurus/aritmatikal yang menunjukkan bahwa kematian sel berbanding lurus dengan dosis. Komponen lainnya menggambarkan kematian sel berbanding lurus dengan kuadrat dari dosis yang disebut komponen kuadratik (Thames dan Henry, 1987). Persamaan dasar linear-kuadratik adalah sebagai berikut:

$$E = D(\alpha + \beta d) \tag{4.6}$$

dimana E adalah efek radiasi/biologis yang diterima setiap fraksi sel yang bertahan hidup. Dosis total merupakan D (nxd) dan d adalah dosis setiap fraksi n. Kemudian untuk mengasumsikan fraksi sel yang bertahan hidup (Thames dan Henry, 1987),

$$S = e^{-E} \tag{4.7}$$

Dimasukkan Persamaan 4.6 ke 4.7, menjadi

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$S = e^{-n(\alpha d + \beta d^2)} \quad (4.8)$$

dan menganggap jumlah fraksinasi (n) adalah 1, maka:

$$S = e^{-(\alpha d + \beta d^2)} \text{ atau } S = \exp[-(\alpha d + \beta d^2)] \quad (4.9)$$

Dengan *survival factor* dari sel didapatkan dari nilai eksponensial efek biologis. Dengan beberapa syarat; (1) memiliki tingkat kematian yang sama untuk tiap dosis per fraksinasi. (2) proliferasi dari sel yang masih bertahan hidup diabaikan. (3) efek biologis secara unik ditentukan oleh sisa sel yang hidup (Arief dan Rena, 2016).

Dengan menggunakan Persamaan 4.6, dapat dicari rasio α/β untuk mengetahui suatu jaringan merupakan reaksi lambat atau reaksi awal. Untuk jaringan reaksi lambat nilai α/β akan bernilai sekitar 2-3 Gy, sedangkan untuk reaksi awal akan memiliki α/β yang besar yaitu sekitar 10 Gy (Arief dan Rena, 2016).

4.1.1.3 Model Efek Kemoterapi

Model pembunuhan sel log digunakan untuk mensimulasikan efek kemoterapi. Model pembunuhan sel log mengurangi fraksi tertentu dari sel kanker berdasarkan konsentrasi obat yang terlepas dari ukuran tumor pada saat pemberian. Persamaan dapat dinyatakan sebagai (Geng dkk, 2017):

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\beta c C(t) N(t) \quad (4.10)$$

dimana β_c adalah efek kemoterapi per dosis, dan *C(t)* adalah konsentrasi obat pada titik waktu tertentu. Dalam model Geng dkk (2017), konsentrasi diasumsikan sebagai proses peluruhan eksponensial:

$$C(t) = C_{max}\, e^{-\frac{\ln(2)}{halflife}t} \quad (4.11)$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

4.1.1.4 Validasi Model Matematika

Data pasien kanker orofaring diperoleh dari jurnal karya Olga Hamming dkk (2016) yang berjudul *Analysis of GTV reduction during radiotherapy for oropharyngeal cancer: Implications for adaptive radiotherapy* (Analisis Penurunan GTV Selama Radioterapi pada Kanker Orofaring: Implikasi Radioterapi Adaptif). Data yang diperoleh adalah sebagai berikut:

Tabel 4.1 Lokasi Tumor, Status Tumor, dan Volume Tumor Setiap Pasien

Pasien	Lokasi Tumor	Tingkat	Volume Tumor Absolut (cc)		
			Pre	Minggu ke-3	Minggu ke-6
1	Dasar Lidah	T4N2b	78	40	17
2	Dasar Lidah	T2N2b	16	8	4
3	Dasar Lidah	T2N2c	17	11	6
4	Dasar Lidah	T4N3	99	63	34
5	Dinding Faring Posterior	T3N0	54	29	13
6	Fossa Tonsil	T3N2c	101	53	35
7	Fossa Tonsil	T4N2c	60	41	15
8	Fossa Tonsil	T3N0	11	6	4

Delapan pasien dengan karsinoma orofaring stadium lanjut, diobati dengan maksud kuratif (Tabel 4.1). Semua pasien menjalani tujuh minggu radioterapi dengan dosis total 70 Gy dalam 35 fraksi dengan pemberian Cisplatin 100 mg/m^2 pada hari ke 1, 22 dan 43 pengobatan. Usia rata-rata pasien adalah 63 tahun (kisaran 48-70). Selanjutnya, hasil MRI dalam posisi pengobatan selain sebalum pengobatan diperoleh dalam minggu ke tiga dan enam perawatan (pretreatment: GTVpre, pada minggu ke-3: GTVw3, dan pada minggu ke-6: GTVw6)

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Simulasi akurasi model dilakukan menggunakan persamaan pertumbuhan tumor, efek kemoterapi, dan efek radioterapi. Tujuannya adalah untuk menentukan akurasi antara volume data klinis yang diperoleh dengan volume kanker hasil simulasi model matematika. Persamaan kemoradiasi yang digunakan untuk simulasi pada penelitian ini adalah:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \rho N(t) ln(\frac{K}{N(t)}) - \beta c C(t) N(t) - (\alpha d(t) + \beta d(t)^2) N(t) \quad (4.12)$$

Berikut parameter-parameter yang terdapat pada model matematika kemoradiasi diatas:

Tabel 4.2 Parameter Model

Parameter	Deskripsi	Nilai	Sumber
$\boldsymbol{N(t)}$	Volume kanker	cc	Powathil dkk (2007)
$\boldsymbol{\beta_c}$	Parameter sel mati kemoterapi	0.0001	Penelitian ini
$\mathbf{t_{1/2}}$	Waktu paruh plasma kemoterapi	24 (jam)	Geng dkk (2017)
$\boldsymbol{K}$	*Carrying capacity* model gompertz	30 (cm^3)	Geng dkk (2017)
$\boldsymbol{\rho}$	*Growth rate*	7×10^{-5}	Geng dkk (2017)
$\boldsymbol{\alpha}$	Komponen linier	Gy	Penelitian ini
$\boldsymbol{\alpha/\beta}$	Rasio sensitivitas	10	Geng dkk (2017)

Parameter model matematika diberikan pada Tabel 4.2, dimana $\boldsymbol{N(t)}$ merupakan jumlah sel yang diasumsikan sebagai volume kanker yang diperoleh (Powathil dkk, 2007), $\boldsymbol{\rho}$ merupakan *growth rate* atau laju pertumbuhan tumor bernilai 7×10^{-5}, $\boldsymbol{K}$ merupakan *carrying capacity* atau daya

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

angkut yang bernilai 30 cm, $\boldsymbol{\alpha}$ merupakan suatu konstanta yang terjadi akibat dari kerusakan sel akibat dari satu kejadian ionisasi yang nilainya berbeda-beda pada setiap pasien (Arief dan Rena, 2016), $\boldsymbol{\beta}$ merupakan suatu konstanta yang muncul dari kerusakan sel akibat kejadian dua ionisasi saat tidak terjadi perbaikan pada kerusakan subletal selama penyinaran yang nilainya berbeda-beda pada setiap pasien (Arief dan Rena, 2016). Untuk rasio $\boldsymbol{\alpha/\beta}$ diasumsikan bernilai 10 (jaringan awal) dimana merupakan karakteristik dari tipe jaringan yang berbeda (Thames dan Henry, 1987). $\boldsymbol{\beta_c}$ merupakan efek kemoterapi per dosis yang bernilai 0.0001 mg/m^3 yang didapatkan dari penelitian ini, $\mathbf{t_{1/2}}$ merupakan wakatu paruh plasma Cisplatin bernilai 24 jam.

Data klinis pasien berupa nilai GTVpre, GTVw3, dan GTVw6 dimasukkan ke simulasi model sebagai acuan grafik hasil pemodelan kemoradiasi. Model menggunakan dosis radioterapi 2 Gy per fraksi dengan dosis total 70 Gy, sedangkan untuk konsentrasi Cisplatin menggunakan 100 mg/m^2 yang diberikan pada hari ke-1, 22, dan 43.

Nilai α dan β diperoleh melalui estimasi pemograman *Particle Swam Optimization* (PSO) yang merupakan algoritma berbasis populasi untuk eksploitasi individu dalam pencarian. Pengulangan α dan β pada PSO dengan memberikan rentang minimum dan maksimum sehingga dicapai ketepatan >90%. Hasil pemograman dapat dilihat pada Lampiran A.1. Selanjutnya, untuk mengetahui akurasi model dan simulasi perubahan volume kanker akibat penambahan dosis kemoradiasi beserta durasi kematian sel disimulasikan menggunakan metode Runge-Kutta Orde Lima dengan hasil perubahan volume kanker 60 hari pengobatan. Hasil simulasi dapat dilihat pada Lampiran A.2.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Selanjutnya, untuk mengevaluasi akurasi dan peramalan kinerja model berbeda, penelitian ini mengadopsi dua indeks evaluasi yakni *Root Mean Square Error* (RMSE) dan *Mean Absolute Percentage Error* (MAPE). Tabel 4.3 menunjukkan data hasil akurasi model matematika berdasarkan RMSE dan MAPE setiap pasien. Indeks evaluasi terbaik untuk modalitas kemoradiasi terdapat pada Pasien 8 yakni 0.06 untuk RMSE dan 1.04% untuk MAPE. Pasien 7 menunjukkan kriteria nilai RMSE dan MAPE paling besar yaitu 8.39 dan 12.97%. Rata-rata RMSE kemoradiasi adalah 3.02 (0.06-8.39) dan rata-rata MAPE kemoradiasi adalah 5.77% (1.04%-12.97%).

Tabel 4.3 Data Hasil Akurasi Model Matematika

Pasien	**1**	**2**	**3**	**4**
α	0.013	0.0155	0.0084	0.0081
β	0.0013	0.00155	0.00084	0.00081
β_c	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
RMSE	4.32	0.45	1.16	5.79
MAPE (%)	6.62	3.56	6.71	6.42

Pasien	**5**	**6**	**7**	**8**
α	0.0122	0.0087	0.0119	0.0081
β	0.00122	0.00087	0.00119	0.00081
β_c	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
RMSE	3.20	0.78	8.39	0.06
MAPE (%)	7.28	1.53	12.97	1.04

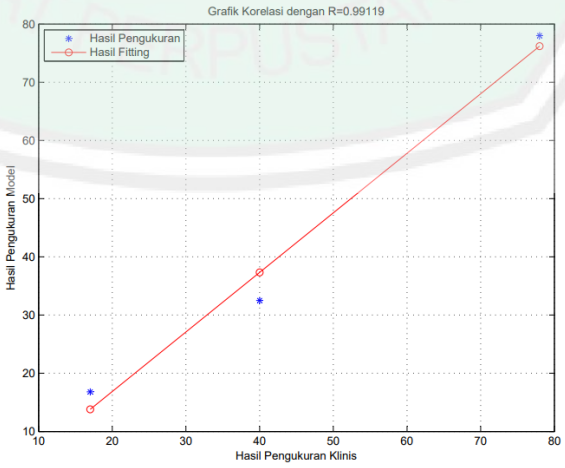
Selanjutnya, dilakukan analisis korelasi dengan tujuan untuk mengukur kekuatan atau derajat hubungan antara volume kanker dengan pemodelan dengan volume data klinis. Berikut adalah koefisien korelasi dari pemodelan adalah:

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Tabel 4.4 Koefisien Korelasi

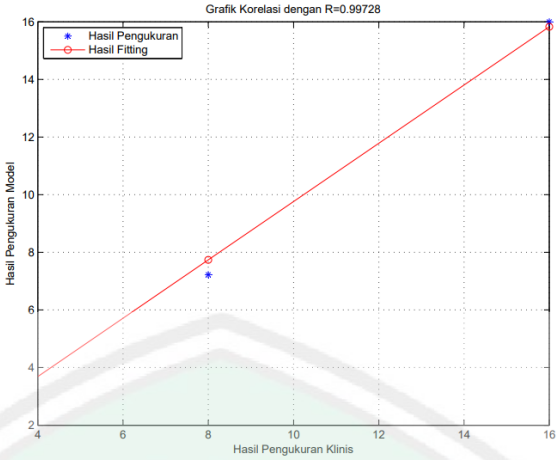
Pasien	R	R^2
1	0.99119	0.98246
2	0.99728	0.99457
3	0.98079	0.96195
4	0.98260	0.96550
5	0.98988	0.97986
6	0.99998	0.99996
7	0.93725	0.87844
8	0.99998	0.99996
Rata-rata	0.98487	0.97034

Berdasarkan data pada Tabel 4.4 diatas, rata-rata koefisien korelasi data kemoradiasi adalah ($\overline{R}$ = 0.98487 dan $\overline{R^2}$ = 0.97034). Semakin mendekati nilai 1 maka kekuatan hubungan volume kanker hasil pemodelan dengan volume kanker data klinis semakin sempurna serta hasil prediksi semakin baik. Koefisien korelasi terbaik yakni terdapat pada data kemoradiasi pada Pasien 6 dan 8 dimana diperoleh nilai R = 0.99998 dan R^2 = 0.99996. Berikut adalah grafik korelasi volume kanker hasil pemodelan dengan volume kanker data klinis setiap pasien:

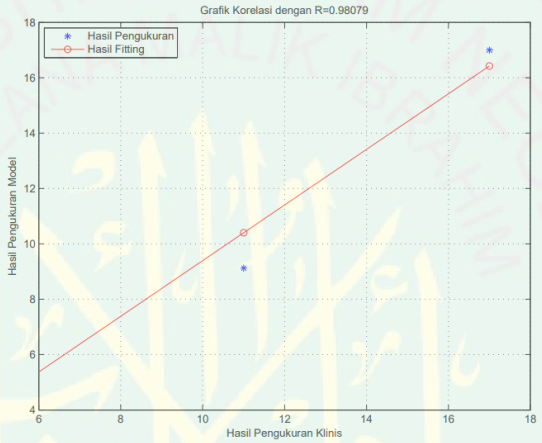


Gambar 4.1 Grafik Koefisien Korelasi Pasien 1

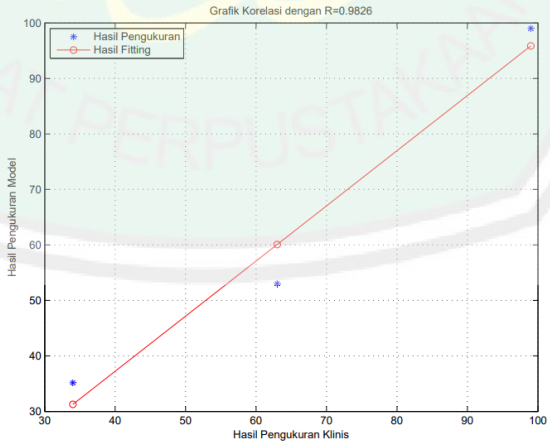
CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG



