

**PEMODELAN DAN SIMULASI PENGARUH RADIOTERAPI PADA  
VOLUME TUMOR NASOFARING DENGAN METODE  
RUNGE-KUTTA ORDE 4**

**SKRIPSI**

Oleh:

**DEVI KARTIKA RAHAYU**

**NIM. 16640010**



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

**PEMODELAN DAN SIMULASI PENGARUH RADIOTERAPI PADA  
VOLUME TUMOR NASOFARING DENGAN METODE  
RUNGE-KUTTA ORDE 4**

**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:**

**DEVI KARTIKA RAHAYU  
NIM. 16640010**

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

**HALAMAN PERSETUJUAN**

**PEMODELAN DAN SIMULASI PENGARUH RADIOTERAPI PADA  
VOLUME TUMOR NASOFARING DENGAN METODE  
RUNGE-KUTTA ORDE 4**

SKRIPSI

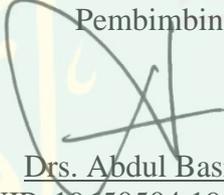
Oleh:  
Devi Kartika Rahayu  
NIM. 16640010

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji  
Pada tanggal 19 September 2020

Pembimbing I,

  
Farid Samsu Hananto, M.T  
NIP. 19740513 200312 1 001

Pembimbing II,

  
Drs. Abdul Basid, M.Si  
NIP. 19650504 199003 1 003

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Fisika

  
Drs. Abdul Basid, M.Si  
NIP. 19650504 199003 1 003

## HALAMAN PENGESAHAN

### PEMODELAN DAN SIMULASI PENGARUH RADIOTERAPI PADA VOLUME TUMOR NASOFARING DENGAN METODE RUNGE-KUTTA ORDE 4

SKRIPSI

Oleh:  
Devi Kartika Rahayu  
NIM. 16640010

Telah dipertahankan di depan dewan penguji skripsi dan disahkan tanggal:

11 Desember 2020

Penguji Utama	:	<u>Dr. H. M. Tirono, M.Si</u> NIP. 19641211 199111 1 001	
Ketua Penguji	:	<u>Erna Hastuti, M. Si</u> NIP. 19811119 20081 2 009	
Sekretaris Penguji	:	<u>Farid Samsu Hananto, M.T</u> NIP. 19740513 200312 1 001	
Anggota Penguji	:	<u>Drs. Abdul Basid, M.Si</u> NIP. 19650504 199003 1 003	

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Fisika



Drs. Abdul Basid, M.Si  
NIP. 19650504 199003 1 003

**PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Devi Kartika Rahayu

NIM : 16640010

Jurusan : Fisika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Jurusan Penelitian : Pemodelan dan Simulasi Pengaruh Radioterapi pada  
Volume Tumor Nasofaring dengan Metode Runge-Kutta  
Orde 4

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 jiplakan, maka saya bersedia untuk menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 19 Oktober 2020  
Yang Membuat Pernyataan,



Devi Kartika Rahayu  
NIM. 16640010

## MOTTO

**"Belajarlh bersama mentari, meski dalam kesendirian mentari  
mampu membagikan cahayanya pada rembulan"**

**-Dev-**

***"Sebaik-baik ilmu adalah ilmu yang diiringi oleh rasa takut kepada  
Allah SWT"***

***-Syaikh Ibn 'Atha'illah as-Sakandari-***



## HALAMAN PERSEMBAHAN

Karya tulis ini penulis persembahkan untuk :

Orang tua saya, Bapak Hari Wusono dan Misriatun, yang selalu mendoakan dengan tulus, mendukung, menasehati serta memotivasi saya.

Kakak dan adik tercinta, yang selalu mendukung saya dan sering menghibur saya di saat saya sulit.

Dosen pembimbing, Bapak Farid Samsu, Bapak Abdul Basid dan Bapak Khusnul Yakin, yang dengan sabar membimbing dan memberi semangat.

Seluruh Bapak dan Ibu Dosen Fisika yang telah berbagi ilmu, memberikan saran-saran serta memberi nasehat kepada saya.

Budhe dan Pakdhe Asrama Al-Ikhsan yang menyempatkan waktu senggangnya untuk memberikan berbagai nasehat.

Untuk seseorang yang selalu memberikan semangat setiap step pencapain tugas akhir saya.

Teman-teman Al-Ikhsan yang selalu saling mengingatkan dan memberi semangat.

Seseorang yang sabar dengan sikap buruk saya, yang selalu memberi semangat, rajin mendoakan dan selalu mengukir senyum di wajah saya.

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum Wr. Wb.*

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan segala rahmat dan nikmatnya berupa kesehatan, kesempatan, kekuatan, keinginan, serta kesabaran, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Skripsi yang telah penulis susun ini berjudul “**Pemodelan dan Simulasi Pengaruh Radioterapi pada Volume Tumor Nasofaring dengan Metode Runge-Kutta Orde 4**”. Sholawat serta salam penulis panjatkan kepada baginda Rasulullah Muhammad SAW, yang telah menuntun manusia dari zaman jahiliyah menuju zaman yang pencerahan dan penuh dengan ilmu pengetahuan yang luar biasa saat ini.

Selanjutnya penulis haturkan ucapan terima kasih seiring do'a semua pihak yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini. Ucapan terima kasih ini penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. H. Abdul Haris, M.Ag selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang yang memberikan pengalaman yang berharga.
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, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Farid Samsu Hananto, M.T selaku dosen pembimbing skripsi, yang telah banyak memberi masukan dan pengarahan yang sangat berarti.
5. Bapak Khusnul Yakin, M. Si yang telah memberi masukan dan arahan dalam penelitian.

6. Kedua orang tua saya dan kakak tercinta yang selalu menyayangi, mendukung, dan mendoakan saya.
7. Segenap sivitas akademika Jurusan Fisika, terutama seluruh dosen, terima kasih atas segenap ilmu dan bimbinganya.
8. Teman – teman satu angkatan Fisika yang selalu mendukung saya dan semua pihak yang secara langsung maupun tidak langsung memberi motivasi dalam penulisan skripsi.
9. Sahabat-sahabat Al-Ikhsan dan pejuang skripsi Neng Ifa, Neng Hida, Neng Ardhia dan Neng Fitri yang selalu memberikan kenyamanan dan penghargaan sehingga dalam proses penulisan skripsi ini lancar.
10. Patner belajar dan perjuangan, Yeshi yang menjadi teman bertukar pikiran, diskusi, kunjungan ke Rumah Sakit yang mendukung kelancaran penulisan skripsi.
11. Tim Zona Mahasiswa yang selalu memberikan izin dan mendukung untuk segala keperluan mengenai skripsi.

Dalam penyusunan skripsi, penulis menyadari masih banyak kekurangan dikarenakan keterbatasan kemampuan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun untuk kesempurnaan. Akhir kata, semoga skripsi ini dapat menambah wawasan dan bermanfaat bagi pembaca.

*Wassalamu'alaikum Wr. Wb*

Malang, 19 Oktober 2020

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PENGAJUAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b> .....	iii
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	iv
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN</b> .....	v
<b>MOTTO</b> .....	vi
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	vii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	viii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	x
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xiv
<b>ABSTRAK</b> .....	xv
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	6
1.3 Tujuan .....	6
1.4 Manfaat .....	7
1.5 Batasan Masalah .....	7
<b>BAB II KAJIAN PUSTAKA</b>	
2.1 Kanker .....	8
2.2 Kanker Nasofaring .....	9
2.3 Tumor .....	9
2.4 Devinisi Volume Target .....	11
2.5 Metode Pengobatan .....	13
2.5.1 Radioterapi .....	14
2.5.2 Metoda Radioterapi .....	15
2.5.2.1 Radioterapi Jarak Jauh ( <i>Megavoltage Therapy</i> ) .....	15
2.5.2.2 Radioterapi Jarak Dekat ( <i>Brachy Therapy</i> ) .....	16
2.5.2.3 Penggunaan Radioisotop .....	16
2.5.3 Radiasi .....	16
2.5.4 Radiasi Sinar-X .....	17
2.5.5 Efek Radiasi terhadap Sel .....	18
2.5.6 Peluruhan Radioaktif .....	19
2.6 Fraksinasi .....	21
2.7 Pemodelan .....	22
2.7.1 Model Gompertz .....	22
2.7.2 Model Radioterapi .....	24
2.8 Metode Runge-Kutta Orde 4 .....	24
2.9 <i>Particle Swarm Optimization</i> (PSO) .....	27
2.10 Radioterapi dalam Perspektif Islam .....	28
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	
3.1 Jenis Penelitian .....	30
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	30
3.3 Alat dan Bahan .....	30

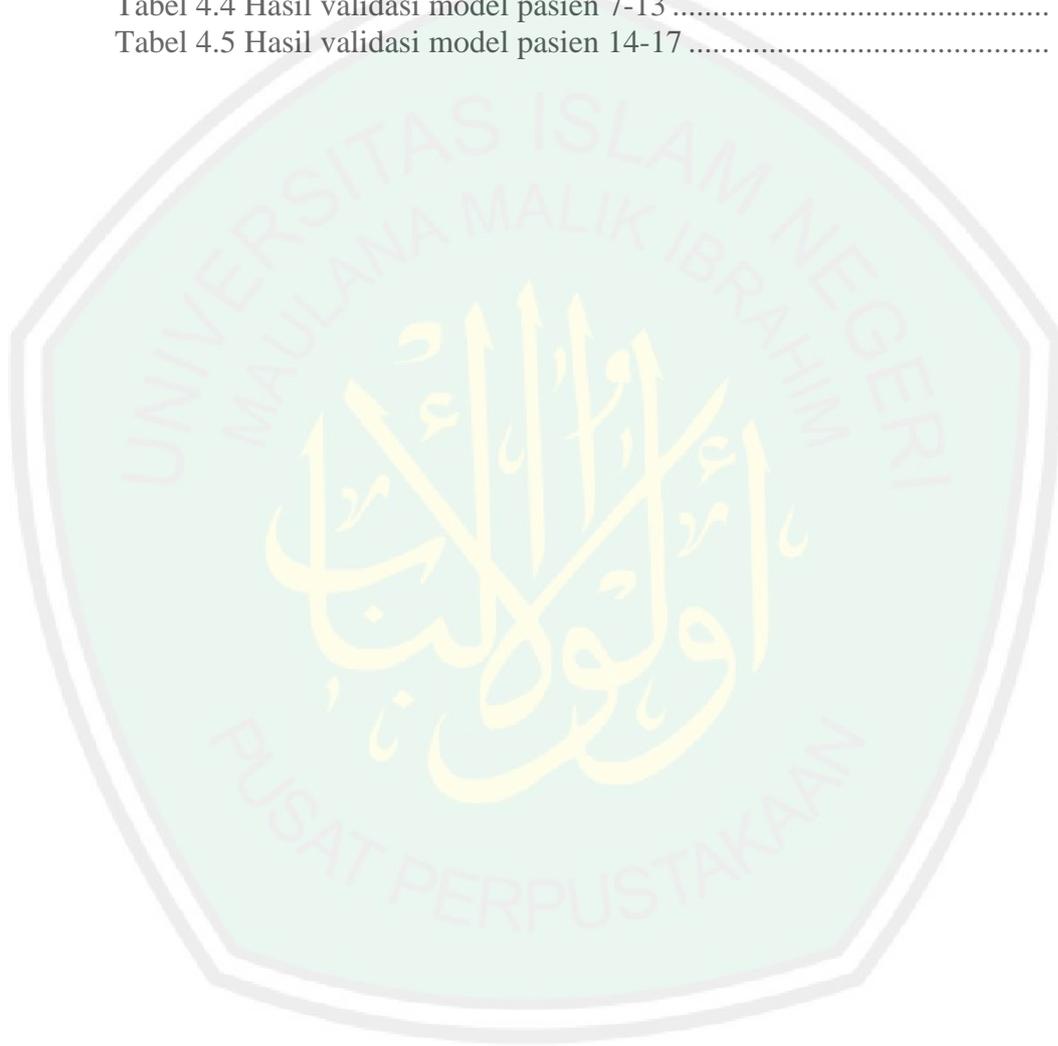
3.4	Variabel Penelitian.....	31
3.5	Diagram Penelitian .....	32
3.6	Prosedur Penelitian .....	35
3.7	Teknik Pengolahan Data.....	36
3.7.1	Validasi Model Simulasi.....	37
3.7.2	Perubahan Volume Tumor Nasofaring Akibat Penambahan Dosis pada Radioterapi .....	37
3.7.3	Durasi Kematian Tumor Selama Radioterapi.....	38
3.8	Analisis Data.....	38
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>		
4.1	Hasil dan Analisa Data Hasil Penelitian .....	39
4.1.1	Akurasi Model Matematika Pengaruh Radioterapi terhadap Volume Tumor .....	39
4.1.1.1	Model Pertumbuhan Tumor .....	39
4.1.1.2	Model Radioterapi.....	41
4.1.1.3	Validasi Model Matematika .....	44
4.1.2	Perubahan Volume Tumor Nasofaring Akibat Penambahan Dosis pada Radioterapi.....	50
4.1.3	Durasi Kematian Sel yang Diperlukan pada Radioterapi Sel Tumor Nasofaring .....	52
4.2	Pembahasan Hasil.....	53
4.3	Hasil Penelitian dalam Perspektif Islam.....	59
<b>BAB V PENUTUP</b>		
5.1	Kesimpulan.....	63
5.2	Saran .....	64
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>		
<b>LAMPIRAN</b>		

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	.Tiga Lapis Struktur Tumor <i>Spheroid</i> .....	10
Gambar 2.2	Bagian-Bagian Volume Target .....	11
Gambar 3.1	Diagram Alir Penelitian .....	32
Gambar 3.2	Diagram Alir Algoritma Progam Perubahan Volume Sel Kanker dengan Metode Runge-Kutta Orde 4 .....	33
Gambar 3.3	Diagram Alir Algoritma <i>Particle Swarm Optimization</i> (PSO) .....	34
Gambar 4.1	Simulasi Pasien 1 Model (Garis Padat) dan Data Klinis (Lingkaran Biru) .....	47
Gambar 4.2	Simulasi Pasien 2 Model (Garis Padat) dan Data Klinis (Lingkaran Biru) .....	47
Gambar 4.3	Simulasi Pasien 3 Model (Garis Padat) dan Data Klinis (Lingkaran Biru) .....	48
Gambar 4.4	Simulasi Pasien 4 Model (Garis Padat) dan Data Klinis (Lingkaran Biru) .....	48
Gambar 4.5	Simulasi Pasien 14 Model (Garis Padat) dan Data Klinis (Lingkaran Biru) .....	48
Gambar 4.6	Simulasi Pasien 15 Model (Garis Padat) dan Data Klinis (Lingkaran Biru) .....	49
Gambar 4.7	Simulasi Pasien 16 Model (Garis Padat) dan Data Klinis (Lingkaran Biru) .....	49
Gambar 4.8	Simulasi Pasien 17 Model (Garis Padat) dan Data Klinis (Lingkaran Biru) .....	49
Gambar 4.9	Perubahan Volume Tumor Pasien 17 dengan Variasi Dosis Radioterapi .....	50
Gambar 4.10	Perubahan Volume Tumor Pasien 3 dengan Variasi Dosis Radioterapi .....	51
Gambar 4.11	Durasi Penurunan Volume Tumor Terbaik Pasien 1-13.....	52
Gambar 4.12	Durasi Penurunan Volume Tumor Terbaik Pasien 14-17....	53

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Validasi Model Pasien 1-17 .....	37
Tabel 3.2 Hasil Perhitungan Volume Tumor Nasofaring Akibat Penambahan Dosis pada Radioterapi.....	37
Tabel 3.3 Hasil Perhitungan Durasi Kematian Tumor selama Radioterapi.....	38
Tabel 4.1 Konstanta-konstanta simulasi .....	43
Tabel 4.2 Kriteria nilai MAPE .....	44
Tabel 4.3 Hasil validasi model pasien 1-6 .....	45
Tabel 4.4 Hasil validasi model pasien 7-13 .....	45
Tabel 4.5 Hasil validasi model pasien 14-17 .....	46



## DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Algoritma Program
- Lampiran 2 Data Hasil Penelitian
- Lampiran 3 Data *Gross Tumor Volume* (GTV) Pasien
- Lampiran 4 Bukti Konsultasi Skripsi



## ABSTRAK

Rahayu, Devi Kartika. 2020. **Pemodelan dan Simulasi Pengaruh Radioterapi pada Volume Tumor Nasofaring dengan Metode Runge-Kutta Orde 4**. Skripsi. Jurusan Fisika. Fakultas Sains dan Teknologi. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing : (I) Farid Samsu, M. T (II) Drs. Abdul Basid, M. Si

---

**Kata Kunci : Tumor nasofaring, Radioterapi, Dosis, dan Metode Runge-Kutta Orde 4.**

Kanker menjadi salah satu penyakit yang menyebabkan kematian di dunia. Berdasarkan data sementara diagnosis kanker tahun 2008-2014 dari rumah sakit dr. Sardjito kanker nasofaring menempati urutan ke empat dengan kasus sebanyak 745 dan menjadi diagnosis 10 besar. Kerumitan proses metabolisme sel tumor hingga saat ini belum mampu mengungkapkan mekanisme perubahannya secara rinci. Untuk optimisasi pengobatan kanker dengan radioterapi, maka diperlukan penelitian dengan pemodelan matematika. Pada penelitian menggunakan pemodelan pertumbuhan tumor Gompertz dan model radioterapi Linier Quadratic (LQ). Pemodelan menggunakan metode Runge-Kutta Orde 4 sebagai metode yang digunakan untuk penyelesaian persamaan diferensial. Model diaplikasikan pada 17 data klinis pasien kanker nasofaring dengan variasi dosis 1,6 Gy, 1,8 Gy, 2 Gy, 2,12 Gy dan 2,2 Gy selama 6 minggu. Hasil penelitian menunjukkan validasi dengan tingkat ketelitian tinggi menggunakan analisis Root Mean Square Error (RMSE) dan *Mean Absolute Percentage Error* (MAPE). RMSE dan MAPE yang terbaik pada pasien 17 dengan nilai RMSE sebesar 0,0348 dan MAPE 0,129%. Hasil  $R^2$  menunjukkan seluruh pasien mendekati 1. Akurasi seluruh pasien menempati kriteria yang cukup. Dosis yang terbaik dari seluruh pasien adalah 2 Gy dan 2,2 Gy. Sesuai dengan hasil variasi dosis, penurunan tercepat terjadi pada pasien 3 dengan volume awal  $20,341 \text{ cm}^3$ . Durasi yang dibutuhkan pasien 3 untuk mencapai volume mendekati  $0,9 \text{ cm}^3$  adalah 48 hari. Model dari penelitian ini dapat digunakan untuk referensi klinis dalam perencanaan pengobatan radioterapi tumor nasofaring.

## ABSTRACT

Rahayu, Devi Kartika. 2020. **Modeling and Simulation of the Effect of Radiotherapy on Nasopharyngeal Tumor Volume with the Runge-Kutta Order Method 4**. Thesis. Physics major. Faculty of Science and Technology. Maulana Malik Ibrahim State Islamic University of Malang. Advisors: (I) Farid Samsu, M. T (II) Drs. Abdul Basid, M.Si

---

**Keywords:** Nasopharyngeal tumor, Radiotherapy, Dosage, and Runge-Kutta Method Fourth Method.

Cancer is a disease that causes death in the world. Based on temporary data on cancer diagnosis for 2008-2014 based on dr. Sardjito with the top 10 diagnoses of nasopharyngeal cancer ranks fourth with 745 cases. The complexity of the metabolic process of tumor cells has not yet been able to reveal the mechanism of change in detail. To optimize cancer treatment with radiotherapy, research with mathematical modeling is needed. In this study, the modeling used was Gompertz tumor growth and Linear Quadratic (LQ) radiotherapy model. Modeling using the Runge-Kutta Order 4 method as a method used for solving differential equations. The model was applied to 17 clinical data of nasopharyngeal cancer patients with dosage variations of 1.6 Gy, 1.8 Gy, 2 Gy, 2.12 Gy and 2.2 Gy for 6 weeks. The results showed the validation with a high level of accuracy using the analysis of Root Mean Square Error (RMSE) and Mean Absolute Percentage Error (MAPE). RMSE and MAPE were the best in patient 17 with an RMSE value of 0.0348 and a MAPE of 0.129%. The  $R^2$  results showed that all patients were close to 1. Accuracy of all patients was a sufficient criterion. The best doses of all patients were 2 Gy and 2.2 Gy. In accordance with the results of the dose variation, the fastest reduction occurred in patient 3 with an initial volume of 20.341 cm<sup>3</sup>. The duration it took patient 3 to reach a volume approaching 0.9 cm<sup>3</sup> was 48 days. The model from this study can be used as clinical reference in planning radiotherapy treatment of nasopharyngeal tumors.

## نبذة مختصرة

راهيو ، ديفي كارتিকা. 2020. النمذجة والمحاكاة لتأثير العلاج الإشعاعي على حجم ورم البلعوم الأنفي باستخدام طريقة ترتيب 4 Runge-Kutta. الرسالة. تخصص فيزياء. كلية العلوم والتكنولوجيا. جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية في مالانج. المستشارون: (I) الدكتور فريد شمس حاننطا الماجستير الدكتور (II) عبد الباسيد الماجستير

الكلمات المفتاحية: ورم البلعوم الأنفي ، العلاج الإشعاعي ، الجرعة ، وطريقة رونج-كوتا.

الأورام الخبيثة (الخبيثة) سرطانية. السرطان مرض يسبب الموت في العالم. في عام 2018 ، كان هناك 18.1 مليون حالة سرطان جديدة وتوفي 9.6 مليون منهم بسبب السرطان على مستوى العالم. بناءً على البيانات المؤقتة حول تشخيص السرطان للفترة 2008-2014 بناءً على د. يحتل ساردجيتو أعلى 10 تشخيصات لسرطان البلعوم الأنفي المرتبة الرابعة بـ 745 حالة. إحدى طرق العلاج التي يمكن استخدامها لعلاج السرطان هي العلاج الإشعاعي. ما يقرب من 50٪ مطلوب للعلاج الإشعاعي سنويًا من 10.9 مليون شخص حول العالم. كانت جرعة التجزئة المستخدمة في العلاج الإشعاعي البلعومي Gy 1.6-2.2 Gy. تعقيد عملية التمثيل الغذائي للخلايا السرطانية لم يتمكن من الكشف عن آلية التغيير بالتفصيل. دفع هذا الباحثين إلى استخدام النمذجة الرياضية للطب السريري بما في ذلك علاج السرطان. في هذه الدراسة ، كانت النمذجة المستخدمة هي نمو ورم Gompertz ونموذج العلاج الإشعاعي التربيعي الخطي (LQ). النمذجة باستخدام طريقة Rungge-Kutta Order 4 كطريقة مستخدمة لحل المعادلات التفاضلية. تم تطبيق النموذج على 17 من البيانات السريرية لمرضى سرطان البلعوم الأنفي. تشير نتائج هذه الدراسة إلى التحقق من الصحة بدرجة عالية من الدقة باستخدام تحليل الخطأ التربيعي لمتوسط الجذر (RMSE) ومتوسط النسبة المئوية للخطأ المطلق (MAPE). كان RMSE و MAPE الأفضل في المريض 17 بقيمة RMSE قدرها 0.0348 و MAPE بنسبة 0.129 ٪. دقة جميع المرضى تحتل معايير كافية. بالإضافة إلى ذلك ، فإن الاختلافات في الجرعات من Gy 1.6 و Gy 1.8 و Gy 2 و Gy 2.12 و Gy 2.2 تؤثر بشكل كبير على انكماش حجم الورم أفضل جرعات لجميع المرضى كانت 2 جراي و 2.2 جراي. وفقًا لنتائج اختلاف الجرعة ، حدث أسرع انخفاض في المريض 3 بحجم أولي قدره 20.341 سم<sup>3</sup> كانت المدة التي استغرقها المريض 3 للوصول إلى حجم يقترب من 0.9 cm<sup>3</sup> هي 48 يومًا. يمكن استخدام النموذج من هذه الدراسة كمرجع سريري في تخطيط العلاج الإشعاعي لأورام البلعوم الأنفي.

# BAB I PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Tumor merupakan istilah umum benjolan abnormal pada organ tertentu. Pertumbuhan sel tumor terjadi secara tidak normal di dalam tubuh baik yang memiliki sifat jinak (*benigna*) dan yang bersifat ganas (*maligna*). Kanker merupakan istilah dari sel tumor yang memiliki sifat ganas. Sel kanker tumbuh dengan pesat dan tidak terkendali. Beberapa organ tubuh berkemungkinan terserang kanker. Di antaranya adalah payudara, sistem reproduksi, lambung, paru-paru, kulit, kelenjar getah bening, ovarium pada wanita, prostat pada laki-laki, rongga mulut, hati, darah dan otak (Wijayakusuma, 2008).

Kanker menjadi salah satu penyakit yang menyebabkan kematian di dunia. Pada tahun 2018 terdapat 18,1 juta kasus kanker terbaru dan 9,6 juta yang di antaranya meninggal akibat kanker terjadi secara global (Ferlay dkk., 2019). Berdasarkan data riset kesehatan dasar (Riskesdas) tahun 2013 kanker di Indonesia telah mencapai 1,4% dari jumlah penduduk Indonesia (KEMENKES, 2015). Prevalensi rata-rata yang tercatat adalah 6.2/100.000 dengan 13.000 kasus baru untuk kanker nasofaring (Adham, dkk 2012). Berdasarkan data sementara diagnosis kanker tahun 2008-2014 berbasis rumah sakit Dr. Sardjito dengan 10 diagnosis terbesar kanker nasofaring menempati urutan ke empat dengan kasus sebanyak 745 (*Cancer Registry*, 2018).

Beberapa metode pengobatan yang dapat digunakan untuk terapi kanker, yaitu terapi hormon, pembedahan, imunoterapi, kemoterapi, dan radioterapi. Radioterapi atau terapi radiasi merupakan terapi tanpa bedah untuk pengobatan kuratif atau

penyembuhan kanker. Sekitar 50% yang diperlukan untuk radioterapi setiap tahunnya di seluruh dunia yang didiagnosis menderita kanker (Round.,dkk, 2013).

Prinsip Radioterapi yaitu dengan radiasi ionisasi baik secara internal maupun eksternal sehingga dapat menghancurkan sel kanker. Karena ion (partikel bermuatan listrik) energinya tersimpan dalam sel-sel jaringan yang dilaluinya. Energi tersebut dapat membunuh sel kanker atau menyebabkan kematian sel kanker akibat perubahan genetik. Selain itu, radiasi berenergi tinggi juga dapat merusak materi genetik (DNA) sel, sehingga menghalangi kemampuan sel untuk membelah dan berkembang biak. Tujuan utama terapi adalah memaksimalkan dosis radiasi ke sel kanker yang tidak normal dan meminimalkan paparan terhadap sel normal yang berdekatan dengan sel kanker (Fitriatuzzakiyah dkk, 2017).

Pengobatan radioterapi dengan menggunakan prinsip radiasi dan kemajuan teknologi telah dijelaskan dalam Al-Quran surat An-Nur (24) ayat 35:

﴿اللَّهُ نُورُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ ۗ مَثَلُ نُورِهِ كَمِشْكَاةٍ فِيهَا مِصْبَاحٌ ۗ الْمِصْبَاحُ فِي زُجْجَةٍ ۗ الزُّجْجَةُ كَأَنَّهَا كَوْكَبٌ دُرِّيٌّ يُوقَدُ مِنْ شَجَرَةٍ مُبَارَكَةٍ زَيْتُونَةٍ لَا شَرْقِيَّةٍ وَلَا غَرْبِيَّةٍ يَكَادُ زَيْتُهَا يُضِيءُ وَلَوْ لَمْ تَمْسَسْهُ نَارٌ ۗ نُورٌ عَلَىٰ نُورٍ ۗ يَهْدِي اللَّهُ لِنُورِهِ مَن يَشَاءُ ۗ وَيَضْرِبُ اللَّهُ الْأَمْثَالَ لِلنَّاسِ ۗ وَاللَّهُ بِكُلِّ شَيْءٍ عَلِيمٌ

*“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.”*

Pada ayat tersebut dijelaskan bahwa Allah telah memberikan cahaya di langit dan bumi yaitu cahaya matahari dan bulan. Sinar matahari memiliki spektrum yang terdiri dari sinar tampak dan tidak tampak. Sinar tampak meliputi: merah, oranye,

kuning, hijau dan ungu (diketahui sebagai warna pelangi). Sinar-sinar tidak tampak antara lain, sinar ultraviolet, sinar-X, sinar gamma, sinar kosmik, dan sinar inframerah.

