

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Leukemia merupakan kanker darah yang ditandai oleh perkembangan *Hematopoetic Stem Cells* (HCSs) menjadi sel-sel abnormal dalam sumsum tulang. Leukemia *myeloid* akut adalah leukemia yang terjadi pada sel-sel *myeloid* meliputi *neutrophil*, *eosinophil*, *monocyte*, *basophil* dan sebagainya yang berkembang sangat cepat dan mematikan (**American Cancer Society, 2018**). Leukemia *myeloid* akut disebabkan oleh adanya mutasi gen yakni perubahan tertentu pada informasi DNA dalam sel normal pada sumsum tulang. Mutasi gen tersebut menyebabkan sel normal tidak lagi mengalami diferensiasi atau pendewasaan dan berhenti merespon regulasi normal proliferasi (fase pertumbuhan dan pembelahan sel). Kehadiran sel leukemia di sumsum tulang dapat mengganggu proses normal *haematopoiesis* atau peristiwa pembuatan sel darah. Apabila kondisi tersebut tidak segera diobati, maka penderita dapat meninggal dalam hitungan bulan hingga minggu (**Bain, 2003**).

Dalam perkembangannya, sel-sel leukemia dapat menumpuk di sumsum tulang dan darah sehingga ruang untuk sel darah putih, sel darah merah, dan trombosit yang sehat lebih sedikit. Kehadiran sel leukemia ini menyebabkan mudah terjadinya infeksi, anemia atau perdarahan. Sel-sel leukemia juga dapat menyebar ke seluruh tubuh misalnya kulit, gusi dan termasuk sistem saraf pusat (otak dan sumsum tulang belakang) oleh pembuluh darah sehingga dapat mengakibatkan kematian (**National Cancer Institute, 2019**).

Tubuh manusia memiliki suatu pertahanan terhadap penyakit yang disebut dengan sistem imun. Sistem imun atau sistem kekebalan adalah sistem pertahanan utama tubuh terhadap serangan *pathogen* seperti virus, bakteri, parasit dan jamur. Sistem imun juga berperan dalam perlawanan terhadap protein tubuh, molekul lain seperti yang terjadi pada autoimunitas serta melawan sel-sel *abnormal* yang bertransformasi menjadi sel tumor dan sel kanker salah satunya kanker darah leukemia *myeloid* akut (**Rantam, 2003**).

Pada umumnya sel-sel abnormal yang bertransformasi menjadi sel tumor maupun sel kanker tidak mengekspresikan protein *major histocompatibility complex I* pada permukaan membran sel. Oleh sebab itu, sel limfosit T tidak dapat mengenali bahwa sel tersebut telah terinfeksi. Namun dengan adanya sel *natural killer* kelemahan itu dapat ditangani secara langsung dengan membunuh sel yang tidak mengekspresikan protein *major histocompatibility complex I* pada permukaan membran sel sehingga sel *natural killer* disebut sebagai pertahanan utama terhadap sel tumor maupun sel kanker. Namun terkadang sel-sel abnormal berkembang begitu cepat sehingga sel imun dalam tubuh tidak mampu mengendalikannya sehingga diperlukan pengobatan untuk membunuh sel leukemia (Helbert, 2016).

Di Indonesia, penyakit kanker menjadi masalah kesehatan masyarakat yang serius karena angka kematian akibat kanker cukup tinggi dan terus mengalami kenaikan. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar, prevalensi tumor atau kanker di Indonesia menunjukkan adanya peningkatan dari 1,4 per 1000 penduduk di tahun 2013 menjadi 1,79 per 1000 penduduk pada tahun 2018. Kemudian kasus kanker tertinggi yang terjadi pada anak yaitu leukemia (Kemenkes, 2019). Di Amerika Serikat, terdapat sekitar 21.450 merupakan kasus penyakit leukemia *myeloid* akut dan 10.920 kasus menyebabkan kematian. Leukemia *myeloid* akut umumnya merupakan penyakit pada orang yang dewasa terjadi pada usia lebih dari 45 tahun namun secara keseluruhan penyakit ini cukup jarang hanya sekitar 1%. Usia rata-rata orang ketika mereka pertama kali didiagnosis leukemia *myeloid* akut sekitar 68 tahun akan tetapi leukemia *myeloid* akut juga dapat terjadi pada anak-anak (American Cancer Society, 2019).

Seiring dengan berkembangnya pengetahuan dan teknologi, berbagai permasalahan di kehidupan dapat diselesaikan melalui aplikasi dari suatu ilmu yang berkaitan dengan permasalahan tersebut. Model matematika sering digunakan untuk mengambil keputusan atau solusi dalam bidang penerapan ilmu biologi salah satunya dalam bidang kesehatan (Murray, 2002). Perkembangan penyakit leukemia *myeloid* akut yang menyerang tubuh manusia dapat dimodelkan secara matematis dengan memperhatikan perkembangan dari sel-sel leukemia dalam

tubuh. Hal ini juga ditunjukkan dengan adanya penelitian yang membahas terkait dengan model perkembangan penyakit leukemia *myeloid* akut. Beberapa peneliti telah mengembangkan model matematika perkembangan penyakit leukemia *myeloid* akut. **Crowell dkk (2016)** mengkaji model matematika perkembangan penyakit leukemia *myeloid* akut pada proses *hematopoiesis* yang terdiri dari 5 variabel yaitu densitas *hematopoietic stem cells hematopoietic*, densitas sel *progenitor myeloid*, densitas sel *myeloid* terdiferensiasi, densitas *stem cells* leukemia dan densitas sel leukemia terdiferensiasi dengan memperhatikan adanya persaingan tempat antara sel *progenitor myeloid* dan sel leukemia.

Zenanti dkk (2017) mempelajari tentang model matematika proses *hematopoiesis* pada leukemia *myeloid* akut dengan memperhatikan adanya persaingan tempat dan lamanya waktu proliferasi antara sel *progenitor myeloid* dan sel leukemia pada siklus sel. **Nishiyama dkk (2018)** mengkaji tentang model matematika perkembangan leukemia *myeloid* akut yang terdiri dari 3 variabel yaitu densitas sel limfosit *T regulator*, densitas sel limfosit *T efektif* dan densitas sel leukemia dengan memperhatikan laju kematian sel akibat kemoterapi. Selain itu, **Sharp dkk (2019)** dalam penelitiannya mempelajari tentang kontrol optimal model matematika perkembangan leukemia *myeloid* akut berupa kemoterapi yang memperluas model **Crowell dkk (2016)** dengan menambahkan laju efektivitas respon imun secara konstan terhadap *stem cells* leukemia tanpa memperhatikan densitas dari sel imun.

Bain (2003) menyatakan bahwa sel leukemia *myeloid* akut tidak mengalami diferensiasi atau pendewasaan dan berhenti merespon regulasi normal proliferasi (fase pertumbuhan dan pembelahan sel). **Helbert (2016)** menyatakan bahwa sel *natural killer* disebut sebagai pertahanan (respon imun) utama tubuh terhadap sel tumor maupun sel kanker. Adanya interaksi antara sel *natural killer* dan sel leukemia dapat membunuh sel leukemia sehingga dapat mengurangi jumlah sel leukemia secara langsung. Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan modifikasi model pada penelitian yang dilakukan oleh **Sharp dkk (2019)** yaitu menambahkan kompartemen densitas sel *natural killer* dengan memperhatikan laju efektifitas sel *natural killer* membunuh sel leukemia dalam interaksi antara kedua sel tersebut.

Selanjutnya akan dilakukan analisis kestabilan dan interpretasi hasil simulasi numerik dari model matematika perkembangan penyakit leukemia *myeloid* akut dengan adanya respon sel *natural killer* serta membandingkannya dengan model matematika perkembangan penyakit leukemia *myeloid* akut dengan adanya laju diferensiasi pada *stem cell* leukemia.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, permasalahan yang akan dibahas dalam penulisan ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana analisis kestabilan titik setimbang model matematika perkembangan penyakit leukemia *myeloid* akut dengan adanya laju diferensiasi sel leukemia?
2. Bagaimana analisis kestabilan titik setimbang model matematika perkembangan penyakit leukemia *myeloid* akut dengan adanya respon sel *natural killer*?
3. Bagaimana interpretasi hasil simulasi numerik dari perbandingan model matematika perkembangan penyakit leukemia *myeloid* akut dengan adanya laju diferensiasi sel leukemia dan model matematika perkembangan penyakit leukemia *myeloid* akut dengan adanya respon sel *natural killer* ?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan permasalahan di atas tujuan dalam penulisan ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui analisis kestabilan titik setimbang model matematika perkembangan penyakit leukemia *myeloid* akut dengan adanya laju diferensiasi sel leukemia.
2. Mengetahui analisis kestabilan titik setimbang model matematika perkembangan penyakit leukemia *myeloid* akut dengan adanya respon sel *natural killer*.

3. Mengetahui interpretasi hasil simulasi numerik dari perbandingan model matematika perkembangan penyakit leukemia *myeloid* akut dengan adanya laju diferensiasi sel leukemia dan model matematika perkembangan penyakit leukemia *myeloid* akut dengan adanya respon sel *natural killer*.

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat yang diharapkan adalah sebagai berikut :

1. Memberikan pengetahuan tentang aplikasi ilmu matematika dalam kehidupan sehari-hari terutama bidang kesehatan.
2. Menambah pengetahuan tentang leukemia *myeloid* akut dan respon imun tubuh.