Gambar 4.2 Grafik Koefisien Korelasi Pasien 2

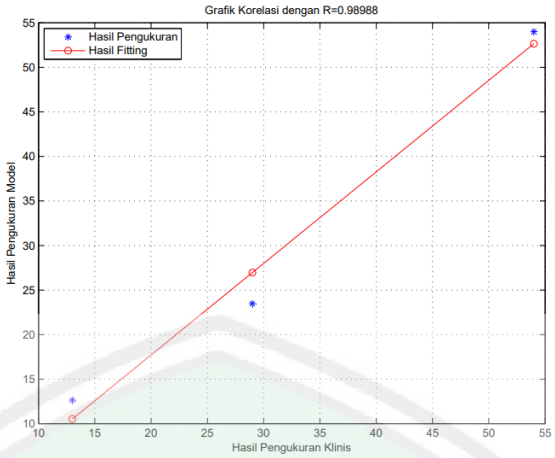


Gambar 4.3 Grafik Koefisien Korelasi Pasien 3

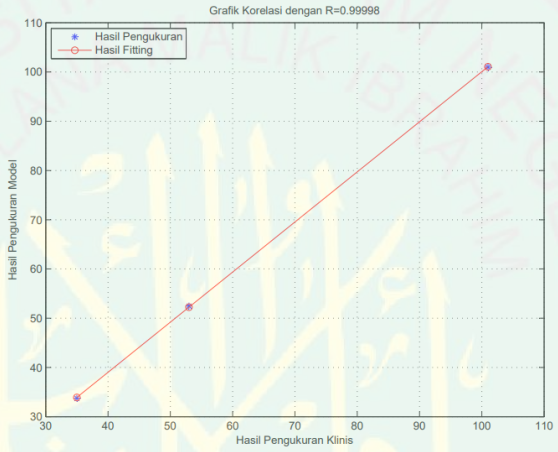


Gambar 4.4 Grafik Koefisien Korelasi Pasien 4

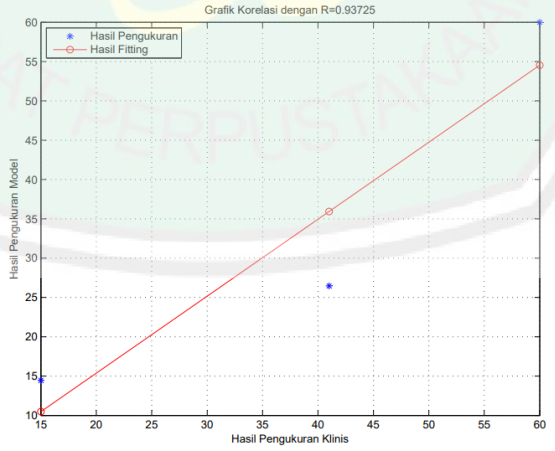
CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG



Gambar 4.5 Grafik Koefisien Korelasi Pasien 5

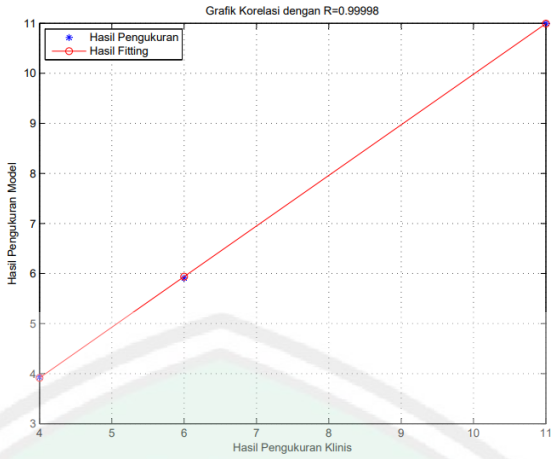


Gambar 4.6 Grafik Koefisien Korelasi Pasien 6



Gambar 4.7 Grafik Koefisien Korelasi Pasien 7

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

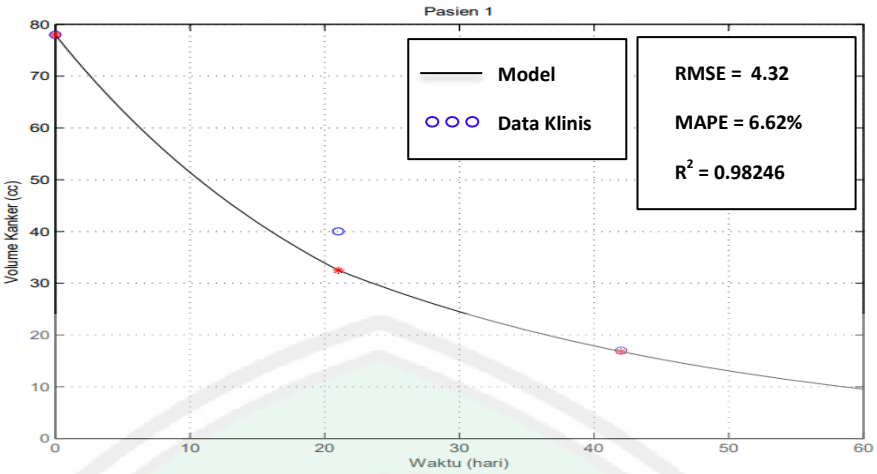


Gambar 4.8 Grafik Koefisien Korelasi Pasien 8

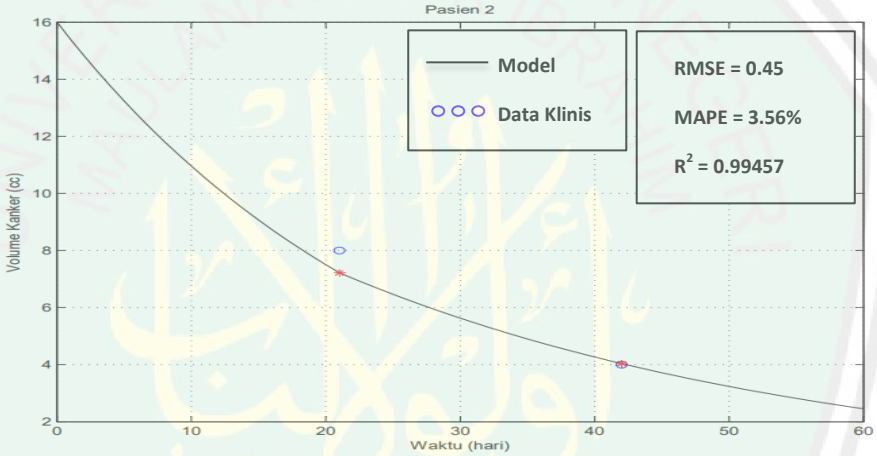
Setiap pasien memiliki volume awal kanker yang berbeda-beda dan seluruh pasien menerima pengobatan kemoradisi dengan dosis yang sama. Simulasi menghasilkan sebuah grafik yang dapat dilihat pada Gambar 4.9 hingga Gambar 4.16. Grafik mengalami penurunan volume kanker yang dipengaruhi oleh efek kemoradiasi baik dalam pemodelan (bintang merah) maupun data klinis (lingkaran biru). Simulasi model menggambarkan proses perubahan volume kanker selama 60 hari.

Validasi terbaik dapat dilihat melalui kesesuaian garis dengan bintang merah serta lingkaran biru. Perbedaan penurunan volume kanker dikarenakan volume awal dan nilai radiosentistivitas yang berbeda pada setiap pasien. Berikut grafik validasi antara model matematika efek kemoradiasi terhadap kanker dengan data klinis yang tersedia:

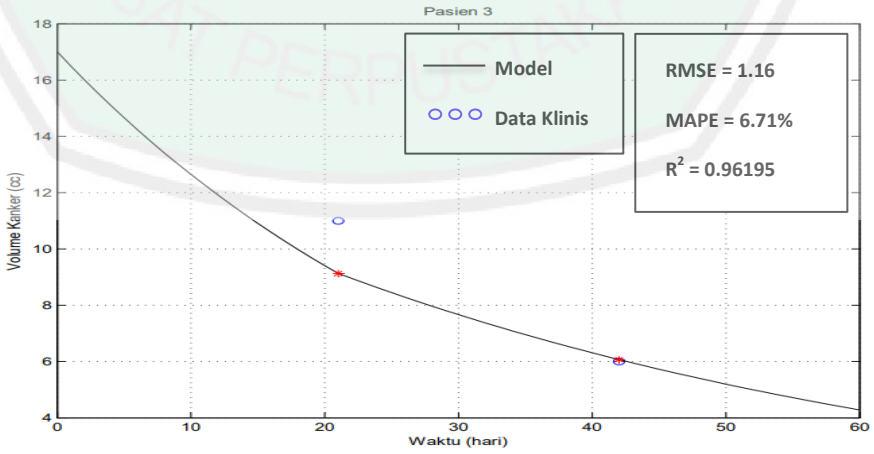
CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG



Gambar 4.9 Validasi Hasil Simulasi Pasien 1

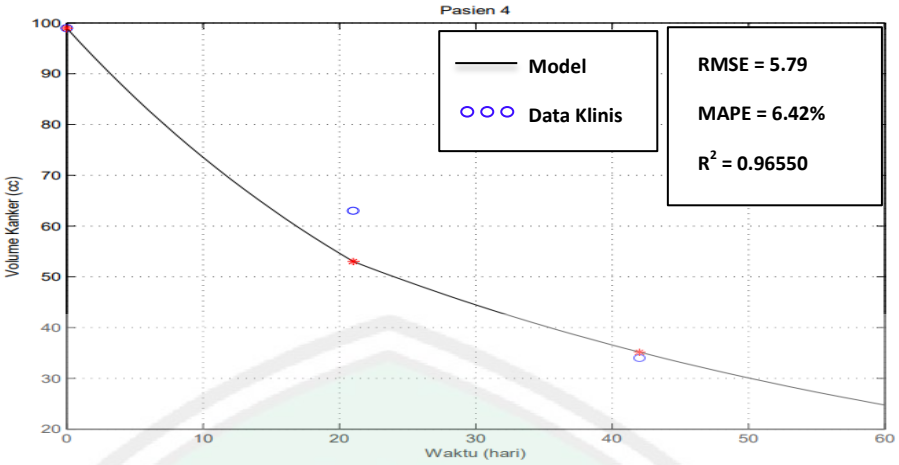


Gambar 4.10 Validasi Hasil Simulasi Pasien 2

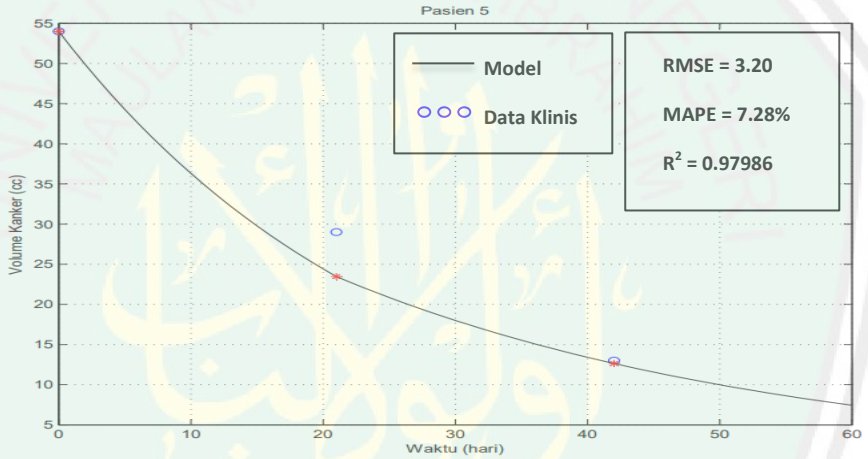


Gambar 4.11 Validasi Hasil Simulasi Pasien 3

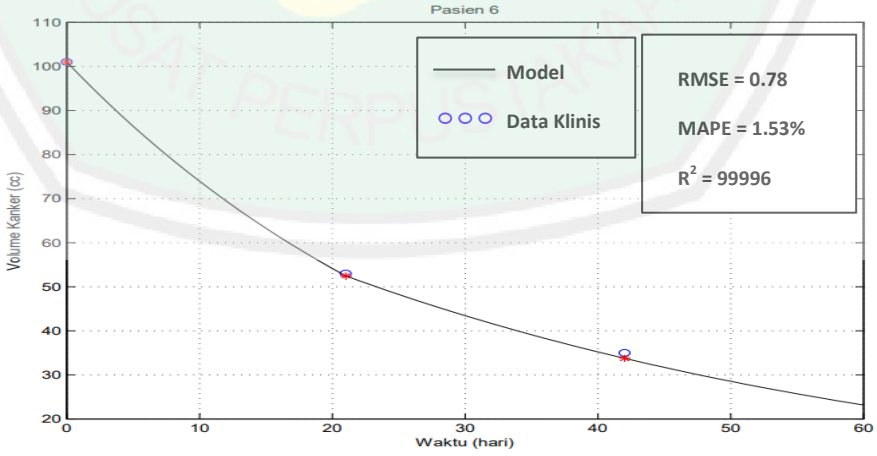
CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG



Gambar 4.12 Validasi Hasil Simulasi Pasien 4

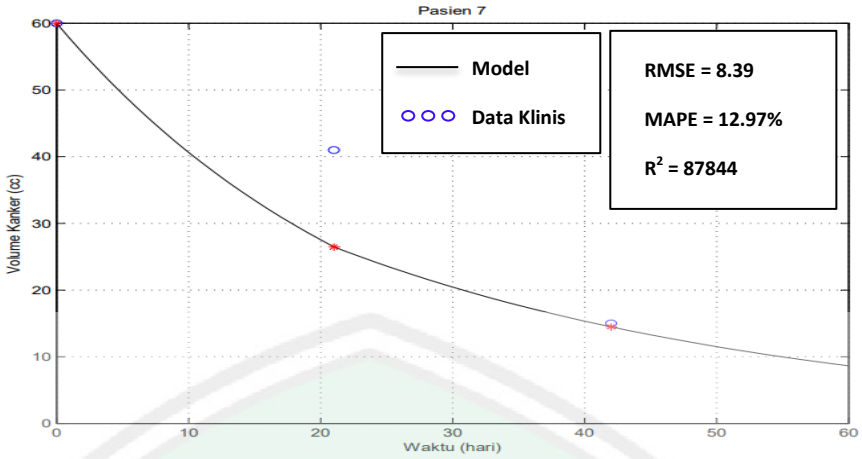


Gambar 4.13 Validasi Hasil Simulasi Pasien 5

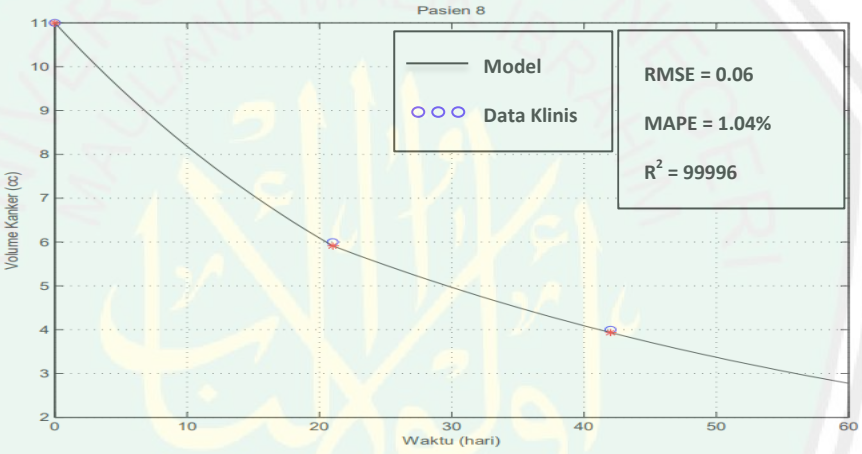


Gambar 4.14 Validasi Hasil Simulasi Pasien 6

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG



Gambar 4.15 Validasi Hasil Simulasi Pasien 7



Gambar 4.16 Validasi Hasil Simulasi Pasien 8

4.1.2 Simulasi Perubahan Volume Kanker Orofaring Akibat Penambahan Dosis Kemoradiasi

Pengobatan kemoradiasi yang diberikan kepada pasien kanker orofaring mengakibatkan penurunan volume kanker selama pengobatan. Perubahan ini dipengaruhi oleh dosis radioterapi dan konsentrasi Cisplatin yang diberikan. Pada pasien kanker orofaring stadium III-IV, dilakukan kemoradiasi konkomitan dengan dosis total 70 Gy dalam fraksinasi harian bersama Cisplatin (Kadarullah, 2012). Penambahan Cisplatin ke pada perawatan radioterapi dikembangkan untuk

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

meningkatkan prognosis pasca operasi pada pasien. Penambahan ini menunjukkan manfaat kelangsungan hidup dibandingkan radioterapi saja (Kiyota, 2018). Terdapat dua rejimen pemberian Cisplatin yang dilakukan pada pasien, yaitu: 1) Pemberian Cisplatin dosis tinggi 100 mg/m^3 setiap 3 minggu sekali (hari ke-1, 22, dan 43) dengan dosis kumulatif 300 mg/m^2 dan 2). Pemberian Cisplatin dosis rendah 40 mg/m^2 setiap minggu (hari ke-1, 8, 15, 22, 29, 36, 43) dengan dosis kumulatif 240 mg/m^2 (Helfenstein dkk, 2019). Pada simulasi ini, akan diberikan Cisplatin dosis tinggi dan rendah serta memvariasikan dosis radiasi mulai 1.8 Gy, 2 Gy, 2.2 Gy, dan 2.4 Gy perhari.