Kemajuan teknologi merupakan telaah dari tanda-tanda kebesarannya. Khususnya dalam bidang radiasi, spektrum tidak tampak menjadi salah satu sumber pengobatan. Spektrum yang dimanfaatkan adalah radiasi spektrum sinar-X dan sinar gamma. Radioterapi yang paling umum adalah radiasi sinar-X dan sinar gamma. Sinar-X diproduksi saat elektron berkecepatan tinggi bertabrakan dengan material yang memiliki nomor atom tinggi, sedangkan sinar gamma secara fisik identik dengan sinar-X, namun dipancarkan dari inti atom (*intranuclearly*) atau berasal dari *radioactive decay* seperti *Cobalt-60*, Radium dan Cesium.

Terapi radiasi yang diberikan sesuai dengan aturan dosis yang difraksinasi berdasarkan aturan radiobiologis. Studi fraksinasi pada radioterapi mulai dikembangkan setelah disadari bahwa dosis tunggal radioterapi tidak efektif untuk pengendalian tumor dan memiliki efek samping yang serius. Radioterapi fraksional diberikan berdasarkan pada lima fitur utama yaitu, repopulasi, perbaikan, redistribusi, reoksigenasi dan radiosensitivitas (radiosensitivitas intrinsik). Dosis total tidak bisa diberikan hanya dalam satu fraksi, karena ini akan menghasilkan reaksi merugikan yang serius pada jaringan normal. Karena itu, perlu membagi dosis total menjadi fraksi (Beyzadeoglu dkk., 2010).

Dosis yang sering digunakan pada pengobatan berkisar antara 1.8-3 Gy setiap hari untuk 5 hari/minggu. Selain itu terdapat fraksinasi lain, yaitu hiperfraksinasi, fraksinasi dengan pemberian dosis kurang dari 1.8 Gy per fraksi dan hipofraksinasi yaitu fraksinasi dengan pemberian dosis lebih dari 3 Gy per fraksi. Namun, tidak

semua dosis fraksinasi memberikan hasil maksimal. Selain mengobati, jaringan yang terkena radiasi memiliki efek samping yaitu kerusakan letal (kematian sel), kerusakan subletal, dan kerusakan berpotensi letal. Hal ini juga dipengaruhi oleh waktu keseluruhan *treatment* dan keterlambatan proliferasi sel setelah penyinaran (Arief, H., dan Widita., R.2016).

Kerumitan proses metabolisme sel tumor hingga saat ini belum mampu mengungkapkan mekanisme perubahannya secara rinci. Oleh karena itu, peneliti menggambarkan dalam pemodelan matematika untuk pengobatan klinis termasuk pengobatan kanker. Beberapa peneliti menggunakan model matematika untuk menggambarkan perkembangan sel tumor. Pada penelitian terdahulu (Domingues, 2012) melalui persamaan Gompertz dengan pengantar persamaan diferensial sederhana untuk menggambarkan evolusi sel-sel tumor dari sel tumor padat. Model yang diusulkan adalah populasi sel tumor,  $N(t)$ , ketika  $t$  sama dengan kapasitas tumor  $K$ . Namun, pemodelan pada penelitian tersebut terbatas pada simulasi perkembangan volume tumor. Setiap sel tumor memiliki karakteristik dan pertumbuhan yang beragam mulai dari inti hingga permukaan. Sel tumor dapat mengecil dan membesar ketika diberikan pengobatan tertentu. Selain itu, penelitian tersebut tidak dapat menggambarkan pengaruh radioterapi terhadap sel tumor.

Baru-baru ini banyak peneliti mulai mempelajari model matematika dari respon tumor terhadap radiasi terapi (Watanabe dkk., 2016) dengan model matematika sederhana untuk mensimulasikan pertumbuhan volume tumor dan responnya terhadap fraksi iradiasi tunggal dosis tinggi. Model tersebut diterapkan untuk mensimulasikan pra-perawatan pertumbuhan dan respon radiasi pasca perawatan tumor pada tikus. Model dapat digunakan untuk menemukan parameter biologis,

yang mungkin dapat untuk memprediksi hasil perawatan. Namun, terdapat ketidakpastian statistik yang terlalu besar karena sampel yang digunakan terlalu kecil.

Penelitian dilanjutkan (Hong dan Zhang, 2018) untuk menyiapkan model matematika sederhana mengenai persebaran sel tumor pada radioterapi fraksional tumor dengan simulasi komputer. Model pertumbuhan tumor tiga komponen sel dalam tumor yakni, *dividing cell*, *non-dividing cell* dan *quiescent cell*. Model tumor Gompertz diformulasikan dan diaplikasikan pada radioterapi fraksional dengan serangkaian parameter yang tepat. Namun, parameter yang digunakan hanya terbatas pada asumsi kasus radioterapi tumor secara umum. Sehingga, ketika dihadapkan pada kasus organ tertentu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

Kompleksitas kegiatan biomedis dan keterbatasan kondisi penelitian mengakibatkan beberapa model penelitian di atas hanya dapat digunakan untuk analisis pertumbuhan tumor secara umum. Selain itu, sel tumor juga mengalami interaksi dengan partikel radiasi dalam radioterapi. Dosis radiasi dapat mempengaruhi volume sel tumor. Pemodelan dan simulasi diharapkan mampu menyajikan gambaran pengaruh radiasi terhadap volume sel tumor. Sehingga dapat diketahui lama terapi dan besaran dosis yang dibutuhkan dalam radioterapi untuk didapatkan volume sel tumor mengecil hingga sel tersebut mati. Berdasarkan penjelasan di atas, perlu dilakukan penelitian “Pemodelan dan Simulasi Pengaruh Radioterapi pada Volume Tumor Nasofaring dengan Metode Runge-Kutta Orde 4”.

Metode Runge-Kutta merupakan salah satu metode penyelesaian persamaan diferensial yang paling populer. Khususnya Metode Runge-Kutta Orde 4 yang

sering digunakan dalam perhitungan numerik. Ketelitian yang lebih tinggi menjadi kelebihan metode ini dibandingkan dengan metode Euler dan metode Heun (Munir, 2003). Pemodelan dan simulasi dalam penelitian ini diharapkan dapat menentukan dan menggambarkan pengaruh dosis radiasi pada radioterapi volume sel tumor nasofaring.

### **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana akurasi model matematika pengaruh radioterapi pada data perubahan volume tumor nasofaring pasien?
2. Bagaimana perubahan volume tumor nasofaring akibat penambahan dosis pada radioterapi?
3. Bagaimana durasi kematian sel yang diperlukan pada radioterapi sel tumor nasofaring?

### **1.3 Tujuan**

1. Untuk menentukan akurasi model matematika pengaruh radioterapi pada data perubahan volume tumor nasofaring pasien.
2. Untuk menghitung perubahan volume tumor nasofaring akibat penambahan dosis pada radioterapi.
3. Untuk mengetahui durasi kematian sel yang diperlukan pada radioterapi sel tumor nasofaring.

#### 1.4 Manfaat

Adapun manfaat dari penelitian ini adalah:

1. Merupakan pustaka tambahan untuk menunjang proses perkuliahan maupun pengembangan ilmu dan teknologi terutama dalam bidang Fisika Medis dan Biofisika.
2. Sebagai referensi dasar untuk dilakukannya penelitian lebih mendalam pada jenjang lebih tinggi.
3. Dapat meningkatkan optimasi penambahan dosis radioterapi sel tumor.
4. Sebagai referensi rencana pengobatan radioterapi sel tumor.

#### 1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini dibatasi hanya:

1. Sel tumor yang digunakan dalam penelitian adalah tumor nasofaring.
2. Metode pemodelan menggunakan Rungge-Kutta Orde 4.
3. Pemodelan menggunakan aplikasi Matlab 2008b.
4. Simulasi menggunakan data 17 pasien yang terdiri dari 13 pasien radioterapi tumor nasofaring rumah sakit Kanker Shandong dari Januari 2014-April 2015 dan 4 pasien radioterapi di daerah Malang.
5. Usia pasien dalam rentang 18-60 tahun.
6. Jenis kelamin pasien terdiri dari 9 laki-laki dan 4 perempuan, sedangkan jenis kelamin pasien dari radioterapi daerah Malang tidak ditentukan.
7. Kondisi seluruh pasien dianggap sama (nutrisi dan diet).
8. Dosis fraksi pasien 1 sampai 13 sebesar 2,2 Gy dan untuk pasien 15 sebesar 2 Gy dan pasien 14,16,17 sebesar 2,12 Gy.

## **BAB II KAJIAN PUSTAKA**

### **2.1 Kanker**

Tumor merupakan istilah umum benjolan abnormal pada organ tertentu. Pertumbuhan sel tumor secara tidak normal di dalam tubuh baik yang memiliki sifat jinak (*benigna*) maupun yang bersifat ganas (*maligna*) (Wijayakusuma, 2008). Sel kanker akan terus membelah diri dan tidak mempertahankan hukum pertumbuhan secara normal. Kanker dapat menyerang berbagai jaringan pada organ, seperti sel kulit, sel hati, sel darah, sel otak, sel payudara, sel paru, sel saluran kencing, dan berbagai macam sel tubuh lainnya. Kanker timbul apabila sel pada bagian tubuh mulai tumbuh dan tidak terkendali. Hal ini terjadi jika DNA rusak dan tidak dapat diperbaiki (Diananda, 2009).

Sampai saat ini, penyebab kanker belum diketahui secara pasti. Namun, ada beberapa faktor risiko pemicu pada beberapa jenis kanker seperti faktor genetik (keturunan) dan faktor lingkungan. Sebagian besar pemicu kanker pada manusia merupakan hasil interaksi antara faktor lingkungan hidup dan lingkungan kerja (*occupational*) yang disebut dengan zat karsinogenik. Beberapa faktor lingkungan yang merupakan risiko pemicu kanker (karsinogen). Di antaranya adalah karsinogen kimia, seperti nikotin dan tar dari rokok, zat aditif (pengawet, pewarna) makanan, nitrosamin, asbestos, arsen, batu-bara, merkuri, dan alkohol. Karsinogen fisika, seperti sinar-X, sinar UV, dan radiasi bom atom. Karsinogen biologi, seperti infeksi virus (papilloma dan herpes yang merupakan salah satu faktor risiko kanker serviks) dan jamur (misalnya jamur *Aspergillus flavus* yang merupakan salah satu penyebab kanker hati) (Wijayakusuma, 2008).

## 2.2 Kanker Nasofaring

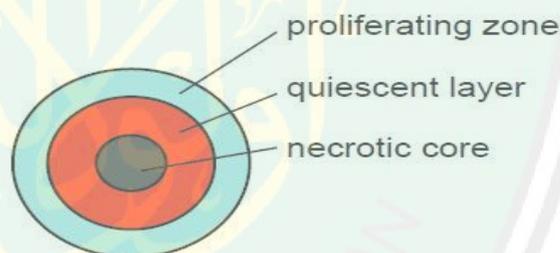
Kanker nasofaring tumbuh di rongga belakang hidung dan belakang langit-langit rongga mulut. Seperti kanker lainnya, penyebab kanker nasofaring belum diketahui secara pasti. Namun, timbulnya kanker nasofaring berhubungan erat dengan virus *epstein bar* (virus herpes) (Mangan, 2009). Kanker nasofaring merupakan tumor ganas dari epitel nasofaring. Penyakit ini awalnya dilaporkan pada tahun 1901 dan ditandai secara klinis pada tahun 1922. Kanker nasofaring adalah penyakit dengan distribusi geografis dan ras dunia. Ini adalah keganasan yang jarang terjadi dengan suatu insiden di bawah 1/100.000 populasi per tahun di Kaukasia dari Amerika Utara dan negara-negara Barat lainnya. Insiden tertinggi dicatat dalam Penduduk Tiongkok Selatan dari Guangdong, insidennya adalah 15-25 kasus per 100.000. NPC juga disebut "tumor Canton" di Provinsi Guangdong (Lu.dkk, 2010).

## 2.3 Tumor

Benjolan yang berada di luar dan di dalam tubuh adalah tumor. Terdapat tumor jinak yang tidak membahayakan karena tidak membesar dan menyebar ke luar jaringan. Tumor ganas sebagai kanker yang tumbuh dengan cepat dan tidak terkendali sehingga merusak jaringan lain. Terdapat tiga tahap perubahan sel normal menjadi sel ganas. Tahap prakarsa (*initiation phase*), terjadi perubahan gen dari sel normal menjadi sel kanker. Tahap promosi (*promotion phase*), sel-sel abnormal yang berhasil hidup dan membelah diri memicu perkembangan tumor. Tahap progresi (*progression phase*), tumor membesar (Tim CancerHelp, 2010).

Pertumbuhan tumor pada tahap awal pertumbuhan sangat sulit dipelajari secara klinis karena ukurannya terlalu kecil. Pertumbuhan awal tumor dapat dipelajari dengan pendekatan bentuk bola (*spheroid*). Ketika tumor berada pada fase tumbuh, sel luar cenderung mengkonsumsi nutrisi lebih awal bola. Akibatnya, sel-sel inti terdekat menjadi sangat kurang sehingga mereka kehilangan untuk proliferasi dan masuk pada wilayah sel diam. Sel diam masih hidup, dan dapat pulih dengan nutrisi yang cukup (Sutherland, 1988).

Tumor mengalami pertumbuhan dengan kekurangan nutrisi yang berkepanjangan sehingga menyebabkan sel-sel di dekat inti mati. Pembentukan sekelompok sel mati dikenal sebagai inti nekrotik. Dengan demikian, pertumbuhan tumor pada tahap ini, tiga lapisan sel tumor diamati: sel nekrotik, sel diam dan sel yang berkembang biak (Ang, 2009).

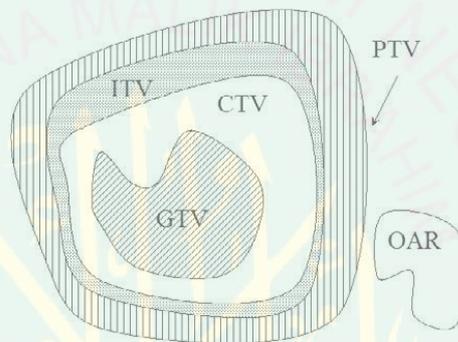


Gambar 2.1 Tiga Lapis Struktur Tumor *Spheroid* (Ang, 2009)

Eksperimen dan pendekatan studi seperti gambar di atas berguna untuk menjelaskan pertumbuhan dinamika sel tumor. Salah satu pengamatan eksperimental utama adalah bahwa sel kanker perlu lingkungan tinggi nutrisi untuk tumbuh, sementara tingkat nutrisi yang rendah menyebabkan kematian sel. Pertumbuhan tumor dipengaruhi oleh pergerakan sel serta faktor pertumbuhan sel lainnya. Pertumbuhan tumor yang dijelaskan sejauh ini terbatas pada tahap awal atau sering disebut avascular (Ang, 2009).

## 2.4 Devinisi Volume Target

Definisi Volume Target merupakan prasyarat perawatan 3-D sebagai perencanaan dan pelaporan dosis yang akurat. Laporan *International Commission of Radiation Units and Measurement* (ICRU) No. 50 dan 62 mendefinisikan dan menggambarkan beberapa target dan volume struktur kritis yang membantu dalam proses perencanaan perawatan dan yang memberikan dasar untuk perbandingan hasil perawatan. Volume berikut telah didefinisikan sebagai volume utama yang terkait dengan perencanaan perawatan 3-D (Podgorsak, 2005):



Gambar 2.2 Bagian-Bagian Volume Target (Podgorsak, 2005)

### a. *Gross Tumor Volume* (GTV)

GTV merupakan volume tumor yang dapat diraba atau terlihat tingkat dan lokasi pertumbuhan ganas yang terbukti. GTV biasanya berdasarkan informasi yang diperoleh dari kombinasi modalitas pencitraan (*computed tomography* (CT), pencitraan *magnetic resonance imaging* (MRI), *ultrasound*, dll), Modalitas diagnostik (patologi dan histologis, laporan, dll) dan pemeriksaan klinis.

### b. *Clinical Target Volume* (CTV)

CTV adalah volume jaringan yang mengandung GTV dan atau penyakit ganas mikroskopis subklinis, yang harus dihilangkan. Volume ini harus

diperlakukan secara memadai untuk mencapai tujuan terapi, penyembuhan atau paliasi. CTV sering kali mencakup area di sekitar GTV, yang mungkin mengandung penyakit mikroskopis dan area lain yang dianggap berisiko dan membutuhkan perawatan (misalnya, kelenjar getah bening positif).

c. *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 pernapasan dan kandung kemih atau isi dubur.

d. *Planning Target Volume (PTV)*

PTV merupakan konsep geometris, untuk memilih pengaturan yang tepat dan 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 di luar terapi. PTV dihubungkan ke kerangka acuan mesin pengolahan dan sering digambarkan sebagai CTV ditambah margin tetap atau variabel (contohnya,  $PTV = CTV + 1 \text{ cm}$ ).

e. *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. Perhatian khusus harus diberikan pada organ-organ yang meskipun tidak berbatasan langsung

dengan CTV, tetapi memiliki dosis toleransi yang sangat rendah (misalnya. Lensa mata selama perawatan nasofaring atau tumor otak).

## 2.5 Metode Pengobatan

Jenis pengobatan kanker sangatlah beragam dan tidak semua pengobatan yang berhasil dilakukan seseorang dapat diterapkan pada orang lain. Pengobatan kanker disesuaikan dengan jenis, lokasi, kondisi pasien, pilihan pasien, stadium kanker dan ketersediaan sarana. Umumnya, pengobatan kanker pada stadium lanjut sangat sukar dan sebaliknya untuk stadium dini kanker dapat disembuhkan (Diananda, 2009). Terdapat dua metode pengobatan kanker secara umum, yakni metode pengobatan holistik dan konvensional. Metode pengobatan holistik dengan menitikberatkan pada keseimbangan tubuh, pikiran dan jiwa. Metode pengobatan konvensional yakni metode kedokteran umum. Berikut berbagai pilihan pengobatan dengan metode pengobatan konvensional (Tim CancerHelp, 2010):

a. Pembedahan (*Surgery*)

Pembedahan merupakan prosedur pengobatan yang sudah ada sedari dulu dengan kemungkinan sembuh paling besar. Khususnya, untuk jenis kanker yang masih dini. Tindakan operasi dengan kemajuan bidang pembedahan dapat meminimalisir luka.

b. Radioterapi (Penyinaran)

Radioterapi merupakan pengobatan dengan radisi yang sangat besar. Radioterapi hanya mematikan sel-sel kanker di daerah yang ditargetkan. Terapi ini dapat dilakukan secara tunggal maupun dikombinasikan dengan yang lainnya.

c. **Kemoterapi**

Terapi yang menggunakan zat-zat kimia atau obat-obatan. Kemoterapi bekerja dengan menghancurkan struktur atau metabolisme sel kanker.

d. **Immunoterapi**

Terapi biologis yang tergolong baru di dunia pengobatan kanker ini dengan tujuan untuk meningkatkan kekebalan tubuh melawan sel-sel kanker.

Immunoterapi tidak jauh beda dengan immunisasi. Terkadang immunoterapi diberikan dengan kombinasi terapi lainnya.

e. **Terapi Gen**

Terapi gen dilakukan dengan cara mengganti gen yang rusak, menghentikan kerja gen yang membentuk sel kanker, menambahkan gen yang dapat menghancurkan sel kanker, dan menghentikan kerja gen yang memicu kerja pembuluh darah sehingga sel-sel kanker mati.

### **2.5.1 Radioterapi**

Radiasi merupakan salah satu pilihan pengobatan kanker yang utama di daerah leher dan kepala, kelenjar, paru-paru dan penyakit Hodgkin. Tetapi, radiasi juga dapat diberikan pada jenis kanker yang lain. Terapi radiasi dapat dilakukan baik secara tunggal maupun kombinasi dengan pembedahan ataupun kemoterapi. Terapi yang memiliki efek lokal ini dapat diberikan secara internal maupun eksternal. Secara internal yakni dalam bentuk implan radioaktif yang disisipkan di area kanker. Sedangkan, terapi secara eksternal yaitu dengan menembakkan gelombang radioaktif ke arah sel-sel kanker (Diananda, 2009).

Tujuan radioterapi secara umum adalah pengobatan paliatif dan radikal. Pengobatan paliatif diterapkan pada kasus kanker stadium lanjut untuk meringankan gejala, karena sudah tidak dapat dioperasi dan diberikan dalam jangka pendek 1-2 minggu. Sementara itu, pengobatan radikal atau terapi primer untuk memperkecil tumor dan dilanjutkan dengan pembedahan dalam interval yang lebih panjang 4-6 minggu (Tim CancerHelp, 2010).

## 2.5.2 Metoda Radioterapi

### 2.5.2.1 Radioterapi Jarak Jauh (*Megavoltage Therapy*)

Terapi jarak jauh merupakan terapi dengan sumber radiasi berada di luar tubuh dan diberikan pada waktu-waktu tertentu. Harold Johns pertama kali membuat unit terapi  $^{60}\text{Co}$  pada tahun 1951 yang disebut Cobalt teleterapi dan Cobalt bomb unit. Tujuan dari alat penyerap radiasi ini agar radiasi yang melewati penderita dapat diserap dan mengurangi ketebalan lapisan pelindung. Pesawat linacs (*linier accelerators*) dikembangkan pada tahun 1970 dengan pancaran intensitas radiasi setiap saat 4 juta Volt. Manfaat terapi megavoltage diantaranya, dosis maksimum terjadi di bawah kulit dan *Skin sparing effect* rendah (hubungan dosis rendah pada kulit dari energi tinggi sinar-X atau sinar gamma) yaitu rasa nyeri terjadi selama pengobatan. Energi tinggi terjadi di daerah efek Compton dan tidak memberikan dosis tinggi pada tulang. Penetrasi yang sangat dalam sehingga mampu mengobati tumor-tumor yang letaknya jauh di dalam tubuh (Gabriel, 1996).

### 2.5.2.2 Radioterapi Jarak Dekat (*Brachy Therapy*)

Radio terapi dengan jarak dekat diartikan bahwa sumber radiasi berada di permukaan atau di dalam tumor. Terapi ini dimulai oleh Madame Curie pada tahun 1904 dalam thesis dokternya bahwa penempatan kapsul radium di dalam lengan suaminya selama beberapa jam dan mengalami luka berbulan-bulan baru sembuh. Pemakaian radium memberikan keuntungan dengan pemberian dosis besar pada tumor, radiasi yang timbul di jaringan sekitarnya sangat kecil. Sedangkan kerugiannya, dosis yang paling kuat hanya berada di sekitar sumber (Gabriel, 1996).

### 2.5.2.3 Penggunaan Radioisotop

Radioisotop digunakan untuk terapi sistemik di dalam tubuh. Terapi yang menggunakan zat radioaktif dan mengikuti dalam peredaran darah sehingga mencapai sasaran yang dituju. Penggunaan isotop  $^{131}\text{I}$  dosis 150-400 MBq (setara dengan 4-10 m Ci) untuk terapi hiperthiroid. Dosis 1-3 GBq (setara dengan 30-100 m Ci) digunakan untuk kanker thyroid (Gabriel, 1996).

### 2.5.3 Radiasi

Radiasi merupakan pancaran dan perambatan energi menembus ruang atau sebuah substansi dalam bentuk partikel atau gelombang. Partikel radiasi terdiri dari atom atau subatom yang memiliki massa dan bergerak, menyebar dengan menggunakan energi kinetik dengan kecepatan yang tinggi. Sumber radiasi dapat terjadi secara alamiah maupun buatan. Beberapa contoh sumber radiasi alami yaitu, radiasi dari unsur-unsur kimia yang berada pada lapisan kerak bumi, radiasi sinar kosmis, radiasi yang terjadi pada atmosfer. Sedangkan untuk sumber radiasi

buatan seperti, radiasi sinar-X, sinar alpha, sinar beta dan sinar gamma (Boel T., 2009).

#### **2.5.4 Radiasi Sinar-X**

Sinar-X merupakan radiasi elektromagnetik transversal, seperti cahaya tampak namun memiliki panjang gelombang yang lebih pendek. Jangkauan panjang gelombang sinar-X diperkirakan mulai dari panjang gelombang cahaya UV hingga sinar gamma, yaitu 0,01-10 nm, frekuensi  $3 \times 10^{16}$  Hz sampai  $3 \times 10^{19}$  Hz dan energi 120 eV sampai 120 keV (Setianingsih.T.dkk., 2018.). Timbulnya sinar-X dikarenakan adanya perbedaan potensial arus searah yang besar di antara kedua elektroda (katoda dan anoda) dalam sebuah tabung hampa. Berkas elektron akan dipancarkan dari anoda menuju katoda. Arus listrik yang dipakai untuk memanaskan filamen dan filamen dapat memberi elektron yang akan dipercepat dari katoda ke anoda (Gabriel, 1996).

Sinar-X klinis biasanya memiliki kisaran energi antara 10 kVp dan 50 MV dan diproduksi ketika elektron dengan energi kinetik antara 10 keV dan 50 MeV melambat dalam target logam khusus. Sebagian besar energi kinetik elektron ditransformasikan dalam target menjadi panas, dan sebagian kecil energi dipancarkan dalam bentuk foton sinar-X, yang dibagi menjadi dua kelompok (Podgorsak, 2005):

##### **a. Sinar-X Karakteristik**

Sinar-X karakteristik merupakan hasil dari interaksi Coulomb antara elektron yang terjadi dan elektron orbital atom dari bahan target. Dalam interaksi Coulomb yang diberikan antara electron proyektil dan elektron

orbital, elektron orbital dikeluarkan dari kulitnya dan elektron dari kulit tingkat yang lebih tinggi mengisi kekosongan orbital yang dihasilkan. Perbedaan energi antara kedua kulit dapat dipancarkan dari atom dalam bentuk foton karakteristik (karakteristik sinar-X) atau ditransfer ke elektron orbital yang dikeluarkan dari atom sebagai elektron Auger.

b. Sinar-X Bremsstrahlung

Sinar-X Bremsstrahlung hasil dari interaksi Coulomb antara elektron proyektil dan inti dari bahan target. Selama interaksi Coulomb antara peristiwa elektron dan nukleus, elektron proyektil melambat dan kehilangan sebagian energi kinetiknya dalam bentuk bremsstrahlung foton (kehilangan radiasi).

### 2.5.5 Efek Radiasi terhadap Sel

Radiasi pengion terdiri dari elektromagnetik radiasi, atau foton, adalah jenis radiasi paling umum digunakan untuk perawatan pasien dengan radioterapi. Energi khas foton diproduksi oleh akselerator linear 4-25 MV yang ditemukan di departemen radioterapi berkisar dari kurang dari 100 keV ke beberapa MeV (energi maksimum dari mesin sedang digunakan). Efek merusak dari jenis radiasi ini muncul dari kemampuannya untuk mengionisasi, atau mengeluarkan elektron, dari molekul dalam sel. Hampir semua foton diproduksi akselerator linier yang memiliki cukup energi ionisasi. Kebanyakan kerusakan biologis dilakukan oleh elektron yang dikeluarkan dan selanjutnya menyebabkan ionisasi lebih lanjut di molekul sehingga bertabrakan serta semakin melambat. Di akhir lintasan elektron,

interaksi dengan molekul lain menjadi lebih sering, menimbulkan gugus ionisasi. Ionisasi dapat terjadi dalam beberapa pasangan basa DNA (Joiner, 2009).