4.1.2.1 Simulasi Pemberian Cisplatin Setiap 3 Minggu Sekali dengan Variasi Dosis Radioterapi

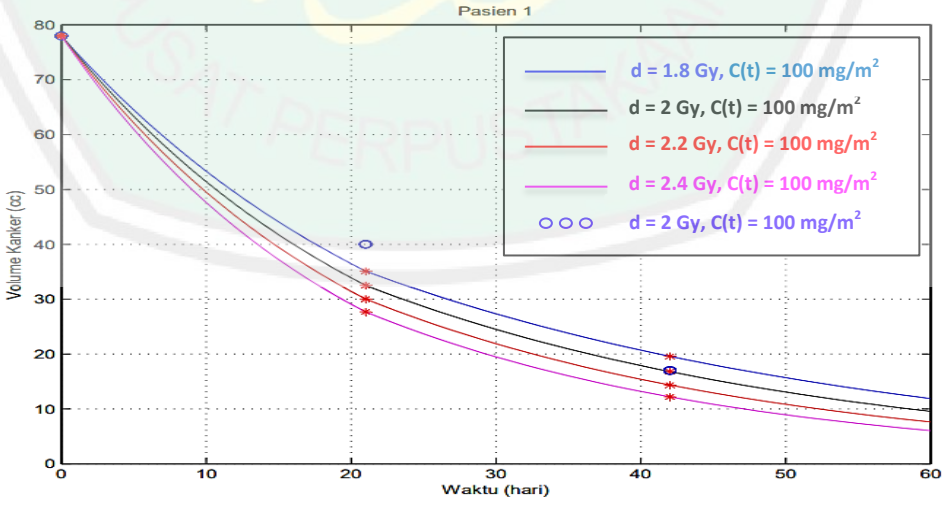
Pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi digunakan dalam berbagai kombinasi pada pasien kuratif penyakit lanjut lokal. Bersamaan kemoterapi dan radioterapi telah terbukti lebih unggul daripada radioterapi saja pada pasien stadium III / IV atau pada pasien pasca operasi dengan margin positif atau ekstensi ekstrakapsular. Meta-analisis menunjukkan bahwa didapatkan 5% sampai 8% kelangsungan hidup pada 5 tahun (Morse dkk, 2019).

Sebagian besar bukti yang tersedia mendukung penggunaan Cisplatin dosis tinggi 3 minggu sekali (100 mg/m^2 pada hari ke-1,22, dan 43) dengan bersamaan radioterapi. Pedoman Jaringan Komprehensif Kanker Nasional *(National Comprehensive Cancer Network)* yang baru-baru ini diterbitkan juga mencantumkan Cisplatin dosis tinggi sebagai terapi pilihan untuk penggunaan bersamaan dengan radioterapi.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

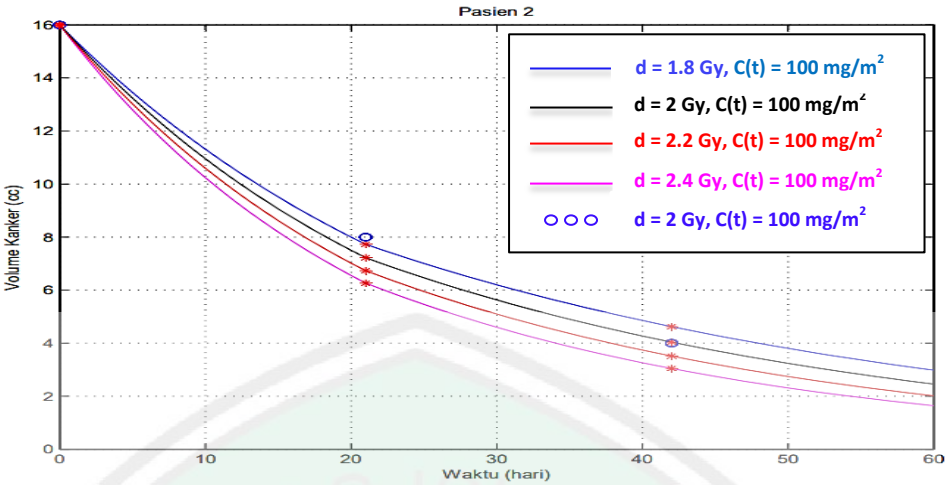
Simulasi ini memvariasikan dosis radioterapi yang bernilai 1.8 Gy, 2 Gy, 2.2 Gy, dan 2.4 Gy per hari dan pemberian Cisplatin dosis tinggi 3 minggu sekali (100 mg/m^2 pada hari ke-1,22, dan 43). Nilai radiosensitivitas menggunakan nilai yang ditemukan pada rumusan masalah pertama. Parameter model yang digunakan juga sama seperti yang ada pada Tabel 4.2.

Perubahan volume kanker setiap pasien berbeda-beda sesuai dengan berapa nilai volume awal pasien dan kondisi tubuh pasien. Perubahan volume kanker dapat dilihat pada Gambar 4.17 sampai Gambar 4.24. Grafik hasil simulasi setiap pasien menunjukkan bahwa penurunan volume kanker tercepat adalah saat menggunakan dosis 2.4 Gy per hari dan penurunan volume terlambat yakni menggunakan dosis 1.8 Gy per hari. Hasil simulasi perubahan volume kanker pada minggu ke-1, ke-3, dan ke-6 dapat dilihat pada Lampiran B.2a. Berikut adalah grafik hasil simulasi penurunan volume kanker dengan variasi dosis dan Cisplatin dosis tinggi 3 mingguan dengan plot grafik lingkaran biru adalah data klinis pasien:

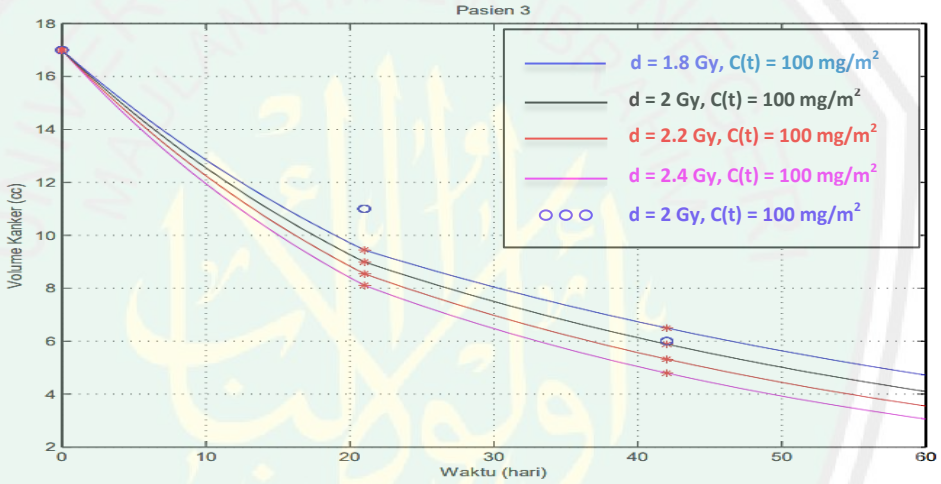


Gambar 4.17 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Cisplatin Dosis Tinggi dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 1)

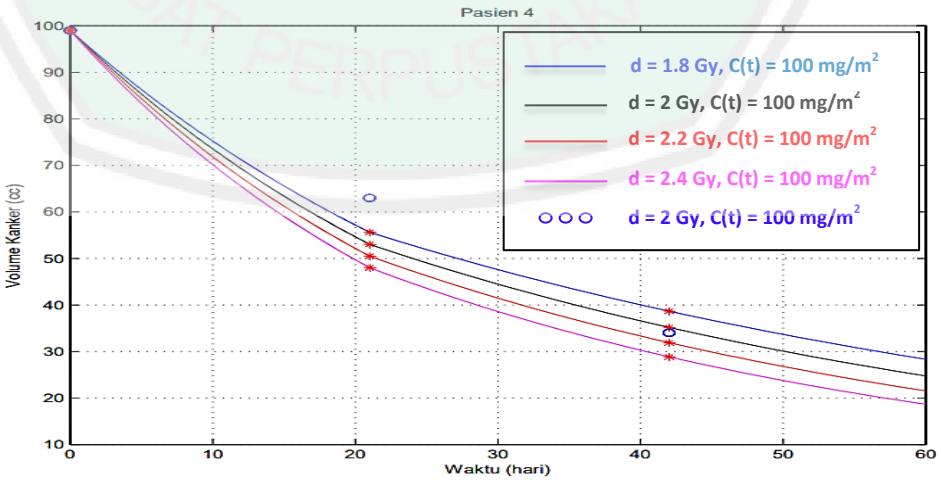
CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG



Gambar 4.18 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Cisplatin Dosis Tinggi dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 2)

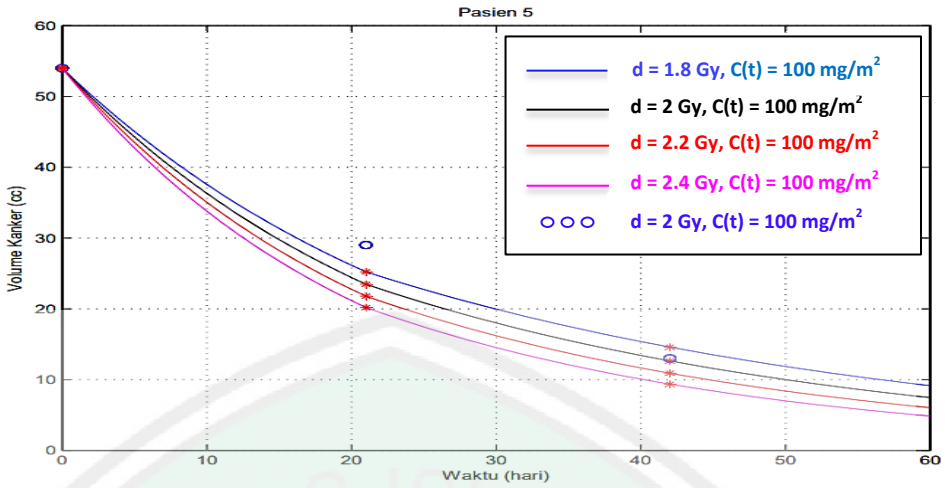


Gambar 4.19 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Cisplatin Dosis Tinggi dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 3)

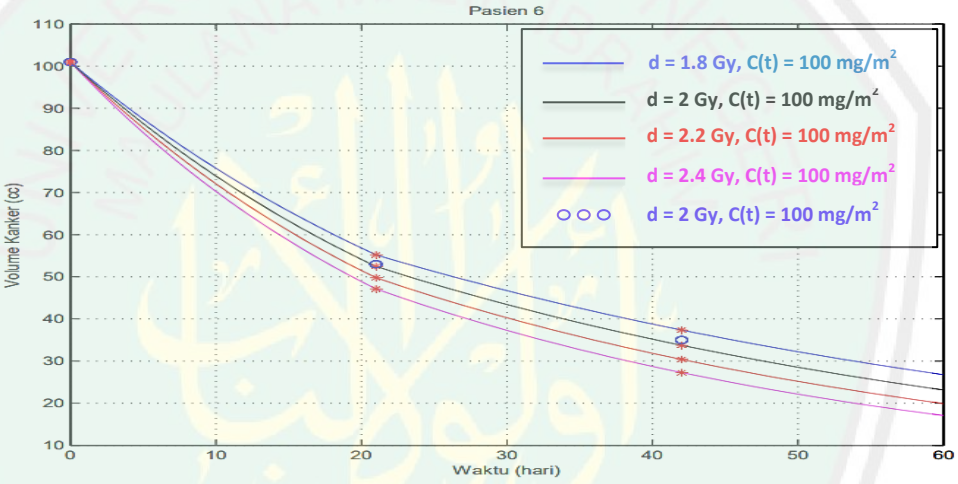


Gambar 4.20 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Cisplatin Dosis Tinggi dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 4)

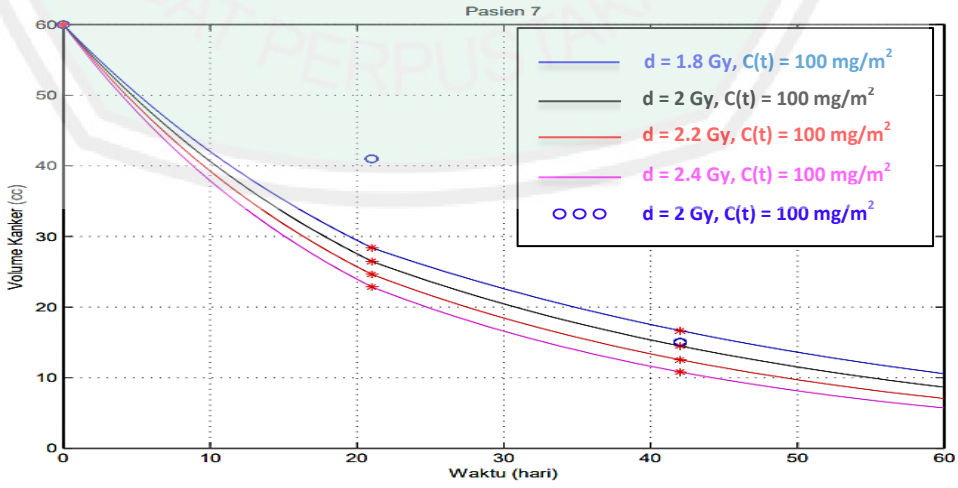
CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG



Gambar 4.21 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Cisplatin Dosis Tinggi dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 5)

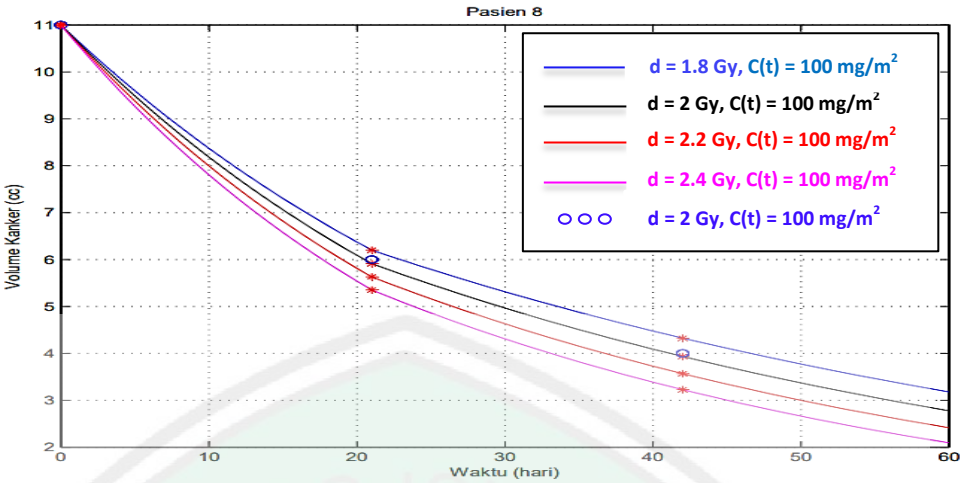


Gambar 4.22 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Cisplatin Dosis Tinggi dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 6)



Gambar 4.23 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Cisplatin Dosis Tinggi dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 7)

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG



Gambar 4.24 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Cisplatin Dosis Tinggi dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 8)

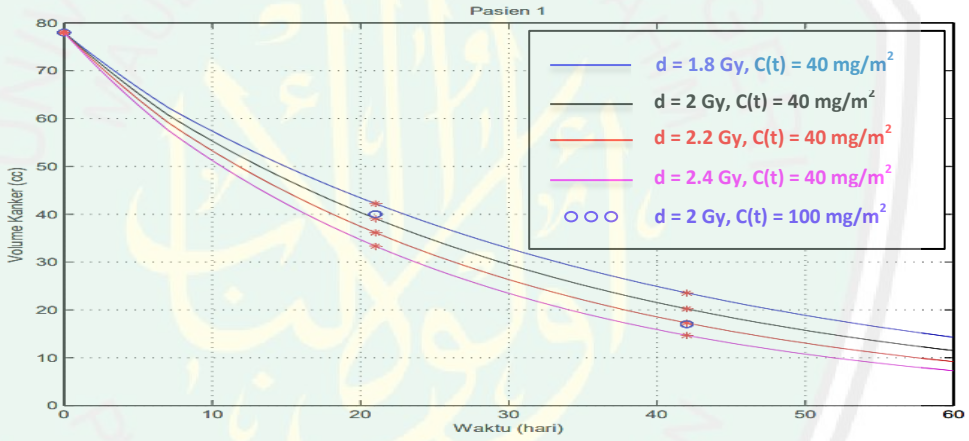
4.1.2.2 Simulasi Pemberian Cisplatin Mingguan dengan Variasi Dosis Radioterapi

Cisplatin dosis tinggi (pemberian 100 mg/m^2 setiap 3 minggu) telah terbukti menciptakan berbagai efek samping akut dan jangka panjang. Studi telah menunjukkan bahwa 40% pasien yang menerima Cisplatin dosis tinggi tidak menerima dosis ketiga mereka. Toksisitas yang dilaporkan secara umum termasuk mual dan muntah, sitopenia, nefrotoksisitas, ototoksisitas, dan neuropati (Morse dkk, 2019). Untuk mengurangi toksisitas, jadwal pemberian dosis rendah kemoterapi diusulkan dengan harapan dapat menurunkan toksisitas tanpa mengorbankan kelangsungan hidup.