Molekul yang terionisasi sangat reaktif dan mengalami perubahan kimia yang cepat, yang dapat menyebabkan putusnya ikatan kimia. Ini dapat mengganggu struktur makromolekul seperti DNA, yang menyebabkan konsekuensi parah jika tidak diperbaiki secara memadai atau tepat waktu. Radiasi pengion menyimpan energi secara acak, sehingga menyebabkan kerusakan pada semua molekul di dalam sel. Namun, ada banyak salinan dari sebagian besar molekul (misalnya, air, mRNA, protein, dan lainnya) dan sebagian besar mengalami pergantian cepat secara terus-menerus, membatasi konsekuensi dari kerusakan hanya beberapa molekul dari satu jenis. Untuk memberikan gambaran tentang skala kerusakan, 1Gy iradiasi akan menyebabkan di setiap sel kira-kira 105 ionisasi, 1000 kerusakan pada basis DNA, sekitar 1000 istirahat DNA untai tunggal dan sekitar 20-40 kerusakan DNA untai ganda. Untuk menempatkan ini dalam perspektif lebih lanjut, 1Gy akan membunuh hanya sekitar 30 persen sel untuk tipikal garis sel mamalia, termasuk manusia (Joiner, 2009).

#### 2.5.6 Peluruhan Radioaktif

Bahan radioaktif memiliki laju peluruhan inti yang disebut aktivitas. Semakin besar aktivitasnya, maka semakin banyak inti atom yang meluruh. Aktivitas hanya ditentukan oleh jumlah peluruhan per detik. Probabilitas peluruhan per detik, disebut tetapan luruh (*decay constant*) dan dinyatakan dengan  $\lambda$ . Tetapan probabilitas peluruhan inti yang tidak bergantung pada usia cuplikan bahan radioaktifnya yakni  $\lambda$  dan dianggap bilangan kecil. Aktifitas  $\alpha$  hanya

bergantung pada jumlah inti radioaktif  $N$  dalam cuplikan dan probabilitas peluruhan  $\lambda$  (Krane, 1992):

$$\alpha = \lambda N \quad (2.1)$$

Di mana  $\alpha$  maupun  $N$  adalah fungsi dari waktu  $t$ . Ketika cuplikan meluruh jumlah intinya berkurang sebanyak  $N$  buah lebih sedikit jumlah inti atom yang tertinggal. Jika  $N$  berkurang dan  $\lambda$  tetap, maka  $\alpha$  harus menurun terhadap waktu. Perubahan jumlah inti radioaktif tiap satuan waktu semakin besar  $\alpha$ , semakin banyak inti atom yang meluruh tiap detik (Krane, 1992).

$$\alpha = -\frac{dN}{dt} \quad (2.2)$$

Nilai negatif menunjukkan nilai  $N$  menurun terhadap bertambahnya waktu, sedangkan nilai  $\alpha$  yang diinginkan bernilai positif.

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda N \text{ atau } \frac{dN}{N} = -\lambda dt \quad (2.3)$$

Persamaan ini dapat langsung diintegrasikan dengan hasil

$$\ln N = -\lambda t + c \quad (2.4)$$

$c$  merupakan tetapan integrasi. Hasil ini dapat dituliskan kembali sebagai

$$N = e^{-\lambda t + c} \quad (2.5)$$

atau

$$N = N_0 e^{-\lambda t} \quad (2.6)$$

$e^c$  telah digantikan dengan  $N_0$ . Pada saat  $t = 0$ ,  $N = N_0$ , jadi  $N_0$  adalah jumlah inti radioaktif semula. Persamaan tersebut adalah *hukum peluruhan radioaktif eksponensial*, hal ini menunjukkan bagaimana jumlah inti radioaktif dalam satu cuplikan meluruh terhadap waktu (Krane, 1992).

## 2.6 Fraksinasi

Pengiriman radiasi dalam fraksi harian kecil dikenal sebagai radioterapi fraksinasi. Studi radioterapi yang difraksinasi dimulai setelah disadari bahwa radioterapi dosis tunggal tidak efektif untuk pengendalian tumor dan memiliki efek samping yang serius. Kelima R (*Repopulation, Repair, Redistribution, Reoxygenation and Radiosensitivity*) radioterapi membentuk dasar untuk fraksinasi. Beberapa jenis fraksinasi yang dibutuhkan dalam terapi (Beyzadeoglu dkk., 2010):

- a. Fraksinasi konvensional diberikan dengan dosis fraksi 1,8-2 Gy. Jumlah fraksi per 1 hari, jumlah pecahan per minggu 5, jumlah fraksi per perawatan 25-35 dan total dosis sebesar 45-70 Gy.
- b. *Hyperfractionation*, 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  $> 10\%$ . Tujuan dari hiperfraksi yaitu, untuk mengurangi dosis fraksi dan meningkatkan dosis total, meningkatkan kontrol lokal dan mengurangi efek terlambat pada jaringan normal. Selain itu *hyperfractional* memberikan efek samping akut serupa atau sedikit meningkat dibandingkan dengan yang konvensional fraksinasi.
- c. Fraksinasi yang dipercepat, dosis fraksi sebesar 1,1-2 Gy dengan jumlah pecahan / hari  $> 1$ , jumlah pecahan / minggu  $> 5$ , jumlah fraksi / pengobatan 25-35 serta dosis total 45-70 Gy atau kurang. Tujuan fraksinasi dipercepat adalah untuk mengurangi waktu perawatan secara keseluruhan, untuk

mengurangi percepatan populasi. Efek samping fraksionasi dipercepat lebih awal dari fraksinasi konvensional.

- d. Hipofraksi, merupakan dosis fraksi  $> 2$  Gy dengan jumlah pecahan per hari  $\leq 1$ , jumlah pecahan per minggu  $\leq 5$ , jumlah fraksi per perawatan  $\leq 25-35$ , dan total dosis  $< 45-70$  Gy. Tujuan dari hipofraksi umumnya digunakan untuk tujuan paliatif dalam pengelolaan tumor metastasis. Efek samping yang terlambat dinilai terlalu rendah dan paliasi diberikan lebih dari periode waktu yang sangat singkat. Efek samping awal mirip dengan yang terkait dengan fraksinasi konvensional.

## 2.7 Pemodelan

Pemodelan telah membantu manusia dalam memahami sistem alam yang kompleks, mulai dari yang mikroskopik sampai makroskopik. Model merupakan jembatan antara dunia nyata dengan dunia berfikir untuk memecahkan suatu masalah, membangun asumsi, membuat konstruksi model, menganalisis, menginterpretasikan, memvalidasi dan mengimplementasikan (Pagalay, 2009).

### 2.7.1 Model Gompertz

Metabolisme pertumbuhan tumor yang sangat sulit dipelajari secara klinis, membuat peneliti melakukan pendekatan dengan model matematika. Penyebaran sel yang tidak terkendali sebagai dasar formasi dari massa sel tumor, yang sesuai dengan karakteristik. Pada kanker, proliferasi yang tidak terkendali dan tidak diinginkan akan menyerang fungsi jaringan aslinya. Penggunaan persamaan Gompertz, yang merupakan Persamaan Diferensial Biasa (ODE)

yang secara matematis membentuk pertumbuhan populasi, untuk mempelajari perkembangan tumor padatan seiring dengan waktu pertumbuhannya (Domingues, 2012). Resolusi model Gompertz dapat direpresentasikan dalam persamaan (Hong dan Zhang, 2018):

$$\frac{dT}{dt} = aT - bT \ln T \quad (2.7)$$

di mana,  $T$  adalah volume tumor ( $\text{cm}^3$ ) dalam  $t$  adalah satuan waktu,  $\ln$  logaritma natural, dan  $a$  dan  $b$  merupakan konstanta.

Secara umum, untuk menyederhanakan analisis sel-sel tumor dibagi menjadi dua kelompok 2-C: sel yang membelah dan sel yang tidak membelah. Pertumbuhan tumor bergantung pada pembelahan sel, dan sel-sel yang tidak membelah akan mati secara alami dan dibersihkan oleh tubuh. Model tersebut dikenal model dua komponen. Sel diam dapat memainkan peran penting dalam beberapa kondisi. Sel diam dapat berubah ke sel pembagi dan berdampak pada pertumbuhan tumor. Untuk analisis lebih aktual, model 3-C yang terdiri dari tiga jenis sel tumor: sel yang dapat membelah, sel tidak membelah, dan sel diam. Diberikan model persamaan diferensial (Hong dan Zhang, 2018):

$$\begin{aligned} \frac{dT_A}{dt} &= aT_A - bT_A \ln(T_A) - (P_{12} + P_{13})T_A + P_{12}T_Q \\ \frac{dT_Q}{dt} &= P_{12}T_A - (P_{21} + P_{23})T_Q \\ \frac{dT_D}{dt} &= P_{13}T_A + P_{23}T_Q - \eta T_D \end{aligned} \quad (2.8)$$

di mana,  $P_{ij}$  adalah probabilitas perubahan dari keadaan  $i$  ke keadaan  $j$ ,  $\eta$  adalah konstanta pembelahan sel, dan  $T_A$ ,  $T_Q$ ,  $T_D$  adalah sel yang membelah, sel diam, dan masing-masing sel tidak dapat membelah.

### 2.7.2 Model Radioterapi

Radioterapi dengan beragam karakteristik, di antara interaksi pesawat radiasi dan sel tumor sangatlah berbeda. Untuk sinar-X dan sinar gamma dapat menggunakan pendekatan persamaan linier kuadrat. Persamaan linier kuadrat merupakan salah satu yang diterapkan pada model memeriksa dosis efektif biologis, kontrol tumor, dan efek lanjut untuk jaringan normal dalam berbagai jadwal perawatan. Model ini digunakan untuk efek radiasi tumor dan jaringan normal, terutama organ yang berisiko (OAR)(Mizuta dkk., 2012). Model LQ menggambarkan bahwa jumlah sel yang hidup setelah diiradiasi oleh dosis radiasi tertentu mengambil bentuk fungsi eksponensial dengan istilah linear dan kuadratik. Model LQ menunjukkan kinerja yang baik dalam hal menggambarkan efek radiasi sebagai fungsi dosis resep. Rumusnya dapat dinyatakan dalam persamaan diferensial sebagai (Geng., dkk, 2017):

$$\frac{dN(t)}{dt} = -(\alpha d(t) + \beta d(t)^2 N(t)) \quad (2.9)$$

Pembunuhan sel dari radiasi ditentukan oleh spesifik pasien parameter radiosensitivitas  $\alpha$  dan  $\beta$  dengan  $N$  adalah volume tumor. Radiosensitivitas mengacu pada kerentanan relatif sel terhadap efek berbahaya dari radiasi pengion. Mempertimbangkan sel-sel yang tingkat pertumbuhan lebih cepat maka lebih sensitif terhadap radiasi.

### 2.8 Metode Runge-Kutta Orde 4

Metode Runge-Kutta merupakan sebuah metode untuk menyelesaikan persamaan diferensial secara numerik. Metode ini sebagai alternatif lain dari

metode deret Taylor yang tidak membutuhkan penghitungan turunan. Metode ini berusaha mendapatkan derajat ketelitian yang lebih tinggi (Munir, 2003). Metode Runge-Kutta sebagai metode penyelesaian persamaan diferensial yang paling populer karena banyak dipakai dalam praktik. Kelebihan metode ini yaitu memiliki ketelitian yang lebih tinggi dibandingkan metode Euler dan metode Heun (Munir, 2003). Bentuk umum dari metode Runge-Kutta adalah (Triatmojo, 2002):

$$x_{i+1} = x_i + \phi(t_i, x_i, h)h \quad (2.10)$$

dengan  $\phi(t_i, x_i, h)$  adalah fungsi pertambahan yang merupakan kemiringan rerata pada interval dan digunakan untuk mengekstrapolasi dari nilai lama  $x_i$  ke nilai baru  $x_{i+1}$  sepanjang interval  $h$ .

Metode Runge-Kutta orde 4 memiliki bentuk:

$$x_{i+1} = x_i + (w_1k_1 + w_2k_2 + w_3k_3 + w_4k_4)h \quad (2.11)$$

Dengan

$$k_1 = f(t_i, x_i) \quad (2.12)$$

$$k_2 = f(t_i + a_{21}h, x_i + b_1k_1), \quad (2.13)$$

$$k_3 = f(t_i + a_2h, x_i + b_2k_1 + b_3k_2), \quad (2.14)$$

$$k_4 = f(t_i + a_2h, x_i + b_2k_1 + b_3k_2), \quad (2.15)$$

Adapun koefisien dari persamaan (2.12) sampai (2.15) ditentukan sesuai deret Taylor orde 4, sehingga sistem dalam persamaan menjadi

$$b_1 = a_1 \quad (2.16)$$

$$b_2 + b_3 = a_2$$

$$b_4 + b_5 + b_6 = a_3$$

$$w_1 + w_2 + w_3 + w_4 = 1$$

$$w_2a_1 + w_3a_2 + w_4a_3 = \frac{1}{2}$$

$$w_2 a_1^3 + w_3 a_2^3 + w_4 a_3^3 = \frac{1}{4}$$

$$w_3 a_1 b_3 + w_4 (a_1 b_5 + a_2 b_6) = \frac{1}{6}$$

$$w_3 a_1 a_2 b_3 + w_4 a_3 (a_1 b_5 + a_2 b_6) = \frac{1}{8}$$

$$w_3 a_1^2 a_2 b_3 + w_4 a_3 (a_1^2 b_5 + a_2^2 b_6) = \frac{1}{12}$$

$$w_4 a_1 b_3 b_6 = \frac{1}{24}$$

Sistem persamaan (2.16) memuat 11 persamaan dengan 13 variabel yang tidak diketahui. Maka, dua kondisi tambahan untuk menyelesaikan sistem.

$$a_1 = \frac{1}{2}, b_2 = 0 \quad (2.17)$$

Diperoleh solusi persamaan (2.16) seperti yang di bawah ini.

$$a_2 = \frac{1}{2}, a_3 = 1, b_1 = \frac{1}{2}, b_3 = \frac{1}{2}, b_4 = 0, b_5 = 0, b_6 = 1 \quad (2.18)$$

$$w_1 = \frac{1}{6}, w_2 = \frac{1}{3}, w_3 = \frac{1}{3}, w_4 = \frac{1}{6}$$

Persamaan (2.17) dan (2.18) disubstitusikan pada persamaan (2.12) sehingga diperoleh formula persamaan Runge-Kutta orde 4 yang biasa digunakan.

$$x_{i+1} = x_i + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)h \quad (2.19)$$

Di mana,

$$k_1 = f(t_i, x_i) \quad (2.20)$$

$$k_2 = f\left(t_i + \frac{1}{2}h, x_i + \frac{1}{2}hk_1\right) \quad (2.21)$$

$$k_3 = f\left(t_i + \frac{1}{2}h, x_i + \frac{1}{2}hk_2\right) \quad (2.22)$$

$$k_4 = f\left(t_i + h, x_i + hk_3\right) \quad (2.23)$$

(Mathews, 1999)

Metode Runge-Kutta telah diaplikasikan pada model tumor sebagai metode numerik eksplisit dan implisit yang secara efektif menyelesaikan persamaan diferensial biasa dalam model. Efek urutan dan ukuran langkah metode Runge-Kutta dipelajari untuk memaksimalkan akurasi pencarian dan efisiensi dalam ruang parameter dari model. Hasil simulasi numerik menunjukkan bahwa urutan empat memberikan keseimbangan terbaik antara kesalahan pemotongan dan kecepatan simulasi untuk model tumor yang dipelajari dalam proyek (Wang, dkk. 2016).

## 2.9 *Particle Swarm Optimization (PSO)*

*Particle Swarm Optimization (PSO)* adalah salah satu algoritma optimasi metaheuristik yang dikembangkan oleh James Kennedy dan Russell Eberhart pada tahun 1995. Sejak pengembangannya, varian tersebut dikembangkan untuk memecahkan masalah praktis terkait dengan optimasi. Baru-baru ini, PSO telah muncul sebagai algoritma yang menjanjikan dalam menyelesaikan berbagai masalah optimasi di bidang sains dan teknik (Alam, 2016). PSO didasarkan pada perilaku sebuah kawanan serangga, seperti semut, rayap atau burung. Algoritma PSO meniru perilaku sosial organisme tersebut. (Ramadhan., dkk, 2016).

Metode optimasi ini telah diterapkan pada radioterapi untuk menyelesaikan 4 terapi radiasi dengan masalah perencanaan. Ide utamanya adalah menggunakan gerakan pernapasan sebagai tambahan derajat kebebasan pada kanker paru-paru. Tujuan utama untuk berikan dosis mematikan ke target tumor dengan meminimalkan jaringan sehat di sekitarnya. Optimalisasi secara iteratif menyesuaikan pengaruh bobot radiasi untuk semua celah balok di semua fase

pernapasan untuk meningkatkan efisiensi optimasi di masalah sensitif terhadap waktu yang serupa (Modiri., dkk, 2016).

Partikel memiliki posisi  $x_i = (x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{iN})$  dan kecepatan  $v_i = (v_{i1}, v_{i2}, \dots, v_{iN})$  pada ruang pencarian berdimensi  $N$ , di mana  $i$  menyatakan partikel ke- $i$  dan  $N$  menyatakan dimensi ruang pencarian atau jumlah variabel yang belum diketahui. Inisialisasi algoritma PSO dimulai dengan menetapkan posisi awal partikel secara acak (solusi) dan kemudian mencari nilai optimal dengan memperbarui posisinya. 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 (Soelaiman., dkk 2012) :

$$v_k^i = wv_i^k + c_1r_1(Pbest_i^k - x_i^k) + c_2r_2(Gbest^k - x_i^k) \quad (2.24)$$

$$x_i^{k+1} = x_i^k + v_i^{k+1} \quad (2.25)$$

Di mana  $v_k^i$  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 (Soelaiman., dkk 2012).

## 2.10 Radioterapi dalam Perspektif Islam

Radioterapi yang menjadi salah satu pengobatan kanker dengan memanfaatkan sinar-X yang termasuk gelombang elektromagnetik. Pengobatan

radioterapi dengan menggunakan prinsip radiasi dan kemajuan teknologi telah dijelaskan dalam Al-Quran surat An-Nur (24) ayat 35:

﴿اللَّهُ نُورُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ ۗ مَثَلُ نُورِهِ كَمِثْقَاةٍ فِيهَا مِصْبَاحٌ ۖ الْمِصْبَاحُ فِي زُجَاجَةٍ ۖ الزُّجَاجَةُ كَأَنَّهَا كَوْكَبٌ دُرِّيٌّ يُوقَدُ مِنْ شَجَرَةٍ مُبَارَكَةٍ زَيْتُونَةٍ لَا شَرْقِيَّةٍ وَلَا غَرْبِيَّةٍ يَكَادُ زَيْتُهَا يُضِيءُ وَلَوْ لَمْ تَمْسَسْهُ نَارٌ ۗ نُورٌ عَلَىٰ نُورٍ ۗ يَهْدِي اللَّهُ لِنُورِهِ مَن يَشَاءُ ۗ وَيَضْرِبُ اللَّهُ الْأَمْثَالَ لِلنَّاسِ ۗ وَاللَّهُ بِكُلِّ شَيْءٍ عَلِيمٌ﴾

*“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.”*

Pada ayat tersebut dijelaskan bahwa Allah telah memberikan cahaya di langit dan bumi yaitu cahaya matahari dan bulan. Sinar matahari memiliki spektrum yang terdiri dari sinar tampak dan tidak tampak. Sinar tampak meliputi: merah, oranye, kuning, hijau dan ungu (diketahui sebagai warna pelangi). Sinar-sinar tidak tampak antara lain, sinar ultraviolet, sinar-X, sinar gamma, sinar kosmik, dan sinar inframerah.

Kemajuan teknologi merupakan telaah dari tanda-tanda kebesarannya. Khususnya dalam bidang radiasi, spektrum tidak tampak menjadi salah satu sumber pengobatan. Spektrum yang dimanfaatkan adalah radiasi spektrum sinar-X dan sinar gamma. Radioterapi yang paling umum adalah radiasi sinar-X dan sinar gamma. Sinar-X diproduksi saat elektron berkecepatan tinggi bertabrakan dengan material yang memiliki nomor atom tinggi, sedangkan sinar gamma secara fisik identik dengan sinar-X, namun dipancarkan dari inti atom (*intranuclearly*) atau berasal dari *radioactive decay* seperti *Cobalt-60*, Radium dan Cesium.

## **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. Penelitian diawali dengan menyusun konsep-konsep yang sesuai kebutuhan mengenai solusi numerik pada model matematika. Sistem yang dibutuhkan adalah persamaan diferensial dan melakukan simulasi pengaruh radioterapi terhadap volume kanker pada pasien kanker nasofaring.

### **3.2 Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan selama bulan 27 Februari – 02 September 2020 bertempat di Laboratorium Komputasi Jurusan Fisika Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

### **3.3 Alat dan Bahan**

Peralatan serta bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

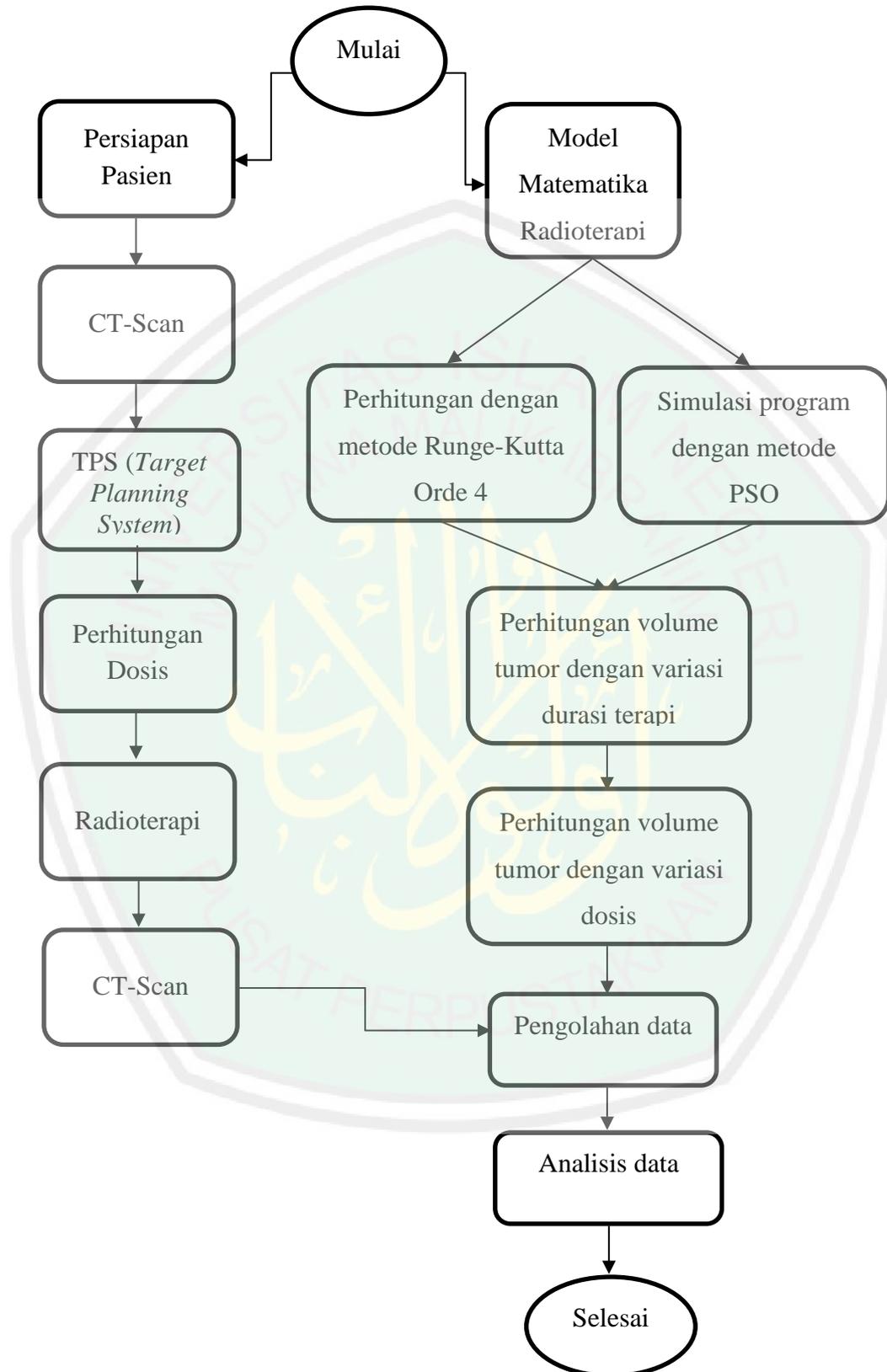
1. Laptop
2. *Software* MATLAB versi 2008b
3. *Software Microsoft office Excel* 2016
4. Data pemeriksaan pasien kanker nasofaring sebelum dan selama peninjauan radioterapi.

### 3.4 Variabel Penelitian

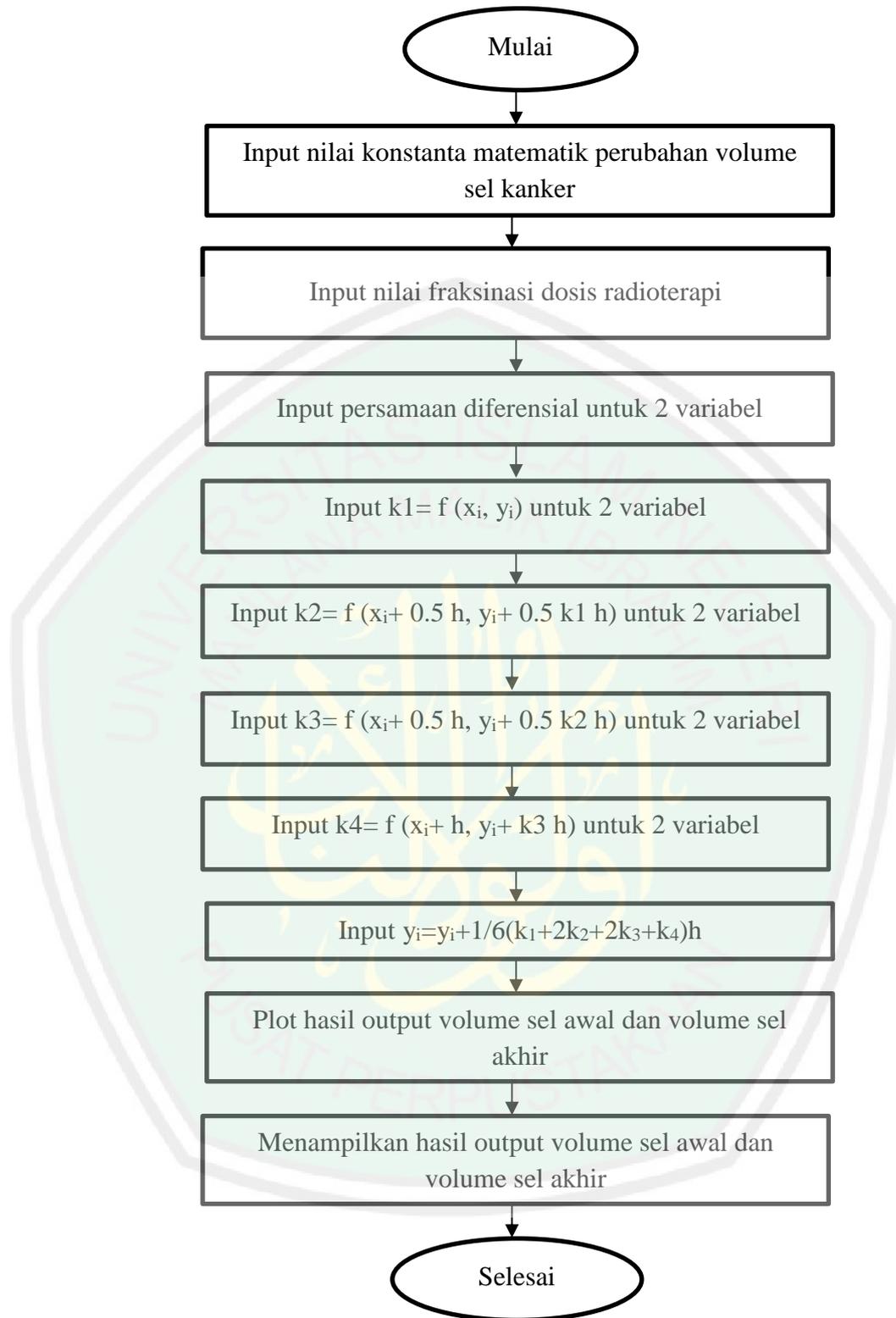
Variabel bebas dalam penelitian ini adalah volume awal kanker dan dosis radiasi. Jenis kanker yang digunakan merupakan kanker pada organ nasofaring tanpa batasan stadium maupun usia kanker. Sedangkan variabel terikat dalam penelitian ini adalah durasi pengobatan.