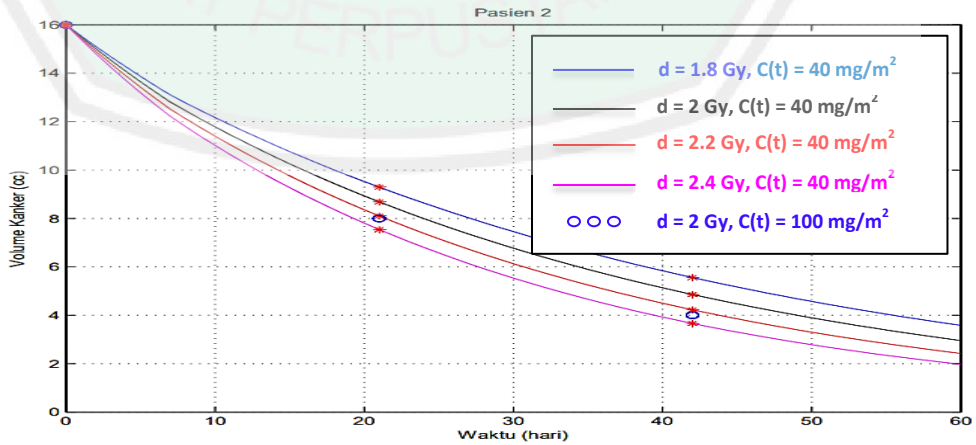
Simulasi ini memvariasikan dosis radioterapi yang bernilai 1.8 Gy, 2 Gy, 2.2 Gy, dan 2.4 Gy per hari dan pemberian Cisplatin 40 mg/m^2 setiap minggu (hari ke-1, 8, 15, 22, 29, 36, 43) dengan dosis kumulatif 240 mg/m^2. Nilai radiosensitivitas menggunakan nilai yang ditemukan pada rumusan masalah pertama. Parameter model yang digunakan juga sama seperti yang ada pada Tabel 4.2.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Perubahan volume kanker setiap pasien berbeda-beda sesuai dengan berapa volume awal pasien dan kondisi tubuh pasien. Perubahan volume kanker dalam durasi pengobatan dapat dilihat pada Gambar 4.25 sampai Gambar 4.32. Grafik hasil simulasi setiap pasien menunjukkan bahwa penurunan volume kanker tercepat adalah saat menggunakan dosis 2.4 Gy per hari dan penurunan volume terlambat yakni menggunakan dosis 1.8 Gy per hari. Hasil simulasi perubahan volume kanker pada minggu ke-1, ke-3, dan ke-6 dapat dilihat pada Lampiran B.2b. Berikut adalah grafik hasil simulasi penurunan volume kanker dengan variasi dosis dan Cisplatin setiap minggu:

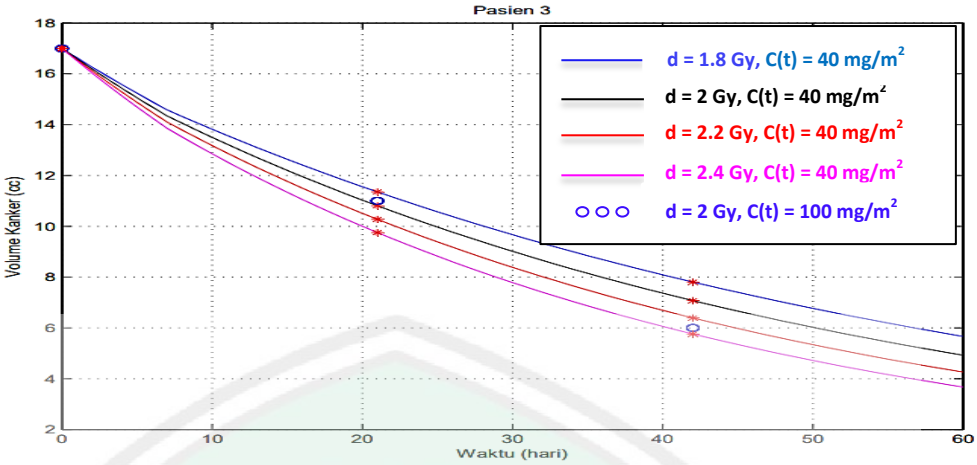


Gambar 4.25 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Cisplatin Dosis Rendah dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 1)

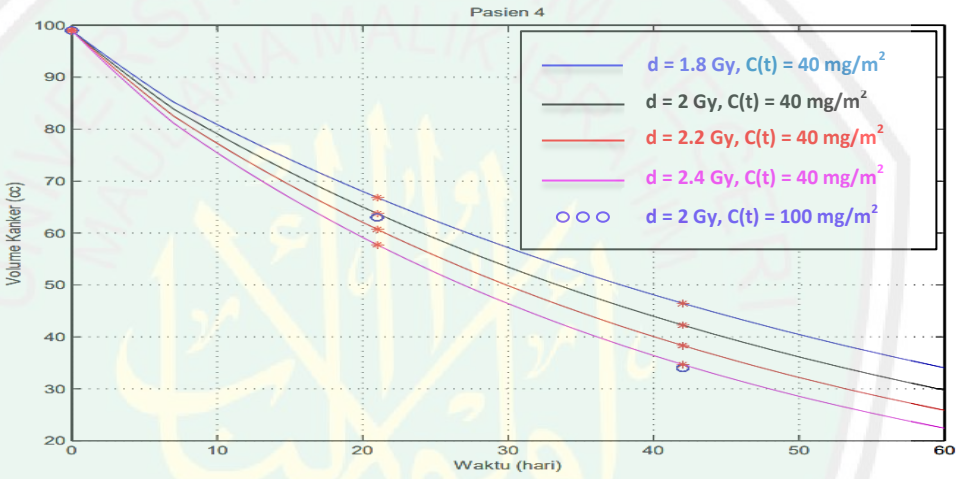


Gambar 4.26 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Cisplatin Dosis Rendah dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 2)

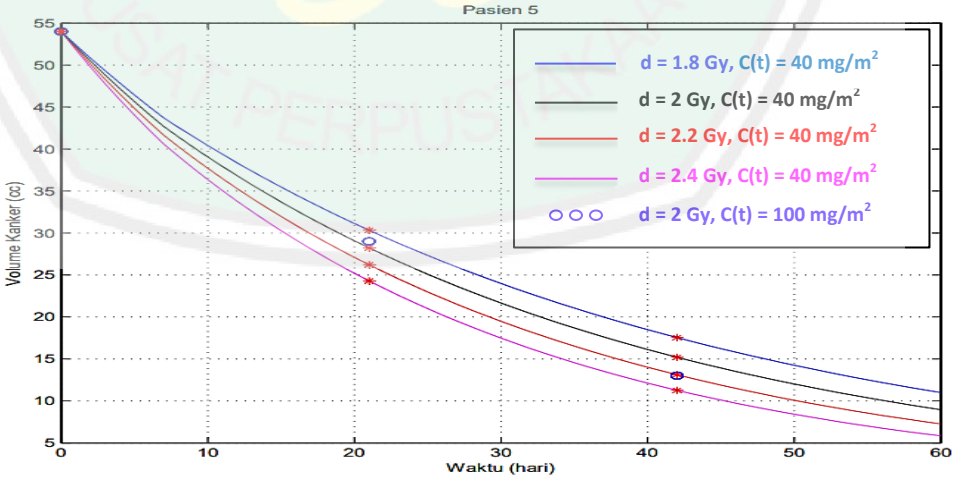
CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG



Gambar 4.27 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Cisplatin Dosis Rendah dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 3)

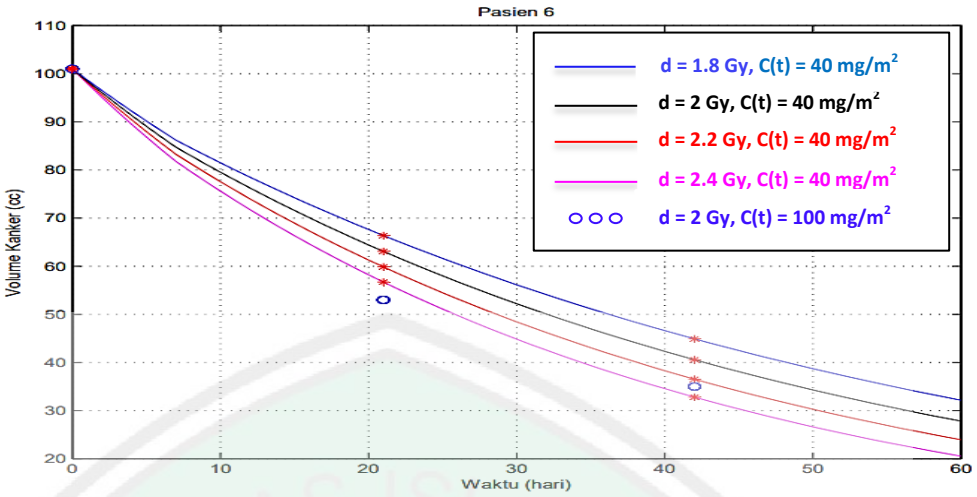


Gambar 4.28 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Cisplatin Dosis Rendah dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 4)

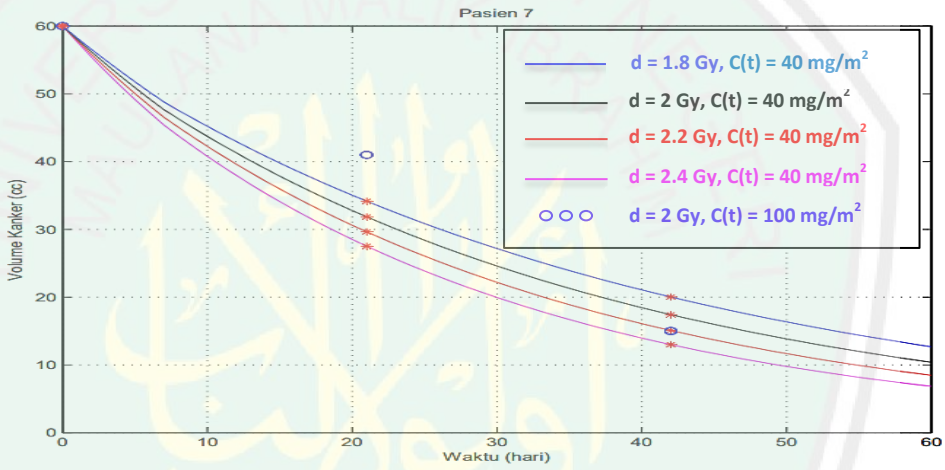


Gambar 4.29 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Cisplatin Dosis Rendah dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 5)

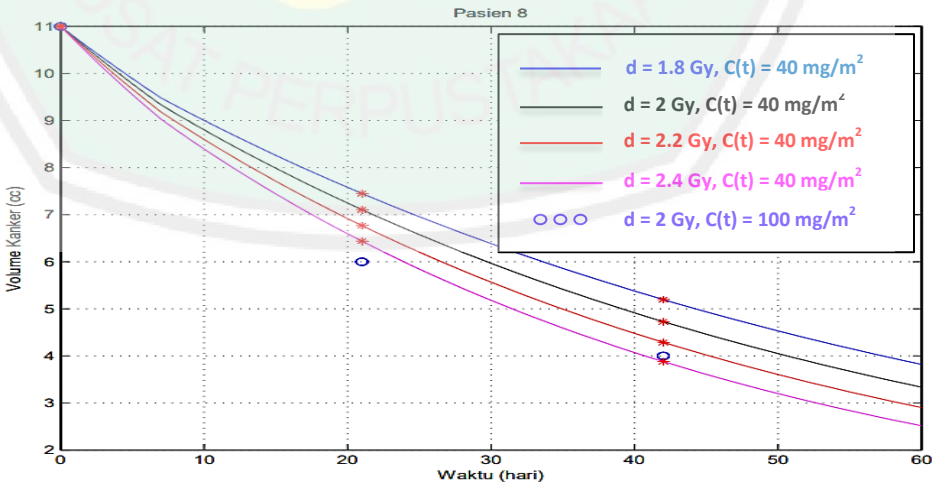
CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG



Gambar 4.30 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Cisplatin Dosis Rendah dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 6)



Gambar 4.31 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Cisplatin Dosis Rendah dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 7)

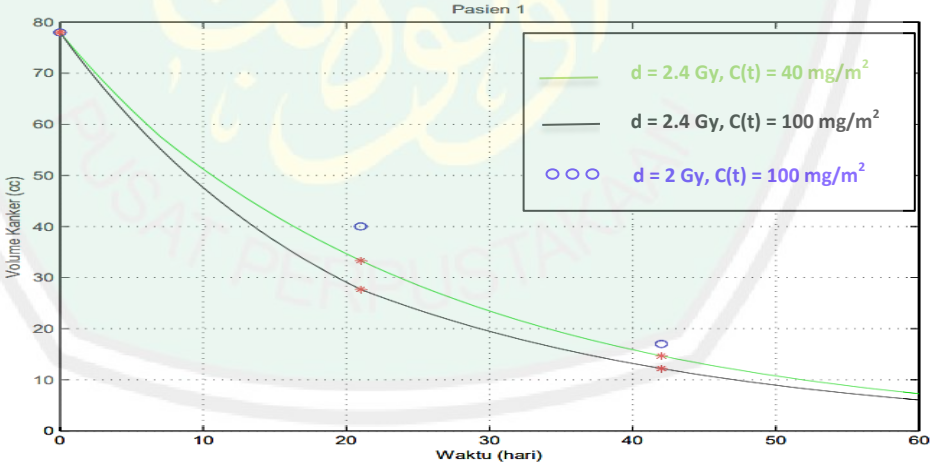


Gambar 4.32 Simulasi Perubahan Volume Kanker Kombinasi Cisplatin Dosis Rendah dengan Radioterapi Dosis Variasi (Pasien 8)