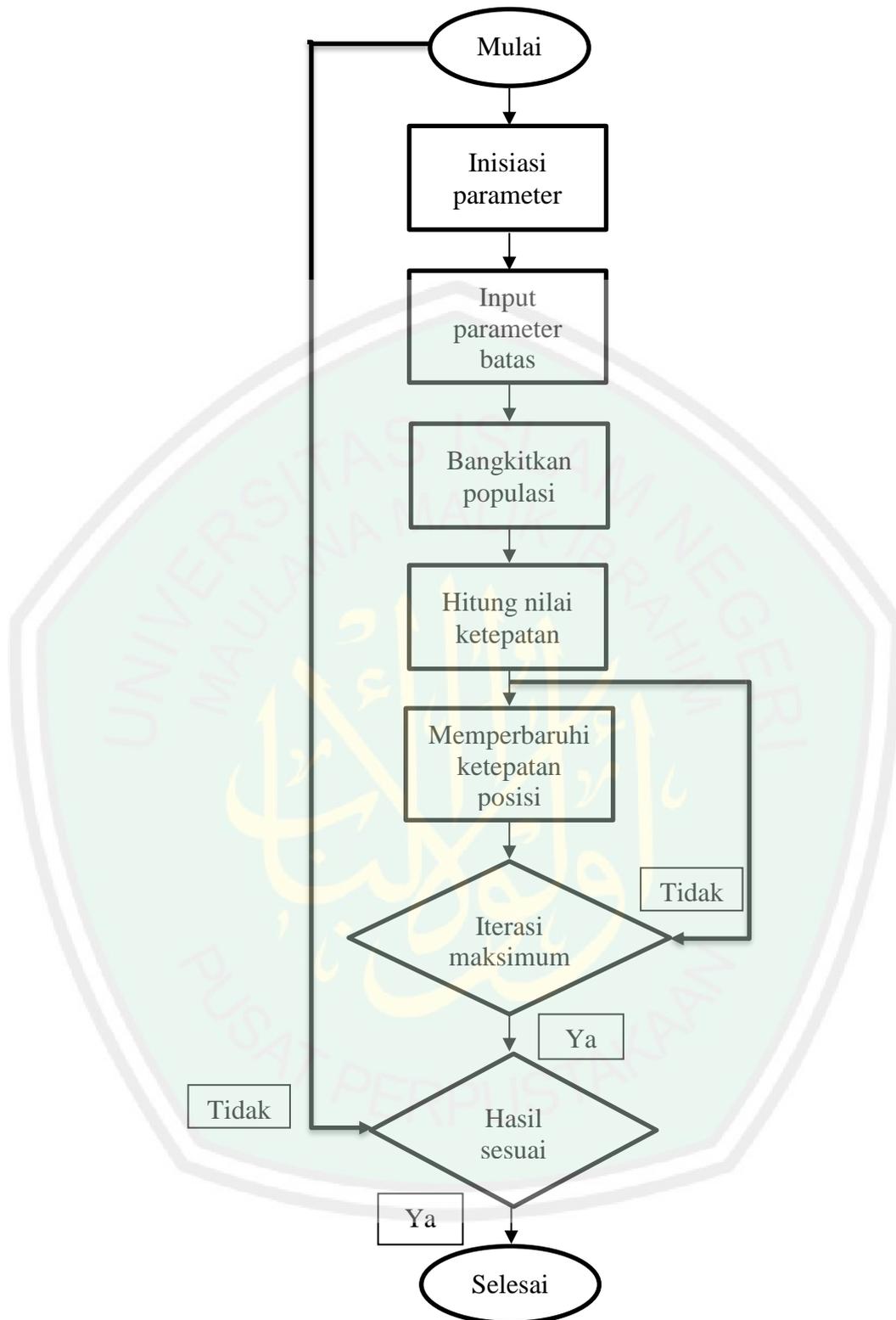
### 3.5 Diagram Penelitian



Gambar 3.1 Diagram Alir Penelitian



Gambar 3.2 Diagram Alir Algoritma Program Perubahan Volume Sel Kanker dengan Metode Runge-Kutta Orde 4



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

### 3.6 Prosedur Penelitian

Penelitian ini dilakukan berdasarkan langkah-langkah berikut:

a. Input Kondisi Volume Tumor

Konstruksi volume tumor diberikan perlakuan yang berbeda berdasarkan jenis tumor. Data volume tumor didapatkan dari jurnal "*Clinical Study of The Time of Repeated Computed Tomography and Replanning for Patients With Nasopharyngeal Carcinoma*". Dosis fraksi 2,2 Gy dan durasi pengobatan selama 30 hari dipertimbangkan dalam pertumbuhan volume tumor. Kondisi awal yang ditentukan seperti, volume tumor, dosis total, dosis perfraksi dan durasi pengobatan.

b. Pemodelan Perubahan Volume Tumor Selama Radioterapi

Pemodelan perubahan volume tumor selama radioterapi menggunakan gabungan dua persamaan matematika. Untuk pertumbuhan tumor dimodelkan dengan persamaan Gompertz dan untuk efek radioterapinya menggunakan persamaan linier kuadratik atau *LQ model*. Beberapa konstanta merujuk pada penelitian terdahulu dan untuk konstanta  $\alpha$  dan  $\beta$  menggunakan PSO. Sehingga didapatkan konstanta yang terbaik dengan rasio  $\alpha$  dan  $\beta$  sebesar 10 Gy.

c. Perhitungan Volume Tumor

Perhitungan persamaan diselesaikan dengan metode Runge-Kutta orde 4 menggunakan perangkat lunak Matlab 2008b. Metode Runge-Kutta Orde-4 sering digunakan dalam penyelesaian persamaan diferensial dan memiliki tingkat *error* yang lebih kecil dibandingkan metode Runge-Kutta yang berorde di bawahnya.

d. Validasi hasil simulasi

Hasil simulasi terdapat dua gambaran yakni simulasi model dan data eksperimen digambarkan dalam bentuk grafik. Volume tumor hasil simulasi dan data eksperimen dibandingkan untuk mencapai ketepatan. Validasi menggunakan *Root Mean Square Error* (RMSE) dan *Mean Absolute Percentage Error* (MAPE). Hasil simulasi divalidasi dengan kriteria yang ada untuk menentukan hasil yang terbaik.

e. Menentukan Durasi Kematian Tumor

Pertumbuhan tumor selama radioterapi diberikan beberapa variasi dosis fraksi sesuai (KEMENKES, 2017) yakni sebesar 1,6 Gy, 1,8 Gy, 2 Gy, 2,12 Gy dan 2,2 Gy dalam durasi terapi selama 6-7 minggu. Untuk melihat kematian tumor durasi simulasi diperpanjang hingga 60 hari atau sampai didapatkan volume tumor yang setelah di terapi mendekati  $0 \text{ cm}^3$ .

### 3.7 Teknik Pengolahan Data

Data yang diperoleh dari program berupa nilai  $\alpha$ ,  $\beta$ , perubahan volume, RMSE dan MAPE berdasarkan setiap pasien yang berbeda-beda dicatat pada tabel 3.1 dan perubahan volume model dibandingkan dengan data klinis pada jurnal. Kemudian, berdasarkan nilai ketepatan validasi RMSE dan MAPE, dihitung perubahan volume berdasarkan pengaruh variasi dosis. Setelah itu, nilai perubahan volume dicatat pada tabel 3.2. Selanjutnya dosis yang terbaik disimulasikan untuk menentukan durasi kematian tumor, dan hasil ini dicatat pada tabel 3.3.

### 3.7.1 Validasi Model Simulasi

Tabel 3.1 Validasi Model Pasien 1-17

Pasien	Volume Awal (cm <sup>3</sup> )	$\alpha$ (Gy)	$\beta$ (Gy)	RMSE	MAPE (%)	$\alpha/\beta$ (Gy)
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						

### 3.7.2 Perubahan Volume Tumor Nasofaring Akibat Penambahan Dosis pada

#### Radioterapi

Tabel 3.2 Hasil Perhitungan Volume Tumor Nasofaring Akibat Penambahan Dosis pada Radioterapi

Waktu (Hari)	Pasien				
	Perubahan Volume ( cm <sup>3</sup> ) Setiap Fraksi Dosis (Gy)				
	1,6 Gy	1,8 Gy	2 Gy	2,12 Gy	2,2 Gy
1					
30					

### 3.7.3 Durasi Kematian Tumor selama Radioterapi

Tabel 3.3 Hasil Perhitungan Durasi Kematian Tumor selama Radioterapi

Waktu (Hari)	Pasien	
	Perubahan Volume ( cm <sup>3</sup> ) Setiap Fraksi Dosis (Gy)	
	2 Gy	2,2 Gy
1		
60		

### 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 tumor yang diberikan dosis radioterapi dalam waktu tertentu. Adapun analisis yang dilakukan yaitu:

#### 1. Analisis persamaan radioterapi

Disimulasikan model persamaan radioterapi dengan persamaan pertumbuhan tumor setelah itu dianalisis perubahan volume tumor akankah terjadi pengurangan atau tidak.

#### 2. Analisis pengaruh penambahan dan pengurangan dosis radioterapi

Analisis pengaruh penambahan dan pengurangan dosis radioterapi terhadap perubahan volume tumor dan efeknya terhadap jaringan normal.

#### 3. Durasi pengobatan radioterapi terhadap perubahan volume tumor dan kematian sel tumor.

## BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Hasil dan Analisa Data Hasil Penelitian

#### 4.1.1 Akurasi Model Matematika Pengaruh Radioterapi terhadap Volume Tumor

##### 4.1.1.1 Model Pertumbuhan Tumor

Model pada pertumbuhan tumor mampu memecahkan masalah dalam menggambarkan pertumbuhan dan metabolisme tumor yang dipengaruhi radiasi sehingga dapat digunakan dalam meningkatkan optimisasi radioterapi. Model pertumbuhan tumor dapat digambarkan dalam persamaan diferensial orde pertama (Sach, 2001):

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

Di mana  $N$  adalah jumlah klogenik sel tumor atau sel yang berproliferasi yakni volume tumor dalam waktu  $t$  dan  $f(N)$  merupakan fungsi yang tepat. Pertumbuhan secara eksponensial dijelaskan dengan persamaan diferensial (Gerlee, 2013):

$$\frac{dV(t)}{dt} = rV(t) \quad (4.2)$$

Di mana, laju kenaikan volume  $dV$  terhadap  $dt$  dengan volume  $V(t)$  dikali tingkat pertumbuhan  $r$  yang diasumsikan konstan. Interaksi tumor yang terjadi dengan inhibitor dan nutrisi sel pada tubuh. Keduanya menjelaskan perkembangan tumor secara dinamis. Gagasan tersebut secara umum termasuk persamaan logistik (Hahnfeldt, 1999):

$$V' = PV \quad (4.3)$$

Di mana,

$$P = \lambda \left(1 - \left(\frac{V}{V_{max}}\right)^\alpha\right) \quad (4.4)$$

$V'$  merupakan laju perubahan tumor untuk penurunan faktor  $P$  dari volume tumor  $V$  dalam perlambatan pertumbuhan tumor menuju  $V_{max}$  yang membatasi ketika tumor tumbuh dan daya dukung tumor atau kapasitas yang tersedia. Rincian dari perlambatan digabungkan  $\alpha = 0$  dan mendekati limit dalam bentuk Gompertz (Hahnfeldt, 1999):

$$P = -\lambda \alpha \log\left(\frac{V}{V_{max}}\right) \quad (4.5)$$

Pertumbuhan tumor dalam persamaan Gompertz berperan sebagai proses kontrol dua arah di mana tumor mengatur terkait pertumbuhan atau penekanan vaskular, dan pembuluh darah tumor yang mengontrol pertumbuhan tumor melalui fungsi nutrisi. Secara historis, nilai  $V_{max}$  di persamaan (5) sebagai tingkat daya dukung untuk tumor atau  $K(t)$  maka (Hahnfeldt, 1999),

$$P = -\lambda \alpha \log\left(\frac{V}{K}\right) \quad (4.6)$$

Persamaan (3) menjadi:

$$V' = -\lambda V \log\left(\frac{V}{K}\right) \quad (4.7)$$

atau:

$$V' = \lambda V \log\left(\frac{K}{V}\right) \quad (4.8)$$

Kinetika pertumbuhan eksponensial dapat menggambarkan pertumbuhan tumor dengan baik. Untuk memperhitungkan penurunan tingkat pertumbuhan tumor secara dinamis dalam persamaan Gompertz. Di mana evolusi jumlah sel tumor  $N$  dalam volume dengan laju pertumbuhan  $\rho = \lambda$  digambarkan oleh persamaan diferensial berikut (Geng, 2017):

$$\frac{dN}{dt} = \rho N(t) \log\left(\frac{K}{N(t)}\right) \quad (4.9)$$

Tingkat pertumbuhan  $\rho$  dan daya dukung  $K$  didefinisikan sebagai dukungan vaskular yang efektif disediakan untuk tumor seperti yang tercermin dari ukuran tumor yang berpotensi berkelanjutan. Dengan persamaan tersebut, dapat disimulasikan satu kurva pertumbuhan Gompertz untuk volume awal tumor yang berbeda dan memungkinkan untuk menggambarkan stadium klinis I hingga IV dalam satu kerangka.

#### 4.1.1.2 Model Radioterapi

Pengaruh radioterapi yang memberikan efek samping pada jaringan tumor maupun jaringan normal pasien dimodelkan dengan model matematis linier kuadratik (LQ). Model LQ sebagai prediksi kuantitatif efek radiasi. Model tersebut menggambarkan mekanisme dasar dari kematian sel akibat radiasi, baik pada sel tumor dan sel normal. Adanya suatu model diharapkan dapat membantu membuat keputusan klinis dalam terapi berdasarkan data eksperimental yang sudah ada, termasuk memprediksikan hasil dari terapi ketika kita melakukan perubahan pola terapi, misalkan perubahan dosis ataupun seluruh durasi radioterapi. Model linear kuadratik mempunyai dua komponen utama, yang pertama adalah komponen linear. Komponen linear tersebut digambarkan dengan garis lurus/ aritmetikal, yang menunjukkan bahwa kematian sel berbanding lurus dengan dosis ( $\alpha d$ ). Komponen lainnya menggambarkan bahwa kematian sel berbanding lurus dengan kuadrat dari dosis ( $\beta d^2$ ), yang disebut dengan komponen kuadratik. Formula dasar linier kuadratik (Thames, 1987):

$$E = D(\alpha + \beta d) \quad (4.10)$$

Di mana  $E$  adalah efek radiasi yang diterima setiap fraksi sel yang bertahan hidup. Dosis total merupakan  $D$  ( $n \times d$ ) dan  $d$  adalah dosis setiap fraksi  $n$ . Lalu untuk mengasumsikan fraksi sel yang bertahan hidup (Thames, 1987),

$$S = e^{-E} \quad (4.11)$$

Maka persamaan (4.8) dan (4.9) menjadi,

$$S = e^{-n(\alpha d + \beta d^2)} \quad (4.12)$$

atau,

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (4.13)$$

apabila diturunkan terhadap ( $t$ ) maka,

$$\frac{dS(t)}{dt} = -(\alpha D + \beta D^2) dt \quad (4.14)$$

*LQ model* mendeskripsikan sel yang bertahan hidup setelah diiradiasi dosis radiasi. Persamaan tersebut dapat digambarkan dalam persamaan diferensial (Geng, 2017):

$$\frac{dN(t)}{dt} = -(\alpha d(t) + \beta d(t)^2)N(t) \quad (4.15)$$

Dalam pendekatan model radioterapi, konstanta  $\frac{\alpha}{\beta}$  diasumsikan 10 Gy dan  $d$  adalah dosis per fraksi. Pembunuhan sel karena radiasi ditentukan oleh parameter radiosensivitas pasien yang mengacu pada kerentanan sel terhadap efek radiasi. Terdapat simbol negatif pada radioterapi menandakan pengurangan pertumbuhan tumor karena konstanta radioterapi. Dua model digabungkan menjadi formula diferensial untuk menentukan model pertumbuhan tumor pasien selama pengobatan radioterapi.

$$\frac{dN(t)}{dt} = \rho N(t) \log\left(\frac{K}{N(t)}\right) - (\alpha d(t) + \beta d(t)^2)N(t) \quad (4.16)$$

Konstanta  $\rho$  berniali  $7 \times 10^{-3}$  dengan  $K = 30 \text{ cm}^3$ , untuk  $\alpha$  dan  $\beta$  diperoleh dengan batas rasio  $\alpha/\beta$  sebesar 10 Gy dan kombinasi melalui estimasi pemograman *Particle Swarm Optimization* (PSO) yang merupakan algoritma berbasis populasi untuk eksploitasi individu dalam pencarian. Maka konstanta  $\alpha$  dan  $\beta$  diperoleh melalui persamaan (4.15) diintegrasikan menjadi:

$$\ln N(t) = -(\alpha d + \beta d^2)t + c \quad (4.17)$$

kemudian,

$$N(t) = Ae^{-(\alpha d + \beta d^2)t} \quad (4.18)$$

jika  $Ae^0 = 1$ , maka persamaan (4.18) menjadi,

$$N(t) = 37,8 \dots e^{-(\alpha d + \beta d^2)t} \quad (4.19)$$

$$0 = N_0 e^{-(\alpha 2,2 + \beta 2,2^2)6} - 37,8 \dots \quad (4.20)$$

Pengulangan dilakukan untuk menentukan ketepatan konstanta  $\alpha$  dan  $\beta$  pada algoritma PSO dengan memberikan rentang minimum dan maksimum sehingga dicapai ketepatan  $> 90\%$ . Algoritma PSO mampu menentukan konstanta  $\alpha$  dan  $\beta$  yang belum diketahui dengan batas rasio  $\alpha$  dan  $\beta$  10 Gy, batas atas dan batas bawah sesuai dengan referensi melalui fungsi contoh dengan batas  $d = 2,2 \text{ Gy}$  dalam  $t = 6$  melalui persamaan (4.20) dan kesesuaian volume awal data klinis dalam fungsi untuk mencapai ketepatan terbaik yang akan disimulasikan melalui dengan metode Runge-Kutta orde 4. Perubahan volume tumor model disimulasikan dari rentang 0 hingga 30 hari sehingga dicapai ketelitian yang lebih tinggi mendekati data eksperimen.

Tabel 4.1 Konstanta-konstanta simulasi

Konstanta	Keterangan	Nilai	Satuan	Referensi
$N$	Volume tumor	Input	$\text{cm}^3$	Data dari rumah sakit

P	Parameter pertumbuhan (Tingkat pertumbuhan yang mengacu pada perubahan variabel tertentu)	$7 \times 10^{-3}$	1	Geng, 2017
K	Daya dukung tumor atau kapasitas yang tersedia	30	cm <sup>3</sup>	Geng, 2017
$\alpha/\beta$	Komponen linier kuadratik (menggambarkan kematian sel berbanding lurus dengan dosis)	10	Gy	Joiner, 2009
d	Dosis per fraksi (dosis harian yang diberikan selama terapi)	Input	Gy	KEMENKES, 2017
T	Waktu	Input	Hari	KEMENKES, 2017

#### 4.1.1.3 Validasi Model Matematika

Ketepatan model dengan data eksperimen dapat diinterpretasikan oleh nilai *Root Mean Square* (RMSE) dan *Mean Absolute Percentage Error* (MAPE). Semakin kecil RMSE (mendekati 0) nilai RMSE maka hasil prediksi akan semakin akurat (Suprayogi., dkk. 2014). Sedangkan untuk presentase MAPE menunjukkan validasi model yang paling baik. Adapun dalam penggunaan MAPE pada volume model dapat menghindari pengukuran akurasi terhadap besarnya nilai aktual dan nilai prediksi. Kriteria nilai MAPE ditunjukkan pada tabel 4.2 (Chang., dkk. 2007):

Tabel 4.2 Kriteria nilai MAPE

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

Pemodelan menggunakan persamaan (4.16) dengan validasi model diinterpretasikan dalam RMSE dan MAPE. Data eksperimen dimasukkan pada simulasi model sebagai acuan kurva hasil pemodelan. Model menggunakan dosis 2,2 Gy untuk pasien 1-13, sedangkan untuk pasien 14-17 dosisnya 2,12 Gy dan 2Gy sesuai dengan dosis yang digunakan pada eksperimen. Simulasi model

dengan metode Runge-Kutta orde 4 dengan hasil perubahan volume tumor selama pengobatan.

Validasi dengan RMSE dan MAPE dilakukan pada bagian terakhir simulasi untuk evaluasi volume model yang ditunjukkan pada tabel 4.3 sampai tabel 4.5 dengan kriteria RMSE dan MAPE terbaik pada pasien 17 yakni 0,0348 dan 0,129%. Pasien 5 menunjukkan kriteria nilai MRSE dan MAPE paling besar yaitu 3,34 dan 25,74%. Kemudian pada analisis  $R^2$  antara data klinis dan pemodelan menunjukkan bahwa seluruh pasien mendekati nilai 1. Hasil  $R^2$  terbaik pada pasien 14 dan 16, hal ini karena kesesuaian antara model dan data klinis sangat dekat.

Persamaan (4.16) akan menunjukkan hasil dalam grafik dengan sumbu x adalah durasi pengobatan (hari) dan sumbu y adalah volume tumor ( $\text{cm}^3$ ). Durasi pengobatan pada eksperimen berlangsung selama 5 hari setiap minggu selama 30 hari.

Tabel 4.3 Hasil validasi model pasien 1-6

	Pasien						
	1	2	3	4	5	6	7
Alpha	0,0149	0,0187	0,0228	0,0176	0,0208	0,0215	0,0187
Beta	0,00149	0,00187	0,00228	0,00176	0,00208	0,00215	0,00187
RMSE	1,85	1,94	1,97	0,89	3,34	2,22	1,88
MAPE (%)	7,58	22,85	18,34	11,35	25,74	23,58	20,76
$R^2$	0,983	0,942	0,952	0,979	0,936	0,943	0,956

Tabel 4.4 Hasil validasi model pasien 7-13

	Pasien					
	8	9	10	11	12	13
Alpha	0,0188	0,0198	0,0208	0,0199	0,00285	0,00498
Beta	0,00188	0,00198	0,00208	0,00199	0,000285	0,000498
RMSE	2,01	1,75	1,87	1,97	0,96	3,77

MAPE (%)	23,22	20,68	16,63	18,34	2,31	10,22
R <sup>2</sup>	0,964	0,938	0,963	0,940	0,962	0,936

Tabel 4.5 Hasil validasi model pasien 14-17

	Pasien			
	14	15	16	17
Alpha	0,00348	0,0148	0,0102	0,0212
Beta	0,000348	0,00148	0,00102	0,00212
RMSE	3,5	0,383	0,61	0,0348
MAPE (%)	0,661	1,079	0,309	0,129
R <sup>2</sup>	0.999	0.961	0.999	0.970

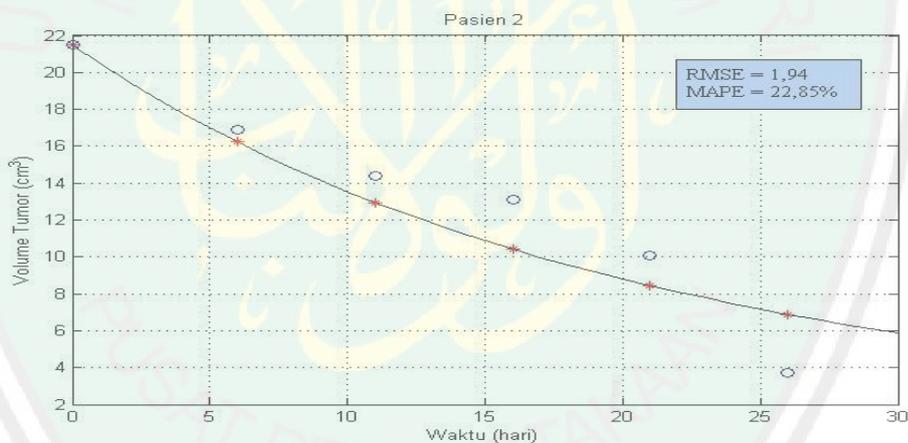
Validasi model dan data hasil CT dari 17 pasien memvalidasi model baru dibandingkan dengan data eksperimen. Pasien menerima radioterapi pengobatan dengan dosis total 66 Gy dan 70 Gy. Setiap pasien memiliki volume awal tumor yang berbeda-beda. Volume awal dan perubahan setiap hari dalam enam minggu pengobatan tercantum pada gambar 4.1 sampai gambar 4.17. Validasi model pada grafik mengalami penurunan volume tumor bertahap yang dipengaruhi oleh radisi selama pengobatan baik dalam pemodelan maupun dengan data eksperimen. Model menggambarkan proses perubahan volume tumor selama radioterapi 6 minggu.

Validasi model menyesuaikan durasi dan dosis fraksi 2,2 Gy pada radioterapi eksperimen yaitu awal radioterapi, hari ke 1, 6, 11, 16, 21 dan 26. Sedangkan untuk pasien 15 menggunakan dosis fraksi 2 Gy dan pasien 14, 16 serta 17 dosis fraksinya 2,12 Gy. Validasi terbaik dapat dilihat melalui kesesuaian garis titik merah menggambarkan model serta lingkaran biru menggambarkan hasil eksperimen pada gambar 4.1 sampai gambar 4.8. Beberapa gambar pasien menunjukkan kesesuaian yang signifikan. Terutama yang memiliki kriteria RMSE dan MAPE terkecil yaitu pada pasien 17. Validasi model dan eksperimen

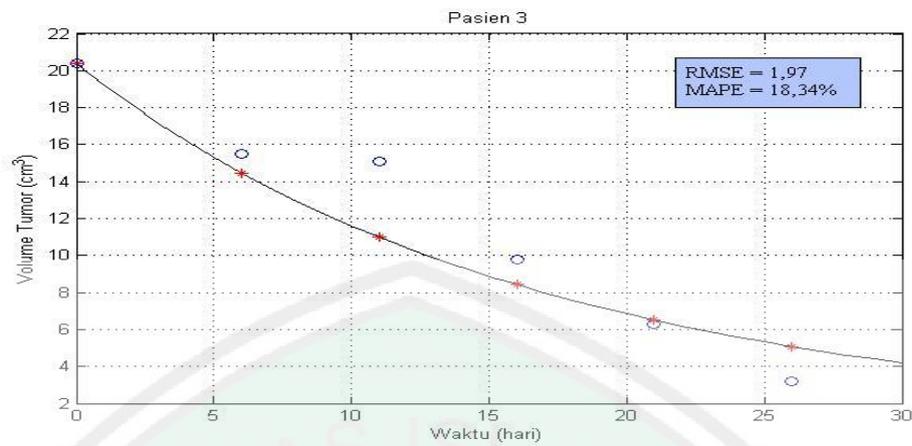
yang terbaik yaitu pada gambar 4.8. Rata-rata pasien memiliki penurunan volume yang signifikan di tahap akhir pengobatan. Perbedaan penurunan dikarenakan volume awal tingkat keragaman sensitivitas sel setiap pasien terhadap radiasi dosis yang diterima.



Gambar 4.1 Simulasi Pasien 1 Model (Garis Padat) dan Data Klinis (Lingkaran Biru).



Gambar 4.2 Simulasi Pasien 2 Model (Garis Padat) dan Data Klinis (Lingkaran Biru).



Gambar 4.3 Simulasi Pasien 3 Model (Garis Padat) dan Data Klinis (Lingkarun Biru).



Gambar 4.4 Simulasi Pasien 4 Model (Garis Padat) dan Data Klinis (Lingkarun Biru).



Gambar 4.5 Simulasi Pasien 14 Model (Garis Padat) dan Data Klinis (Lingkarun Biru).



Gambar 4.6 Simulasi Pasien 15 Model (Garis Padat) dan Data Klinis (Lingkar biru).



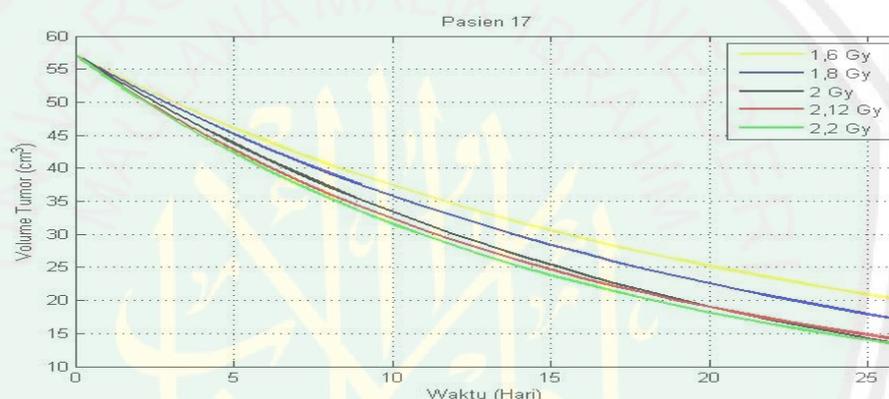
Gambar 4.7 Simulasi Pasien 16 Model (Garis Padat) dan Data Klinis (Lingkar biru).



Gambar 4.8 Simulasi Pasien 17 Model (Garis Padat) dan Data Klinis (Lingkar biru).

#### 4.1.2 Perubahan Volume Tumor Nasofaring Akibat Penambahan Dosis pada Radioterapi

Pengaruh radioterapi yang diberikan pada tumor nasofaring mengakibatkan penurunan volume tumor selama pengobatan. Perubahan ini dipengaruhi oleh dosis radioterapi dan konstanta linier kuadratik setiap pasien. Pengaruh radioterapi yang diberikan berupa dosis per fraksi sesuai dengan tatalaksana kanker nasofaring (KEMENKES, 2017) yakni sebesar 1,6 Gy, 1,8 Gy, 2 Gy, 2,12 Gy dan 2,2 Gy dalam durasi terapi selama 6-7 minggu.



Gambar 4.9 Perubahan Volume Tumor Pasien 17 dengan Variasi Dosis Radioterapi

Perubahan volume tumor dengan model terbaik pasien 17 dalam durasi pengobatan selama 26 hari atau 6 minggu dapat dilihat pada gambar 4.9. Perubahan volume tumor setiap pasien berbeda-beda sesuai dengan kondisi pasien yang dapat dilihat pada lampiran dua.

Perbedaan volume awal tumor dan dosis terapi menyebabkan perbedaan perubahan volume tumor nasofaring setiap durasi radioterapi. Sesuai dengan tatalaksana kanker nasofaring (KEMENKES, 2017) pada tumor primer dan kelenjar getah bening untuk resiko tinggi pemberian dosis selama terapi sebesar 66 Gy (2,2 Gy/fraksi) hingga 70-70,2 Gy (1,8 – 2,0Gy/fraksi) dan 69,96 Gy (2,12

Gy/fraksi) diberikan setiap hari Senin-Jumat dalam 6-7 minggu. Sedangkan untuk resiko rendah hingga sedang 44-50 Gy (2,0 Gy/fraksi) hingga 54-63 Gy (1,6-1,8 Gy/fraksi).

Fraksi dosis simulasi  $\geq 2$  Gy pada seluruh pasien menunjukkan penurunan volume tumor yang semakin cepat. Penurunan tercepat terjadi pada pasien 3 dengan volume awal 20,4 cm<sup>3</sup> yang sesuai dengan penurunan tercepat pada data klinis hari ke-26 sebesar 3,2 cm<sup>3</sup>. Sedangkan pada simulasi 13 pasien di minggu ke-6 penurunan volume terbesar terjadi pada pasien 3 dengan dosis fraksi 2,2 Gy yang dapat dilihat pada gambar 4.19. Semakin besar dosis fraksi yang diberikan, maka penurunan volume tumor semakin cepat.

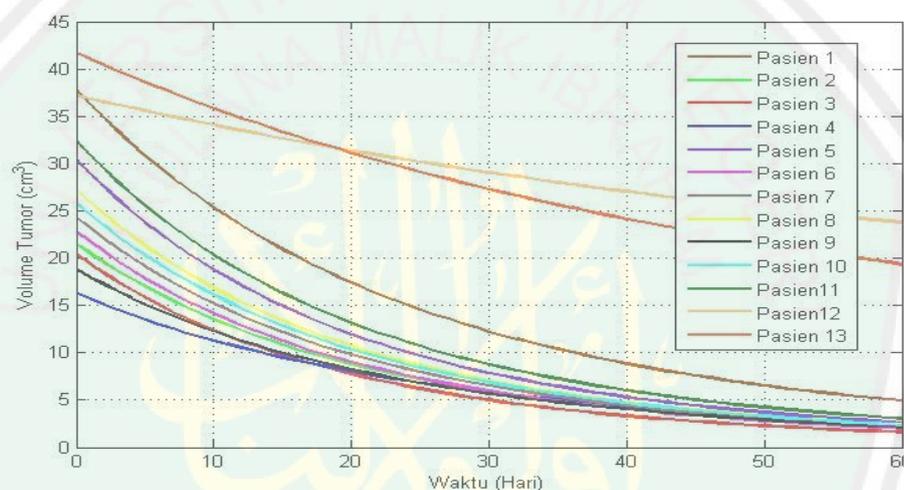


Gambar 4.10 Perubahan Volume Tumor Pasien 3 dengan Variasi Dosis Radioterapi

Hal ini dikarenakan setiap sel memiliki sensitivitas pada radiasi. Pemberian dosis dengan fraksi yang beragam mengakibatkan penurunan volume tumor secara bertahap.

### 4.1.3 Durasi Kematian Sel yang Diperlukan pada Radioterapi Sel Tumor Nasofaring

Sel merupakan bagian yang sangat sensitif terhadap radiasi. Setiap 1 Gy ionisasi akan melumpuhkan ribuan sel hingga mengalami kerusakan letal yang mengakibatkan sel tidak mampu berkembangbiak. Sesuai dengan gambar hasil penelitian pada lampiran 2 yang menggambarkan bagaimana pengaruh durasi pengobatan dan fraksi dosis pada volume tumor setiap pasien. Durasi

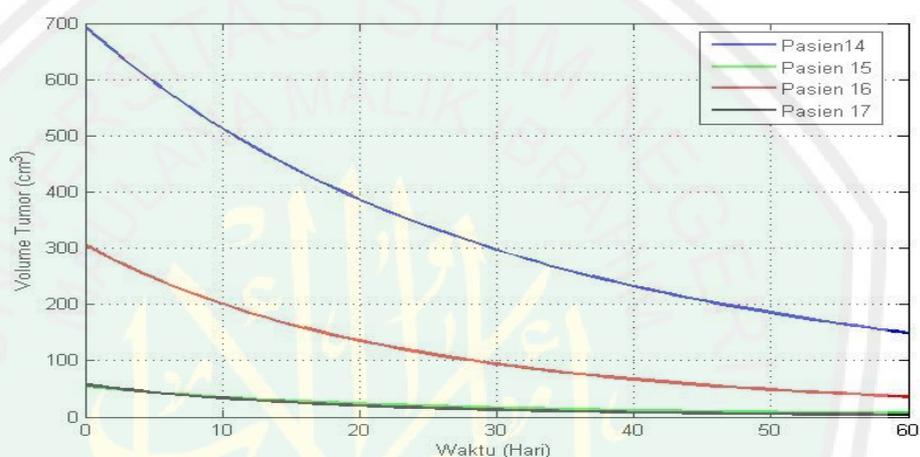


Gambar 4.11 Durasi Penurunan Volume Tumor Terbaik Pasien 1-13

radioterapi diasumsikan 60 hari dengan variasi fraksi dosis terbaik 2,2 Gy sesuai dengan tatalaksana tumor nasofaring.

Volume awal setiap pasien berbeda-beda dengan volume terbesar pada pasien 14 yakni  $693,63 \text{ cm}^3$ . Sedangkan, untuk volume awal terkecil adalah pasien 4 yaitu  $16,3 \text{ cm}^3$ . Durasi yang dibutuhkan untuk mencapai tingkat kematian sel tidak bergantung pada volume awal pasien. Hal ini sesuai dengan hasil simulasi penurunan volume tercepat adalah pada pasien 3. Perubahan penurunan volume setiap fraksi dosis pasien 3 dapat dilihat pada gambar 4.10. Durasi yang dibutuhkan pasien 3 untuk mencapai volume mendekati  $0,9 \text{ cm}^3$  adalah 48 hari.

Kondisi tubuh pasien sangat berperan besar selama pengobatan. Salah satunya adalah kondisi sensitivitas sel sangat dipengaruhi oleh nutrisi dan kondisi fisik pasien. Semakin besar dosis yang diberikan, maka penurunannya semakin cepat sehingga durasi yang dibutuhkan semakin singkat. Sebaliknya, semakin kecil dosis terapi penurunan volume tumor juga semakin lambat dan durasi terapi yang dibutuhkan semakin lama. Setiap fraksinasi dosis disesuaikan dengan kondisi pasien dan kebutuhan pengobatan.



Gambar 4.12 Durasi Penurunan Volume Tumor Terbaik Pasien 14-17

#### 4.2 Pembahasan Hasil

Radioterapi merupakan salah satu cara terbaik dalam pengobatan kanker. Efek radioterapi yang diberikan pada tumor mengakibatkan penurunan volume sehingga pemodelan volume tumor menggambarkan penyusutan tumor. Selain itu, konstanta  $\alpha$  dan  $\beta$ , dosis, dan durasi pengobatan menjadi peran utama dalam radioterapi. Pengamatan akurasi model, pengaruh radioterapi dan durasi kematian sel menggunakan pemodelan dengan metode Runge-Kutta orde 4. Menurut Munir (2003) metode Runge-Kutta sebagai metode penyelesaian persamaan diferensial

yang paling populer dan memiliki ketelitian yang lebih tinggi dibandingkan metode Euler dan metode Heun.

Pemodelan sebagai jembatan antara dunia nyata dan dunia berfikir. Pemodelan tumor berawal dari hasil *Computed Tomography* (CT) simulasi oleh ahli onkologi yang dikonfirmasi oleh ahli onkologi yang lain dan disimulasikan dalam pendekatan volume lingkaran. *Gross Tumor Volume* (GTV) merupakan volume tumor kotor yang dapat diraba atau didiagnosis melalui CT. Hasil CT yang telah dikonfirmasi selanjutnya dicari nilai volume untuk menentukan volume penyusutan tumor karena pengaruh radioterapi. Perhitungan telah dilakukan Nishino, dkk (2014) volume dan volume tumor diukur pada awal dan pada pemeriksaan CT pertama menggunakan perangkat lunak analisis volume. Dengan menggunakan volume yang diukur dan persamaan volume yang dihitung diperoleh sebagai  $(4/3)\pi r^3$  pada awal dan pada tindak selanjutnya.

Ketepatan simulasi hasil volume tumor klinis dan pemodelan disesuaikan dengan kriteria RMSE, MAPE dan R<sup>2</sup>. *Root Mean Square Error* (RMSE) merupakan besarnya tingkat kesalahan hasil prediksi, di mana semakin kecil (mendekati 0) nilai RMSE maka hasil prediksi akan semakin akurat. Nilai RMSE dapat dihitung dengan persamaan sebagai berikut (Suprayogi., dkk. 2014):

$$RMSE: \sqrt{\frac{(X-Y)^2}{n}} \quad (4.17)$$

Di mana X adalah data eksperimen dan Y data simulasi dengan n jumlah total periode. Sedangkan untuk kriteria MAPE sesuai pada tabel 4.1. Adapun nilai MAPE dapat dihitung dengan persamaan (Chang., dkk. 2007):

$$MAPE: \frac{100}{n} \sum_{t=1}^n \frac{|F_t - A_t|}{A_t} \quad (4.18)$$

$F_t$  adalah hasil simulasi dalam waktu  $t$ ,  $A_t$  adalah nilai eksperimen untuk periode  $t$ ,  $n$  adalah jumlah total periode. Semakin kecil nilai MAPE, semakin baik kemampuan perkiraannya. Hasil simulasi tumor dari seluruh pasien menempati nilai RMSE dan MAPE pada kriteria terbaik. RMSE seluruh pasien mendekati 0 dan nilai MAPE  $< 10\%$  (Chang, dkk. 2007). Hasil  $R^2$  dari seluruh pasien menunjukkan nilai mendekati 1 yang menunjukkan kecocokan antara hasil simulasi model dan data klinis.

Penurunan volume yang tercepat terjadi pada pasien 3 yakni dengan durasi pada hari ke-48 dan volume akhir sebesar  $0,97 \text{ cm}^3$ . Meski, volume awal pasien 3 tidak menempati volume terkecil dengan besaran volume awalnya adalah  $20,341 \text{ cm}^3$ . Hal ini dikarenakan faktor sensitivitas sel terhadap dosis radiasi yang digambarkan oleh konstanta  $\alpha$  dan  $\beta$  pada pasien 3 menempati nilai konstanta terbesar yakni 0,0228 dan 0,00228. Sedangkan untuk pasien lainnya dapat dilihat pada lampiran 2. Menurut Primasari dan Ramli (2013) mekanisme kematian sel digambarkan oleh model matematis linier kuadratik. Komponen linear sesuai dengan garis lurus, yang menunjukkan bahwa kematian sel berbanding lurus dengan dosis ( $\alpha D$ ). Komponen lainnya ( $\beta D^2$ ) menggambarkan bahwa kematian sel berbanding lurus dengan kuadrat dari dosis. Dosis rendah dapat memutus kedua rantai DNA (*double strand breaks*) yang terjadi akibat interaksi elektron tunggal pada absorpsi sinar foton atau sinar-X atau sinar- $\gamma$ . Kemungkinan juga akan terjadinya aberasi kromosom atau DNA yang letal ini berbanding lurus dengan dosis. Jadi semakin besar dosis yang diberikan maka semakin banyak kerusakan yang terjadi.

Sesuai dengan KEMENKES (2017) dosis radioterapi kuratif definitif tanpa kemoterapi untuk risiko tinggi (tumor primer dan KGB positif, termasuk

kemungkinan infiltrasi subklinis pada tumor primer dan KGB risiko tinggi): 66 Gy (2,2 Gy/fraksi) sampai 70 Gy (1,8-2 Gy/fraksi). Sedangkan untuk risiko rendah hingga menengah (lokasi yang dicurigai terjadi penyebaran subklinis): 44-50 Gy (2 Gy/fraksi) sampai 54-63 Gy (1,6-1,8 Gy/fraksi). Semua terapi diberikan 5 hari dalam seminggu untuk tumor primer maupun kelenjar selama 6-7 minggu. Batas aturan dosis radioterapi dilakukan agar terapi mampu berjalan secara optimum.

Pemberian dosis pada radioterapi diberikan secara bertahap dalam fraksi. Semakin besar dosis yang diberikan, maka tumor mengalami penyusutan secara cepat. Namun, pemberian dosis pada radioterapi tidak diberikan secara langsung dalam jumlah yang besar. Menurut Beyzadeoglu dkk (2010) radioterapi dosis tunggal tidak efektif untuk pengendalian tumor dan memiliki efek samping yang serius sehingga diberlakukan dosis radioterapi yang difraksinasi. Penelitian ini menggunakan hipofraksi yang merupakan dosis fraksi  $> 2$  Gy dengan jumlah pecahan per hari  $\leq 1$ , jumlah pecahan per minggu  $\leq 5$ , jumlah fraksi per perawatan  $\leq 25-35$ , dan total dosis  $< 45-70$  Gy. Tujuan dari hipofraksi umumnya digunakan untuk tujuan paliatif dalam pengelolaan tumor metastasis.

Dosis terapi dengan penurunan volume tumor yang ditunjukkan pada pasien 3 dan 17 menyatakan bahwa dosis rendah dengan waktu yang lama lebih baik dari pada dosis yang besar dalam waktu yang singkat. Menurut Chua, dkk (2009) dalam penelitiannya menunjukkan bahwa dosis fraksinasi lebih unggul dari dosis tunggal dalam menyelamatkan kegagalan lokal karsinoma nasofaring, terutama dalam pengobatan penyakit secara berulang dan seluruh stadium. Rekaman dari 125 pasien NPC yang menerima radiasi dosis median adalah 12,5 Gy dalam fraksi tunggal dan 34 Gy dalam 2-6 fraksinasi. Insiden komplikasi lanjut yang parah

adalah 33% pada dosis tunggal dan 21% pada dosis fraksiasi, termasuk nekrosis otak (16% dan 12%) dan perdarahan (5% dan 2%).

Durasi kematian sel dipengaruhi oleh besarnya dosis fraksinasi dan lamanya waktu pengobatan dengan volume setiap tumor. Setiap pasien memiliki dosis fraksi terbaik dan durasi untuk mencapai penyusutan volume tumor tersendiri. Pada pasien 3 dengan volume awal  $20,34 \text{ cm}^3$ , dosis terbaik 2 Gy durasi yang dibutuhkan untuk mencapai volume tumor mendekati  $0 \text{ cm}^3$  adalah 48 hari. Sedangkan pada pasien 2 dengan volume awal  $21,47 \text{ cm}^3$ , dosis terbaik 2,2 Gy, durasi yang dibutuhkan untuk volume tumor mendekati 0 adalah 60 hari. Penyusutan volume tumor karena radiasi (Hasan, 2013) yang digunakan dalam radioterapi terdiri dari gelombang elektromagnetik/foton (sinar-X dan sinar gamma) dan partikel (alfa, proton dan neutron). Setiap radiasi partikel menyebabkan ionisasi jaringan biologi secara langsung terutama pada sel. Radiasi pengion foton yang mengenai jaringan biologi, pada awalnya menyebabkan fase fisika dengan metode ionisasi dan eksitasi. Selanjutnya, terjadi fase kimia dengan terbentuknya radikal bebas. Radikal bebas mengakibatkan kerusakan biologi dengan cara merusak DNA. Kerusakan DNA yang tidak bisa diperbaiki akan menyebabkan kematian sel. Dengan kemampuannya mengionisasi dan mengeksitasi inti atom sel, radiasi dapat menyebabkan kerusakan sel dan target utamanya adalah kerusakan DNA.

Seluruh volume tumor pasien yang diberikan dosis terapi dengan fraksi 1,6 Gy-2,2 Gy dan durasi selama 6 minggu menunjukkan penyusutan volume. Hal ini karena sel yang mengalami proses ionisasi akan memutus rantai DNA sehingga sel yang dikenai radiasi akan rusak dan tidak mampu berkembangbiak hingga terjadi kerusakan lethal. Menurut Joiner (2009) gambaran tentang skala kerusakan, setiap

1Gy iradiasi akan menyebabkan kira-kira di setiap sel 105 ionisasi, 1000 kerusakan pada basis DNA, sekitar 1000 istirahat DNA untai tunggal (SSB) dan sekitar 20-40 kerusakan DNA untai ganda (DSB). Untuk menempatkan ini dalam perspektif lebih lanjut, 1Gy akan membunuh sekitar 30 persen sel untuk tipikal garis sel mamalia, termasuk manusia.

Dosis terbesar yang digunakan adalah 2,2 Gy selama 6 minggu total dosis 66 Gy untuk pasien 1-13 dalam perawatan eksperimen. Sedangkan untuk pasien 15 dengan dosis total 70 Gy dengan fraksi dosis 2Gy, pasien 14, 16, 17 dosis total 70 Gy dan fraksi dosisnya 2,12 Gy. Pasien dengan durasi kematian sel tercepat pada pasien 3 dengan dosis terbaik 2 Gy dengan volume  $2,6 \text{ cm}^3$  dan konstanta  $\alpha/\beta$  terbesar pada tabel 4.2 dalam ratio 10 Gy. Pasien mengalami penurunan volume tercepat pada dosis  $\geq 2$  Gy, dosis terbaik dengan penurunan terbesar pada dosis 2,2 Gy. Menurut Beyzadeoglu (2010) dosis fraksi 1,1-2 Gy termasuk dalam fraksinasi dipercepat untuk mengurangi waktu perawatan secara keseluruhan dan mengurangi percepatan populasi kembali. Efek samping awal dan akhir sama dengan fraksinasi konvensional. Sedangkan untuk dosis fraksi  $> 2$  Gy adalah hipofraksinasi yang umumnya digunakan untuk tujuan paliatif atau meringankan penderitaan pasien kanker sebelum, saat dan setelah terapi dalam pengelolaan tumor metastasis. Efek samping yang terlambat diremehkan dan paliatif diberikan selama jangka waktu yang sangat singkat.

Selain itu, Hasan (2013) ionisasi dan eksitasi partikel akan menyebabkan kerusakan DNA baik langsung maupun tidak langsung. Kerusakan DNA secara langsung jika radiasi pengion langsung mengenai DNA. Seperti kerusakan biologi akibat sinar-X dan  $\gamma$  disebabkan oleh efek langsung, dan efek langsung ini

lebih dominan pada radiasi energi tinggi. Kerusakan DNA bisa berupa terputusnya rantai tunggal DNA atau *single strand breaks* (SSB), terputusnya rantai ganda DNA atau *double strand breaks* (DSB), *crosslink* DNA, serta kehilangan basa DNA. Beberapa kerusakan DNA masih dapat diperbaiki, tetapi dapat juga mengalami kegagalan, sehingga terjadilah kematian sel.

### 4.3 Hasil Penelitian dalam Perspektif Islam

Radioterapi merupakan salah satu dari dua terbaik dalam pengobatan kanker. Prinsip radioterapi yaitu dengan radiasi ionisasi secara internal maupun eksternal sehingga dapat menghancurkan sel kanker. Radiasi berenergi tinggi dapat merusak materi genetik (DNA) sel, sehingga menghalangi kemampuan sel untuk membelah dan berkembang biak. Sel yang telah berhenti membelah dan berkembang biak akan memperlambat pertumbuhan sel kanker. Sehingga sel kanker mengecil dan kembali menjadi sel normal. Pengobatan radioterapi dengan menggunakan prinsip radiasi dan kemajuan teknologi telah dijelaskan dalam Al-Quran surat An-Nur (24) ayat 35:

﴿اللَّهُ نُورُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ ۗ مَثَلُ نُورِهِ كَمِشْكَاةٍ فِيهَا مِصْبَاحٌ ۗ الْمِصْبَاحُ فِي زُجَاجَةٍ ۗ الزُّجَاجَةُ كَأَنَّهَا كَوْكَبٌ دُرِّيٌّ يُوقَدُ مِنْ شَجَرَةٍ مُبَارَكَةٍ زَيْتُونَةٍ لَا شَرْقِيَّةٍ وَلَا غَرْبِيَّةٍ يَكَادُ زَيْتُهَا يُضِيءُ وَلَوْ لَمْ تَمْسَسْهُ نَارٌ ۗ نُورٌ عَلَىٰ نُورٍ ۗ يَهْدِي اللَّهُ لِنُورِهِ مَن يَشَاءُ ۗ وَيَضْرِبُ اللَّهُ الْأَمْثَالَ لِلنَّاسِ ۗ وَاللَّهُ بِكُلِّ شَيْءٍ عَلِيمٌ﴾

*“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.”*

Pada ayat tersebut dijelaskan bahwa Allah telah memberikan cahaya di langit dan bumi yaitu cahaya matahari dan bulan. Sinar matahari memiliki spektrum yang terdiri dari sinar tampak dan tidak tampak. Sinar tampak meliputi: merah, oranye, kuning, hijau dan ungu (diketahui sebagai warna pelangi). Sinar-sinar tidak tampak antara lain, sinar ultraviolet, sinar-X, sinar gamma, sinar kosmik, dan sinar inframerah.

Kemajuan teknologi merupakan telaah dari tanda-tanda kebesarannya. Khususnya dalam bidang radiasi, spektrum tidak tampak menjadi salah satu sumber pengobatan. Spektrum yang dimanfaatkan adalah radiasi spektrum sinar-X dan sinar- $\gamma$ .

Radioterapi yang paling umum adalah radiasi sinar-X dan sinar- $\gamma$ . Sinar-X diproduksi saat elektron berkecepatan tinggi bertabrakan dengan material yang memiliki nomor atom tinggi, sedangkan sinar- $\gamma$  secara fisik identik dengan sinar-X, namun dipancarkan dari inti atom (*intranuclearly*) atau berasal dari *radioactive decay* seperti *Cobalt-60*, Radium dan Cesium.

Radioterapi saat ini tidak hanya digunakan sebagai diagnostik penyakit, namun berperan besar dalam pengobatan tumor dan kanker. Tumor sendiri merupakan benjolan abnormal pada organ tertentu. Pertumbuhan sel tumor secara tidak normal didalam tubuh baik yang memiliki sifat jinak (*benigna*) maupun yang bersifat ganas (*maligna*) (Wijayakusuma, 2008). Sel kanker akan terus membelah diri dan tidak mempertahankan hukum pertumbuhan secara normal. Kanker dapat menyerang berbagai jaringan pada organ, seperti sel kulit, sel hati, sel darah, sel otak, sel payudara, sel paru, sel saluran kencing, dan berbagai macam sel tubuh lainnya.

Kanker timbul apabila sel pada bagian tubuh mulai tumbuh dan tidak terkendali. Hal ini terjadi jika DNA rusak dan tidak dapat diperbaiki (Diananda, 2009).

Secara umum radioterapi dapat diterapkan pada kasus kanker stadium lanjut untuk meringankan gejala, karena sudah tidak dapat dioperasi dan diberikan dalam jangka pendek 1-2 minggu. Selain itu, radioterapi dapat digunakan dalam pengobatan kombinasi untuk memperkecil tumor dan dilanjutkan dengan pembedahan dalam interval yang lebih panjang 4-6 minggu (Tim CancerHelp, 2010). Sesungguhnya setiap penyakit terdapat penawar atau obatnya sebagaimana Allah berfirman dalam surat Asy-Syu'ara ayat 80:

وَإِذَا مَرِضَ إِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ

*“Dan apabila aku sakit. Dialah yang menyembuhkan aku.”*

Tafsir KEMENAG (2020) ayat tersebut menjelaskan bahwa Allah yang menyembuhkan manusia apabila ia sakit. Allah berkuasa menyembuhkan penyakit apa saja yang diderita oleh seseorang. Meskipun begitu, manusia juga harus mencari tahu cara untuk memperoleh kesembuhan itu.

Berbagai jalan dapat dicapai untuk memperoleh kesembuhan. Melalui telaah ilmu pengetahuan sehingga pemanfaatan teknologi dapat digunakan dalam kemaslahatan. Radioterapi merupakan hasil dari telaah ilmu pengetahuan sebagai salah satu cara untuk memperoleh kesembuhan. Radioterapi dengan memanfaatkan radiasi ionisasi yang berbahaya untuk jaringan normal. Namun, dengan adanya ilmu pengetahuan optimasi pemberian dosis sehingga tidak merusak jaringan normal. Pemodelan menjadi salah satu rencana terapi untuk mempertimbangkan dosis yang terbaik dalam radioterapi. Mempelajari ilmu merupakan hal yang sangat penting dalam Islam. Selain dapat menjadi pahala amal jariyah ketika ilmu tersebut

disampaikan dan bermanfaat juga mampu menyelesaikan masalah yang ada di sekitar kita. Melalui ilmu manusia mampu memahami petunjuk dan perumpamaan-perumpamaan yang diciptakan dengan kehendak Allah yang dijelaskan dalam Al-Quran surat Al-Ankaabut ayat 43:

وَتِلْكَ الْأَمْثَالُ لِنَاسٍ ۖ وَمَا يَعْقِلُهَا إِلَّا الْعَالِمُونَ

*“Dan perumpamaan-perumpamaan ini Kami buat untuk manusia; dan tiada yang memahaminya kecuali orang-orang yang berilmu.”*

Hanya orang berakal yang dapat memikirkan perumpamaan tersebut. Allah sengaja mengambil laba-laba sebagai perumpamaan, karena itu barangkali yang mudah mereka pahami. Selain dari itu, juga dimaksudkan untuk menerangkan segala keraguan mereka selama ini. Orang yang selalu menggunakan hati dan pikirannya dan ahli-ahli ilmu pengetahuan pasti dapat memahami perumpamaan tersebut dan akan semakin banyak mengetahui rahasia-rahasia Allah yang terkandung dalam ayat-ayat-Nya.” Diriwayatkan dari Jabir bahwa Rasulullah pernah berkata: "Orang yang berilmu itu ialah orang yang menjaga hal-hal dari Allah, dan beramal dalam rangka taat kepada-Nya serta menjauhi segala kemarahan-Nya." (Riwayat al-Haitsami).

## **BAB V PENUTUP**

### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Model matematika pertumbuhan tumor dan model radioterapi dengan metode Runge Kutta Orde 4 memiliki akurasi yang berbeda-beda. Akurasi yang terbaik yakni pada pasien 17 dengan nilai RMSE sebesar 0,0348 dan MAPE 0,129%. Untuk hasil  $R^2$  menunjukkan seluruh pasien mendekati 1. Akurasi seluruh pasien menempati kriteria yang cukup. Kesesuaian model dan eksperimen setiap pasien berbeda-beda, hal ini dikorelasikan berbagai faktor karakter yang berbeda dari setiap pasien yang menerima dosis radioterapi.
2. Perubahan volume tumor nasofaring sangat dipengaruhi oleh penambahan dosis pada radioterapi. Semakin besar dosis yang divariasikan maka penyusutan volume semakin besar. Variasi dosis mulai dari 1,6 Gy, 1,8 Gy, 2 Gy, 2,12 dan 2,2 Gy. Dosis fraksi terbaik dari seluruh pasien adalah 2 Gy dan 2,2 Gy. Volume awal pasien tidak mempengaruhi secara signifikan terhadap penurunan volume tumor.
3. Durasi yang dibutuhkan untuk tingkat kematian volume sel tumor berbeda-beda. Sesuai dengan hasil variasi dosis, penurunan tercepat terjadi pada pasien s3 dengan volume awal 20,341 cm<sup>3</sup>. Durasi yang dibutuhkan pasien 3 untuk mencapai volume mendekati 0,9 cm<sup>3</sup> adalah 48 hari.

## 5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, berikut adalah beberapa saran yang diberikan:

1. Diperlukan kajian lanjutan untuk menentukan batas dosis antara volume tumor dan jaringan normal. Hal ini dikarenakan dalam penelitian ini, penelitian yang baru dilakukan pada tahap penyusutan volume tumor GTV *Gross Tumor Volume*. Belum dilakukan perhitungan lebih lanjut pada jaringan organ yang berisiko.
2. Pada penelitian ini, seluruh kondisi pasien dianggap sama. Selanjutnya, perlu dilakukan analisis terhadap pasien dengan kondisi diet makanan atau mengkonsumsi berbagai obat. Hal ini diharapkan proses tersebut mampu mendekati proses penyusutan volume tumor karena pengaruh radioterapi yang sebenarnya.
3. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan aplikasi MATLAB 2008b sehingga bisa dilakukan penelitian yang sama dengan aplikasi lainnya. Serta mampu menampilkan gambaran pengaruh radioterapi maupun berbagai pengobatan tumor lainnya, seperti imunoterapi maupun bracyterapi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adham.M., dkk. (2012). Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. *Chin J Cancer.*; 31 (4): 187-9
- Alam. (2016). Particle Swarm Optimization: Algorithm and its Codes in MATLAB. *Research Gate.2:* 1-11
- Ang. (2009). *Analysis of a Tumour Growth Model with MATLAB.* 12
- Arief, H., dan Widita., R. (2016). *Perumusan Linear-Kuadratik dan Aplikasinya Pada Radioterapi.* PROSIDING SKF, Bandung: 14-15 Desember 2016. Hal. 173-179
- Beyzadeoglu, M., dkk. (2010). *Basic Radiation Oncology.* Springer
- Boel T. (2009). *Dental radiografi: Prinsip dan teknik.* Medan: *USU Press*
- Cancer Registry. (2018). *Laporan Registrasi Kanker Berbasis Rumah Sakit .* <https://canreg.fk.ugm.ac.id/laporan-data/rkbr-oktober-2018>.
- Chang., dkk. (2007). The Development Of A Weighted Evolving Fuzzy Neural Network for PCB Sales Forecasting. *Expert Systems with Applications* (32) : 86–96
- Chua, dkk (2009). Comparison Of Single Versus Fractionated Dose Of Stereotactic Radiotherapy For Salvaging Local Failures Of Nasopharyngeal Carcinoma: A Matched-Cohort Analysis. *Head & Neck Oncology.*1-13
- Departemen Agama RI. (2015). *Al-Quran Terjemahan.* Bandung: CV Darus Sunnah
- Diananda.R. (2009). *Panduan Lengkap Mengenal Kanker.*Yogyakarta: Mirza Media Pustaka
- Domingues, J. S. (2012). *Gompertz Model: Resolution and Analysis for Tumors.* 8,121-132
- Ferlay, J., dkk. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer,* 144(8), 1941–1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
- Fitriatuzzakiyyah., dkk. (2017). Cancer Therapy with Radiation: The Basic Concept of Radiotherapy and Its Development in Indonesia. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy,* 6(4), 311–320

- Gabriel. (1996). *Fisika Kedokteran*. Jakarta: EGC
- Geng. C., dkk. (2017). Prediction of Treatment Response for Combined Chemo- and Radiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer Patients Using a Bio-Mathematical. *Scientific Report*,7(13542)1-12
- Gerlee. (2013). The Model Muddle : in Search of Tumour Growth Laws. *Cancer Research*. 1-12
- Hasan (2013). *Kematian Sel Akibat Radiasi*. *JORI*. (4):39-45
- Hahnfeldt. (1999). Tumor Development under Angiogenic Signaling: A Dynamical Theory of Tumor Growth, Treatment Response, and Postvascular Dormancy. *Cancer Research*. (59):4770-4775
- Hong, W., & Zhang, G. (2018). Simulation analysis for tumor radiotherapy based on three-component mathematical models. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 20(3), 22–26. <https://doi.org/10.1002/acm2.12516>
- Joiner. M. (2009). *Basic Clinical Radiobiology*. USA: Hodder Arnold
- KEMENAG (2020). *Aplikasi Quran Kementerian Agama Republik Indonesia*. [https://quranweb.id/26/80/\(21:53\)](https://quranweb.id/26/80/(21:53))
- KEMENKES. (2015). *Pusat data dan informasi kesehatan: Stop kanker*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
- KEMENKES. (2017). *Pedoman Nasional Pelayanan Kanker Nasofaring*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
- Krane,K.S. (1992). *Fisika Modern*. Diterjemahkan oleh Hans.J. Jakarta: UI-Press
- Lu.J.J., dkk. (2010). *Medical Radiology· Diagnostic Imaging and Radiation Oncology*. London New York: Springer Heidelberg Dordrecht
- Mangan.Y. (2009). *Solusi Sehat Mencegah dan Mengatasi Kanker*. Jakarta: PT AgroMedia Pustaka
- Mathews. (1999). *Numerical Methods using MATLAB third Edition*. Prentis Halls
- Mizuta, M., dkk. (2012). A Mathematical Study to Select Fractionation Regimen Based on Physical Dose Distribution and the Linear–Quadratic Model. *International Journal of Radiation Oncology\*Biolog\*Physics*, 84(3), 829–833. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.01.004>
- Modiri., dkk, (2016). Radiotherapy Planning Using an Improved Search Strategy in Particle Swarm Optimization. *Biomedical Engineering*. 14: 1-10

- Munir R., (2003). *Metode Numerik*. Bandung: Informatika
- Nishino., dkk (2014). Revisiting The Relationship Between Tumour Volume and Diameter in Advanced NSCLC Patients: An Exercise To Maximize The Utility Of Each Measure To Assess Response To Therapy. *Clinical Radiology*. 69(8): 841-848
- Pagalay, U. (2009). *Mathematical Modeling (Aplikasi Pada Kedokteran, Immunologi, Biologi, Ekonomi dan Perikanan)*. Malang: UIN Press
- Primasari, M., dan Ramli, I. (2013). Model Linear Kuadratik dalam Radioterapi. *Radioterapi & Onkologi Indonesia*, 4(1).
- Podgorsak. I. (2005). *Radiation Oncology Physics : a handbook for teachers and students*. Austria: IAEA
- Ramadhan., dkk, (2016). Desain Frekuensi Kontrol Pada Hybrid Wind-Diesel dengan Pid-Particle Swarm Optimization (PSO). *Seminar Nasional Sains dan Teknologi*. Jakarta: 8-9 November 2016
- Round., dkk. (2013). Radiotherapy Demand and Activity in England 2006–2020. *Clinical Oncology*, 25(9): 522-530
- Sach. K. R. (2001). Simple ODE Models of Tumor Growth and Anti-Angiogenic or Radiation Treatment. *Mathematical and Computer Modelling*. (33): 1297-1306
- Setianingsih. T., dkk. (2018). *Prinsip Dasar dan Apikasi Metode Difraksi Sinar-X untuk Karakterisasi Material*. Malang: UB Press
- Sutherland, R. (1988). Cell and environment interactions in tumor microregions: The multicell spheroid model. *Science*, 240(4849), 177–184. <https://doi.org/10.1126/science.2451290>
- Suprayogi., dkk. (2014). Model Prediksi Liku Kalibrasi Menggunakan Pendekatan Jaringan Saraf Tiruan (JST). *Jurnal Teknik*. (1):1-18
- Soelaiman., dkk (2012). Implementasi Algoritma *Particle Swarm* untuk Menyelesaikan Sistem Persamaan Nonlinear. *Jurnal Teknik ITS*. (01): 211-215
- Thames. (1987). *Fractination in Radiotherapy*. London: Taylor & Francis
- Tim CancerHelp. (2010). *Stop Kanker*. Jakarta: AgroMedia Pustaka
- Triatmojo,B. (2002). *Metode Numerik Dilengkapi dengan Program Komputer*. Yogyakarta: Beta Offset

Wang., dkk. (2016). Simulation Study on Effects of Order and Step Size of Runge-Kutta Methods that Solve Contagious Disease and Tumor Models. *Journal of Computer Science and Systems Biology*. 9(5): 163–172

Watanabe., dkk. (2016). A mathematical model of tumor growth and its response to single irradiation. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 13(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s12976-016-0032-7>

Wijayakusuma. H. (2008). *Atasi Kanker dengan Tanaman Obat*. Jakarta: Puspa Swara





# LAMPIRAN

## Lampiran 1

Algoritma Program Perubahan Volume Sel Kanker dengan Metode Runge-Kutta Orde 4

```
%runge4-tumor
%pasien A
syms TA TQ TD t
clc;
a = 0,0146;
b = 0,00145;
a1 = 0,0146;
b1 = 0,00145;
a2 = 0,0146;
b2 = 0,00145;
P12 = 0,1;
P13 = 0,05;
D = 0,8;
P21 = 0,1;
P23 = 0,05;
m = 0,2;
f1 = a*TA-b*TA*log(TA)-(P12+P13)*TA+P12*TQ-(a1*D+2*b1*D^2)*TA;
f2 = P12*TA -(P21+P23)*TQ-(a2*D+2*b2*D^2)*TQ;
f3 = P13*TA + P23*TQ - m*TD;
a = 0;
b = 60;
n = 60;
h = (b-a)/n;
t0 = 0;
TA0 = 37,8;
TQ0 = 37,8;
TD0 = 37,8;
N = [t0 TA0 TQ0 TD0];

for i=1:n
    t1 = t0 + h;
    t0 = t1;
    k1 = subs(f1,{t,TA,TQ,TD},{t0,TA0,TQ0,TD0});
    k2 = subs(f1,{t,TA,TQ,TD},{t0+0,5*h,TA0+0,5*k1*h,TQ0,TD0});
    k3 = subs(f1,{t,TA,TQ,TD},{t0+0,5*h,TA0+0,5*k2*h,TQ0,TD0});
    k4 = subs(f1,{t,TA,TQ,TD},{t0+h,TA0+k3*h,TQ0,TD0});
    TA1 = TA0 + 1/6*(k1+2*k2+2*k3+k4)*h;
    TA0 = TA1;

    j1 = subs(f2,{t,TA,TQ,TD},{t0,TA0,TQ0,TD0});
    j2 = subs(f2,{t,TA,TQ,TD},{t0+0,5*h,TA0+0,5*j1*h,TQ0,TD0});
    j3 = subs(f2,{t,TA,TQ,TD},{t0+0,5*h,TA0+0,5*j2*h,TQ0,TD0});
    j4 = subs(f2,{t,TA,TQ,TD},{t0+h,TA0+j3*h,TQ0,TD0});
    TQ1 = TQ0 + 1/6*(j1+2*j2+2*j3+j4)*h;
    TQ0 = TQ1;

    y1 = subs(f3,{t,TA,TQ,TD},{t0,TA0,TQ0,TD0});
    y2 = subs(f3,{t,TA,TQ,TD},{t0+0,5*h,TA0+0,5*y1*h,TQ0,TD0});
    y3 = subs(f3,{t,TA,TQ,TD},{t0+0,5*h,TA0+0,5*y2*h,TQ0,TD0});
```

```

y4 = subs(f3,{t,TA,TQ,TD},{t0+h,TA0+y3*h,TQ0,TD0});
TD1 = TD0 + 1/6*(y1+2*y2+2*y3+y4)*h;
TD0 = TD1;

```

```

N = [N; t1 TA1 TQ1 TD1];
end
N
plot(N(:,1),N(:,2),'k');
hold on
plot(N(:,1),N(:,3),'r');
hold on
plot(N(:,1),N(:,4),'y');

```

Algoritma *Particle Swarm Optimization* (PSO)

```

N=5;
maxit=1000;
dim = 1;
alpaup = 0,015;
alpalw = 0,014;
betaup = 0,0015;
betalw =0,0014;
N0up = 37,8;
N0lw = 37,7;

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

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=0,00000935;
rhomin=0,000000935;
.....,
end
it=it+1;
lastbest=Gbest;
end
xopt=Gbest
fmin=minf;
%plot(minftot)
%minftot=[minftot;minf];
format long
ketepatan=(1-abs((xopt(:,3)-37,8)/xopt(:,3)))*100

```

**Lampiran 2**

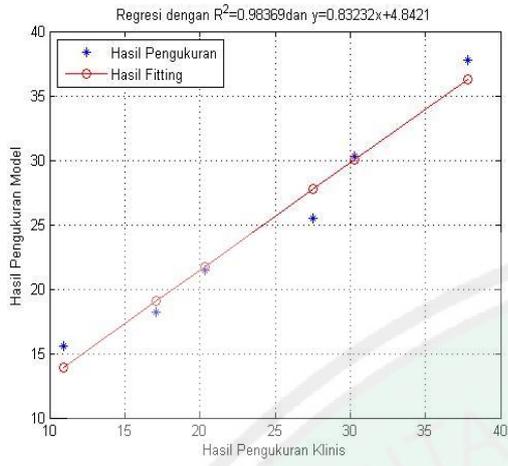
## Data Hasil Penelitian

## 1. Hasil Validasi Model Setiap Pasien

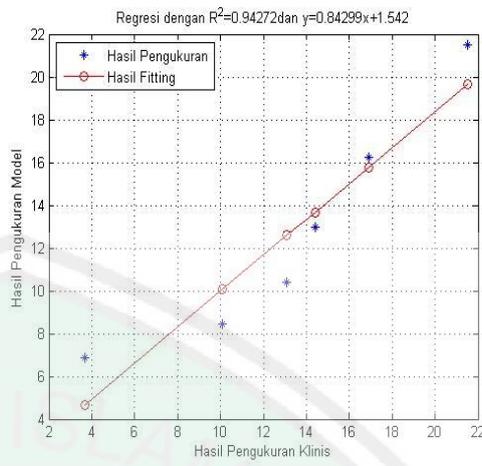
Pasien	Volume Awal (cm <sup>3</sup> )	$\alpha$	$\beta$	RMSE	MAPE (%)	R <sup>2</sup>	$\alpha/\beta$
1	37,8	0,0149	0,00149	1,85	7,58	0,983	10
2	21,5	0,0187	0,00187	1,94	22,85	0,942	10
3	20,4	0,0228	0,00228	1,97	18,34	0,952	10
4	16,3	0,0176	0,00176	0,89	11,35	0,979	10
5	30,4	0,0208	0,00208	3,34	25,74	0,936	10
6	22,8	0,0215	0,00215	2,22	23,58	0,943	10
7	24,3	0,0187	0,00187	1,88	20,76	0,956	10
8	27,2	0,0188	0,00188	2,01	23,22	0,964	10
9	18,8	0,0198	0,00198	1,75	20,68	0,938	10
10	25,8	0,0208	0,00208	1,87	16,63	0,963	10
11	32,4	0,0199	0,00199	1,97	18,34	0,940	10
12	37,3	0,00285	0,000285	0,96	2,31	0,962	10
13	41,7	0,00498	0,000498	3,77	10,22	0,936	10
14	693,633	0,00348	0,000348	3,594	0,661	0,999	10
15	53,655	0,0148	0,00148	0,383	1,079	0,961	10
16	305,887	0,0102	0,00102	0,61	0,309	0,999	10
17	57,14	0,0212	0,00212	0,0348	0,129	0,970	10

Gambar Hasil R<sup>2</sup> Pasien

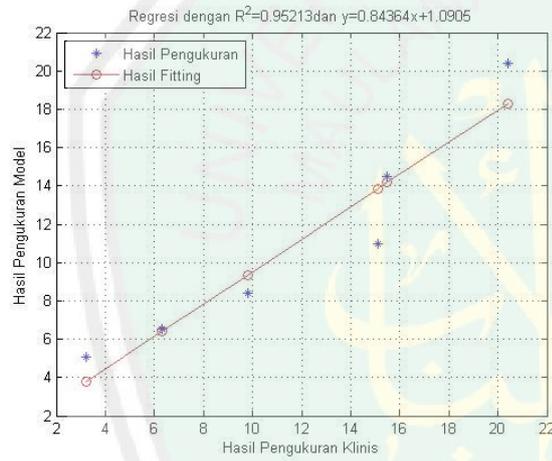
Pasien 1



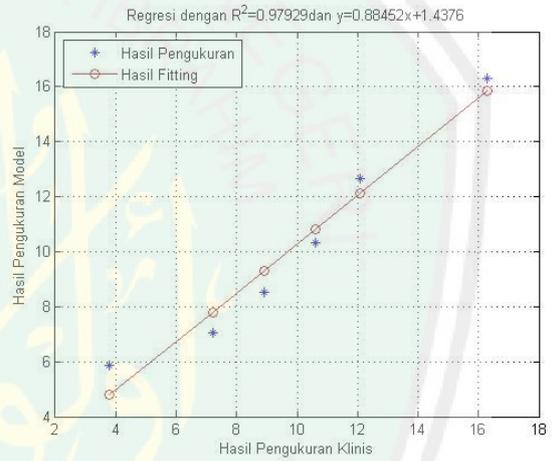
Pasien 2



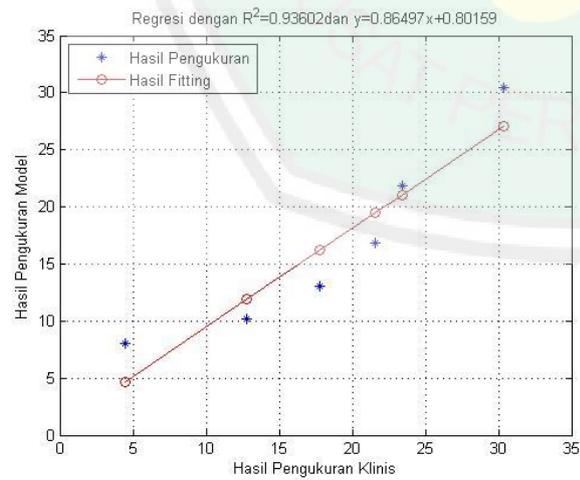
Pasien 3



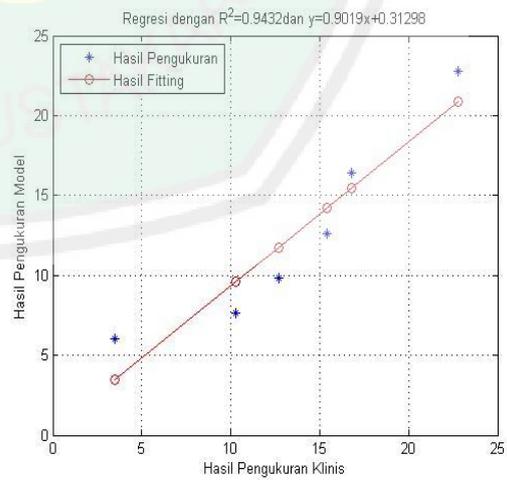
Pasien 4



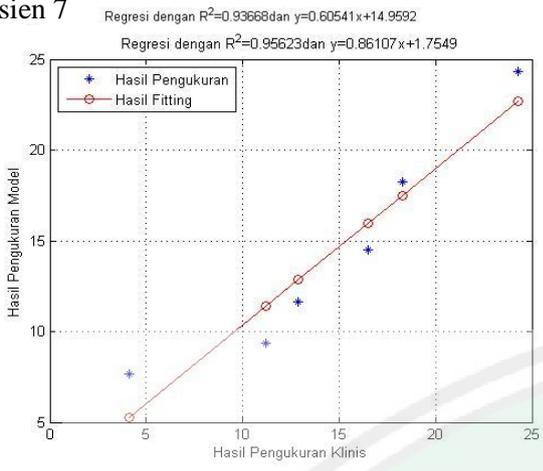
Pasien 5



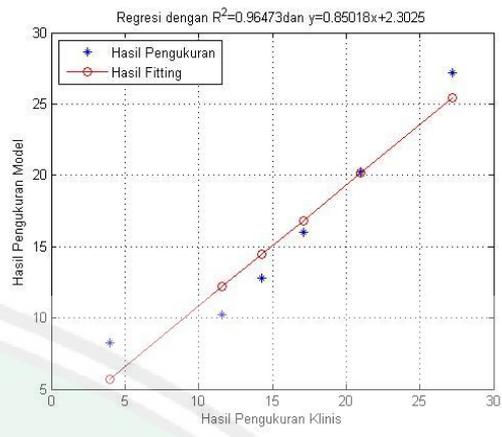
Pasien 6



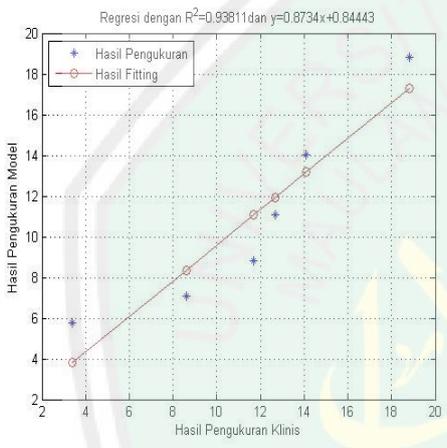
Pasien 7



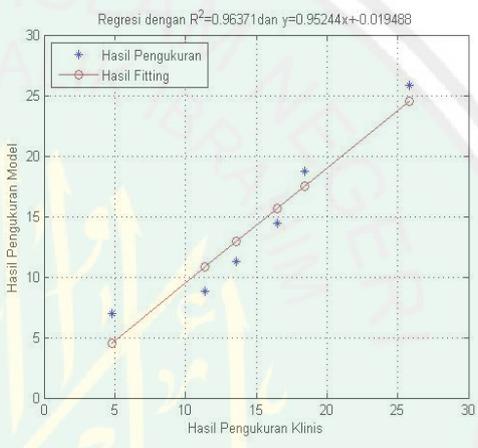
Pasien 8



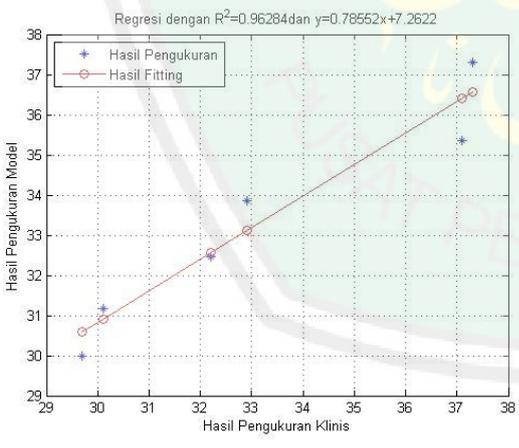
Pasien 9



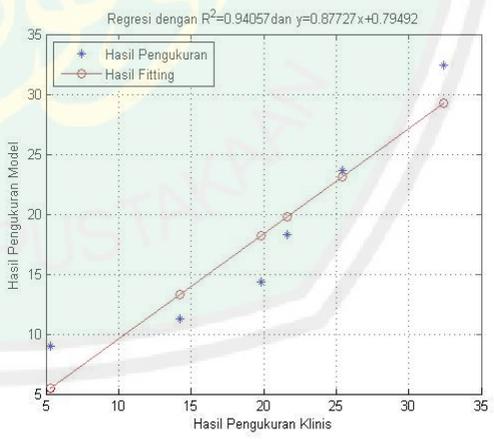
Pasien 10



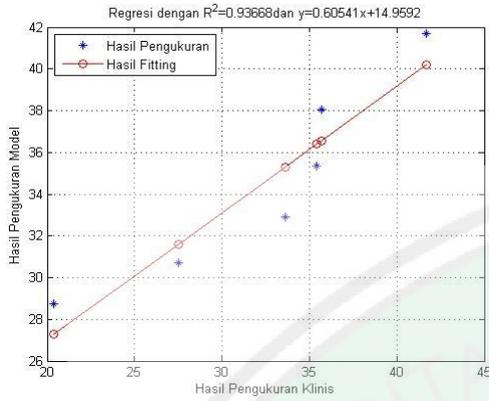
Pasien 11



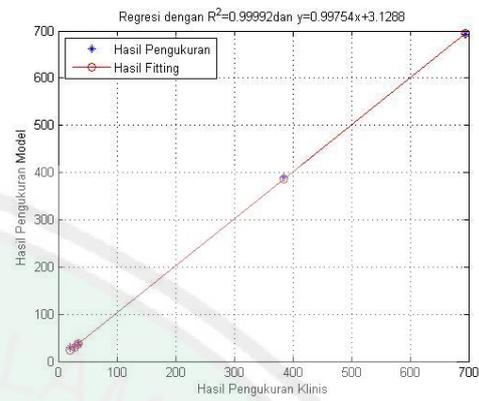
Pasien 12



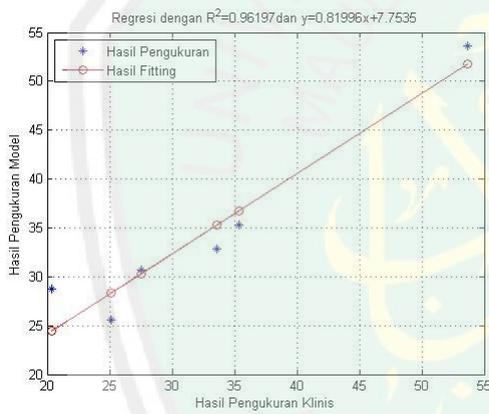
Pasien 13



Pasien 14



Pasien 15



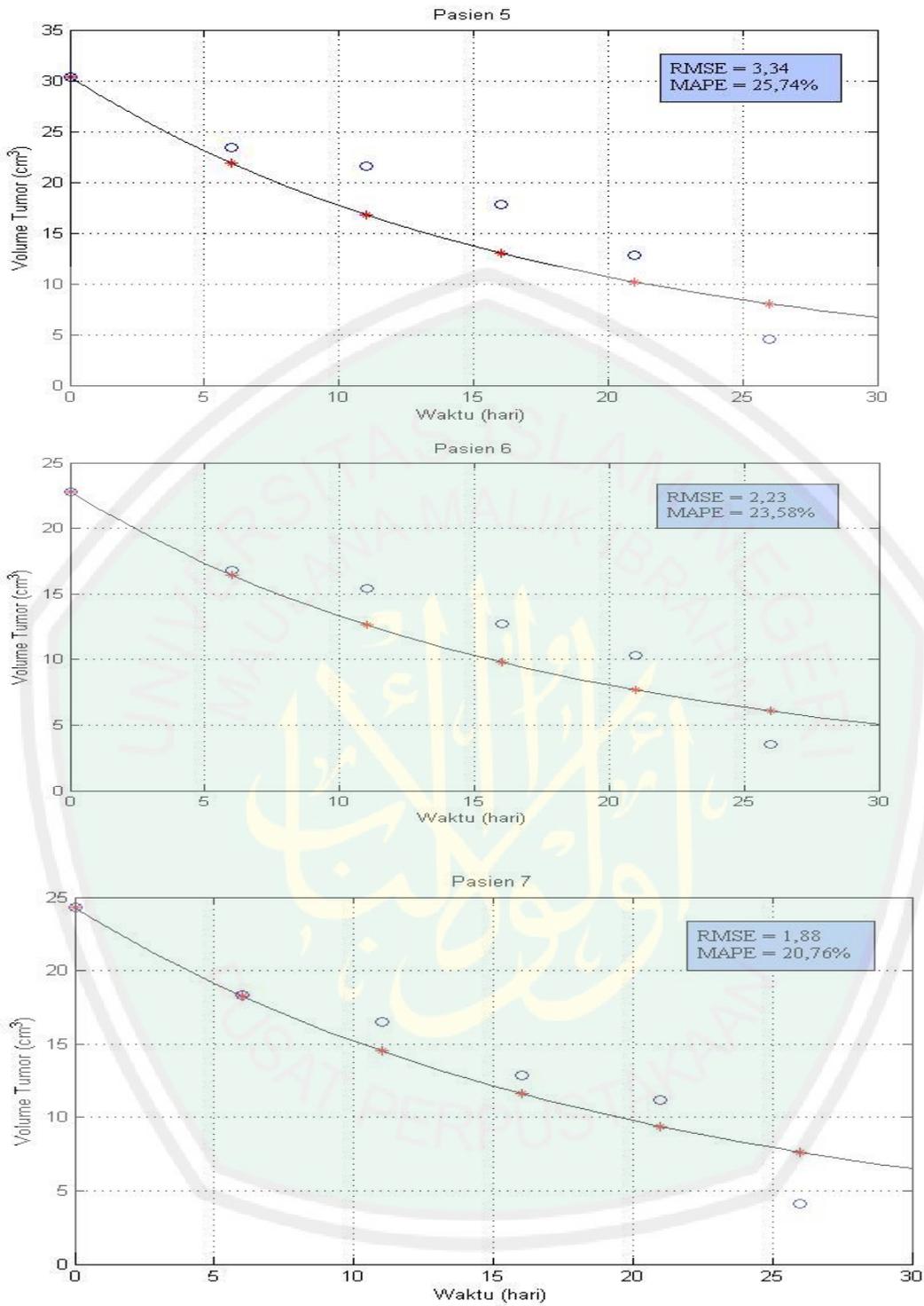
Pasien 16

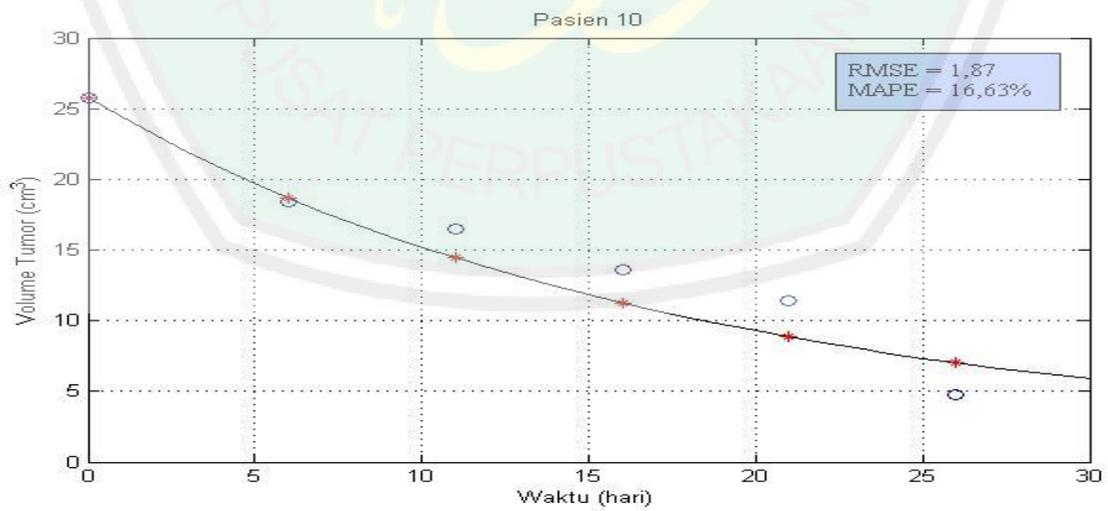
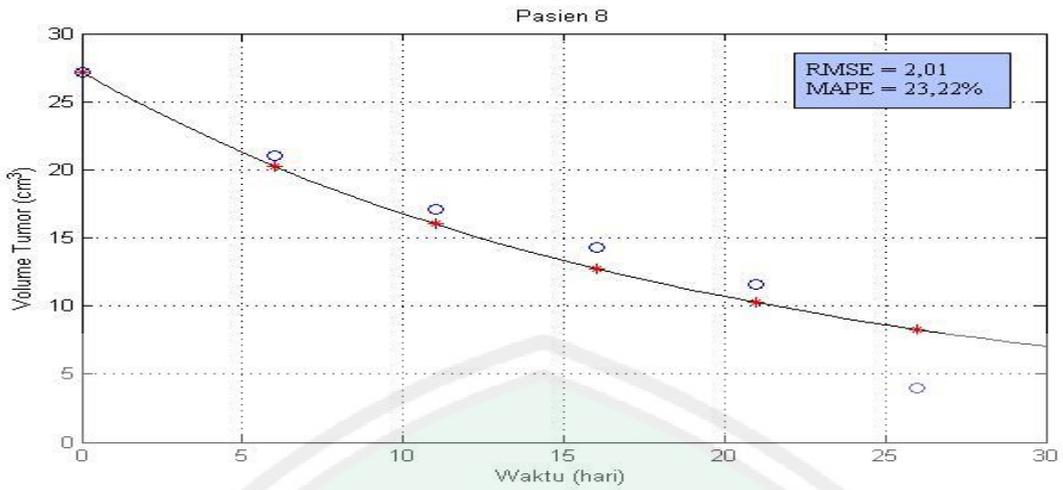


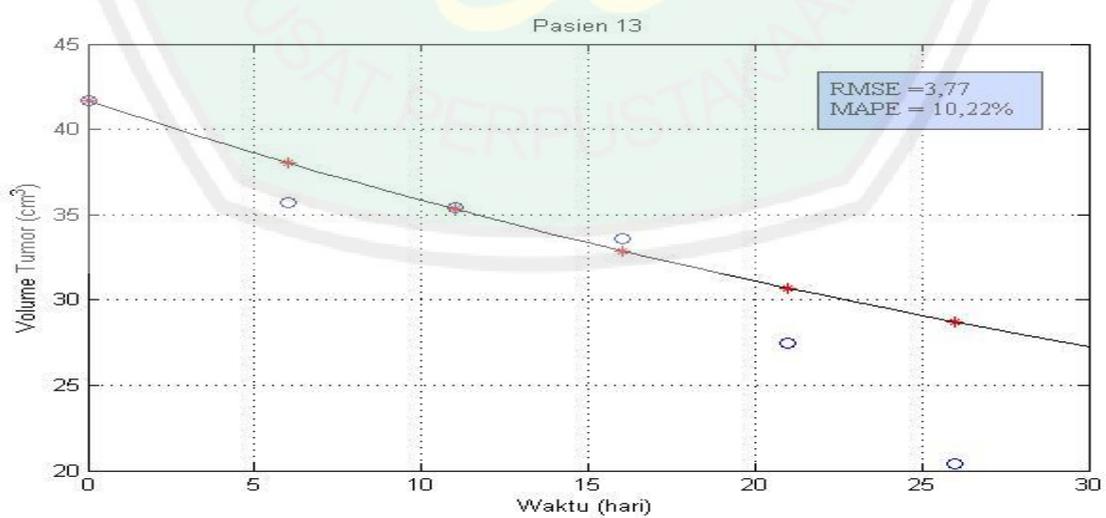
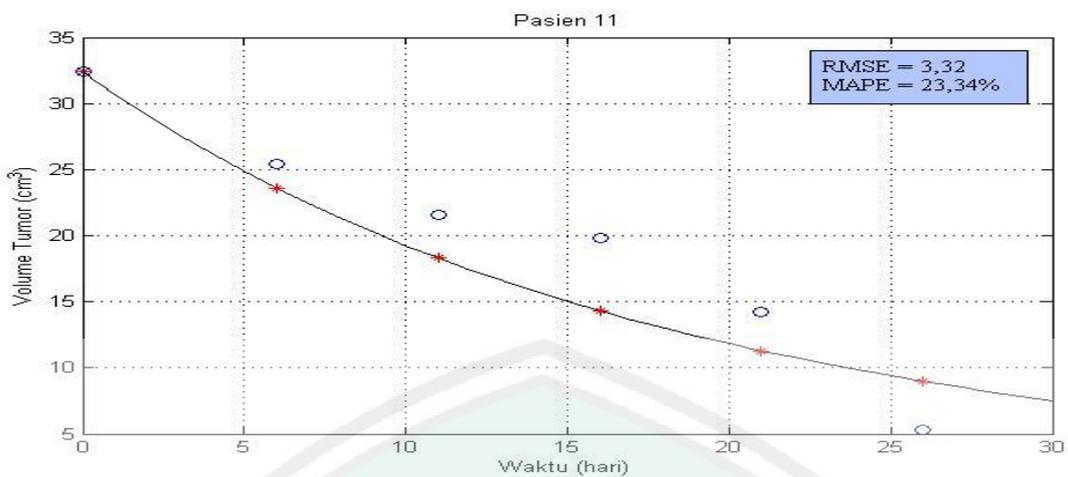
Pasien 17

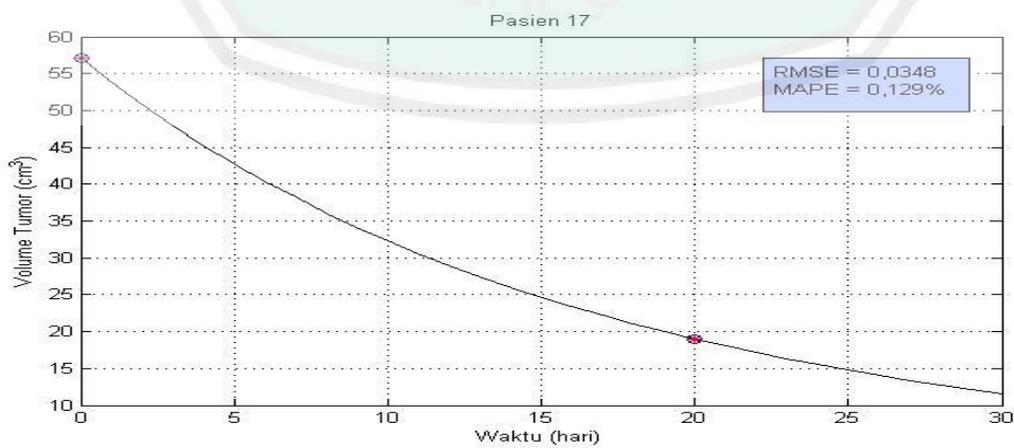
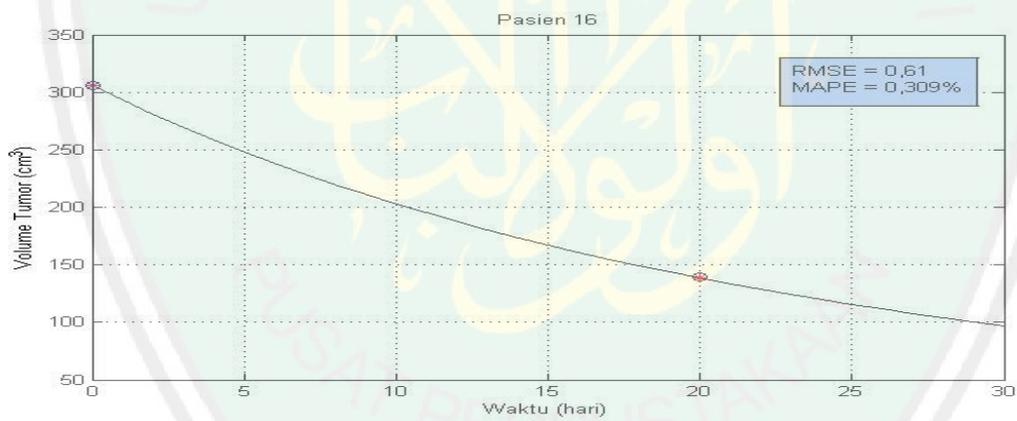
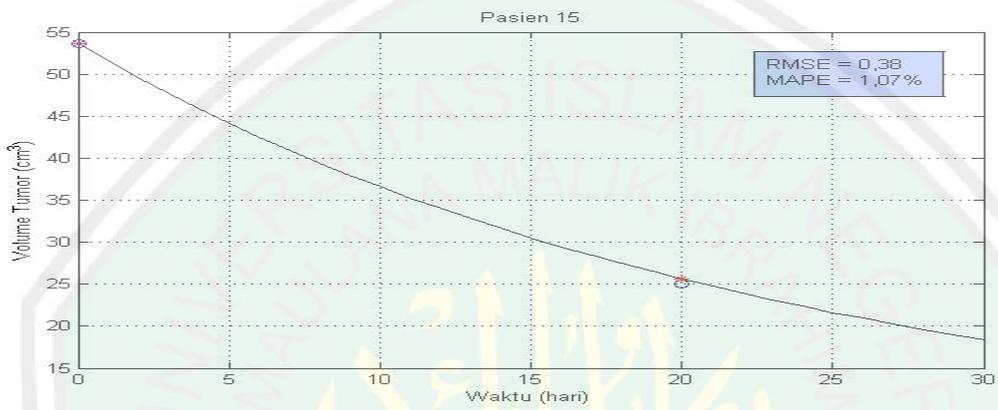
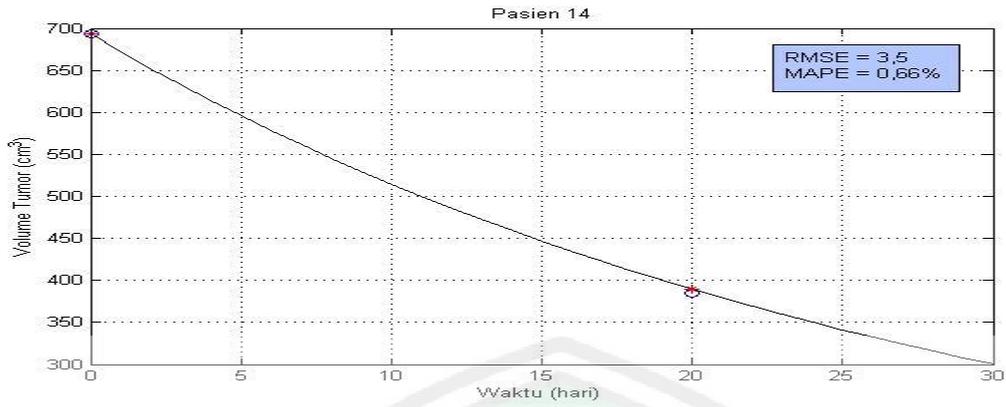


## 2. Data Hasil Simulasi Model Pasien 5-17









3. Perubahan Volume Tumor Nasofaring Akibat Penambahan Dosis pada Radioterapi

Waktu	Pasien 1					Pasien 2				
	Perubahan Volume ( cm <sup>3</sup> ) Setiap Fraksi Dosis (Gy)					Perubahan Volume ( cm <sup>3</sup> ) Setiap Fraksi Dosis (Gy)				
	1,6 Gy	1,8 Gy	2 Gy	2,12 Gy	2,2 Gy	1,6 Gy	1,8 Gy	2 Gy	2,12 Gy	2,2 Gy
Minggu ke-1	37,8	37,8	37,8	37,8	37,8	21,5	21,5	21,5	21,5	21,5
Minggu ke-2	32,73615	32,21874	31,52134	31,07016	30,81067	18,33803	17,96943	17,48086	17,17448	16,99464
Minggu ke-3	28,49127	27,53193	26,2959	25,71129	25,2909	15,7269	15,04959	14,19537	13,8256	13,54248
Minggu ke-4	24,91555	23,57846	21,93119	21,4157	20,90145	13,55901	12,62305	11,4998	11,21306	10,87618
Minggu ke-5	21,88933	20,22914	18,27285	17,95028	17,38745	11,74974	10,59706	9,280669	9,159949	8,800946
Minggu ke-6	19,31651	17,37985	15,19648	15,13724	14,5561	10,23218	8,897968	7,447878	7,534993	7,173728

Waktu	Pasien 3					Pasien 4				
	Perubahan Volume ( cm <sup>3</sup> ) Setiap Fraksi Dosis (Gy)					Perubahan Volume ( cm <sup>3</sup> ) Setiap Fraksi Dosis (Gy)				
	1,6 Gy	1,8 Gy	2 Gy	2,12 Gy	2,2 Gy	1,6 Gy	1,8 Gy	2 Gy	2,12 Gy	2,2 Gy
Minggu ke-1	20,4	20,4	20,4	20,4	20,4	16,3	16,3	16,3	16,3	16,3
Minggu ke-2	16,79155	16,39959	15,849	15,50171	15,30403	14,17733	13,89813	13,54567	13,32907	13,19767
Minggu ke-3	13,91422	13,20635	12,26928	11,89133	11,59511	12,3904	11,8727	11,24782	10,97533	10,76368
Minggu ke-4	11,60472	10,64256	9,442508	9,205385	8,869301	10,87899	10,15735	9,324401	9,097833	8,840347
Minggu ke-5	9,739166	8,57278	7,202408	7,189153	6,847105	9,594779	8,698608	7,709317	7,59033	7,310016
Minggu ke-6	8,222931	6,893069	5,421544	5,662474	5,333225	8,498804	7,453165	6,349063	6,3722	6,084244

Waktu	Pasien 5					Pasien 6				
	Perubahan Volume ( cm <sup>3</sup> ) Setiap Fraksi Dosis (Gy)					Perubahan Volume ( cm <sup>3</sup> ) Setiap Fraksi Dosis (Gy)				
	1,6 Gy	1,8 Gy	2 Gy	2,12 Gy	2,2 Gy	1,6 Gy	1,8 Gy	2 Gy	2,12 Gy	2,2 Gy
Minggu ke-1	30,4	30,4	30,4	30,4	30,4	22,8	22,8	22,8	22,8	22,8
Minggu ke-2	25,13602	24,60975	23,85495	23,36847	23,09646	18,91832	18,4995	17,91507	17,54489	17,33384
Minggu ke-3	20,9199	19,96635	18,67546	18,1266	17,7142	15,79858	15,03905	14,03801	13,62323	13,30298
Minggu ke-4	17,52126	16,22119	14,55997	14,18393	13,71074	13,27534	12,23891	10,94882	10,67059	10,30283
Minggu ke-5	14,76451	13,18397	11,27773	11,19284	10,70599	11,22205	9,960938	8,47857	8,42841	8,049743
Minggu ke-6	12,51498	10,70803	8,651133	8,904756	8,43117	9,541329	8,098351	6,496776	6,711605	6,342983

Waktu	Pasien 7					Pasien 8				
	Perubahan Volume ( cm <sup>3</sup> ) Setiap Fraksi Dosis (Gy)					Perubahan Volume ( cm <sup>3</sup> ) Setiap Fraksi Dosis (Gy)				
	1,6 Gy	1,8 Gy	2 Gy	2,12 Gy	2,2 Gy	1,6 Gy	1,8 Gy	2 Gy	2,12 Gy	2,2 Gy
Minggu ke-1	24,3	24,3	24,3	24,3	24,3	27,2	27,2	27,2	27,2	27,2
Minggu ke-2	20,63915	20,22952	19,67814	19,32959	19,12719	22,99187	22,53922	21,91998	21,52548	21,29889
Minggu ke-3	17,62854	16,87714	15,91577	15,49734	15,17999	19,54746	18,71884	17,64259	17,17244	16,81893
Minggu ke-4	15,13897	14,10237	12,84161	12,51966	12,14352	16,71209	15,57119	14,16417	13,80657	13,38958
Minggu ke-5	13,06924	11,79469	10,32098	10,18861	9,78929	14,36521	12,96505	11,32537	11,18403	10,7434
Minggu ke-6	11,33966	9,866713	8,247431	8,350547	7,950181	12,41234	10,79714	9,000848	9,125521	8,685717

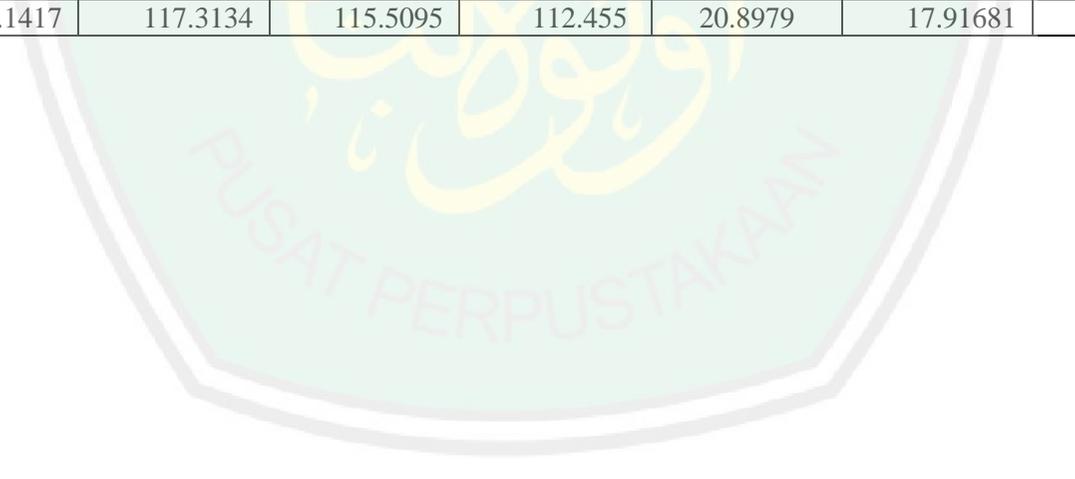
Waktu	Pasien 9					Pasien 10				
	Perubahan Volume ( cm <sup>3</sup> ) Setiap Fraksi Dosis (Gy)					Perubahan Volume ( cm <sup>3</sup> ) Setiap Fraksi Dosis (Gy)				
	1,6 Gy	1,8 Gy	2 Gy	2,12 Gy	2,2 Gy	1,6 Gy	1,8 Gy	2 Gy	2,12 Gy	2,2 Gy
Minggu ke-1	18,8	18,8	18,8	18,8	18,8	25,8	25,8	25,8	25,8	25,8
Minggu ke-2	15,94851	15,6093	15,15946	14,87908	14,71417	21,45326	20,99563	20,35385	19,94468	19,71253
Minggu ke-3	13,60628	12,98481	12,2019	11,87103	11,61379	17,95242	17,12139	16,01984	15,55534	15,20145
Minggu ke-4	11,67162	10,81524	9,790412	9,544961	9,241595	15,11519	13,97975	12,55724	12,23615	11,82794
Minggu ke-5	10,065	9,013166	7,817451	7,73246	7,411951	12,80189	11,41863	9,780776	9,704994	9,282856
Minggu ke-6	8,723862	7,509503	6,198124	6,309672	5,989819	10,90475	9,320197	7,547066	7,75903	7,346378

Waktu	Pasien 11					Pasien 12				
	Perubahan Volume ( cm <sup>3</sup> ) Setiap Fraksi Dosis (Gy)					Perubahan Volume ( cm <sup>3</sup> ) Setiap Fraksi Dosis (Gy)				
	1,6 Gy	1,8 Gy	2 Gy	2,12 Gy	2,2 Gy	1,6 Gy	1,8 Gy	2 Gy	2,12 Gy	2,2 Gy
Minggu ke-1	32,4	32,4	32,4	32,4	32,4	37,3	37,3	37,3	37,3	37,3
Minggu ke-2	26,95136	26,40883	25,63518	25,13533	24,85535	36,07182	35,94802	35,80472	35,71323	35,65598
Minggu ke-3	22,56143	21,57541	20,24602	19,67055	19,24218	34,92427	34,6814	34,40461	34,24512	34,13731
Minggu ke-4	19,0024	17,65415	15,93542	15,52424	15,02838	33,85084	33,49335	33,09213	32,88481	32,73228
Minggu ke-5	16,09958	14,4559	12,47464	12,35208	11,83756	32,84566	32,37772	31,8604	31,6226	31,43049
Minggu ke-6	13,7182	11,8341	9,686601	9,905682	9,401068	31,90339	31,32895	30,70322	30,44979	30,22263

Waktu	Pasien 13				
	Perubahan Volume ( cm <sup>3</sup> ) Setiap Fraksi Dosis (Gy)				
	1,6 Gy	1,8 Gy	2 Gy	2,12 Gy	2,2 Gy
Minggu ke-1	41,7	41,7	41,7	41,7	41,7
Minggu ke-2	39,39977	39,17076	38,89545	38,71792	38,60954
Minggu ke-3	37,29914	36,85519	36,33298	36,04095	35,84291
Minggu ke-4	35,37711	34,73116	33,98743	33,63185	33,35974
Minggu ke-5	33,61524	32,77921	31,83666	31,45855	31,12537
Minggu ke-6	31,99728	30,98217	29,86111	29,49337	29,10998