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

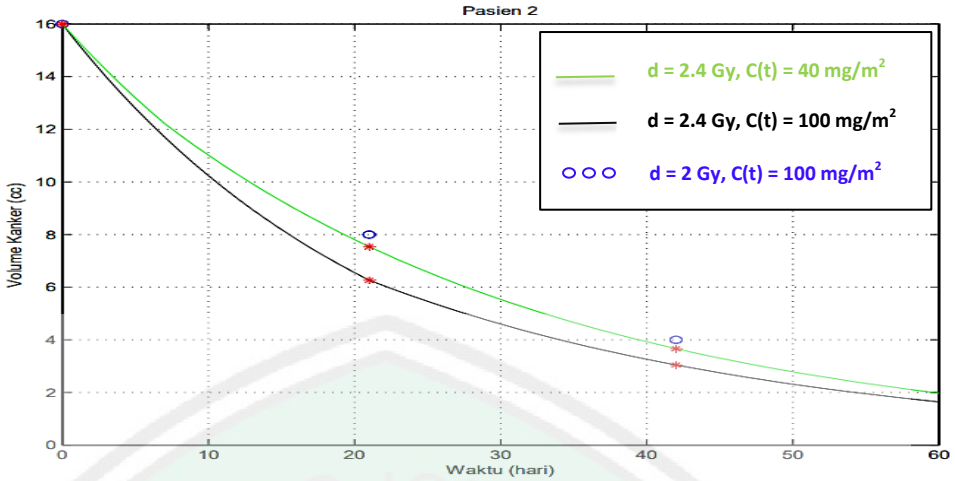
4.1.2.3Perbandingan Simulasi Perubahan Volume Kanker antara Cisplatin 3 Mingguan dan Mingguan dengan Dosis Radioterapi Terbaik

Perubahan volume kanker setiap pasien berbeda-beda sesuai dengan berapa volume awal pasien dan kondisi tubuh pasien. Perbandingan perubahan volume kanker dengan rejimen Cisplatin yang berbeda (dosis tinggi dan dosis rendah) dikombinasikan dengan dosis radioterapi hasil simulasi terbaik yakni 2.4 Gy per hari dapat dilihat pada Gambar 4.33 sampai Gambar 4.40. Grafik hasil simulasi setiap pasien menunjukkan bahwa penurunan volume kanker tercepat adalah saat menggunakan rejimen Cisplatin 3 mingguan. Berikut adalah grafik hasil simulasi perbandingan perubahan volume kanker dengan dosis radioterapi 2.4 Gy per hari dengan pemberian Cisplatin 3 mingguan dan setiap minggu dengan plot grafik lingkaran biru adalah data klinis pasien:

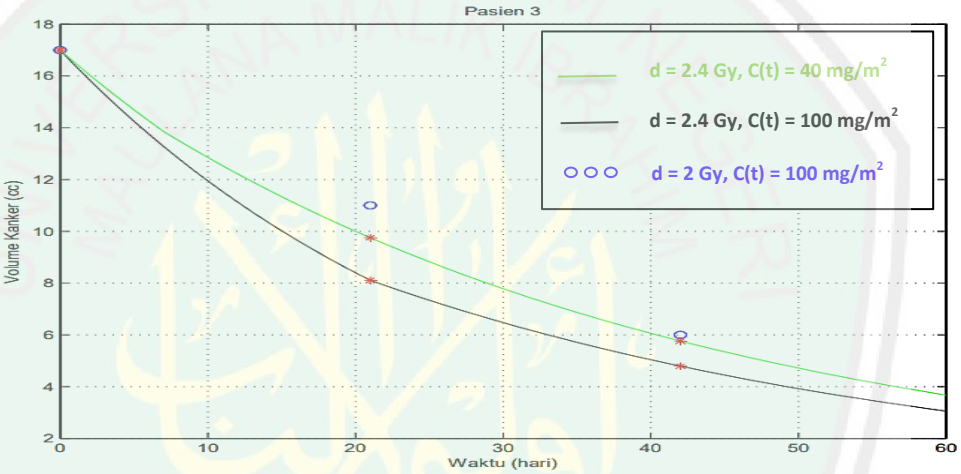


Gambar 4.33 Perbandingan Simulasi Perubahan Volume Kanker Akibat Kemoradiasi (Pasien 1)

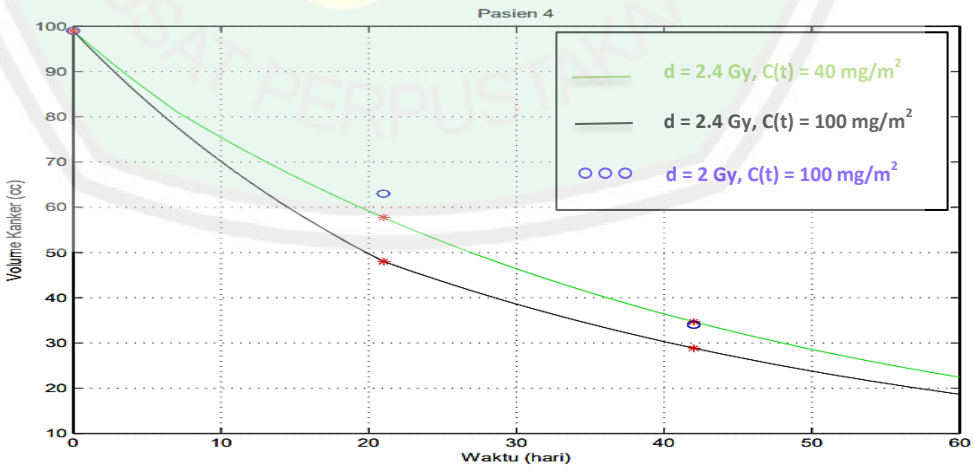
CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG



Gambar 4.34 Perbandingan Simulasi Perubahan Volume Kanker Akibat Kemoradiasi (Pasien 2)

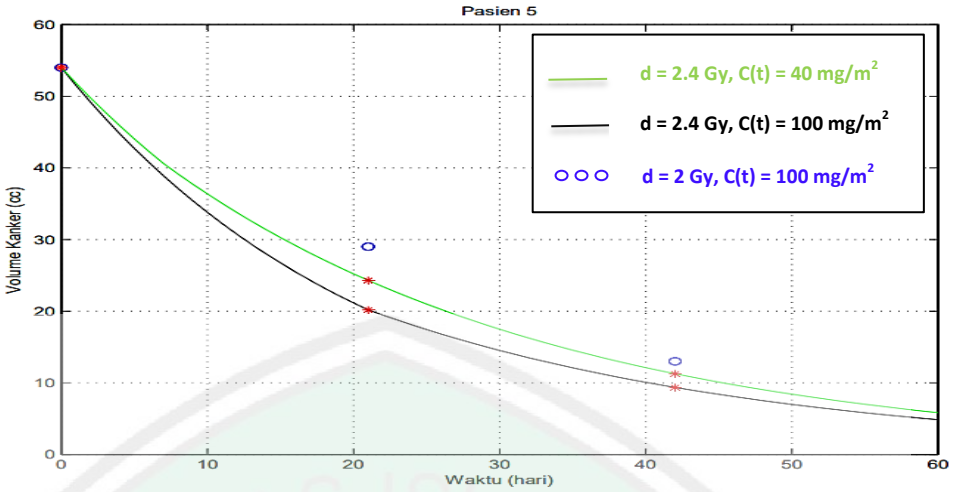


Gambar 4.35 Perbandingan Simulasi Perubahan Volume Kanker Akibat Kemoradiasi (Pasien 3)

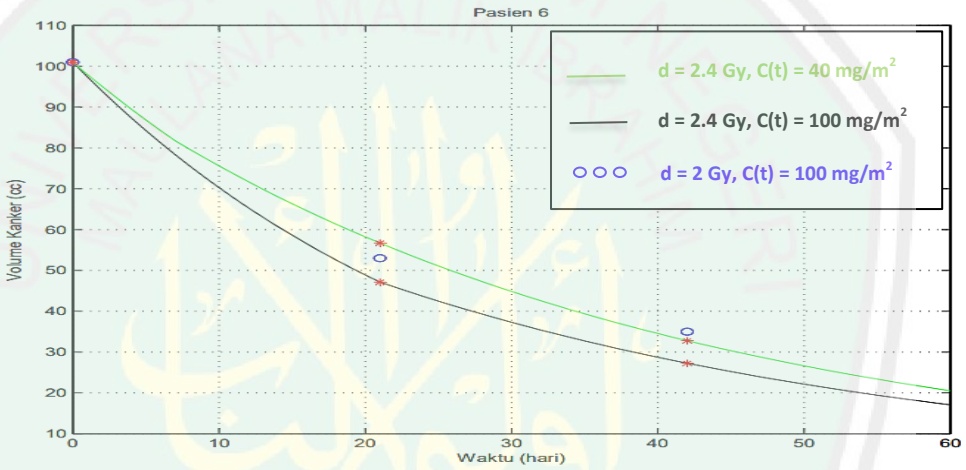


Gambar 4.36 Perbandingan Simulasi Perubahan Volume Kanker Akibat Kemoradiasi (Pasien 4)

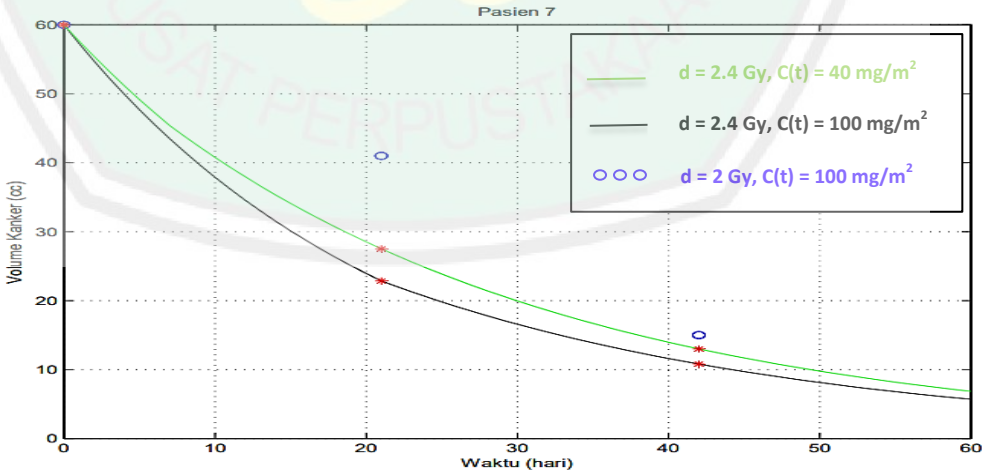
CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG



Gambar 4.37 Perbandingan Simulasi Perubahan Volume Kanker Akibat Kemoradiasi (Pasien 5)

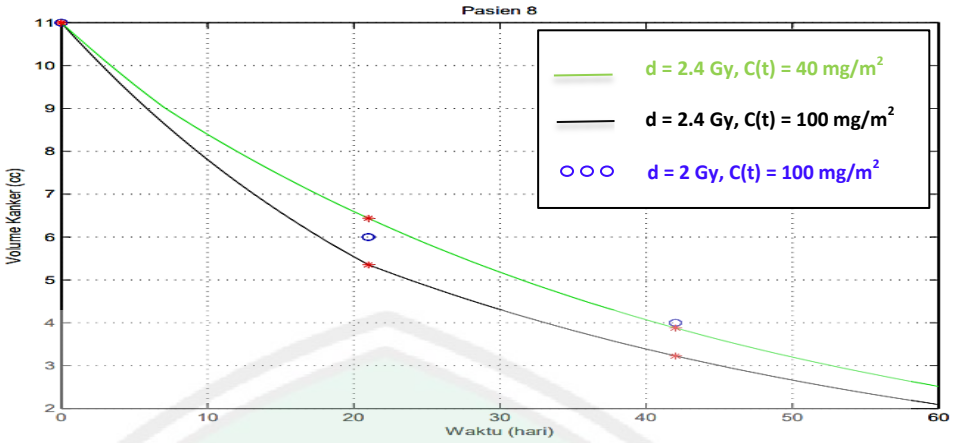


Gambar 4.38 Perbandingan Simulasi Perubahan Volume Kanker Akibat Kemoradiasi (Pasien 6)



Gambar 4.39 Perbandingan Simulasi Perubahan Volume Kanker Akibat Kemoradiasi (Pasien 7)

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG



Gambar 4.40 Perbandingan Simulasi Perubahan Volume Kanker Akibat Kemoradiasi (Pasien 8)

Hasil simulasi diatas menunjukkan bahwa rejimen Cisplatin dosis tinggi 3 mingguan dengan dosis radioterapi 2.4 Gy per hari lebih cepat menurunkan volume kanker. Berikut adalah data parameter evaluasi dari simulasi perubahan volume kanker dengan dosis radioterapi terbaik yakni 2.4 Gy dengan Cisplatin dosis tinggi dan rendah:

Tabel 4.5 Parameter Evaluasi Simulasi Perubahan Volume Kanker Cisplatin Dosis Tinggi dengan Dosis Radioterapi Terbaik

Pasien	**1**	**2**	**3**	**4**
RMSE	7.63	1.14	1.81	9.15
MAPE (%)	19.68	15.20	15.46	12.99
R	0.98793	0.99574	0.979	0.98124
R^2	0.97601	0.99150	0.95844	0.96283

Pasien	**5**	**6**	**7**	**8**
RMSE	5.51	5.60	10.75	0.58
MAPE (%)	19.46	11.04	24.08	10.05
R	0.98674	0.99999	0.93017	0.99991
R^2	0.97366	0.99998	0.86522	0.99982

$\overline{\textbf{RMSE}}$	5.27
$\overline{\textbf{MAPE}}$	15.99
$\overline{\textbf{R}}$	0.98259
$\overline{\textbf{R}^2}$	0.96593

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Tabel 4.6 Parameter Evaluasi Simulasi Perubahan Volume Kanker Cisplatin Dosis Rendah dengan Dosis Radioterapi Terbaik

Pasien	**1**	**2**	**3**	**4**
RMSE	4.07	0.33	0.73	3.06
MAPE (%)	10.10	4.73	5.10	3.44
R	0.99579	0.99978	0.99359	0.99502
R^2	0.99160	0.99956	0.98722	0.99006

Pasien	**5**	**6**	**7**	**8**
RMSE	2.89	2.49	7.87	0.26
MAPE (%)	9.85	4.44	15.41	3.44
R	0.99545	0.99632	0.95329	0.99669
R^2	0.99092	0.99265	0.90876	0.99339

$\overline{RMSE}$	2.71
$\overline{MAPE}$	7.06
$\overline{R}$	0.99074
$\overline{R^2}$	0.98177

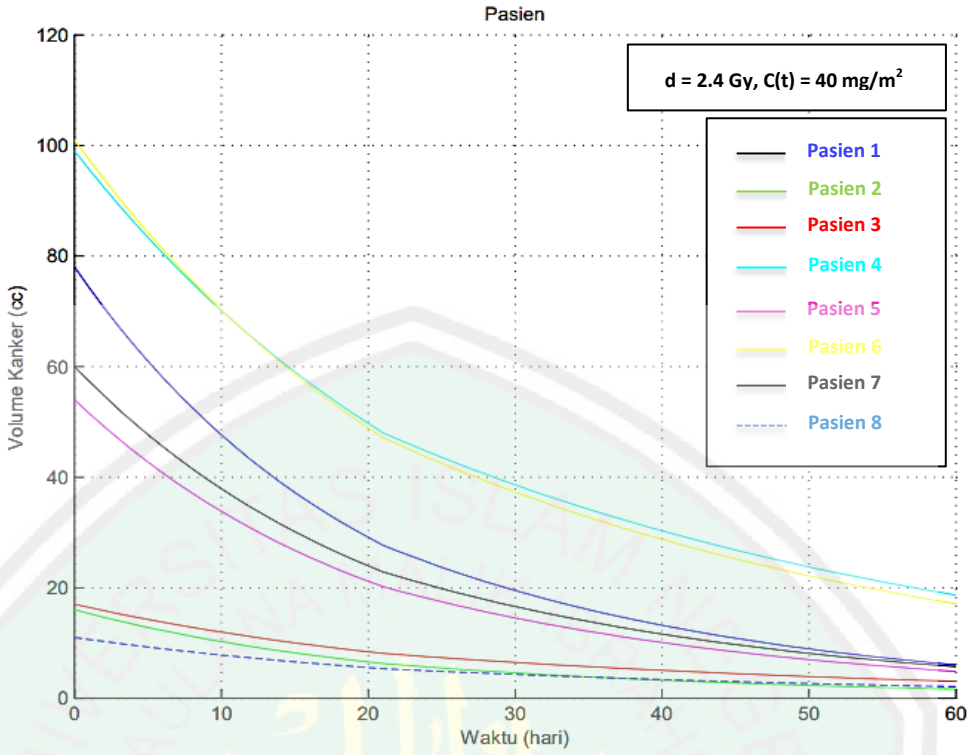
Berdasarkan data pada Tabel 4.5 dan Tabel 4.6, rata-rata koefisien korelasi ($\overline{R}$) hasil simulasi perubahan volume kanker terhadap volume data klinis dengan model pengobatan Cisplatin dosis rendah dengan dosis radioterapi terbaik lebih besar daripada pengobatan Cisplatin dosis tinggi dengan dosis radioterapi terbaik ($\overline{R}$ **:** 0.99074 > 0.98259; $\overline{R^2}$: 0.98177 > 0.96593). Hal ini dikarenakan nilai volume kanker hasil simulasi yang diperoleh lebih mendekati pada nilai data klinis. Akan tetapi, dari hasil simulasi yang diperoleh, rejimen Cisplatin dosis tinggi 3 mingguan dengan dosis radioterapi 2.4 Gy per hari merupakan dosis terbaik untuk menurunkan volume kanker lebih cepat.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