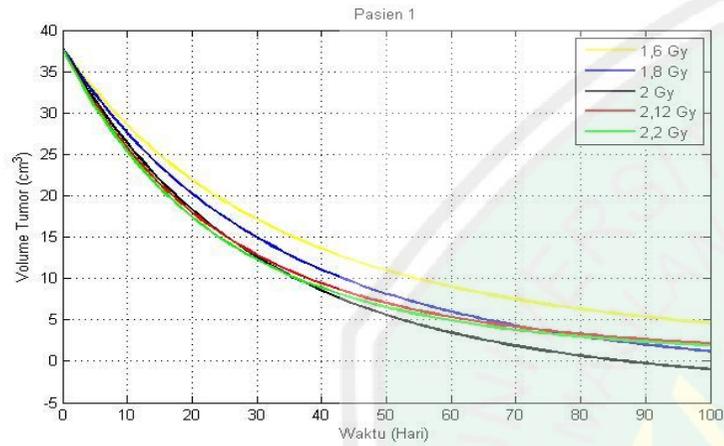
Waktu	Pasien 14					Pasien 15				
	Perubahan Volume ( cm <sup>3</sup> ) Setiap Fraksi Dosis (Gy)					Perubahan Volume ( cm <sup>3</sup> ) Setiap Fraksi Dosis (Gy)				
	1,6 Gy	1,8 Gy	2 Gy	2,12 Gy	2,2 Gy	1,6 Gy	1,8 Gy	2 Gy	2,12 Gy	2,2 Gy
Minggu ke-1	693,63	693,63	693,63	693,63	693,63	53.655	53.655	53.655	53.655	53.655
Minggu ke-2	571.1397	570.6897	566.066	561.5345	560.0073	45.95259	45.26137	44.28069	43.62929	43.26734
Minggu ke-3	499.9742	499.1061	491.9461	485.889	483.6646	39.56621	38.29004	36.56432	35.73024	35.14992
Minggu ke-4	439.6841	438.3562	429.1679	422.5315	419.8402	34.24319	32.47183	30.18785	29.46301	28.76021
Minggu ke-5	388.3768	386.5709	375.7712	369.2054	366.2164	29.78394	27.59335	24.89912	24.45677	23.695
Minggu ke-6	344.5239	342.2378	330.1691	324.1098	320.9465	26.03	23.48455	20.49722	20.43163	19.65238

Waktu	Pasien 16					Pasien 17				
	Perubahan Volume ( cm <sup>3</sup> ) Setiap Fraksi Dosis (Gy)					Perubahan Volume ( cm <sup>3</sup> ) Setiap Fraksi Dosis (Gy)				
	1,6 Gy	1,8 Gy	2 Gy	2,12 Gy	2,2 Gy	1,6 Gy	1,8 Gy	2 Gy	2,12 Gy	2,2 Gy
Minggu ke-1	305.887	305.887	305.887	305.887	305.887	57.14	57.14	57.14	57.14	57.14
Minggu ke-2	257.323	255.3548	251.3912	248.2847	246.8633	46.06304	45.16246	43.7292	42.7639	42.25662
Minggu ke-3	217.7603	214.1085	207.1747	202.9811	200.7032	37.40966	35.7935	33.38174	32.32536	31.57596
Minggu ke-4	185.3414	180.2533	171.1256	167.0977	164.3403	30.60013	30.60013	30.60013	30.60013	30.60013
Minggu ke-5	158.6258	152.3154	141.6005	138.4813	135.494	25.20368	22.57341	19.12058	19.00518	18.16298
Minggu ke-6	136.4899	129.1417	117.3134	115.5095	112.455	20.8979	17.91681	14.24589	14.77244	13.9721

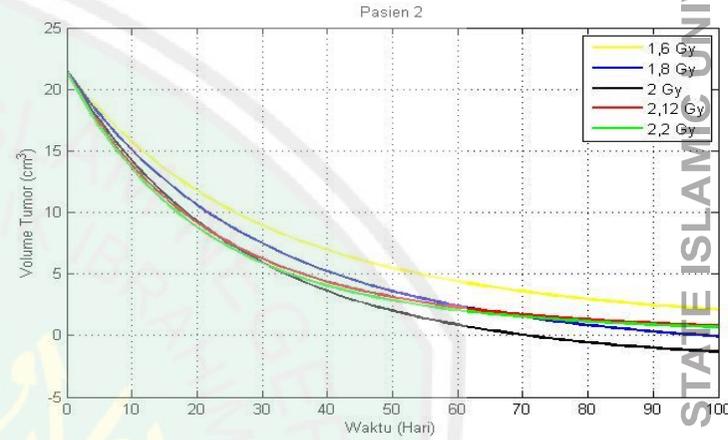


4. Durasi Kematian Sel yang Diperlukan pada Radioterapi Sel Tumor Nasofaring

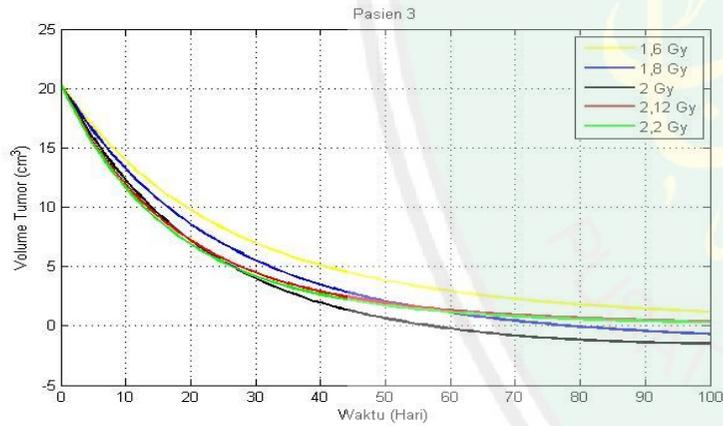
Pasien 1



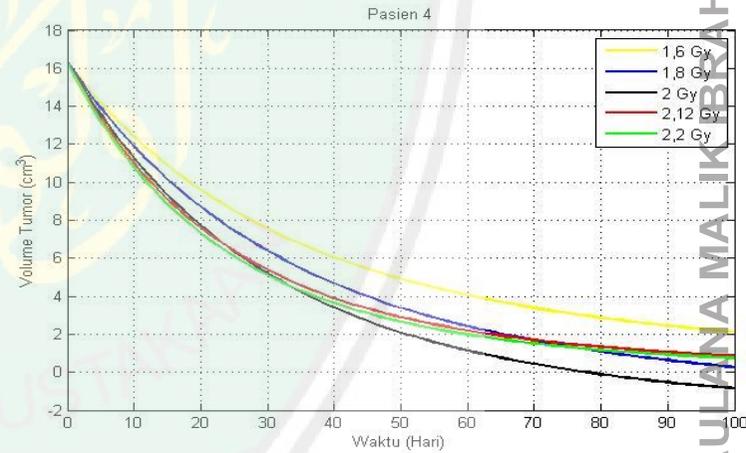
Pasien 2



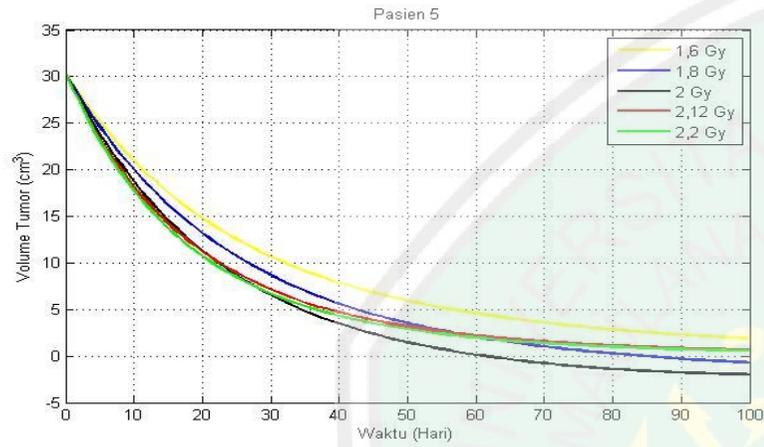
Pasien 3



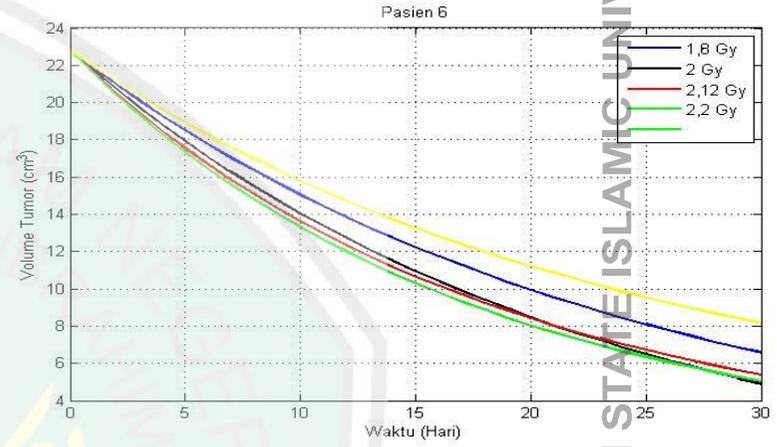
Pasien 4



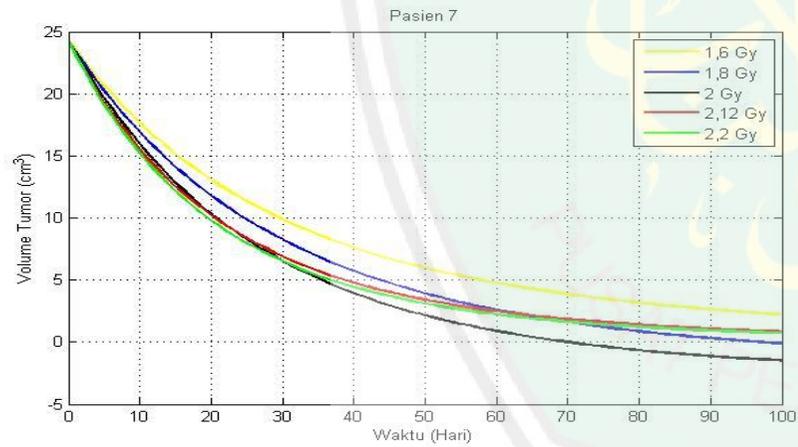
Pasien 5



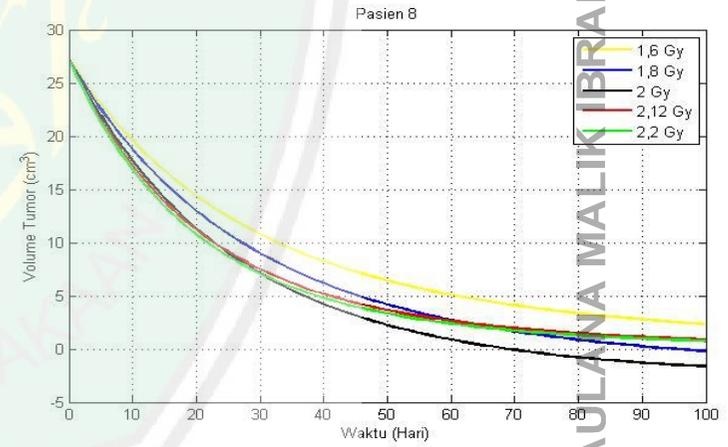
Pasien 6



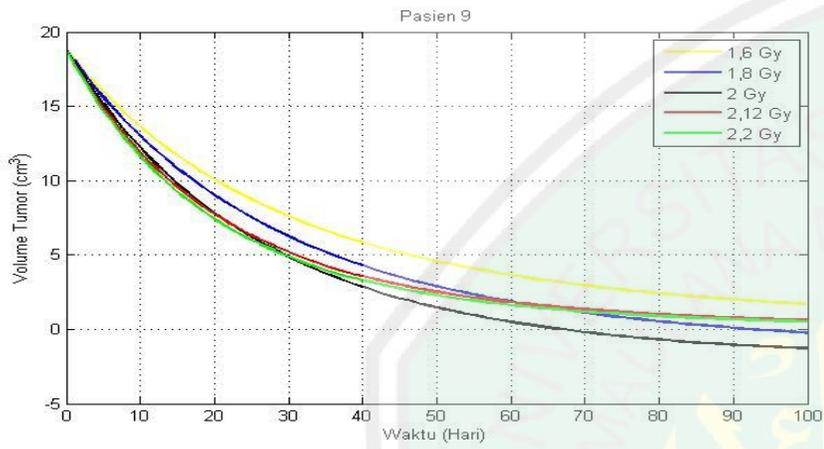
Pasien 7



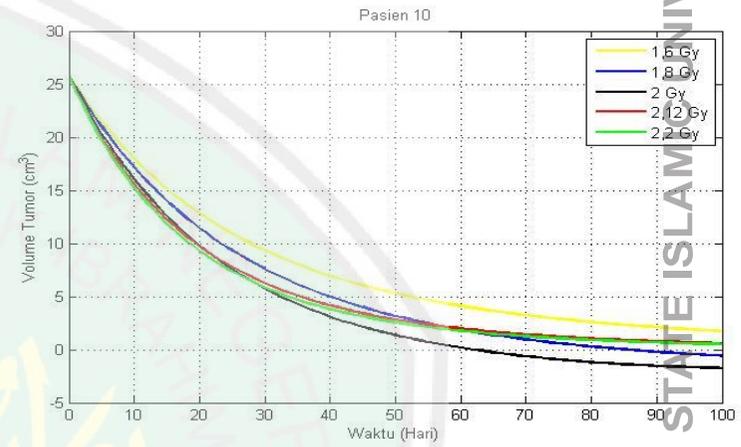
Pasien 8



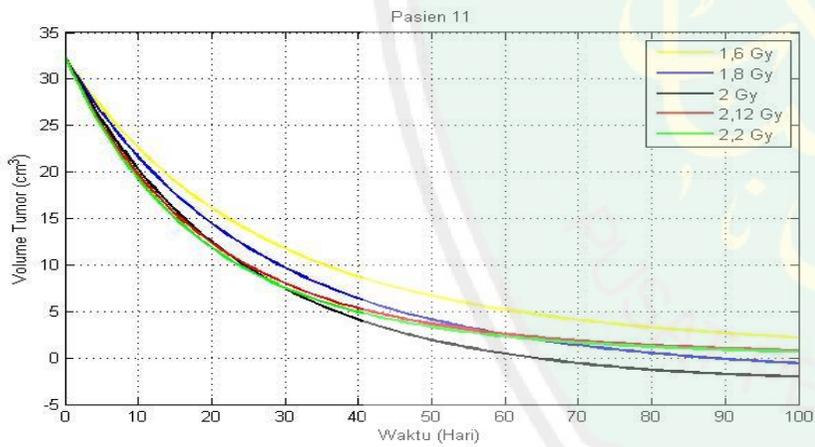
**Pasien 9**



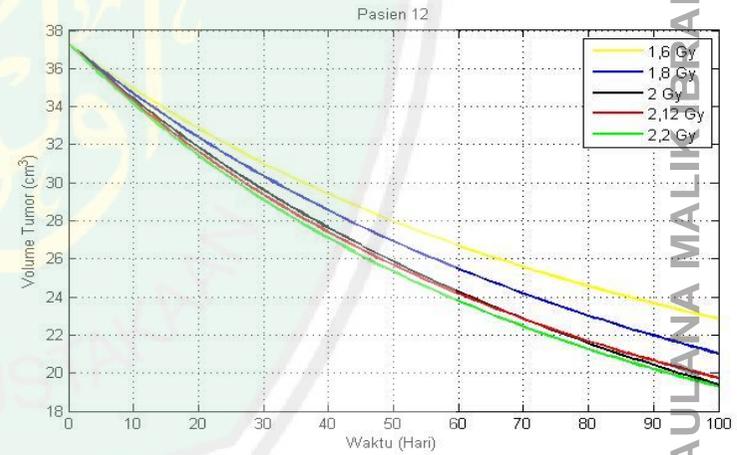
**Pasien 10**



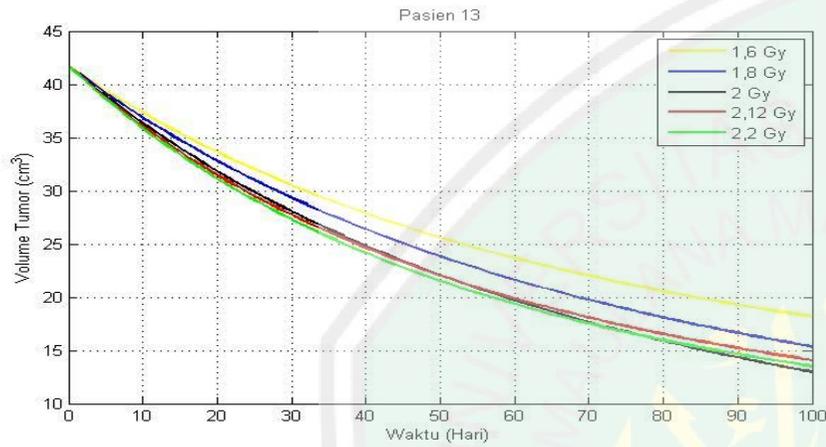
**Pasien 11**



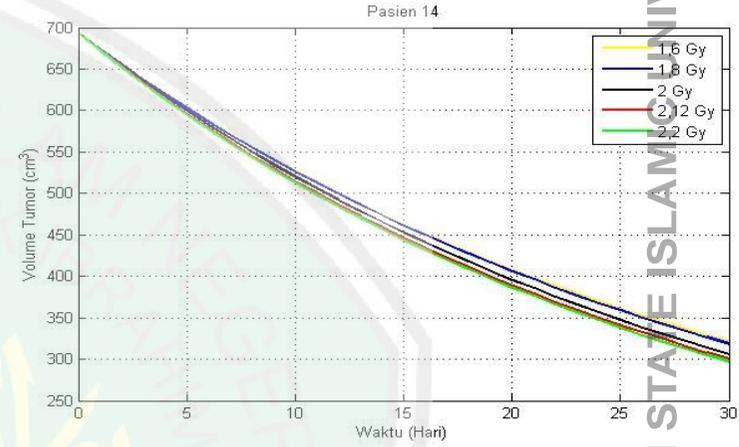
**Pasien 12**



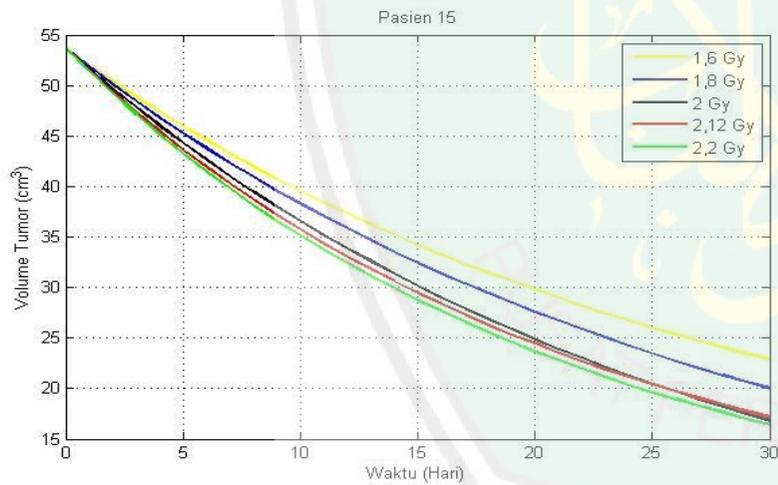
Pasien 13



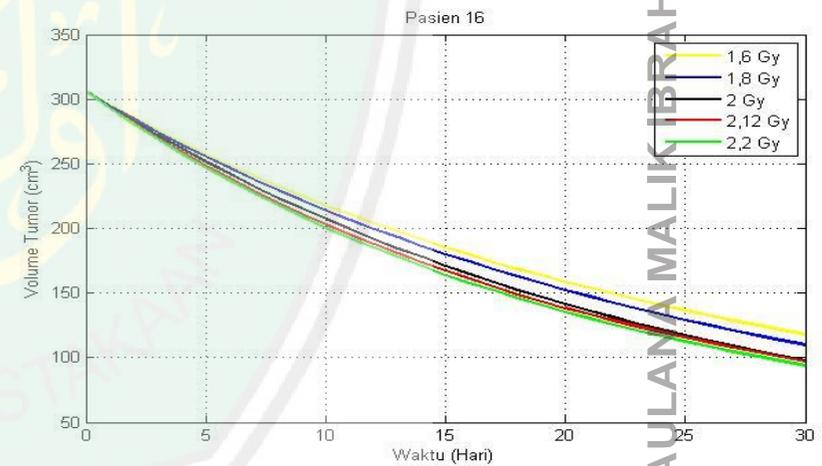
Pasien 14



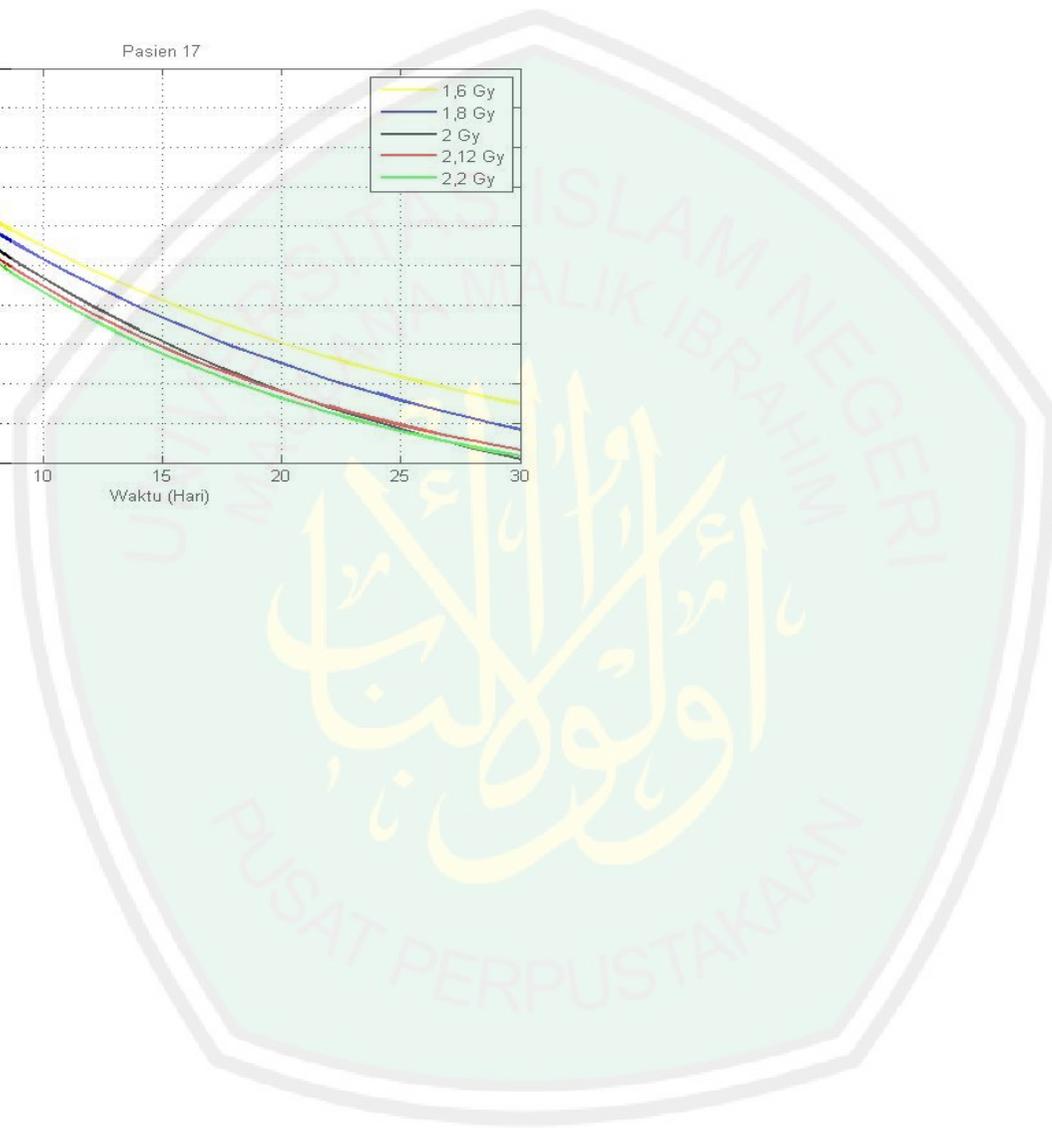
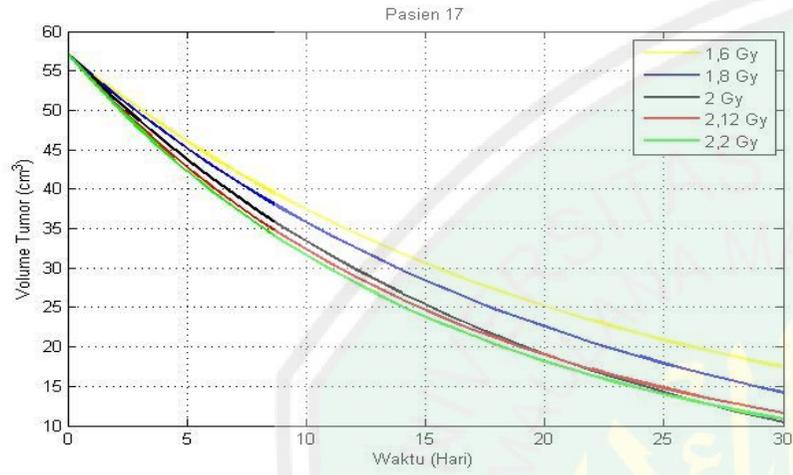
Pasien 15



Pasien 16



**Pasien 17**



**Lampiran 3****Data Gross Tumor Volume (GTV) Pasien 1-13**

Pasien	Volume (cm <sup>3</sup> )					
	Hari ke-1	Hari ke-6	Hari ke-11	Hari ke-16	Hari ke-21	Hari ke-26
1	37,8	30,3	27,5	20,3	17,1	10,9
2	21,5	16,9	14,4	13,1	10,1	3,7
3	20,4	15,5	15,1	9,8	6,3	3,2
4	16,3	12,1	10,6	8,9	7,2	3,8
5	30,4	23,4	21,6	17,8	12,8	4,5
6	22,8	16,8	15,4	12,7	10,3	3,5
7	24,3	18,3	16,5	12,9	11,2	4,1
8	27,2	21	17,1	14,3	11,6	4
9	18,8	14,1	12,7	11,7	8,6	3,4
10	25,8	18,4	16,5	13,6	11,4	4,8
11	32,4	25,4	21,6	19,8	14,2	5,3
12	37,3	37,1	32,9	32,2	30,1	29,7
13	41,7	35,7	35,4	33,6	27,5	20,4

**Data Gross Tumor Volume (GTV) Pasien 14-17**

Pasien	Volume (cm <sup>3</sup> )	
	Hari ke-1	Hari ke-20
14	693,63	384,37
15	53,65	25,087
16	305,88	139,34
17	57,14	18,95



KEMENTERIAN AGAMA RI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI (UIN)  
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI

Jl. Gajayana NO.50 Dinoyo Malang (0341)551345 Fax. (0341)572533

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Devi Kartika Rahayu  
NIM : 16640010  
Fakultas/ Jurusan: Sains dan Teknologi/Fisika  
Judul Skripsi : Pemodelan dan Simulasi Pengaruh Radioterapi pada  
Volume Tumor Nasofaring Dengan Metode Runge-Kutta  
Orde 4  
Pembimbing I : Farid Samsu Hananto, M.T  
Pembimbing II : Drs. Abdul Basid, M. Si

No.	Tanggal	HAL	Tanda Tangan
1	02 Desember 2020	Konsultasi Bab I, II dan III	
2	20 Januari 2020	Konsultasi Bab I, II dan III	
3	27 Januari 2020	Konsultasi Bab I, II dan III	
4	4 Februari 2020	Konsultasi Bab I, II, III dan ACC	
5	21 Agustus 2020	Konsultasi Data Hasil Bab IV	
6	26 Agustus 2020	Konsultasi Data Hasil Bab IV	
7	2 September 2020	Konsultasi Kajian Agama	
8	7 September 2020	Konsultasi Bab IV, V dan ACC	
9	19 September 2020	Konsultasi Bab IV dan V	
10	25 November 2020	Konsultasi Kajian Agama	
11	30 November 2020	Konsultasi Semua Bab, Abstrak dan ACC	
12	30 November 2020	Konsultasi Kajian Agama dan ACC	

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Fisika

Drs. Abdul Basid, M.Si  
NIP. 19650504 199003 1 003