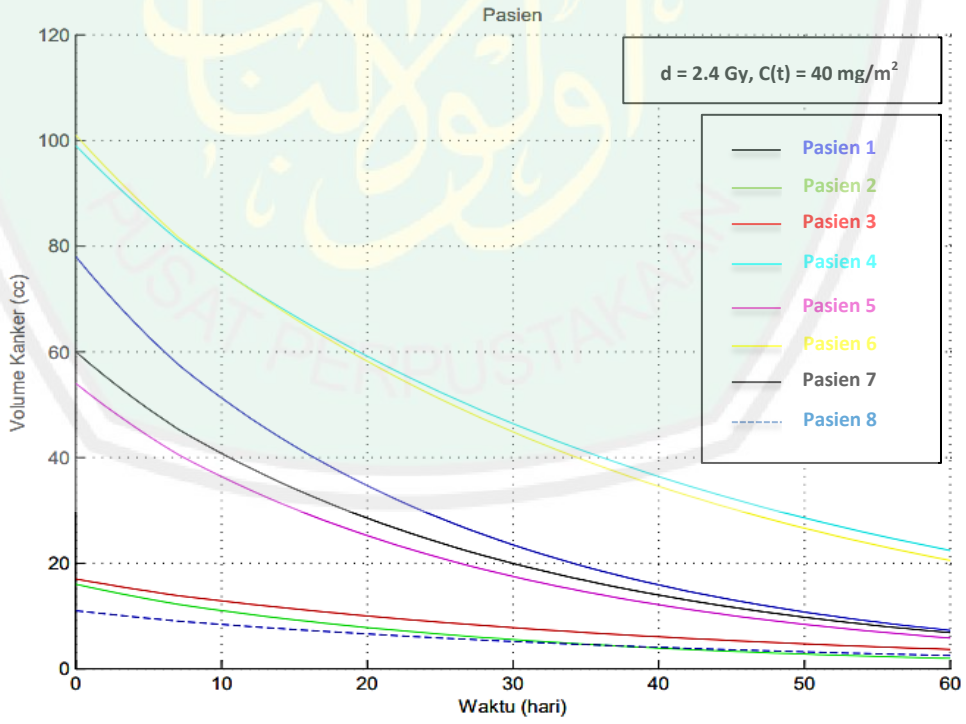
4.1.3 Durasi Kematian Sel yang Diperlukan pada Kemoradiasi Kanker Orofaring

Sel merupakan bagian yang sangat sensitif terhadap radiasi. Setiap 1 Gy iradiasi akan menyebabkan kira-kira 105 ionisasi pada setiap sel (Joiner, 2009). Sel mengalami proses ionisasi akan memutus rantai DNA sehingga terjadi kerusakan letal yang mengakibatkan sel tidak mampu berkembangbiak. Sesuai dengan rumusan masalah yang kedua, semakin besar dosis fraksinasi per hari yang diberikan, tentu dengan mempertimbangkan beberapa faktor, seperti: jenis karakteristik sel tumor, berdasarkan hasil pemeriksaan patologi-anatomis, keadaan umum fisik penderita, dan kondisi sosial dari pasien yang bersangkutan, semakin cepat sel kanker akan mengalami kematian. Penambahan Cisplatin juga berperan untuk menambah kelangsungan hidup pasien. Cisplatin bekerja secara efektif dalam memodifikasi siklus perkembangan sel kanker ataupun sel tumor dengan cara menghambat perkembangan sel kanker. Durasi kemoradiasi diasumsikan selama 60 hari. Hasil simulasi durasi kematian sel dapat dilihat pada Lampiran B.3a dan B.3b. Berikut adalah grafik durasi kematian kanker setiap pasien kemoradiasi dengan dosis radioterapi hasil simulasi terbaik degan rejimen Cisplatin dosis tinggi dan dosis rendah:

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG



Gambar 4.41 Durasi Kematian Sel dengan Pengobatan Radioterapi Dosis 2.4 Gy dan Cisplatin Dosis Tinggi



Gambar 4.42 Durasi Kematian Sel dengan Pengobatan Radioterapi Dosis 2.4 Gy dan Cisplatin Dosis Rendah

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Volume awal setiap pasien berbeda-beda, dimana volume awal terbesar dimiliki oleh Pasien 6 yaitu 101 cc sedangkan untuk volume awal terkecil dimiliki oleh Pasien 8 yaitu 11 cc. Tetapi untuk penurunan volume tercepat yaitu pada Pasien 2 dengan volume awal 16 cc dimana pada minggu ke-8 volume kanker yang diperoleh sebesar 1.8817 cc sedangkan pada Pasien 8 sebesar 2.3024 cc, untuk simulasi pemberian Cisplatin dosis tinggi. Sedangkan untuk pemberian Cisplatin dosis rendah, volume kanker Pasien 2 pada minggu ke-8 diperoleh 2.2638 cc sedangkan pada Pasien 8 sebesar 2.7674 cc

Durasi yang dibutuhkan untuk mencapai tingkat kematian sel bergantung pada volume awal pasien beserta kondisi tubuh pasien sangat berperan besar selama pengobatan. Salah satunya adalah kondisi sensitifitas sel dipengaruhi oleh nutrisi dan kondisi fisik pasien. Semakin besar dosis yang diberikan, maka penurunan volume kanker akan semakin cepat sehingga durasi yang dibutuhkan akan semakin singkat.

4.2 Pembahasan Hasil

Radioterapi adalah cabang kedokteran yang menangani perawatan penyakit onkologi melalui radiasi pengion (sinar-X dan sinar gamma). Prinsip radioterapi adalah memberikan dosis radiasi yang mematikan tumor pada daerah yang telah ditentukan (volume target) sedangkan jaringan normal sekitarnya mendapat dosis seminimal mungkin. Sedangkan kemoterapi adalah tindakan terapi dengan menggunakan zat-zat kimia yang bertujuan menghambat pertumbuhan sel tumor. Penggabungan kedua modalitas perawatan disebut kemoradiasi. Tujuan terapi kemoradiasi adalah untuk membunuh sel-sel tumor sekaligus melindungi jaringan

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

organ yang sehat. Terapi ini juga dimaksudkan untuk mencegah penyebaran penyakit ke bagian lain tubuh.

Efek radioterapi dan kemoterapi yang diberikan secara bersamaan (konkuren) mengakibatkan penurunan volume sehingga pemodelan volume kanker menggambarkan penyusutan volume kanker tersebut. Pengamatan akurasi model, pengaruh kemoradiasi, dan durasi kematian sel diselesaikan menggunakan metode Runge Kutta Orde Lima. Menurut Munir (2008), metode Runge-Kutta merupakan metode penyelesaian persamaan differensial yang popular dan memiliki ketelitian yang lebih tinggi dibandingkan metode Euler dan metode Heun.

Pemberian dosis pada radioterapi diberikan secara bertahap, dimana pemberian dosis radiasi terbagi menjadi beberapa fraksi dalam jangka waktu tertentu. Semakin besar dosis yang diberikan, maka tumor mengalami penyusutan secara cepat. Pada penelitian ini menggunakan fraksinasi konvensional dan hiperfraksinasi. Untuk fraksinasi konvensional, pemberian radiasi dilakukan 5 kali dalam seminggu, dengan dosis per fraksi antara 1,8 Gy dan 2 Gy. Jumlah total dosis sangat bergantung pada jenis kanker, tujuan pengobatan dan sebagainya. Selanjutnya diketahui bahwa efek pada jaringan lebih tergantung jumlah fraksi daripada waktu keseluruhan pengobatan. Suatu jumlah dosis radiasi total yang diberikan dalam jumlah fraksi yang banyak akan mengakibatkan efek yang lebih rendah terhadap jaringan berespon lambat daripada yang berespon akut. Sedangkan hiperfraksionasi, pemberian fraksi ganda atau multipel per hari diharapkan dapat mengurangi efek lambat. Unit dosis per fraksi lebih kecil yakni

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

1.1 – 1.2 Gy dengan pemberian radiasi per hari 2 atau 3 kali dengan jarak paling sedikit 6 jam.

Efek samping akut terkait dengan singkatnya waktu fraksinasi, semakin singkat waktu total radiasi semakin tinggi efek samping akut radiasi. Sedangkan efek samping lanjut berkaitan dengan besarnya dosis dalam tiap fraksi, semakin tinggi dosis per fraksi semakin tinggi efek samping lanjut. Pemilihan skema fraksinasi yang akan diterapkan dan digunakan tentunya dengan mempertimbangkan beberapa faktor, seperti: jenis karakteristik sel tumor berdasarkan hasil pemeriksaan patologi-anatomis, keadaan umum fisik penderita, dan kondisi sosial dari pasien yang bersangkutan.

Kemoradiasi merupakan salah satu alternatif pilihan dalam terapi tumor ganas kepala dan leher stadium lanjut. Sebagian besar (60%) keganasan kepala dan leher terdiagnosis sudah dalam stadium lanjut dan sering sudah *inoperable*. Cisplatin [cis-diklorodiamin platinum (II)] merupakan obat kemoterapi yang sering digunakan dan efektif untuk penatalaksanaan berbagai keganasan, termasuk keganasan di kepala dan leher (Rahman dkk, 2010). Disamping efektivitasnya terhadap tumor, di sisi lain Cisplatin menyebabkan berbagai efek samping berupa toksik terhadap berbagai organ, salah satunya ototoksik (Rahman dkk, 2010).

Penambahan Cisplatin kepada perawatan radioterapi dikembangkan untuk meningkatkan prognosis pasca operasi pada pasien. Penambahan ini menunjukkan manfaat kelangsungan hidup dibandingkan radioterapi saja (Kiyota, 2018). Terdapat dua rejimen pemberian Cisplatin yang dilakukan pada pasien, yaitu: 1) Pemberian Cisplatin dosis tinggi 100 mg/m^3 setiap 3 minggu sekali (hari ke-1, 22, dan 43) dengan dosis kumulatif 300 mg/m^2 dan 2) Pemberian Cisplatin dosis

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

rendah 40 mg/m^2 setiap minggu (hari ke-1, 8, 15, 22, 29, 36, 43) dengan dosis kumulatif 240 mg/m^2 (Helfenstein dkk, 2019). Meskipun Cisplatin dosis tinggi 3 mingguan adalah kemoterapi pilihan saat ini sementara diberikan secara bersamaan dengan radiasi, masih belum ada konsensus yang seragam karena variasi yang luas dalam berbagai desain studi dan karena berbagai cara menggabungkan kemoterapi dengan radiasi (Browman dkk., 2001; Baykara dkk., 2013). Selanjutnya, dosis tinggi 3 mingguan kemoradiasi berbasis Cisplatin telah terbukti memiliki toksisitas hematologis

Durasi kematian sel dipengaruhi dosis fraksinasi dan lamanya waktu pengobatan. Semakin besar dosis yang diberikan maka semakin banyak kerusakan sel kanker yang terjadi (Primasari dan Irwan, 2012). Sel yang mengalami ionisasi akan memutus rantai DNA sehingga sel yang dikenai radiasi akan rusak dan tidak mampu berkembangbiak hingga terjadi kerusakan lethal.

Istilah radiosensitif dan radioresistan biasanya digunakan untuk menjelaskan cepat atau lambatnya pengecilan tumor setelah radiasi. Sel kanker biasanya mengekspresikan kerusakan DNA akibat radiasi dengan kematian mitosis, oleh karena itu laju respon tumor tergantung dengan tingkat proliferasinya. Tumor yang memiliki kumpulan sel berproliferasi dalam proporsi besar akan menunjukkan respon radiasi lebih dini dan mengalami pengecilan dengan cepat. Walaupun tergolong radioresponsif, tumor kemungkinan tetap memiliki sel punca yang selamat, yang bertanggungjawab terhadap rekurensinya. Sel-sel pada tumor tidak memiliki radiosensitifitas yang seragam. Sensitivitas sel terhadap radiasi dapat juga dipengaruhi oleh kondisi lingkungan mikro disekitarnya (Setyawan dan H.M, 2013).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

4.3 Hasil Penelitian dalam Perspektif Islam

Terapi radiasi atau radioterapi berfungsi merusak sel kanker dengan menghancurkan materi genetika sel yang mengontrol pertumbuhan dan pembelahan diri sel kanker. Radiasi berenergi tinggi dapat merusak materi genetik (DNA) sehingga menghalangi kemampuan sel untuk membelah dan berkembang biak. Terapi radiasi telah memberikan manfaat yang besar dalam dunia pengobatan. Allah Subhanahu Wata'ala menciptakan alam dan segala isinya yang penuh hikmah dan tidak ada yang sia-sia dalam ciptaan-Nya. Bumi dan segala isinya diperuntukkan bagi keperluan hidup segenap manusia yang ada di planet bumi ini. Manusia diberikan kesempatan sebesar-besarnya untuk mengambil manfaat dari apa yang telah Allah Subhanahu Wata'ala ciptakan. Allah berfirman dalam Surah An-Nur (24) ayat 35:

ٱللَّهُ نُ ورُ ٱلسَّمَٰوَٰتِ وَٱلۡأَرۡضِۚ مَثَلُ نُورِهِۦ كَمِشۡكَوٰةٖ فِيهَا مِصۡبَاحٌۖ ٱلۡمِصۡبَاحُ فِي زُجَاجَةٍۖ ٱلزُّجَاجَةُ كَوۡكَبٞ دُرِّيّٞ يُوقَدُ مِن شَجَرَةٖ مُّبَٰرَكَةٖ زَيۡتُونَةٖ لَّا شَرۡقِيَّةٖ وَلَا غَرۡبِيَّةٖ يَكَادُ زَيۡتُهَا يُضِيٓءُ وَلَوۡ لَمۡ تَمۡسَسۡهُ نَارٞۚ نُّورٌ عَلَىٰ نُورٖۗ يَهۡدِي ٱللَّهُ لِنُورِهِۦ مَن يَشَآءُۚ وَيَضۡرِبُ ٱللَّهُ ٱلۡأَمۡثَٰلَ لِلنَّاسِۗ وَٱللَّهُ بِكُلِّ شَيۡءٍ عَلِيمٞ

Artinya: "Allah (Pemberi) cahaya (kepada) langit dan bumi. Perumpamaan cahaya Allah, adalah seperti sebuah lubang yang tak tembus, yang di dalamnya ada pelita besar. Pelita itu di dalam kaca (dan) kaca itu seakan-akan bintang (yang bercahaya) seperti mutiara, yang dinyalakan dengan minyak dari pohon yang berkahnya, (yaitu) pohon zaitun yang tumbuh tidak di sebelah timur (sesuatu) dan tidak pula di sebelah barat(nya), yang minyaknya (saja) hampir-hampir menerangi, walaupun tidak disentuh api. Cahaya di atas cahaya (berlapis-lapis), Allah membimbing kepada cahaya-Nya siapa yang dia kehendaki, dan Allah memperbuat perumpamaan-perumpamaan bagi manusia, dan Allah Maha Mengetahui segala sesuatu." (An-Nur (24): 35)

Dalam tafsir ilmi karangan Kementrian Agama Republik Indonesia tahun 2016, kalimat *Nurun 'ala Nur* (Cahaya di atas cahaya) dapat dipahami bahwa cahaya yang dipancarkan oleh Matahari merupakan spektrum elektromagnetik/

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

spektrum cahaya yang berlapis-lapis sesuai panjang gelombangnya. Spektrum gelombang elektromagnetik yang dipancarkan oleh Matahari meliputi Sinar Gamma, Sinar-X, Cahaya Ultraviolet, Cahaya Tampak, Cahaya Inframerah, Gelombang Mikro, dan Gelombang Radio. Salah satu contoh jenis sinar berdasarkan panjang gelombangnya yaitu sinar gamma dengan panjang gelombang <0,001 nm yang memiliki energi foton yang tinggi dan daya ionisasi rendah sehingga sinar ini banyak dimanfaatkan dalam bidang kedokteran. Diantaranya digunakan untuk mengobati kanker dan mensterilkan peralatan rumah sakit.

Radioterapi dan kemoterapi dapat diterapkan pada kasus kanker stadium lanjut untuk meringankan gejala serta mencegah penyebaran penyakit ke bagian tubuh lain. Berkaitan dengan hal tersebut Allah Subhanahu Wata'ala tidak menghendaki hamba-Nya berpasrah ketika dirinya sakit, akan tetapi diminta untuk berusaha semaksimal mungkin untuk dapat menyembuhkan penyakitnya. Secara khusus Rasulullah Sholallahu 'alaihi wassalam meminta kepada sahabat dan umatnya untuk berobat ketika sakit, karena pada setiap penyakit pasti ditemukan obatnya dengan izin Allah Subhanahu Wata'ala. Seperti hadits Rasulullah Sholallahu 'alaihi Wassalam:

اللهِ بِإِذْنِ بَرَأَ الدَّاءِ دَوَاءُ أُصِيْبَ فَإِذَا دَوَاءٌ، دَاءٍ لِكُلِّ

Artinya: "Rasulullah shallallahu 'alaihi wasallam bersabda: "Setiap penyakit ada obatnya. Apabila ditemukan obat yang tepat untuk suatu penyakit, maka akan sembuhlah penyakit itu dengan izin Allah 'azza wajalla"

Modalitas radioterapi ataupun kemoterapi merupakan cara untuk memperoleh kesembuhan. Melalui telaah ilmu pengetahuan sehingga pemanfaatan teknologi dapat digunakan untuk kebaikan. Radioterapi dan kemoterapi memanfaatkan radiasi ionisasi dan obat-obatan yang berbahaya bagi sel-sel tubuh

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

yang normal. Akan tetapi dengan adanya ilmu pengetahuan optimasi pemberian dosis sehingga dapat meminimalisir rusaknya sel-sel normal dalam pengobatannya.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

BAB V
PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian diatas tentang simulasi dan pemodelan pengaruh kemoradiasi terhadap volume kanker orofaring menggunakan metode runge kutta orde lima dapat diambil beberapa kesimpulan. Kesimpulan tersebut dipaparkan sebagai berikut:

1. Akurasi model matematika pertumbuhan tumor dan pengobatan kemoradiasi (asumsi 60 hari pengobatan) dengan data klinis diperoleh nilai rata-rata RMSE dan MAPE kemoradiasi sebesar 3.02 dan 5.77%. Hal tersebut mendandakan bahwa akurasi bernilai sangat baik. Serta nilai rata-rata koefisien korelasi yang diperoleh yaitu $\overline{R}$ = 0.9848 dimana semakin mendekati nilai 1 menandakan bahwa hubungan antara data model dengan data klinis semakin kuat serta nilai $\overline{R^2}$ = 0.97034 menandakan bahwa hasil prediksi sangat baik dari rentang 0 – 1.
2. Semakin besar dosis radioterapi dan dosis Cisplatin yang diberikan, maka semakin cepat penurunan volume kanker orofaring pada setiap pasien. Dalam simulasi ini, rejimen Cisplatin dosis tinggi 3 mingguan dengan dosis radioterapi 2.4 Gy per hari merupakan dosis terbaik untuk menurunkan volume kanker lebih cepat.
3. Durasi kematian sel pada setiap pasien bergantung pada besar volume awal kanker setiap pasien beserta kondisi tubuh pasien sangat memengaruhi cepat atau tidaknya penurunan volume. Dalam simulasi ini, Pasien 2 mengalami penurunan volume kanker tercepat dari ketujuh pasien lainnya.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian dan keterbatasan penelitian, maka saran dari peneliti adalah sebagai berikut:

1. Dapat dikembangkan penelitian sejenis yang membahas lebih detail.
2. Bagi peneliti lain bisa mengembangkan penelitian ini dengan metode yang berbeda.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

DAFTAR PUSTAKA

Ainur, Avin. 2011. *Modul Kuliah Fisika Radiasi*. Malang: UIN Malang.

Akmal, Mutaroh., dkk. 2010. *Ensiklopedi Kesehatan.* Jogjakarta: Ar-Ruz Media.

Al-Qur'an Terjemah. 2015. Departemen Agama RI. Bandung: CV Darus Sunah.

Aminullah, Yusuf., dkk. 2012. *Pengaruh Kombinasi Vitamin C dan E Dosis Tinggi Terhadap Sistem Hemopoetik Penderita Kanker Kepala dan Leher yang Mendapat Kemoterapi Cisplatin.* Medica Hospitalia, 1 (2).

Anguinik, M. 2012. *Head and Neck Cancer*, INTECH.

Arief, H dan Rena Widita. 2016. *Perumusan Linear-Kuadratik dan Aplikasinya pada Radioterapi*. Prosiding SKF 2016.

Astuti, Cindy Cahyaning. 2017. *Analisis Korelasi untuk Mengetahui Keeratan Hubungan antara Keaktifan Mahasiswa dengan Hasil Belajar Akhir.* Journal of Information and Computer Technology Education, 1 (1): 1-7.

Baykara, M., Buyukberber S, Ozturk B, dkk. 2013. *Efficacy and safety of concomitant chemoradiotherapy with cisplatin and docetaxel in patients with locally advanced squamous cell head and neck cancers*. Asian Pac J Cancer Prev, 14, 2557-61.

Beyzadeoglu, M., dkk. 2010. *Basic Radiation Oncology*. Springer.

Boyle, P. dan Levin, B., Eds. 2008. *World Cancer Report 2008*. International Agency for Research on Cancer (IARC), Geneva, 1-6-2010.

Browman, GP., Hodson DI, Mackenzie RG, dkk. 2001. *Cancer care ontario practice guideline initiative head and neck cancer disease site group: choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: a systematic review of the published literature with subgroup analysis*. Head Neck, 23, 579-89.

Chang, P.-C., Wang, Y.-W. & Liu, C.-H., 2007. *The Development of a Weighted Evolving Fuzzy Neural Network for PCB Sales Forecasting*. Elsevier, 32(Expert Systems with Applications), pp. 86-96.

Cleveland Clinic. (2020, 24 September). Oropharyngeal Cancer. Diakses pada September, 01 2020, dari https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/12180-oropharyngeal-cancer.

Dalimartha, Setiawan. 2004. *Deteksi Dini Kanker & Simplisia Antikanker.* Jakarta: Penebar Swadaya Masyarakat.

Diananda, R. 2009. *Mengenal SelukBeluk Kanker*. Yogyakarta: Kata Hati.

Djojodiharjo, Harojono. 2000. *Metode Numerik*. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Dolbniak, Marzena., dkk. 2018. *Structural Sensitivity of Control Models Arising in Combined Chemo-radiotherapy*. IEEE.

Domingues, J.S. 2012. *Gompertz Model: resolution and Analysis for Tumors.*

Enderling, Heiko dan Mark A.J Chaplain. 2014. *Mathematical modeling of tumor growth and treatment.* Current Pharmaceutical Design, 2014, 20, 000-000.

Fardinah. 2017. *Solusi Persamaan Diferensial Biasa dengan Metode Runge-Kutta Orde Lima*. Jurnal MSA, 5 (1): 30-36.

Fitriatuzzakiyyah, Nur., dkk. 2017. *Terapi Kanker dengan Radiasi: Konsep Dasar Radioterapi dan Perkembangannya di Indonesia*, Jurnal Farmasi Klinik Indonesia, 6 (4): 311–320.

Fowler, John F. 1989. *The linear quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy*. USA: Departments of Human Oncology and Medical Physics, University of Wisconsin Clinical Cancer Center.

Gajah, Frilyansen. 2016. *Analisis Kualitas Citra Verivikasi Lapangan Radiasi Linac pada Kanker Payudara Menggunakan Monitor Unit.* Sumatra: Universitas Sumatra Utara.

Geng, C., dkk. 2017. *Prediction of Treatment Response for Combined Chemo-and Radiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer Patiens Using a Bio-Mathematical Model*, Scientific Report, 7 (13542): 1-12.

Guiot, C., dkk. 2003. *Does tumor growth follow a 'universal law'?* J. Theor. Biol. 225 147–51.

Hasan, I dan H.M Djakaria. 2013. *Kematian Sel Akibat Radiasi*. Jurnal Radioterapi & Onkologi Indonesia.

Helfenstein, Seth., dkk. 2019. *3-weekly or weekly cisplatin concurrently with radiotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck – a multicentre, retrospective analysis*. Radiation Oncology, 14:32.

Iqbhal, Rahmadonal Muhammad. 2018. *Pengaruh Kemoradiasi Kanker Kepala Leher terhadap Kadar Ureum dan Kreatin Serum*. Jurnal Kedokteran Diponegoro, 7 (2): 813-825.

John Hopkins Medicine. Oropharyngeal Cancer. Diakses pada September, 15, 2020, dari https://hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/oropharingeal-cancer.

Joiner. M. 2009. *Basic Clinical Radiobiology*. USA: Hodder Arnold

Kadarullah, Oke. 2012. *Intensitas Radioterapi pada Keganasan Kepala Leher*. Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Kementrian Agama Republik Indonesia. 2016. *Tafsir Ilmi: Cahaya dalam Perspektif AL-Qur'an dan Sains*. Jakarta: Lajnah Pentashihan Mushaf Al-Qur'an.

Kiyota, Naomi. 2018. *Three-weekly cisplatin or weekly cisplatin chemoradiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma—the jury is still out.* Ther Radiol Oncol 2018;2:39.

Lareno, Bambang. 2014. *Analisa dan Perbandingan Akurasi Model Prediksi Rentet Waktu Arus Lalu Lintas Jangka Pendek.* CSRID Journal, 6 (3): 148-158.

Mehanna, H., dkk. 2011. *Head and Neck Cancer- Part 1: Epidimiology, Presentation, and Prevention.* Clinical Otolaryngology, 36: 65-68.

Morse, Ryan T., dkk. 2019. *Weekly cisplatin chemotherapy dosing versus triweekly chemotherapy with concurrent radiation for head and neck squamous cell carcinoma*. Head &Neck, 1–8.

Munir, Rinaldi. 2008. *Metode Numerik*. Bandung: Informatika.

National Cancer Institute. Cancer Treatment. Diakses pada September, 15, 2020, dari https:// www.cancer.gov/about-cancer/treatment.

National Cancer Institute. (2020, 15 April). Oropharyngeal Cancer Treatment (Adult) (PDQ®)–Patient Version. Diakses pada September, 01, 2020, dari https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/patient/adult/oropharyngeal-treatment-pdq

Nurdin, Wira Bahari. 2014. *Fisika Nuklir untuk Kesehatan*. Bogor: PT Penerbit IPB Press.

Hamming, Olga., dkk. 2016. *Analysis of GTV reduction during radiotherapy for oropharyngeal cancer: Implications for adaptive radiotherapy*. Radiotherapy and Oncology

Podgorsak, I. 2005. *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students.* Austria: IAEA.

Powathil, G., dkk. 2007. *Mathematical Modeling of Brain Tumors: Effects of Radiotherapy and Chemotherapy*. Phys. Med. Biol, 52 (2007): 3291-3306.

Price, L. 2006. *Patofisiologi, Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit.* Edisi 6. Jakarta.

Primasari, Mirna dan Irwan Ramli. 2012. *Model Linear Kuadratik dalam Radioterapi*. Jurnal Radioterapi & Onkologi Indonesia, 4 (1): 8-16.

Putro, Bossarito. 2018. *Prediksi Jumlah Kebutuhan Pemakaian Air Menggunakan Metode Exponential Smoothing.* Jurnal Pengembangan Teknologi Informasi dan Ilmu Komputer, 2 (11): 4679-4686.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Rahman, Sukri., dkk. 2010. *Gambaraan Audiogram Nada Murni Penderita Karsinoma Kepala dan Leher yang Mendapat Satu Siklus Kemoterapi Cisplatin.* Majalah Kedokteran Andalas No.1. Vol.34.

Ratini, N.N dan Gusti Ngurah Sutapa. 2015. *Efek Radiasi Pengion Terhadap Biokimia Sel*. Bukit Jimbaran: Universitas Udayana.

Romdhoni, Achmad Chusnu. 2017. *Prinsip Dasar Kemoterapi pada Kanker Kepala dan Leher*. Prosiding Book: Chemotherapy Workshop Oncology Head and Neck Surgery. Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran.

Roni. 2011. *Skripsi: Modifikasi Metode Runge-Kutta Orde-4 Kutta Berdasarkan Rata-rata Geometri.* Pekanbaru: UIN Sultan Syarif Kasim Riau.

Rosita, Ardiana. 2012. *Implementasi Algoritma Particle Swarm untuk Menyelesaikan Persamaan Sistem Nonlinear*. Jurnal Teknik ITS, 1 (Sept, 2012).

Ryamizard, R. 2018. *Gambaran Penggunaan Pengobatan Tradisional, Komplementer, dan Alternatif pada Pasien Kanker yang Menjalani Radioterapi,* Jurnal Kedokteran Diponegoro, 7 (2): 1568-1584.

Sachs, R.K., dkk. 2001. *Simple ODE Model of Tumor Growth and Anti-Angiogenic or Radiation Treatment.* Mathematical and Computer Modeling, 33 (2001): 1297-1305.

Satria, Dwiky Alif. 2015. *Tugas Akhir: Optimasi Penempatan DG Menggunakan Metode PSO pada Jaringan Distribusi Mikrogid untuk Meminimalisasi Rugi Daya*. Surabaya: ITS.

Savage, H. 2010. *A Nonlinear ODE Model of Tumor Growth and Effect of Immunotherapy and Chemotherapy Treatment in Colorectal Cancer.* Claremont: Harvey Mudd College.

Setyawan, Arry dan H.M Djakaria. 2013. *Efek Dasar Radiasi pada Jaringan*. Jurnal Radioterapi & Onkologi Indonesia, 5 (1): 25-33.

Sumathi, S. dan Surekha, P., 2010, *Computational Intelligence Paradigms Theory and Applications Using Matlab*, Taylor and Francis Group, ISBN 978-1-4398-0902-0.

Sunaryati, SS. 2011. *14 Penyakit Paling Sering Menyerang dan Mematikan*.

Jogjakarta: Flash Books.

Sunaryati dan Septi Shinta. 2011. *14 Penyakit Paling Sering Menyerang dan Mematikan,* Jogjakarta: Flash Books.

Susworo, R. 2007. *Radioterapi.* Jakarta: Universitas Indonesia.

Tabassum, S., dkk. 2019. *Mathematical Modeling of Cancer Growth Process: A Review*. Journal of Physics: Conference Series, 012018.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Thames, H.D dan Henry J.H. 1987.*Fractionation in Radiotherapy*. London: Taylor and Francis.

Torre, LA., dkk. 2015. Global Cancer Statistics, 2012. CA: A Cancer Journal for Clinicans.

Tulus. 2012. *Numerical Study on The Stability of Takens-Bogdanov System.* Bulletin of Mathematics, 4 (1): 17-24.

Urifah, Siti Nur. 2008. *Penyelesaian Numerik Sistem Persamaan Diferensial Lotka Volterra dengan Menggunakan Metode Runge Kutta Fehlberg (RKF 45) dan Metode Heun*. Malang: Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Watanabe, Y., dkk. 2016. *A Mathematical Model of Tumor Growth and Its response to Single Irradiation,* Theoritical Biology and Medical Modelling, 13 (1).

Wikipedia. *Oropharingeal Cancer*. Diakses pada Oktober 4, 2020, dari http://en.wikipedia.org/wiki/Oropharingeal_cancer.

Yale Medicine. *Oropharyngeal Cancer: Symptoms, Diagnosis and Treatment*. Diakses pada September, 15, 2020, dari https://yalemedicine.org/conditions/oropharyngeal-cancer/.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

LAMPIRAN

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Lampiran A

Algoritma Pemograman

1. Algoritma PSO (*Particle Swam Optimazion*)

```
N=3;
maxit=1000;
dim = 1;
alpaup = 0.013;
alpalw = 0.012;
betaup = 0.0013;
betalw = 0.0012;
N0up  = 78;
N0lw  = 77;

alpa=rand(N,dim)*(alpaup-alpalw)+alpalw;
beta=rand(N,dim)*(betaup-betalw)+betalw;
N0 =rand(N,dim)*(N0up-N0lw)+N0lw;

v1=rand(N,dim);
v2=rand(N,dim);
v3=rand(N,dim);
v=[v1 v2 v3];

[brs,kol]=size(x);
f=zeros(N,1);
rhomax=0.008;
rhomin=0.0001;

%v=zeros(brs,kol);
it=1;
Pbest=x;
fbest=f;
[minf,idk]=min(abs(f));
Gbest=x(idk,:);
lastbest=[0 0];
minftot=[];
while it<maxit
r1=rand;r2=rand;
for j=1:brs
v(j,:)=rho(it).*v(j,:)+r1.*(Pbest(j,:)-x(j,:))+r2.*(Gbest-x(j,:));
x(j,:)=x(j,:)+v(j,:);
f(j)=fungsi2(x(j,:));
end
%update Pbest
changerow = f < fbest;
fbest=fbest.*(1-changerow)+f.*changerow;
Pbest(find(changerow),:)=x(find(changerow),:);
[minf,idk]=min(abs(fbest));
minftot=[minftot;minf];
Gbest=Pbest(idk,:);
if(minf)<1e-1
break
end
it=it+1;
lastbest=Gbest;
```

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

```
end
xopt=Gbest
fmin=minf;
%plot(minftot)
%minftot=[minftot;minf];
format long
%ketepatan0=(1-abs((xopt(:,3)-78)/xopt(:,2)))*100
ketepatan=(1-abs((xopt(:,3)-78)/xopt(:,3)))*100
```

2. Algoritma Program pada Simulasi Perubahan Volume Kanker Orofaring dengan Metode Runge Kutta Orde Lima

```
variabelx = xlsread('KankerOrofaring.xlsx','Sheet1','B3:B5');
m = size(variabelx);
for i=1:m
    k(i)= variabelx(i);
end
variabely = xlsread('KankerOrofaring.xlsx','Sheet1','C3:C5');
m = size(variabely);
for i=1:m
    l(i)= variabely(i);
end
figure(1)
plot(k,l,'o')
hold on

ro = 7*10^-5; %Kurang dari 0.01
N0 = 78;
K = 30;
alpa = 0.013; %Lebih dari 0
beta = 0.0013;
d = 2;
betac = 0.0001; %Lebih dari 0
T = 1;
Cm = 100;

a = 0;
b = 60;
n = 60;
h = (b-a)/n;
t0 = 0;
Nt0 = N0;
N = [t0 Nt0];

t0 = 0;
for i = 1:n
    if i==1
    C(i) = Cm*exp(-((log(2)/T)*t0));
    syms Nt t
    fNt = ro*Nt*log(K/Nt)-(alpa*d + beta*(d^2))*Nt-betac*C(i)*Nt;
    end
    if i==22
    C(i) = Cm*exp(-((log(2)/T)*t0));
    syms Nt t
    fNt = ro*Nt*log(K/Nt)-(alpa*d + beta*(d^2))*Nt-betac*C(i)*Nt;
    end
    if i==43
    C(i) = Cm*exp(-((log(2)/T)*t0));
```

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

```
    syms Nt t
    fNt = ro*Nt*log(K/Nt)-(alpa*d + beta*(d^2))*Nt-betac*C(i)*Nt;
    end

k1 = subs(fNt,{t,Nt},{t0,Nt0});
k2 = subs(fNt,{t,Nt},{t0+0.25*h,Nt0+0.25*k1*h});
k3 = subs(fNt,{t,Nt},{t0+0.25*h,Nt0+0.125*k1*h+0.125*k2*h});
k4 = subs(fNt,{t,Nt},{t0+0.5*h,Nt0-0.5*k2*h+k3*h});
k5 = subs(fNt,{t,Nt},{t0+0.75*h,Nt0-(3/16)*k1*h+(9/16)*k4*h});
k6 = subs(fNt,{t,Nt},{t0+h,Nt0-(3/7)*k1*h+(2/7)*k2*h+(12/7)*k3*h-
(12/7)*k4*h+(8/7)*k5*h});
Nt1 = Nt0 + 1/6*(k1+2*k2+2*k3+k4)*h;
t1 = t0 + h;
if t1 == 21
    w = 2;
    L(w)= Nt1;
end
if t1 == 42
    w = 3;
    L(w)= Nt1;
end
N = [N; t1 Nt1];
t0 = t1;
Nt0 = Nt1;
end
N
title('Pasien')
xlabel('Waktu (hari)')
ylabel('Volume Kanker (cc)')
plot(N(:,1),N(:,2),'b')
grid on
hold on

%Menghitung RMSE
u = 0;
n = 3;
for j=1
    for i = 1:3
    s = x(i,j)- y(i,j);
    v = s^2;
    u = u + v;
    end
end
RMSE = sqrt(u/n)

%Menghitung MAPE
u = 0;
n = 3;
for j=1
    for i = 1:3
    s = abs(x(i,j)- y(i,j))/x(i,j)
    u = u + s
    end
end
MAPE = (u/n)*100

%Menghitung alpa/beta
P = alpa/beta
```

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Lampiran B

Data Hasil Penelitian

1. **Hasil Validasi Simulasi Model setiap Pasien**

Pasien	α	β	β_c	RMSE	MAPE(%)	R	R^2
1	0.013	0.0013	0.0001	4.32	6.62	0.99119	0.98246
2	0.0155	0.00155	0.0001	0.45	3.56	0.99728	0.99457
3	0.0084	0.00084	0.0001	1.16	6.71	0.98079	0.96195
4	0.0081	0.00081	0.0001	5.79	6.42	0.98260	0.96550
5	0.0122	0.00122	0.0001	3.20	7.28	0.98988	0.97986
6	0.0087	0.00087	0.0001	0.78	1.53	0.99998	0.99996
7	0.0119	0.00119	0.0001	8.39	12.97	0.93725	0.87844
8	0.0081	0.00081	0.0001	0.06	1.04	0.99998	0.99996

LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF M

2. **Hasil Simulasi Perubahan Volume Kanker Orofaring Akibat Penambahan Dosis Kemoradiasi**
   a. **Simulasi Cisplatin Dosis Tinggi 100 mg/m^2 Setiap 3 Minggu Sekali dengan Variasi Dosis Radioterapi**

Waktu	Pasien 1			
	Perubahan Volume (cc)			
	1.8 Gy	2 Gy	2.2 Gy	2.4 Gy
Minggu ke-1	59.7692	58.2574	56.7388	55.2159
Minggu ke-3	35.1088	32.5127	30.0372	27.6840
Minggu ke-6	19.5844	16.8039	14.3500	12.1962

Waktu	Pasien 2			
	Perubahan Volume (cc)			
	1.8 Gy	2 Gy	2.2 Gy	2.4 Gy
Minggu ke-1	12.5519	12.2711	11.9883	11.7038
Minggu ke-3	7.7276	7.2208	6.7332	6.2654
Minggu ke-6	4.6231	4.0384	3.5131	3.0433

LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF M

Waktu	Pasien 3			
	Perubahan Volume (cc)			
	1.8 Gy	2 Gy	2.2 Gy	2.4 Gy
Minggu ke-1	13.9751	13.7469	13.5157	13.2817
Minggu ke-3	9.4469	8.9919	8.5460	8.1100
Minggu ke-6	6.4969	5.8879	5.3202	4.7929

Waktu	Pasien 4			
	Perubahan Volume (cc)			
	1.8 Gy	2 Gy	2.2 Gy	2.4 Gy
Minggu ke-1	81.6816	80.3954	79.0915	77.7714
Minggu ke-3	55.6195	53.0344	50.4969	48.0115
Minggu ke-6	38.6684	35.1685	31.8939	28.8413

LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF M

Waktu	Pasien 5			
	Perubahan Volume (cc)			
	1.8 Gy	2 Gy	2.2 Gy	2.4 Gy
Minggu ke-1	41.8908	40.8965	39.8964	38.8917
Minggu ke-3	25.2192	23.4667	21.7876	20.1836
Minggu ke-6	14.5928	12.6412	10.9022	9.3608

Waktu	Pasien 6			
	Perubahan Volume (cc)			
	1.8 Gy	2 Gy	2.2 Gy	2.4 Gy
Minggu ke-1	82.5805	81.1837	79.7692	78.3388
Minggu ke-3	55.2231	52.4692	49.7756	47.1469
Minggu ke-6	37.3710	33.7481	30.3826	27.2681

LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF M

Waktu	Pasien 7			
	Perubahan Volume (cc)			
	1.8 Gy	2 Gy	2.2 Gy	2.4 Gy
Minggu ke-1	46.7547	45.6723	44.5829	43.4880
Minggu ke-3	28.4010	26.4749	24.6262	22.8568
Minggu ke-6	16.6551	14.4794	12.5338	10.8028

Waktu	Pasien 8			
	Perubahan Volume (cc)			
	1.8 Gy	2 Gy	2.2 Gy	2.4 Gy
Minggu ke-1	9.0856	8.9426	8.7976	8.6507
Minggu ke-3	6.2002	5.9120	5.6292	5.3522
Minggu ke-6	4.3246	3.9332	3.5670	3.2256

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
PUSTAKA PERPUSTAKAAN
LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

b. Simulasi Cisplatin Dosis Rendah 40 mg/m^2 Setiap Minggu dengan Variasi Dosis Radioterapi

Waktu	Pasien 1			
	Perubahan Volume (cc)			
	1.8 Gy	2 Gy	2.2 Gy	2.4 Gy
Minggu ke-1	62.3788	60.8058	59.2257	57.6409
Minggu ke-3	42.2326	39.1231	36.1571	33.3365
Minggu ke-6	23.5518	20.2148	17.2689	14.6824

Waktu	Pasien 2			
	Perubahan Volume (cc)			
	1.8 Gy	2 Gy	2.2 Gy	2.4 Gy
Minggu ke-1	13.0990	12.8068	12.5126	12.2166
Minggu ke-3	9.2926	8.6858	8.1018	7.5413
Minggu ke-6	5.5579	4.8565	4.2260	3.6621

LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF M

Waktu	Pasien 3			
	Perubahan Volume (cc)			
	1.8 Gy	2 Gy	2.2 Gy	2.4 Gy
Minggu ke-1	14.5821	14.3447	14.1042	13.8608
Minggu ke-3	11.3532	10.8087	10.2750	9.7531
Minggu ke-6	7.8057	7.0756	6.3949	5.7624

Waktu	Pasien 4			
	Perubahan Volume (cc)			
	1.8 Gy	2 Gy	2.2 Gy	2.4 Gy
Minggu ke-1	85.2286	83.8906	82.5342	81.1608
Minggu ke-3	66.8394	63.7462	60.7093	57.7342
Minggu ke-6	46.4562	42.2603	38.3337	34.6724

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG LIBRARY

Waktu	Pasien 5			
	Perubahan Volume (cc)			
	1.8 Gy	2 Gy	2.2 Gy	2.4 Gy
Minggu ke-1	43.7181	42.6837	41.6430	40.5976
Minggu ke-3	30.3314	28.2327	26.2212	24.2990
Minggu ke-6	17.5460	15.2043	13.1171	11.2664

Waktu	Pasien 6			
	Perubahan Volume (cc)			
	1.8 Gy	2 Gy	2.2 Gy	2.4 Gy
Minggu ke-1	86.1690	84.7159	83.2444	81.7562
Minggu ke-3	66.3710	63.0755	59.8513	56.7041
Minggu ke-6	44.9029	40.5590	36.5227	32.7866

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG LIBRARY

Waktu	Pasien 7			
	Perubahan Volume (cc)			
	1.8 Gy	2 Gy	2.2 Gy	2.4 Gy
Minggu ke-1	48.7935	47.6675	46.5339	45.3946
Minggu ke-3	34.1561	31.8496	29.6351	27.5150
Minggu ke-6	20.0245	17.4140	15.0790	13.0008

Waktu	Pasien 8			
	Perubahan Volume (cc)			
	1.8 Gy	2 Gy	2.2 Gy	2.4 Gy
Minggu ke-1	9.4802	9.3313	9.1805	9.0277
Minggu ke-3	7.4508	7.1061	6.7675	6.4359
Minggu ke-6	5.1955	4.7263	4.2872	3.8777

LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF M

3. **Hasil Simulasi Durasi Kematian Sel yang Diperlukan pada Kemoradiasi Sel Kanker Orofaring**

a. **Simulasi Cisplatin Dosis Tinggi 100 mg/m^2 Setiap 3 Minggu Sekali dengan Dosis Radioterapi Terbaik 2.4 Gy**

Dosis	Waktu	Pasien 1	Pasien 2	Pasien 3	Pasien 4	Pasien 5	Pasien 6	Pasien 7	Pasien 8
2.4 Gy	Minggu ke-1	55.2159	11.7038	13.2817	77.7714	38.8917	78.3388	43.4880	8.6507
	Minggu ke-3	27.6840	6.2654	8.1100	48.0115	20.1836	47.1469	22.8568	5.3522
	Minggu ke-6	12.1962	3.0433	4.7929	28.8413	9.3608	27.2681	10.8028	3.2256
	Minggu ke-8	7.0662	1.8817	3.3769	20.5421	5.6122	18.9373	6.5588	2.3024

b. **Simulasi Cisplatin Dosis Rendah 40 mg/m^2 Setiap Minggu dengan Dosis Radioterapi Terbaik 2.4 Gy**

Dosis	Waktu	Pasien 1	Pasien 2	Pasien 3	Pasien 4	Pasien 5	Pasien 6	Pasien 7	Pasien 8
2.4 Gy	Minggu ke-1	57.6409	12.2166	13.8608	81.1608	40.5976	81.7562	45.3946	9.0277
	Minggu ke-3	33.3365	7.5413	9.7531	57.7342	24.2990	56.7041	27.5150	6.4359
	Minggu ke-6	14.6824	3.6621	5.7624	34.6724	11.2664	32.7866	13.0008	3.8777
	Minggu ke-8	8.5050	2.2638	4.0591	24.6907	6.7535	22.7657	7.8918	2.7674

LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF

Lampiran C

Cara Kerja PSO

Persamaan utama:

$$\int \frac{dN(t)}{dt} = \int \rho N(t) ln(\frac{K}{N(t)}) - \beta c C(t) N(t) - (\alpha d(t) + \beta d(t)^2) N(t)$$

Mencari nilai α dan β :

$$\frac{dN(t)}{dt} = -(\alpha d(t) + \beta d(t)^2) N(t)$$

$$\int \frac{dN(t)}{dt} = \int -(\alpha d(t) + \beta d(t)^2) N(t)$$

$$\ln N(t) = -(\alpha d(t) + \beta d(t)^2).t + C$$

$$N(t) = e^{-(\alpha d(t) + \beta d(t)^2)t} . e^{C}$$

$$N(t) = A\, e^{-(\alpha d(t) + \beta d(t)^2)t}$$, jika $A\, e^{0} = 1$

$$N(t) = N_0\, e^{-(\alpha d(t) + \beta d(t)^2)t}$$, N_0 = Volume awal

$$17 = 78\, e^{-(\alpha(2.2) + \beta(2.2)^2)21}$$, $N(t)$ = Volume akhir; t = Waktu

$$0 = 78\, e^{-(\alpha(2.2) + \beta(2.2)^2)21} - 17$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG