



UNIVERSITAS INDONESIA

**KAJIAN PEMODELAN PERTUMBUHAN KANKER
METASTASIS**

SKRIPSI

HINDUN FITRIA

0806325573

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

DEPARTEMEN MATEMATIKA

DEPOK

JUNI 2012



UNIVERSITAS INDONESIA

**KAJIAN PEMODELAN PERTUMBUHAN KANKER
METASTASIS**

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains

HINDUN FITRIA

0806325573

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

DEPARTEMEN MATEMATIKA

DEPOK

JUNI 2012

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar.

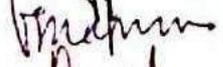
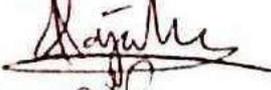
Nama : Hindun Fitria
NPM : 0806325573
Tanda Tangan : 
Tanggal : 19 Juni 2012

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Hindun Fitria
NPM : 0806325573
Program Studi : Sarjana Matematika
Judul Skripsi : Kajian Pemodelan Pertumbuhan Kanker Metastasis

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Sains pada Program Studi Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia

DEWAN PENGUJI

Pembimbing	: Gatot F. Hertono, PhD.	()
Pembimbing	: Bevina D. Handari, PhD.	()
Penguji	: Dr. Al Haji Akbar B, M.Sc.	()
Penguji	: Dra. Denny Riama S, M. Kom.	()
Penguji	: Drs. Suryadi MT, M.T.	()

Ditetapkan di : Depok
Tanggal : 19 Juni 2012

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji syukur kepada Allah SWT atas segala rahmat dan nikmat-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulis menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Bapak Gatot F. Hertono, PhD selaku pembimbing I dan Ibu Bevina D. Handari, PhD selaku pembimbing II. Terima kasih banyak atas semua nasihat, kesabaran, saran dan motivasi yang telah diberikan selama penulisan skripsi ini.
2. Ibu Dra. Netty Sunandi, Msi selaku pembimbing akademis penulis selama penulis menempuh perkuliahan.
3. Seluruh Dosen Departemen Matematika yang telah memberikan ilmunya kepada saya selama 4 tahun ini.
4. Seluruh karyawan Departemen Matematika yang telah penulis repotkan selama ini.
5. Ibu dan Bapak tercinta yang telah memberikan bantuan dukungan doa dan motivasi selama penulisan skripsi.
6. Kakak-kakak penulis, Mas Rohmat, Mba Ning, Mba Hayu, Mas Mul, Mas Ilham, Mba bulan serta adek penulis Mukhlis. Ponakan penulis, Ali yang berisik, Tamam dan Dhafir. Terima kasih untuk semangat yang telah diberikan kepada penulis.
7. Ka Yanu, Risyah, Dhila, Tuti, Bang Andy selaku teman seperjuangan yang merelakan hari Sabtu untuk berkumpul mengerjakan skripsi.
8. Sahabat-sahabat penulis, Ade, Awe, Adhi, Sita, Ines, Cindy, Numa, QQ, Arif, dan Dheni yang sudah terlebih dahulu meninggalkan matematika atas hari-hari yang menyenangkan selama ini.
9. Rekan-rekan seperjuangan Math '08: Uumbu, Mba Luthfa, Dhea, Eka, Emy, Ica, Resti dan Mba Siwi, Ega, Uchi, Agnes, Agy, Anisah, Arkies, Arman, uni Aci, Aya, Bowo, Citra, Danis, Dede, Dhewe, Dian, Dini,

Fani, Kokoh, Ifah, Janu, Juni, Lian, Maimun, Masykur, Maul, May, Mei, Mela, Nadia, Nita, Nora, Oline, mas Puput, Purwo, Uci, Vika, Wulan, Yulial, dan Zee atas canda tawa dan kebersamaannya elama ini.

10. Semua rekan-rekan senior dan junior di Math UI, yang telah banyak membantu penulis selama ini.

Akhir kata, penulis berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu sains.



Penulis
2012

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Hindun Fitria
NPM : 0806325573
Program Studi : Sarjana Matematika
Departemen : Matematika
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

Kajian Pemodelan Pertumbuhan Kanker Metastasis

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalih media / formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok
Pada tanggal : 19 Juni 2012
Yang menyatakan



(Hindun Fitria)

ABSTRAK

Nama : Hindun Fitria
Program Studi : S1 Matematika
Judul : Kajian Pemodelan Pertumbuhan Kanker Metastasis

Metastasis merupakan proses penyebaran sel induk kanker dari satu jaringan ke jaringan lain. Kejadian tersebut merupakan salah satu tanda utama kanker. Kanker yang dihasilkan dari metastasis disebut dengan kanker metastasis. Pertumbuhan kanker metastasis dapat dimodelkan ke dalam persamaan matematika. Pada pemodelan ini diasumsikan tubuh manusia sudah memiliki sebuah kanker yang akan memicu pertumbuhan kanker metastasis dan banyak *niche* (ruang dimana sel induk kanker melakukan segala aktivitasnya seperti proliferasi dan diferensiasi) yang ada dalam tubuh manusia adalah konstan. Metode kinetik Monte Carlo dapat digunakan untuk mensimulasikan pertumbuhan kanker metastasis sehingga dapat diestimasi waktu pertumbuhan kanker metastasis tersebut.

Kata kunci : kanker, metastasis, metode Kinetik Monte Carlo, sel induk kanker

xii + 58 halaman ; 3 Tabel, 12 Gambar
Daftar Pustaka : 20 (1997-2012)

ABSTRACT

Name : Hindun Fitria
Studi Program : S1 Mathematics
Title : The Study of the Growth of Metastases Cancer Modelling

Metastases is the spread of the cancer stem cells from one tissue to another. The occurrence of the process is one of the major signs of cancer. The cancer resulting from metastases of cancer is called metastases. The growth of metastases cancer can be modeled into mathematical equation. On this modeling, the human body is assumed to already have a cancer that will trigger the growth of metastases cancers and the number of *niches* (the space where the cancer stem cells do all their activities such as proliferation and differentiation) in the human body is a constant. Kinetic Monte Carlo method can be used to simulate the growth of metastases cancer so that the estimation time of the growth can be found.

Keywords : cancer, cancer stem cells, Kinetic Monte Carlo method, metastases

xii + 58 pages ; 3 tables, 12 pictures

Bibliography : 20 (1997-2012)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	vii
ABSTRAK.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Perumusan Masalah dan Ruang Lingkup.....	3
1.3 Metode Penelitian.....	3
1.4 Tujuan Penelitian.....	4
2 LANDASAN TEORI.....	5
2.1 Sel dalam Tubuh Manusia.....	5
2.2 <i>Niche</i>	7
2.3 Kanker pada Tubuh Manusia.....	8
2.3.1 Definisi Kanker.....	8
2.3.2 Kanker dan Sel Induk Kanker (<i>Cancer Stem Cells</i>).....	9
2.3.3 Metastasis.....	12
2.4 Proses Poisson.....	14
2.5 Metode Kinetik Monte Carlo.....	16
2.5.1 Metode Monte Carlo.....	17
2.5.2 Variabel Acak.....	17
2.5.3 Definisi Metode Kinetik Monte Carlo.....	18
2.5.4 Algoritma Kinetik Monte Carlo.....	19
3 PEMODELAN PERTUMBUHAN KANKER METASTASIS.....	25
3.1 Pembentukan Model Pertumbuhan Kanker Metastasis.....	25
3.2 Implementasi Metode Kinetik Monte Carlo pada Pertumbuhan Kanker Metastasis.....	33
3.2.1 Penentuan Objek-Objek pada Sistem yang akan Bertransisi Beserta Laju Transisi Objek.....	34
3.2.2 Pemilihan Secara Acak Objek Terpilih yang Mengalami Transisi....	35
3.2.3 Pengkodisian Ulang Objek-Objek yang akan Mengalami Transisi....	36
3.2.4 Estimasi Waktu Objek Terpilih Mengalami Transisi.....	36
4 SIMULASI METODE KINETIK MONTE CARLO PADA PERTUMBUHAN KANKER METASTASIS.....	40

5 KESIMPULAN	49
DAFTAR PUSTAKA	50
LAMPIRAN	52



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Contoh Kanker dan Lokasi Penyebaran Metastasis	13
Tabel 4.1 Rata-Rata Waktu Pertumbuhan Kanker dari 1000 Simulasi.....	46
Tabel 4.2 Rata-Rata Waktu Pertumbuhan Kanker dari 1000 Simulasi.....	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Sel induk yang menghasilkan sel progenitor dan sel terdiferensiasi	6
Gambar 2.2 Hipotesis mengenai asal mula sel induk kanker (<i>cancer stem cells</i>).....	11
Gambar 2.3 Diagram Alur untuk Sebuah Percobaan Metode Kinetik Monte Carlo	24
Gambar 3.1 Kanker Primer dan Kanker Sekunder (Kanker Metastasis)	26
Gambar 3.2 Skema Dinamika Populasi Sel Induk Kanker di luar <i>Niche</i> ke- <i>i5</i>	30
Gambar 3.3 Diagram Metode kinetik Monte Carlo pada Pertumbuhan Kanker Metastasis	39
Gambar 4.1 Tampilan Awal Program	41
Gambar 4.2 Tampilan Program Setelah Input Data Awal	42
Gambar 4.3 Tampilan setelah Tombol 'Buat Tabel' di klik.....	43
Gambar 4.4 Tampilan Program setelah Input Data	43
Gambar 4.5 Hasil Simulasi Pertumbuhan Kanker Metastasis	44
Gambar 4.6 Hasil Simulasi Pertumbuhan Kanker Metastasis	47

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Source Code Program.....	52
--------------------------------------	----

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Di dalam tubuh manusia, terdapat banyak proses biokimia yang terjadi dan sebagian besar proses tersebut bersifat stokastik. Contohnya, regulasi ekspresi gen dalam tubuh manusia dan pertumbuhan kanker metastasis yang terjadi dalam tubuh manusia (Zhdanov, 2008).

Pada sebagian besar negara berkembang, kanker merupakan salah satu penyebab kematian terbesar (Zhdanov, 2008). Untuk alasan inilah telah banyak dilakukan riset mengenai kanker. Namun, pemahaman tentang kanker secara rinci masih jauh dari sempurna karena proses terbentuknya kanker mencakup interaksi dari berbagai macam faktor. Sampai saat ini, terapi untuk para penderita kanker sebagian besar berujung pada kegagalan. Menurut Christofori (2006), salah satu penyebab utama kegagalan tersebut adalah pertumbuhan kanker primer biasanya disertai dengan pertumbuhan metastasis yang sudah ada sejak tahap awal, sehingga 90% dari semua kematian akibat kanker timbul dari metastasis penyebaran kanker primer.

Terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa kanker diawali oleh sel kanker (Kelly et al. 2007). Menurut Zhdanov (2008), sel-sel yang mengawali kanker ini dapat memperbaharui diri dan dapat menjadi berbagai macam sel kanker yang berbeda. Secara umum, sifat dapat memperbaharui diri dan dapat menjadi berbagai macam sel yang berbeda ini dimiliki oleh sel induk (*stem cells*). Karena itu, sel-sel yang mengawali pertumbuhan kanker disebut sebagai sel induk kanker (*cancer stem cells*).

Terdapat dua model dasar mengenai metastasis (Suva, Griffin, Issam, 2009):

1. Model pertama menjelaskan bahwa kanker primer pada organ berasal dari sel pada organ yang sama, yang mengalami berbagai perubahan yang mengakibatkan heterogenitas, ketidakseimbangan genomik, akumulasi

mutasi atau penyimpangan genetik, sehingga terjadi evolusi klonal yang meliputi perubahan fenotipe dan perubahan perilaku sel. Sel-sel ini berpotensi melakukan metastasis dan membentuk kanker sekunder.

2. Model kedua menjelaskan bahwa kanker yang timbul pada organ, terjadi akibat aktivasi *niche* yang memungkinkan sel induk kanker melakukan metastasis ke sejumlah jaringan tubuh yang lain.

Sel induk normal hanya dapat berfungsi (memperbaharui diri dan berdiferensiasi menjadi suatu sel jenis tertentu) pada *niche* (Moore, Lemischka, 2006). Secara fisik, *niche* pada sel induk merepresentasikan penggolongan mikroskopik yang dibentuk dari lingkungan sel-sel yang memelihara sel induk dan membuat sel induk dapat mengatur jaringan homeostasis (Moore, Lemischka, 2006). Homeostasis merupakan kemampuan tubuh untuk mengatur lingkungan internal untuk tetap stabil dan berfungsi di bawah perubahan yang terjadi di lingkungan eksternal (Homeostasis, n.d). Sama halnya dengan sel induk normal, sel induk kanker pun berfungsi pada *niche*. Mengenai *niche* untuk sel induk kanker, Ailles dan Weissman (2007) menyatakan bahwa sel induk kanker dapat menggunakan *niche* dari sel induk normal.

Selama ini, telah banyak penelitian yang terkait mengenai model kinetik berbagai macam kanker (model kinetik mengenai kanker berkaitan dengan pertumbuhan kanker dari waktu ke waktu) diantaranya adalah Araujo, McElwain (2004). Sebagian besar model tersebut difokuskan hanya pada pertumbuhan kanker primer. Selain itu, model mengenai kanker metastasis juga telah dibahas, salah satunya oleh Iwata et al (2000), namun pada model tersebut hanya difokuskan pada estimasi ukuran sebuah kanker metastasis. Pada skripsi ini akan dibahas mengenai model pertumbuhan kanker metastasis oleh Zhdanov (2008). Seperti dijelaskan sebelumnya, pertumbuhan kanker metastasis dalam tubuh manusia bersifat stokastik sehingga waktu pertumbuhan kanker tersebut tidak dapat diketahui secara pasti. Metode kinetik Monte Carlo dapat digunakan untuk menyelesaikan masalah tersebut.

Metode Monte Carlo merupakan salah satu metode yang sering digunakan dalam menyelesaikan berbagai masalah dengan melibatkan bilangan acak. Teknik

yang digunakan dalam metode ini bergantung terhadap permasalahan yang akan diselesaikan, misalnya permasalahan untuk mengestimasi waktu objek-objek yang ada dalam sebuah sistem bertransisi dari suatu keadaan ke keadaan lain dapat menggunakan metode kinetik Monte Carlo (Esteve, n.d). Pertumbuhan kanker metastasis dapat dianggap sebagai perubahan transisi jaringan tubuh yang sebelumnya tidak ada kanker mengalami berbagai macam proses dan pada akhirnya akan tumbuh kanker pada jaringan tubuh tersebut, dengan menggunakan metode kinetik Monte Carlo akan diperoleh estimasi waktu pertumbuhan kanker metastasis dalam tubuh.

Dalam skripsi ini akan dikaji mengenai pemodelan pertumbuhan kanker metastasis. Selanjutnya akan digunakan metode kinetik Monte Carlo untuk mensimulasikan pertumbuhan kanker metastasis sehingga diperoleh estimasi waktu pertumbuhan kanker metastasis tersebut.

1.2 Perumusan Masalah dan Ruang Lingkup

Dari latar belakang di atas dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pertumbuhan kanker metastasis direpresentasikan dalam sebuah model matematika?
2. Bagaimana implementasi metode kinetik Monte Carlo dalam mengestimasi waktu pertumbuhan kanker metastasis?

Dalam skripsi ini, pertumbuhan kanker metastasis difokuskan pada kanker yang timbul akibat aktivasi *niche* yang memungkinkan sel induk kanker melakukan metastasis dari satu jaringan tubuh ke jaringan tubuh yang lain.

1.3 Metode Penelitian

Metode penelitian yang digunakan adalah studi literatur, dengan mempelajari referensi-referensi yang berkaitan dengan topik skripsi dan melakukan simulasi waktu pertumbuhan kanker metastasis.

1.4 Tujuan Penelitian

1. Mengkaji model matematika mengenai pertumbuhan kanker metastasis.
2. Mengimplementasikan metode kinetik Monte Carlo dalam mengestimasi waktu pertumbuhan kanker metastasis.



BAB 2 **LANDASAN TEORI**

Pada bab ini akan dibahas mengenai teori-teori yang akan digunakan dalam model pertumbuhan kanker metastasis dan mengenai metode yang akan digunakan untuk mengestimasi waktu pertumbuhan kanker metastasis tersebut.

Sebelum membahas model pertumbuhan kanker metastasis pada bab 3, terlebih dahulu akan dijelaskan pengetahuan dasar terkait pertumbuhan metastasis tersebut. Pada subbab 2.1 akan dibahas mengenai sel dalam tubuh manusia yang terdiri dari sel induk (*stem cells*), sel progenitor dan sel terdiferensiasi. Kemudian subbab 2.2 akan dibahas mengenai *niche* yang merupakan ruang dimana sel-sel beraktivitas. Selanjutnya subbab 2.3 akan dibahas secara singkat mengenai kanker yang meliputi definisi, teori sel induk kanker (*cancer stem cells*) dan penjelasan metastasis.

Terkait metode kinetik Monte Carlo yang akan digunakan untuk mengestimasi waktu pertumbuhan kanker metastasis, pada subbab 2.4 akan dibahas mengenai proses Poisson yang akan digunakan dalam metode kinetik Monte Carlo. Sedangkan pada subbab 2.5 akan dibahas mengenai metode kinetik Monte Carlo yang meliputi definisi, variabel acak yang digunakan, serta algoritma metode kinetik Monte Carlo.

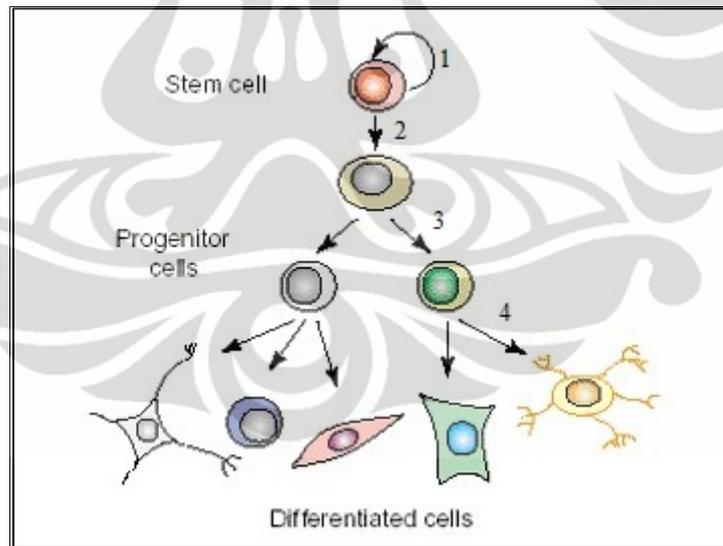
2.1 Sel dalam Tubuh Manusia

Sebelum masuk ke pembahasan mengenai sel induk kanker (*cancer stem cells*) terlebih dahulu akan dijelaskan secara singkat mengenai sel pada tubuh manusia yang memiliki potensi menjadi sel induk kanker (*cancer stem cells*) setelah sel normal tersebut mengalami perubahan genetik. Sel pada mamalia dewasa dapat digolongkan ke dalam tiga sub bagian yaitu sel induk, sel progenitor dan sel yang sudah terdiferensiasi (Hochedlinger, Jaenisch, 2006).

Sel induk adalah sel di dalam tubuh yang memiliki 2 karakteristik (*The adult stem cell*, n.d) :

1. Sel induk memiliki kemampuan untuk memperbaharui diri (*self-renewal*). Kemampuan sel induk dalam memperbaharui diri membuat sel induk memiliki potensi dalam memperbanyak diri (*proliferation*) selama periode waktu tertentu.
2. Sel induk memiliki kemampuan dalam diferensiasi sel yaitu dapat menghasilkan sel-sel dewasa yang memiliki karakteristik bentuk dan fungsi tertentu. Namun sebelum sel induk secara penuh berdiferensiasi, sel induk menghasilkan sel jenis *intermediate* yang disebut sebagai sel progenitor yang mana selanjutnya sel progenitor akan berdiferensiasi menjadi sel dewasa yang memiliki karakteristik bentuk dan fungsi tertentu.

Untuk lebih jelas mengenai sel induk, sel progenitor dan sel terdiferensiasi dapat dilihat pada Gambar 2.1 berikut :



[Sumber : *Adult Stem*, 2003]

Gambar 2.1 Sel induk yang menghasilkan sel progenitor dan sel terdiferensiasi

Penjelasan Gambar 2.1:

- (1) Sel induk memiliki kemampuan dapat memperbaharui diri (*self-renewal*).
- (2) Sel induk menghasilkan sel induk kembali.
- (3) Sel induk menghasilkan sel sel jenis *intermediate* yang disebut sel progenitor.
- (4) Sel progenitor yang dihasilkan dari sel induk akan berdiferensiasi menjadi sel yang memiliki karakteristik dan fungsi tertentu.

Sel induk dalam tubuh manusia memiliki 2 fungsi utama yaitu untuk memelihara sel sehingga berada dalam keadaan stabil (*homeostasis*) dan untuk mengganti sel-sel yang mati karena terluka atau penyakit. Sel induk dewasa berada di dalam berbagai macam jaringan seperti sumsum tulang belakang, pembuluh darah, otak, otot, epitel kulit, retina, hati, dan pankreas.

2.2 Niche

Pada subbab 2.1 telah dijelaskan secara singkat mengenai sel pada tubuh manusia. Sel tersebut memerlukan ruang untuk melakukan segala aktivitasnya yang disebut *niche*. Sehingga pada subbab ini akan dibahas secara singkat mengenai *niche*.

Menurut Moore dan Lemischka (2006), sel induk normal pada tubuh manusia hanya dapat melakukan aktivitasnya (memperbaharui diri dan berdiferensiasi menjadi suatu sel jenis tertentu) pada *niche*. Secara fisik, *niche* sel induk disusun dari *microenvironmental cells* (daerah mikroskopik yang dibentuk dari lingkungan sel-sel) yang memelihara sel induk dan membuat sel induk dapat mengatur jaringan *homeostasis*. *Homeostasis* merupakan kemampuan tubuh untuk mengatur lingkungan internal untuk tetap stabil dan berfungsi di bawah perubahan yang terjadi di lingkungan eksternal (*Homeostasis*, n.d).

Sama halnya dengan sel induk normal, sel induk kanker (*cancer stem cells*) pun hanya dapat melakukan aktivitasnya pada *niche*. Terdapat penelitian yang menyatakan bahwa sel induk kanker (*cancer stem cells*) dapat menggunakan

niche dari sel induk normal (Ailles, L.E., Weissman, I.L. 2007). Pemahaman mengenai *niche* diperlukan karena metastasis yang melalui sel induk kanker (*cancer stem cells*) terjadi pada *niche*.

2.3 Kanker pada Tubuh Manusia

Pada subbab ini akan dibahas secara singkat mengenai kanker pada tubuh manusia. Pada subbab 2.3.1 akan dibahas mengenai definisi kanker. Selanjutnya pada subbab 2.3.2 dibahas mengenai kanker dan sel induk kanker. Pemahaman mengenai sel induk kanker diperlukan karena kanker pada tubuh manusia diawali oleh sebagian kecil dari sel induk kanker. Kemudian kanker yang berada pada tubuh manusia ini mempunyai kemampuan dalam menyerang jaringan tubuh lain yang sehat, kemampuan tersebut dinamakan metastasis. Pada subbab 2.3.3 akan dijelaskan lebih lanjut mengenai metastasis dalam tubuh manusia.

2.3.1 Definisi Kanker

Kanker pada tubuh manusia diawali oleh sel induk kanker. Sebelum masuk ke pembahasan sel induk kanker terlebih dahulu akan dibahas mengenai pengertian kanker itu sendiri.

Menurut Nurlaila dan Hadi (n.d), kanker merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh terganggunya kontrol regulasi pertumbuhan sel-sel normal dalam tubuh yang memiliki ciri seperti berikut :

1. Sel induk kanker tidak mengenal program kematian sel yang disebut dengan apoptosis. Apoptosis diperlukan untuk mengatur banyaknya sel yang dibutuhkan dalam tubuh, yang mana sel-sel tersebut memiliki fungsi tertentu dengan batas waktu umur tertentu. Pada sel yang normal, jumlah antara sel yang lahir dengan sel yang mati akan seimbang untuk memelihara kestabilan dalam tubuh, namun pada sel induk kanker

perbandingan antara sel yang lahir jauh lebih besar dibandingkan sel yang mati.

2. Sel induk kanker tidak mengenal komunikasi ekstra seluler atau asosial. Untuk menunjang fungsi masing-masing sel diperlukan komunikasi antar sel sehingga terjalin koordinasi yang baik antar sel. Dengan sifatnya yang asosial, sel induk kanker bertindak semanya sendiri tanpa peduli apa yang dibutuhkan oleh lingkungannya.
3. Sel induk kanker memiliki kemampuan dalam menyerang jaringan lain yang sehat.
4. Sel induk kanker membentuk pembuluh darah baru (*neoangiogenesis*). Pembuluh darah baru ini diperlukan untuk memenuhi kebutuhan pangan dari sel induk kanker.
5. Sel induk kanker memiliki kemampuan dapat memperbaharui diri (*self-renewal*) yang membuat dia memiliki potensi dalam memperbanyak dirinya sendiri (*proliferasi*)

2.3.2 Kanker dan Sel Induk Kanker (*Cancer Stem Cells*)

Setelah mengetahui definisi kanker dari subbab 2.3.1, selanjutnya pada subbab ini akan diberikan penjelasan singkat bagaimana kanker dalam tubuh manusia dapat terbentuk.

Berdasarkan *National Institute of Health* (2006), kanker adalah penyakit yang memiliki karakteristik diantaranya; pertumbuhan sel yang tidak terkontrol, invasi sel ke jaringan lain yang berpotensi untuk melakukan metastasis. Penyimpangan sel ini diakibatkan dari akumulasi mutasi genetik yang terjadi dalam tubuh manusia yang menyebabkan perubahan sifat dari sel-sel normal. Kanker yang dihasilkan dari penyimpangan pertumbuhan sel tersebut mengandung populasi sel yang heterogen dengan berbagai macam karakteristik biologi dan fungsi.

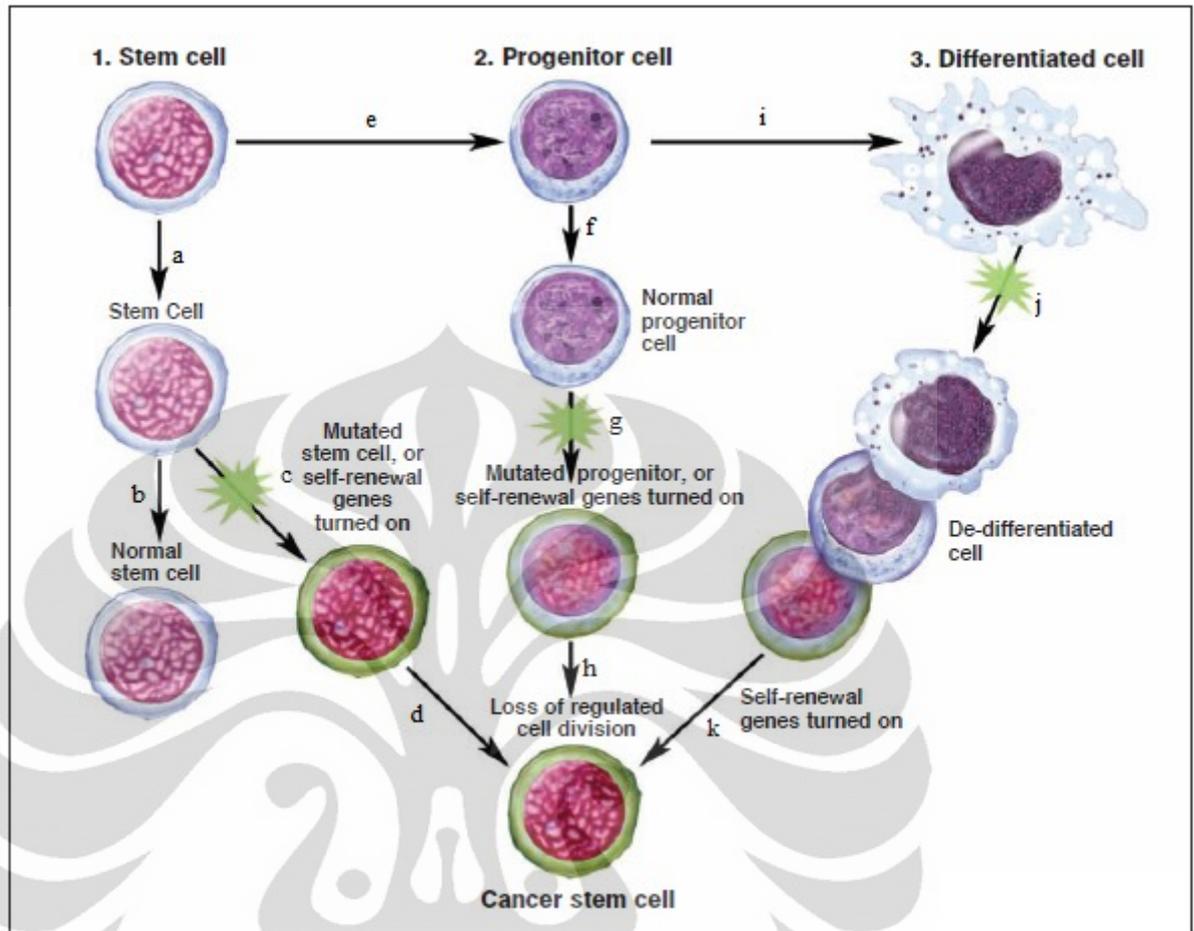
Terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa kanker diawali oleh sebagian kecil sel induk kanker (Kelly et al, 2007). Sel-sel yang mengawali

kanker ini dapat memperbaharui diri dan dapat menjadi berbagai macam sel induk kanker yang memiliki karakteristik biologi dan fungsi. Secara umum, sifat dapat memperbaharui diri (*self-renewal*) dan dapat menjadi berbagai macam sel yang memiliki karakteristik biologi dan fungsi ini dimiliki oleh sel induk (*stem cells*). Karena itu, Zhdanov (2008) menyatakan bahwa sel-sel yang mengawali pertumbuhan kanker disebut dengan sel induk kanker (*cancer stem cells*).

Sel induk kanker dalam tubuh manusia tidak langsung terdapat begitu saja. Sel induk kanker tersebut merupakan hasil akumulasi mutasi genetik sel normal yang ada dalam tubuh manusia. Berdasarkan *National Institute of Health* (2006), terdapat hipotesis mengenai asal mula sel induk kanker (*cancer stem cells*) :

1. Sel induk kanker berasal dari sel induk normal
2. Sel induk kanker berasal dari sel progenitor
3. Sel induk kanker berasal dari sel yang sudah terdiferensiasi

Untuk lebih jelas mengenai hipotesis asal mula sel induk kanker dapat dilihat pada Gambar 2.2.



[Sumber : *Nasional Institute of Health*, 2006]

Gambar 2.2 Hipotesis mengenai asal mula sel induk kanker (*cancer stem cells*)

Penjelasan Gambar 2.2 :

- (a) Sel induk (*stem cells*) yang memiliki kemampuan dalam memperbaharui sel (*self-renewal*) kembali menghasilkan sel induk.
- (b) Sel induk kembali menghasilkan sel induk normal.
- (c) Sel induk normal yang dihasilkan dari sel induk mengalami perubahan genetik (mutasi) dan sel induk ini tetap memiliki kemampuan dalam memperbaharui diri (*self-renewal*).
- (d) Sel induk yang telah mengalami mutasi pada akhirnya akan menjadi sel induk kanker (*cancer stem cells*).

- (e) Sel induk normal (*stem cells*) menghasilkan sel jenis *intermediate* yang disebut sel progenitor.
- (f) Sel progenitor normal yang dihasilkan sel induk (*stem cells*).
- (g) Sel progenitor normal mengalami mutasi dan menyebabkan sel progenitor memiliki kemampuan dalam memperbaharui diri (*self-renewal*).
- (h) Sel progenitor yang telah mengalami mutasi tersebut kehilangan kemampuannya dalam diferensiasi sel dan menjadi sel induk kanker (*cancer stem cells*).
- (i) Sel progenitor yang dihasilkan sel induk mengalami diferensiasi sel.
- (j) Sel yang sudah terdiferensiasi tersebut perlahan-lahan mengalami perubahan sifat akibat mutasi genetik sehingga sel tersebut memiliki kemampuan dalam memperbaharui diri (*self-renewal*).
- (k) Sel yang sekarang memiliki kemampuan dalam memperbaharui diri pada akhirnya menjadi sel induk kanker (*cancer stem cells*).

2.3.3 Metastasis

Pada subbab 2.3.2 telah dibahas mengenai sel induk kanker. Pada subbab tersebut dijelaskan bahwa kanker pada tubuh manusia diawali oleh sebagian kecil sel induk kanker (*cancer stem cells*). Salah satu ciri kanker adalah kemampuan dalam menyerang jaringan lain (metastasis), sehingga menimbulkan pertumbuhan kanker lainnya. Sebuah kanker dalam tubuh manusia yang dapat memicu pertumbuhan kanker lain disebut dengan kanker primer, sedangkan kanker yang diakibatkan metastasis disebut dengan kanker sekunder. Pada subbab ini akan dibahas secara singkat mengenai metastasis.

Metastasis adalah proses penyebaran sel induk kanker ke jaringan lain yang selanjutnya akan tumbuh kanker di tempat tersebut. Kejadian tersebut merupakan salah satu tanda utama kanker.

Sebagian besar kanker memiliki kemampuan dalam metastasis. Metastasis biasanya terjadi melalui sel induk kanker yang bermigrasi ke dalam saluran limfatik atau melalui pembuluh darah dan selanjutnya sel induk kanker tersebut akan bermigrasi ke jaringan tubuh lain dan membentuk kanker sekunder. Pada Tabel 2.1 diberikan contoh kanker dan lokasi penyebaran kanker tersebut bermetastasis.

Tabel 2.1 Contoh Kanker dan Lokasi Penyebaran Metastasis

Jenis kanker	Tempat metastasis
Payudara (<i>breast</i>)	Paru-paru, hati, tulang
Usus besar (<i>colon</i>)	Hati, paru-paru, <i>peritoneum</i>
Ginjal (<i>kidney</i>)	Paru-paru, hati, tulang
Paru-paru	Hati, <i>adrenal gland</i> (kelenjar adrenal)
Indung telur (<i>ovary</i>)	Hati, paru-paru, <i>peritoneum</i>
Pankreas	Hati, paru-paru, <i>peritoneum</i>

Pembahasan mengenai metastasis yang telah dijelaskan sebelumnya diambil dari (*metastatic*, n.d).

Terdapat dua model dasar mengenai metastasis menurut Suva, Griffin, Issam (2009) :

1. Model pertama menjelaskan bahwa sel pada organ yang telah mengalami perubahan dan mengakibatkan; heterogenitas, ketidakseimbangan genomik, akumulasi mutasi atau penyimpangan genetik, sehingga terjadi evolusi klonal (secara keseluruhan) yang meliputi perubahan fenotipe dan perubahan perilaku sel dapat memicu pertumbuhan kanker primer. Sel tersebut dapat memicu pertumbuhan kanker sekunder melalui metastasis.
2. Model kedua menjelaskan bahwa aktivasi *niche* yang memungkinkan sel induk kanker bermetastasis ke jaringan yang lain memicu pertumbuhan kanker pada organ.

Pada subbab 2.1 – 2.3 telah dibahas secara singkat mengenai pengetahuan dasar terkait model pertumbuhan kanker metastasis yang akan dibahas pada bab 3. Pada subbab selanjutnya akan dibahas mengenai proses Poisson yang akan digunakan dalam pembahasan metode kinetik Monte Carlo pada subbab 2.5.

2.4 Proses Poisson

Proses Poisson merupakan sebuah proses stokastik. Penjelasan mengenai proses Poisson diperlukan karena proses Poisson akan digunakan pada metode kinetik Monte Carlo. Sebelum membahas lebih lanjut mengenai proses Poisson terlebih dahulu dibahas pengertian proses stokastik itu sendiri. Secara formal definisi proses stokastik dinyatakan sebagai berikut:

Definisi 2.4.1 (Ross, 1997, p.77)

Proses stokastik $\{X(t), t \in T\}$ didefinisikan sebagai kumpulan dari suatu variabel acak, dimana t merepresentasikan waktu, dan $X(t)$ menyatakan keadaan (*state*) suatu proses pada saat waktu t . Jika indeks T menyatakan himpunan terhingga, maka proses tersebut merupakan proses stokastik pada waktu diskrit. Sedangkan jika indeks T merupakan himpunan kontinu tidak terhingga, misalnya $X\{X(t), t \geq 0\}$ maka proses tersebut merupakan proses stokastik pada waktu kontinu.

Selanjutnya akan diberikan definisi mengenai proses penghitungan (*counting process*) karena proses Poisson adalah sebuah proses penghitungan.

Definisi 2.4.2 (Ross, 1997, p. 249)

Sebuah proses stokastik $\{X(t), t \geq 0\}$ dikatakan sebuah proses penghitungan (*counting process*) jika $X(t)$ merepresentasikan banyak kejadian yang terjadi sampai dengan waktu t .

Berikut ini adalah beberapa contoh dari proses penghitungan (*counting process*):

1. Jika $X(t)$ merepresentasikan banyak gol yang diciptakan oleh seorang pemain bola sampai waktu t , maka $X(t)$ adalah sebuah proses penghitung. Sebuah kejadian dari proses ini akan terjadi saat pemain sepak bola menciptakan sebuah gol.
2. Jika $X(t)$ menyatakan banyak orang yang memasuki sebuah toko sampai waktu t , maka $X(t)$ adalah sebuah proses penghitung dimana sebuah kejadian dari proses ini terkait dengan seseorang yang memasuki toko.

Sebuah proses penghitung (*counting process*) dikatakan memiliki *increment-increment* yang saling bebas jika banyak kejadian yang terjadi pada interval waktu yang berbeda saling bebas. Misalnya banyak kejadian yang terjadi sampai waktu 10 [$X(10)$] saling bebas dengan banyak kejadian yang terjadi antara waktu 10 dan 15 [$X(15) - X(10)$].

Selanjutnya akan diberikan definisi proses Poisson sebagai berikut :

Definisi 2.4.3 (Ross, 1997, p.250)

Proses penghitung (*counting process*) $\{X(t), t \geq 0\}$ disebut proses Poisson yang memiliki laju λ , $\lambda > 0$ jika :

1. $X(0) = 0$,
2. Proses memiliki *increment-increment* yang saling bebas.
3. Banyak kejadian pada suatu interval dengan panjang t berdistribusi Poisson dengan mean λt , yaitu untuk semua $s, t \geq 0$

$$P\{X(t+s) - X(s) = n\} = e^{-\lambda t} \frac{(\lambda t)^n}{n!}, \quad n = 0, 1, \dots \quad (2.1)$$

Salah satu sifat dari sebuah proses Poisson adalah penggabungan dari proses Poisson akan menghasilkan sebuah proses Poisson. Misalkan untuk $i = 1, 2, \dots, n$, $\{X_i(t), t \geq 0\}$ adalah suatu proses Poisson dengan laju λ_i . Maka proses stokastik $\{X(t) = \sum_{i=1}^n X_i(t), t \geq 0\}$ adalah suatu proses Poisson dengan laju $\lambda = \sum_{i=1}^n \lambda_i$.

Pada sebuah proses Poisson, misalkan waktu dari kejadian pertama dinotasikan oleh T_1 . Untuk $n > 1$, T_n menyatakan waktu yang ditempuh (*elapsed time*) antara kejadian ke- $(n-1)$ dan kejadian ke- n . Barisan $\{T_n, i=1,2,\dots\}$ disebut barisan waktu antar kedatangan (*sequence of interarrival times*). Misalkan $T_1 = 5$ dan $T_2 = 10$, maka kejadian pertama dari sebuah proses Poisson akan terjadi pada waktu $t = 5$ dan kejadian kedua akan terjadi pada waktu $t = 15$. Sebelum membahas lebih lanjut mengenai distribusi dari waktu antar kedatangan proses Poisson, terlebih dahulu akan dijelaskan mengenai suatu variabel acak yang memiliki distribusi eksponensial. Berdasarkan (Ross, 1997), sebuah variabel acak X dikatakan memiliki sebuah distribusi eksponensial dengan parameter λ , $\lambda > 0$, jika memiliki pdf (*probability distribution function*) sebagai berikut:

$$f(x) = \begin{cases} \lambda e^{-\lambda x}, & x \geq 0, \\ 0, & x < 0, \end{cases} \quad (2.2)$$

dimana mean dari distribusi eksponensial adalah $1/\lambda$.

Berikut ini adalah preposisi yang menyatakan distribusi waktu antar kedatangan suatu Proses Poisson, T_n .

Preposisi 2.4.4 (Ross, 1997, p.255)

$T_n, n= 1,2,\dots$ yang menyatakan waktu antar kedatangan dari suatu proses Poisson adalah saling bebas dan identik berdistribusi eksponensial dengan mean $1/\lambda$.

Pada subbab selanjutnya akan dibahas mengenai metode kinetik Monte Carlo yang akan digunakan untuk mengestimasi waktu pertumbuhan kanker metastasis pada bab 3.

2.5 Metode Kinetik Monte Carlo

Pada subbab ini akan dibahas mengenai teori metode kinetik Monte Carlo. Pada subbab 2.5.1 akan diberikan definisi metode Monte Carlo, selanjutnya pada subbab 2.5.2 – 2.5.4 akan dibahas mengenai variabel acak yang akan digunakan, definisi, dan algoritma metode kinetik Monte Carlo.

2.5.1 Metode Monte Carlo

Sebelum membahas metode kinetik Monte Carlo, berikut ini adalah definisi mengenai metode Monte Carlo.

Definisi 2.5.1.1 (Huynh, Lai, Soumare, 2008)

Metode Monte Carlo adalah suatu metode perhitungan numerik yang digunakan untuk menghasilkan komputasi numerik dari fungsi variabel acak.

Berdasarkan (Esteve, n.d) masalah yang dapat diselesaikan menggunakan metode Monte Carlo dapat berupa deterministik dan probabilistik. Untuk masalah deterministik biasanya terkait dalam estimasi luas suatu daerah. Metode yang dapat digunakan untuk mengestimasi luas daerah tersebut misalnya metode *sampling*, metode *hit and miss*, metode *importance sampling*. Sedangkan masalah probabilistik terkait dengan variabel acak yang merepresentasikan data dari suatu proses fisik seperti untuk mengestimasi besaran-besaran termodinamika dapat menggunakan metode Termodinamik Monte Carlo, dan untuk mengestimasi waktu objek-objek yang ada dalam sebuah sistem bertransisi dari suatu keadaan ke keadaan lain dapat menggunakan metode kinetik Monte Carlo.

2.5.2 Variabel Acak

Metode Monte Carlo selalu menggunakan variabel acak. Berikut akan dijelaskan mengenai salah satu teknik untuk menghasilkan variabel acak yang akan digunakan pada metode kinetik Monte Carlo.

Berdasarkan (Ross, 1997), sebuah variabel acak dikatakan berdistribusi uniform pada interval (0,1) jika memiliki pdf (*probability density function*) sebagai berikut,

$$f(x) = \begin{cases} 1, & 0 < x < 1, \\ 0, & \text{yang lainnya.} \end{cases} \quad (2.3)$$

Variabel acak berdistribusi uniform (0,1) tersebut dapat digunakan untuk menghasilkan variabel acak yang mempunyai fungsi distribusi kontinu $F(x)$ melalui metode transformasi invers. Metode tersebut berdasarkan preposisi berikut.

Preposisi 2.5.2.1 (Ross, 1997, p.564)

Misalkan U adalah sebuah variabel acak berdistribusi uniform (0,1). Untuk setiap fungsi distribusi kontinu F , jika didefinisikan variabel acak X sebagai $X = F^{-1}(U)$ maka variabel acak X tersebut mempunyai fungsi distribusi F .

Dari preposisi di atas, maka kita dapat menghasilkan variabel acak yang mempunyai fungsi distribusi $F(x)$ jika diketahui pdf $f(x)$ melalui langkah-langkah sebagai berikut :

1. Tentukan sembarang variabel acak μ berdistribusi uniform (0,1).
2. Hitung $x = F^{-1}(\mu)$.

Namun, sebelum menghitung nilai $x = F^{-1}(\mu)$, hitung terlebih dahulu nilai fungsi distribusi $F(x)$ sebagai berikut,

$$F(x) = \int_{-\infty}^x f(y) dy. \quad (2.4)$$

Setelah mendapat nilai fungsi distribusi $F(x)$, maka nilai invers fungsi distribusi dapat dicari dengan memisalkan $\mu = F(x)$, sehingga $x = F^{-1}(\mu)$.

2.5.3 Definisi Metode Kinetik Monte Carlo.

Pandang sebuah sistem yang memiliki sebuah himpunan objek $S = \{W_1, W_2, \dots, W_n\}$ yang akan bertransisi dari keadaan x_a menuju keadaan x_b ,

$$W_i(x_a \rightarrow x_b), \quad i = 1, 2, \dots, n.$$

Untuk setiap objek W_i , $i=1,2,\dots,n$ terdapat sebuah probabilitas transisi per unit waktu yang dinyatakan dengan laju r_i .

Metode kinetik Monte Carlo adalah metode yang digunakan untuk mensimulasikan proses transisi sebuah sistem yang terdiri dari objek-objek yang akan bertransisi. Dengan menggunakan metode ini diperoleh estimasi waktu objek-objek dalam sistem tersebut bertransisi dari keadaan x_a menuju keadaan x_b . Pembahasan metode kinetik Monte Carlo ini diambil dari (Nordlund, 2006).

2.5.4 Algoritma Kinetik Monte Carlo

Pada metode kinetik Monte Carlo, hal pertama yang diperhatikan adalah himpunan objek pada sistem yang akan bertransisi dari suatu keadaan menuju keadaan lain. Untuk itu, pandang kembali sebuah sistem yang memiliki sebuah himpunan objek $S = \{W_1, W_2, \dots, W_n\}$ yang masing-masing objek W_i memiliki laju r_i , $i = 1, 2, \dots, n$. Apabila sebuah objek W_i bertransisi dengan laju r_i diasumsikan mengikuti proses Poisson, dan seperti yang telah dijelaskan pada subbab 2.3, bahwa penggabungan dari proses-proses Poisson akan menghasilkan proses Poisson. Maka berdasarkan sifat ini, dapat dibentuk sebuah proses Poisson yang merupakan gabungan dari objek-objek W_i yang bertransisi. Misalkan $X(t)$ merepresentasikan banyak transisi yang merupakan gabungan dari objek-objek W_i yang bertransisi dengan total laju $R = \sum_{i=1}^n r_i$.

Metode kinetik Monte Carlo terdiri dari 4 tahapan yang harus dilakukan. Tahap pertama yaitu penentuan objek-objek pada sistem yang akan bertransisi beserta laju transisi objek tersebut. Tahap kedua yaitu pemilihan secara acak sebuah objek yang akan terpilih mengalami transisi. Tahap ketiga yaitu pengkodisian ulang objek yang mengalami transisi dan tahap yang terakhir yaitu menentukan estimasi waktu objek terpilih mengalami transisi.

Metode kinetik Monte Carlo terdiri dari rangkaian percobaan-percobaan. Misalkan s menyatakan percobaan ke- s . Pada percobaan ke- s , sebuah objek W_i secara acak pada sistem akan bertransisi. Probabilitas untuk setiap objek W_i

bertransisi pada percobaan ke- s berkaitan dengan laju objek tersebut bertransisi, sehingga objek yang memiliki laju transisi besar akan memiliki probabilitas yang besar pula untuk terpilih mengalami transisi pada percobaan ke- s . Dilakukan pengkodisian ulang mengenai kondisi objek-objek yang akan bertransisi setelah sebuah objek terpilih mengalami transisi. Objek tersebut dikeluarkan dari himpunan sistem yang terdiri dari objek-objek yang akan bertransisi. Selanjutnya waktu objek W_i terpilih bertransisi pada percobaan ke- s dapat ditentukan menggunakan $t(s) = t(s-1) + t$, dengan $t = -\ln \mu / R$, dimana

t : selang waktu (*elapsed time*) antara objek bertransisi pada percobaan ke- $(s-1)$ dan percobaan ke- s .

μ : variabel acak berdistribusi uniform $(0,1)$.

R : total laju objek-objek pada sistem yang akan bertransisi.

Berikut ini akan ditunjukkan bahwa waktu yang ditempuh (*elapsed time*) antara objek yang bertransisi pada percobaan ke- $(s-1)$ dan objek yang bertransisi pada percobaan ke- s yang disebut dengan waktu antar kedatangan (*interarrival times*) objek bertransisi pada metode kinetik Monte Carlo adalah $t = -\ln \mu / R$.

Berdasarkan preposisi 2.4.4, waktu antar kedatangan dari suatu proses Poisson adalah saling bebas dan identik berdistribusi eksponensial dengan mean $1/\lambda$. Sedangkan sebuah variabel acak kontinu X dikatakan memiliki sebuah distribusi eksponensial dengan parameter λ , $\lambda > 0$, jika memiliki pdf sebagai berikut:

$$f(x) = \begin{cases} \lambda e^{-\lambda x}, & x \geq 0, \\ 0, & x < 0. \end{cases} \quad (2.5)$$

Berdasarkan hal tersebut, misalkan $X(t)$ yang merepresentasikan banyak objek yang bertransisi adalah proses Poisson dengan laju R akan memiliki waktu antar kedatangan suatu proses Poisson yang saling bebas dan identik berdistribusi eksponensial, dan misalkan pula t menyatakan waktu antar kedatangan (*interarrival times*) objek bertransisi, maka pdf dari t dengan parameter R adalah

$$f(t) = \begin{cases} Re^{-Rt}, & t \geq 0, \\ 0, & t < 0, \end{cases} \quad (2.6)$$

yang memiliki fungsi distribusi untuk $t \geq 0$ sebagai berikut,

$$\begin{aligned} F(t) &= \int_0^t f(x) dx, \\ &= \int_0^t Re^{-Rx} dx, \\ &= R \int_0^t e^{-Rx} dx. \end{aligned} \quad (2.7)$$

Untuk menyelesaikan persamaan (2.7) maka perlu ditentukan terlebih dahulu integral $\int_0^t e^{-Rx} dx$.

Untuk itu, misalkan $v = -Rx$, maka $dv = -Rdx$ sehingga $dx = (-1/R) dv$.

Dengan permisalan $v = -Rx$, maka batas-batas integral perlu diubah.

$$x = 0 \rightarrow v = -R \cdot 0$$

$$= 0$$

$$x = t \rightarrow v = -R \cdot t$$

Berdasarkan hal tersebut diperoleh

$$\begin{aligned} \int_0^t e^{-Rx} dx &= \int_0^{-Rt} e^v \left(-\frac{1}{R} \right) dv, \\ &= -\frac{1}{R} \int_0^{-Rt} e^v dv, \\ &= -\frac{1}{R} \left[e^v \Big|_0^{-Rt} \right], \\ &= -\frac{1}{R} (e^{-Rt} - e^0), \\ &= -\frac{1}{R} (e^{-Rt} - 1). \end{aligned} \quad (2.8)$$

Persamaan (2.8) adalah nilai integral dari $\int_0^t e^{-Rx} dx$, sehingga nilai fungsi distribusi untuk persamaan (2.7) diperoleh dengan mensubstitusi persamaan (2.8) ke persamaan (2.7) sebagai berikut

$$F(t) = R \left[-\frac{1}{R} (e^{-Rt} - 1) \right],$$

$$F(t) = -e^{-Rt} + 1 \quad (2.9)$$

Untuk mengetahui waktu t antar kedatangan (*interarrival times*) objek bertransisi dapat digunakan metode transformasi invers yang telah dijelaskan pada subbab 2.5.2 melalui langkah-langkah sebagai berikut :

1. Tentukan sembarang variabel acak μ berdistribusi uniform (0,1).
2. Hitung $t = F^{-1}(\mu)$.

Dengan menggunakan metode transformasi invers di atas dapat ditentukan waktu t antar kedatangan bertransisi.

Dari persamaan (2.9), misalkan $\mu = F(t)$ maka persamaan (2.9) dapat ditulis kembali sebagai berikut,

$$\mu = 1 - e^{-Rt}, \quad (2.10)$$

$$e^{-Rt} = 1 - \mu, \quad (2.11)$$

$$-Rt = \ln(1 - \mu), \quad (2.12)$$

$$t = -\frac{\ln(1 - \mu)}{R} \quad (2.13)$$

Sehingga didapat waktu t antar kedatangan objek bertransisi yaitu $t = -\frac{\ln(1 - \mu)}{R}$,

dimana μ adalah variabel acak berdistribusi uniform (0,1), dan $R = \sum_{i=1}^n r_i$, $i = 1, 2, \dots, n$, adalah total laju objek-objek pada sistem yang akan bertransisi.

Karena μ adalah variabel acak antara 0 dan 1 maka $1 - \mu$ juga merupakan variabel acak antara 0 dan 1, dan persamaan (2.13) dapat ditulis kembali sebagai berikut,

$$t = -\frac{\ln \mu}{R}, \quad (2.14)$$

dimana t merupakan waktu antar kedatangan (*interarrival times*) objek bertransisi dengan laju total objek-objek pada sistem yang akan bertransisi R yang digunakan pada metode kinetik Monte Carlo.

Berikut ini adalah algoritma kinetik Monte Carlo menurut (Nordlund, 2006) :

1. *Input* total objek yang akan bertransisi, n , dan nilai laju transisi objek, r_i , $i = 1, 2, \dots, n$.
2. Tetapkan $s = 1$, $t(0) = 0$, $R_0 = 0$.
3. *List* himpunan objek yang akan bertransisi, $S = \{W_1, W_2, \dots, W_n\}$ dengan laju transisi, r_i , $i = 1, 2, \dots, n$.
4. Sebuah objek pada sistem akan mengalami transisi, untuk itu objek yang bertransisi dapat diketahui dengan langkah sebagai berikut :

- Hitung nilai kumulatif $R_i = \sum_{j=1}^i r_j$ $i = 1 \dots N$, dimana N menyatakan total transisi, dan nyatakan $R = R_N$.
- Tentukan sembarang variabel acak μ_1 berdistribusi uniform (0,1).
- Kalikan variabel acak μ_1 dengan R sehingga dapat ditemukan salah satu objek bagian dari sistem yang mengalami transisi dengan menemukan objek i dimana $R_{i-1} < \mu_1 R \leq R_i$ dengan probabilitas terpilih objek ke- i yang mengalami transisi adalah r_i / R .

Sebagai contoh, misalkan sebuah sistem memiliki 3 objek $S = \{A_1, A_2, A_3\}$ yang akan bertransisi dari keadaan x_a menuju keadaan x_b . Masing-masing objek A_i , $i = 1, 2, 3$, memiliki laju untuk bertransisi yaitu $r_1 = 0.1$, $r_2 = 0.3$, $r_3 = 0.5$. Selanjutnya dapat dihitung fungsi kumulatif R_i , $i = 1, 2, 3$ yaitu $R_1 = 0.1$, R_2

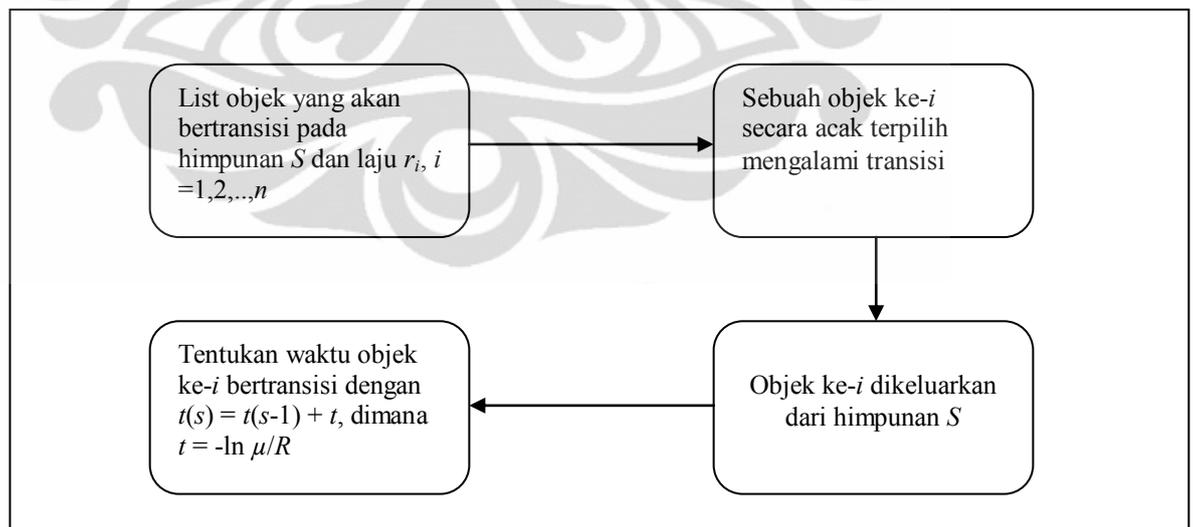
= 0.4, $R_3 = 0.9$. Misalkan dihasilkan variabel acak $\mu = 0.5$ dan kalikan dengan $R = 0.9$ sehingga didapat bilangan 0.45 yang berada diantara R_2 sampai R_3 atau dengan kata lain $R_2 < 0.45 \leq R_3$, berarti diperoleh nilai $i = 3$. Sehingga dapat diketahui objek yang bertransisi adalah objek ke-3 dengan probabilitas terpilih objek tersebut bertransisi adalah r_3/R .

5. Objek i terpilih yang mengalami transisi dikeluarkan dari himpunan S .
6. Tentukan kembali sembarang variabel acak μ_2 berdistribusi uniform (0,1).
7. *Update* waktu bertransisi untuk objek terpilih i pada percobaan ke- s

$$t(s) = t(s-1) + t, \quad \text{dimana } t = -\frac{\ln \mu_2}{R}.$$

8. Jika $n(S) \neq 0$, lakukan percobaan selanjutnya ($s = s+1$) dan kembali ke langkah 2).
9. Cetak s dan $t(s)$

Pada Gambar 2.3 berikut ini adalah diagram alur untuk satu percobaan pada metode kinetik Monte Carlo.



Keterangan : s menyatakan percobaan ke- s , $t(s)$ menyatakan waktu untuk percobaan ke- s , t menyatakan selang waktu antara dua objek bertransisi, μ adalah variabel acak berdistribusi uniform (0,1), R adalah laju total objek-objek yang akan bertransisi.

Gambar 2.3 Diagram Alur untuk Sebuah Percobaan Metode Kinetik Monte Carlo

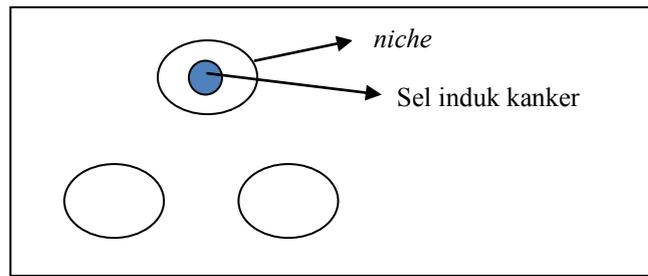
BAB 3 PEMODELAN PERTUMBUHAN KANKER METASTASIS

Pada bab ini akan dibahas mengenai pemodelan pertumbuhan kanker metastasis dan simulasi pertumbuhan kanker metastasis dengan menggunakan metode kinetik Monte Carlo. Adapun isi pada bab 3 ini adalah pembahasan mengenai pemodelan pertumbuhan model kanker metastasis pada subbab 3.1 dan pada subbab selanjutnya akan dibahas mengenai implementasi metode kinetik Monte Carlo pada pertumbuhan kanker metastasis.

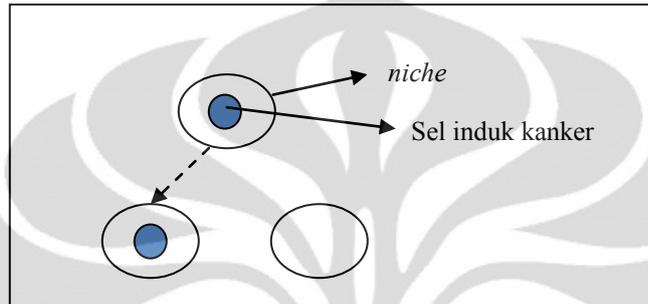
3.1 Pembentukan Model Pertumbuhan Kanker Metastasis

Pada bab 2 telah dijelaskan bahwa sel dalam tubuh manusia dapat digolongkan ke dalam tiga sub bagian yaitu sel induk, sel progenitor dan sel yang sudah terdiferensiasi. Sel induk, sel progenitor dan sel terdiferensiasi yang telah mengalami perubahan genetik dapat menjadi sel induk kanker. Sel induk normal dan sel induk kanker diketahui memiliki ruang untuk melakukan segala aktivitasnya yang disebut dengan *niche*. Pada tubuh manusia diasumsikan terdapat *niche* sebanyak \mathcal{N} .

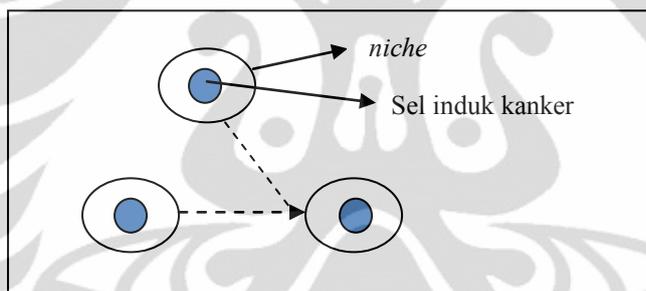
Kanker pada tubuh manusia diawali oleh sel induk kanker (*cancer stem cells*). Sebuah kanker yang sudah terdapat dalam tubuh manusia disebut dengan kanker primer, sedangkan kanker yang dihasilkan dari metastasis disebut dengan kanker sekunder atau kanker metastasis. Kanker primer dan kanker sekunder di dalam tubuh memicu pertumbuhan kanker sekunder lain melalui metastasis. Pertumbuhan kanker pada *niche* dapat dipandang sebagai transisi keadaan *niche* yang sebelumnya tidak mengandung sel induk kanker mengalami berbagai macam proses dan pada akhirnya terdapat sel induk kanker pada *niche* tersebut. Sehingga adanya sel induk kanker pada *niche* menyatakan bahwa kanker sudah terbentuk di dalam *niche* tersebut. Untuk lebih jelas mengenai kanker primer dan kanker sekunder dapat dilihat pada Gambar berikut



(a)



(b)



(c)

Keterangan :

- (a) Sebuah kanker primer yang dinyatakan dengan adanya sel induk kanker pada *niche* sudah terdapat dalam tubuh.
- (b) Kanker primer bermetastasis dan memicu pertumbuhan sebuah kanker sekunder.
- (c) Kanker primer dan kanker sekunder yang ada dalam tubuh bermetastasis dan menyebabkan pertumbuhan kanker sekunder lain.

Gambar 3.1 Kanker Primer dan Kanker Sekunder (Kanker Metastasis)

Misalkan P_i adalah probabilitas *niche* ke- i , $1 \leq i \leq \mathcal{N}$, mengandung sel induk kanker dan $(1-P_i)$ adalah probabilitas dimana *niche* ke- i tidak mengandung sel induk kanker. $P_i = 0$ untuk *niche* ke- i yang di dalamnya tidak terdapat sel

induk kanker dan $P_i = 1$ untuk *niche* ke- i yang di dalamnya terdapat sel induk kanker atau dapat dinyatakan sebagai berikut,

$$P_i = \begin{cases} 0, & \text{tidak ada sel induk kanker dalam } \textit{niche} \text{ ke-} i \\ 1, & \text{terdapat sel induk kanker dalam } \textit{niche} \text{ ke-} i \end{cases}$$

Pada kondisi awal, $t = 0$, diasumsikan pada tubuh manusia sudah terdapat sebuah kanker primer dan kanker - kanker sekunder belum terbentuk. Kanker primer yang ada pada tubuh manusia menempati *niche* ke-1 ($i = 1$) dari \mathcal{N} *niche* yang ada, dan pada *niche-niche* yang lain belum tumbuh kanker di dalamnya, sehingga kondisi awal untuk P_i yang merupakan probabilitas *niche* ke- i mengandung sel induk kanker dapat ditulis sebagai

$$P_i = \begin{cases} 1, & i = 1, \\ 0, & 2 \leq i \leq \mathcal{N} \end{cases} \quad (3.1)$$

Segala macam aktivitas sel induk kanker seperti proliferasi dan diferensiasi sel terjadi di dalam *niche* sehingga pertumbuhan kanker primer serta sekunder berada di *niche* (Zhdanov, 2008). Pertumbuhan kanker pada *niche* ke- i , $i = 1, 2, \dots, \mathcal{N}$ diakibatkan sel induk kanker yang berada di luar *niche* ke- i . Misalkan populasi sel induk kanker yang berada di luar *niche* ke- i dinyatakan dengan N .

Sel induk kanker yang mempunyai potensi mampu memperbanyak diri (*proliferation*) secara terus menerus dan tidak terbatas dapat mengakibatkan perubahan sifat sel induk kanker sehingga mungkin tidak menyerupai sel asalnya (Chrestella, 2009). Hal ini memungkinkan adanya beberapa jenis sel induk kanker. Dengan penjelasan tersebut maka populasi sel induk kanker jenis ke- j yang berada di luar *niche* ke- i dapat dinotasikan dengan N_j , $j = 1, 2, \dots, J$, dimana j menyatakan jenis sel induk kanker dan J menyatakan banyak jenis sel induk kanker, sehingga populasi total sel induk kanker yang ada di luar *niche* ke- i , $1 \leq i \leq \mathcal{N}$ dinyatakan sebagai berikut

$$\sum_{j=1}^J N_j .$$

Misalkan di dalam tubuh manusia diketahui memiliki 4 *niche*. Diasumsikan pada tubuh manusia tersebut memiliki sebuah kanker yang menempati *niche* ke-1, sehingga probabilitas sel induk kanker pada *niche* ke- i , $1 \leq i \leq 4$ pada kondisi awal adalah

$$P_i = \begin{cases} 1, & i = 1, \\ 0, & 2 \leq i \leq 4. \end{cases}$$

Pertumbuhan kanker pada *niche* ke- i yang dinyatakan dengan perubahan $P_i = 0$ menjadi $P_i = 1$ pada interval waktu dt dipengaruhi oleh populasi sel induk kanker yang ada di luar *niche* ke- i . Perubahan probabilitas sel induk kanker di *niche* ke- i yang menyatakan pertumbuhan kanker di *niche* ke- i pada interval waktu dt dapat dinyatakan dengan

$$\frac{dP_i}{dt} = \sum_{j=1}^J N_j. \quad (3.2)$$

Apabila pada $t = 0$ sebuah kanker yang diasumsikan sudah ada dalam tubuh manusia berada pada *niche* ke-1 maka perubahan probabilitas sel induk kanker di *niche* ke-1 pada interval waktu dt adalah 0 atau $\frac{dP_1}{dt} = 0$, karena pada *niche* yang sudah terbentuk kanker, tidak akan terbentuk kanker baru di dalamnya. Sedangkan perubahan probabilitas sel induk kanker pada *niche* ke-2,3 dan 4 pada interval waktu dt dapat dinyatakan dengan $\frac{dP_i}{dt} = \sum_{j=1}^J N_j$, $2 \leq i \leq 4$.

Pertumbuhan kanker diasumsikan tidak terjadi secara bersamaan atau dengan kata lain pada interval waktu dt hanya ada sebuah *niche* yang akan terbentuk kanker. Misalkan pada waktu $t = t_1$ terbentuk kanker pada *niche* ke-3, maka perubahan probabilitas sel induk kanker untuk masing-masing *niche* pada interval waktu dt setelah *niche* ke-3 terbentuk kanker dapat dinyatakan kembali sebagai berikut

$$\frac{dP_1}{dt} = 0, \quad \frac{dP_2}{dt} = \sum_{j=1}^J N_j, \quad \frac{dP_3}{dt} = 0, \quad \frac{dP_4}{dt} = \sum_{j=1}^J N_j.$$

Secara umum, perubahan probabilitas sel induk kanker yang menyatakan pertumbuhan kanker pada *niche* ke- i dalam interval waktu dt dapat dinyatakan dengan

$$\frac{dP_i}{dt} = \sum_{j=1}^J N_j (1 - P_i) , \quad 1 \leq i \leq \mathcal{N}, \quad j=1,2,\dots,J \quad (3.3)$$

dimana

P_i : probabilitas *niche* ke- i mengandung sel induk kanker,

$(1 - P_i)$: probabilitas *niche* ke- i tidak mengandung sel induk kanker,

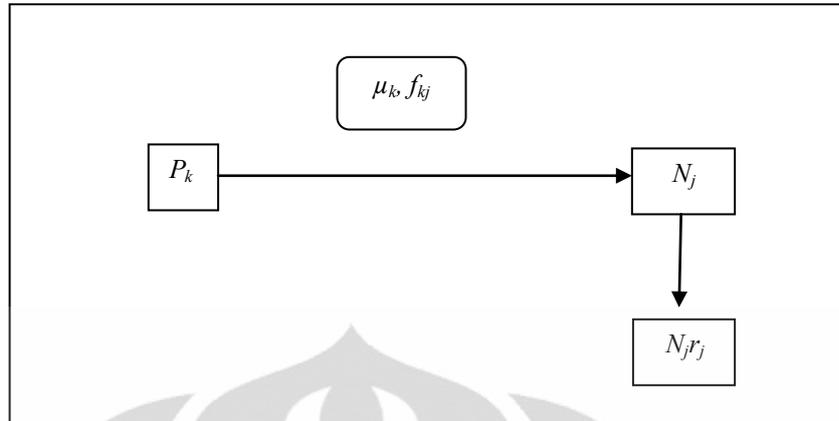
N_j : populasi sel induk kanker jenis ke- j yang terletak di luar *niche* ke- i .

Terkait dengan pertumbuhan kanker pada *niche* ke- i oleh sel induk kanker yang berada di luar *niche* ke- i , terdapat laju konstan yang mempengaruhi kecepatan pertumbuhan kanker pada *niche* ke- i yang berinteraksi dengan sel induk kanker jenis ke- j , $j=1,2,\dots,J$, yang dinyatakan dengan K_{ij} . Sehingga persamaan (3.3) dapat ditulis sebagai

$$\frac{dP_i}{dt} = \sum_{j=1}^J K_{ij} N_j (1 - P_i) , \quad (3.4)$$

dimana K_{ij} adalah laju konstan pertumbuhan kanker pada *niche* ke- i yang berinteraksi dengan sel induk kanker jenis ke- j .

Populasi sel induk kanker yang terletak di luar *niche* ke- i tidak terbentuk secara spontan, terdapat berbagai macam faktor yang mempengaruhi. Dinamika populasi sel induk kanker yang ada di luar *niche* ke- i secara sederhana dapat dilihat pada Gambar 3.2.



Gambar 3.2 Skema Dinamika Populasi Sel Induk Kanker di luar *Niche* ke- i

Berikut ini akan dijelaskan mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi populasi sel induk kanker di luar *niche* ke- i sesuai Gambar 3.2. Untuk mengetahui populasi sel induk kanker yang berada di luar *niche* ke- i , maka perhatikan populasi sel induk kanker pada *niche* lain yang dinyatakan dengan *niche* ke- k , $1 \leq k \leq \mathcal{N}$, $i \neq k$. Untuk itu, pandang kembali P_k yang merupakan probabilitas *niche* ke- k mengandung sel induk kanker, dimana $P_k = 0$ untuk *niche* yang di dalamnya tidak terdapat sel induk kanker dan $P_k = 1$ untuk *niche* yang di dalamnya terdapat sel induk kanker. Seperti diketahui sebelumnya, sel induk kanker yang ada pada *niche* terdiri dari berbagai macam jenis sel (dalam model ini memiliki J jenis sel). Misalkan di dalam tubuh terdapat 2 jenis sel induk kanker yaitu sel induk kanker jenis A dan sel induk kanker jenis B. Untuk setiap *niche* yang sudah tumbuh kanker, maka pada *niche* tersebut terdapat sel induk kanker jenis A dan sel induk kanker jenis B, dan misalkan f_{kj} merupakan distribusi sel induk kanker jenis ke- j untuk *niche* ke- k , $1 \leq k \leq \mathcal{N}$, sehingga $\sum_{j=1}^J f_{kj} = 1$ untuk populasi sel induk kanker pada masing-masing *niche* ke- k .

Sementara itu, sel induk kanker memiliki potensi dapat memperbanyak dirinya sendiri (*proliferasi*), sehingga populasi sel induk kanker bertambah. Pertambahan sel induk kanker tersebut dipengaruhi laju pertumbuhan dalam populasi sel, pada model ini laju pertumbuhan sel pada *niche* ke- k dinotasikan

sebagai μ_k . Perubahan populasi sel induk kanker jenis ke- j , dN_j , pada interval waktu dt proposional terhadap laju pertumbuhan sel induk kanker pada *niche* ke- k , μ_k , dan distribusi sel induk kanker jenis ke- j untuk *niche* ke- k , f_{kj} . Sehingga perubahan populasi sel induk kanker yang berada di luar *niche* ke- i dapat didefinisikan sebagai

$$\frac{dN_j}{dt} = \sum_{k=1}^{\mathcal{N}} f_{kj} \mu_k P_k, \quad j = 1, 2, \dots, J; k = 1, \dots, \mathcal{N}, \quad (3.5)$$

dimana

N_j : populasi sel induk kanker jenis ke- j .

P_k : probabilitas *niche* ke- k mengandung sel induk kanker.

μ_k : laju pertumbuhan sel induk kanker pada *niche* ke- k .

f_{kj} : distribusi sel induk kanker jenis ke- j untuk *niche* ke- k .

Pada populasi sel yang normal terdapat keseimbangan antara angka kelahiran dengan angka kematian sel-sel di setiap jaringan. Keseimbangan itu harus terpelihara agar tubuh tetap bertahan hidup dan sehat. Pada populasi sel induk kanker terdapat sel induk kanker yang mati walaupun perbandingan sel induk kanker yang lahir lebih besar dibandingkan sel induk kanker yang mati. Misalkan r merupakan laju kematian sel induk kanker, maka banyaknya sel induk kanker jenis ke- j yang mati dalam populasi sel induk kanker dinyatakan dengan $N_j r_j$. Sehingga perubahan populasi sel induk kanker jenis ke- j pada persamaan (3.5) dapat ditulis kembali sebagai

$$\frac{dN_j}{dt} = \sum_{k=1}^{\mathcal{N}} f_{kj} \mu_k P_k - r_j N_j, \quad j = 1, 2, \dots, J; k = 1, \dots, \mathcal{N}, \quad (3.6)$$

dimana r_j menyatakan laju kematian sel induk kanker jenis ke- j .

Pada model ini diasumsikan μ_k dan f_{kj} tidak bergantung terhadap waktu. Laju kematian sel induk kanker jenis ke- j , r_j , terkait dengan interaksi antara kanker dan sistem kekebalan tubuh. Pada tahap akhir dari kanker, sistem

kekebalan tubuh memburuk dan karena itu laju kematian sel induk kanker, r_j , menurun. Pembahasan dalam model ini hanya difokuskan pada tahap awal pertumbuhan kanker, sehingga dapat diasumsikan r_j konstan.

Skala waktu pertumbuhan kanker metastasis pada *niche* ke- i biasanya lebih lama daripada laju pertumbuhan dan kematian sel induk kanker yang ada di luar *niche* ke- i , oleh karena itu dapat diasumsikan pertumbuhan kanker terjadi saat besarnya populasi sel induk kanker yang terletak di luar *niche* ke- i antara satu waktu ke waktu lainnya tidak jauh berbeda, sehingga perubahan populasi sel induk kanker jenis ke- j , $j = 1, 2, \dots, J$ pada interval waktu dt dapat dianggap 0, atau dengan kata lain $\frac{dN_j}{dt} = 0$. Dengan asumsi tersebut, persamaan (3.6) dapat

ditulis kembali sebagai berikut

$$0 = \sum_{k=1}^{\mathcal{N}} f_{kj} \mu_k P_k - r_j N_j. \quad (3.7)$$

Persamaan (3.7) tersebut dapat ditulis kembali menjadi

$$r_j N_j = \sum_{k=1}^{\mathcal{N}} f_{kj} \mu_k P_k. \quad (3.8)$$

Dari persamaan (3.8), diperoleh solusi N_j yaitu

$$N_j = \sum_{k=1}^{\mathcal{N}} f_{kj} \mu_k P_k / r_j, \quad (3.9)$$

dimana N_j menyatakan populasi sel induk kanker jenis ke- j yang berada di luar *niche* ke- i .

Dengan mensubstitusi persamaan (3.9) ke dalam persamaan (3.4) maka diperoleh

$$\frac{dP_i}{dt} = \left[\sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^{\mathcal{N}} K_{ij} f_{kj} \mu_k P_k / r_j \right] (1 - P_i),$$

$$i \neq k, i = 1, \dots, \mathcal{N}, j = 1, \dots, J, k = 1, \dots, \mathcal{N} \quad (3.10)$$

yang menyatakan pertumbuhan kanker pada *niche* ke- i .

Persamaan (3.10) ini yang akan digunakan sebagai dasar untuk simulasi pertumbuhan kanker metastasis menggunakan metode kinetik Monte Carlo yang akan dibahas pada subbab 3.2.

3.2 Implementasi Metode Kinetik Monte Carlo pada Pertumbuhan Kanker Metastasis

Berikut akan dijelaskan mengenai implementasi metode kinetik Monte Carlo pada pertumbuhan kanker metastasis.

Misalkan *niche-niche* yang sehat (belum terdapat sel induk kanker) dalam tubuh dinyatakan dengan $P_i = 0$. Pada tahap awal pembentukan kanker, di dalam tubuh sudah terdapat sebuah kanker yang merupakan kanker primer sedangkan kanker metastasis belum terbentuk. Apabila kanker primer tersebut berada pada *niche* ke-1 dan total *niche* di dalam tubuh adalah \mathcal{N} , maka inialisasi awal nilai P_i untuk semua *niche* adalah

$$P_i = \begin{cases} 1, & i = 1, \\ 0, & 2 \leq i \leq \mathcal{N}. \end{cases}$$

Pertumbuhan kanker metastasis dapat dianggap sebagai transisi *niche* yang sehat menjadi *niche* yang mengalami pertumbuhan kanker metastasis (terdapat sel induk kanker). Adanya sel induk kanker pada *niche* menyatakan bahwa kanker sudah tumbuh di dalam *niche* tersebut. Pertumbuhan kanker metastasis dalam tubuh manusia merupakan proses stokastik. Banyaknya kanker metastasis yang tumbuh pada *niche* dalam tubuh manusia diasumsikan mengikuti proses Poisson (Zhdanov, 2008).

Pada subbab 2.5 telah dijelaskan bahwa metode kinetik Monte Carlo adalah salah satu metode numerik yang dapat digunakan untuk mensimulasikan proses transisi sebuah sistem yang terdiri dari objek-objek yang akan mengalami transisi. Karena itulah proses transisi kondisi *niche* yang menyatakan

pertumbuhan kanker metastasis dapat disimulasikan dengan menggunakan metode kinetik Monte Carlo.

Metode kinetik Monte Carlo terdiri dari 4 tahapan yang harus dilakukan. Tahap pertama yaitu penentuan objek-objek pada sistem yang akan bertransisi beserta laju transisi objek tersebut. Tahap kedua yaitu pemilihan secara acak sebuah objek yang akan terpilih mengalami transisi. Tahap ketiga yaitu pengkodisian ulang objek yang mengalami transisi dan tahap yang terakhir yaitu menentukan estimasi waktu objek terpilih mengalami transisi. Berikut akan dijelaskan mengenai implementasi metode kinetik Monte Carlo pada pertumbuhan kanker metastasis.

3.2.1 Penentuan Objek-Objek pada Sistem yang akan Bertransisi Beserta Laju Transisi Objek.

Untuk menggunakan metode kinetik Monte Carlo, harus diketahui terlebih dahulu objek-objek yang akan bertransisi beserta laju transisi masing-masing objek. Karena pada skripsi ini objek yang akan bertransisi adalah *niche* yang sehat, maka harus diketahui terlebih dahulu *niche-niche* sehat yang ada dalam tubuh, dimana *niche* tersebut memiliki potensi mengalami pertumbuhan kanker di dalamnya. Pertumbuhan kanker pada *niche* ke- i dinyatakan dalam persamaan (3.10). Untuk *niche* ke- i yang sehat ($P_i = 0$), maka persamaan (3.10) dapat ditulis kembali sebagai

$$\frac{dP_i}{dt} = \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^{\mathcal{N}} K_{ij} f_{kj} \mu_k P_k / r_j, \quad i \neq k, i = 2, \dots, \mathcal{N}, j = 1, \dots, J, k = 1, \dots, \mathcal{N} \quad (3.11)$$

Potensi *niche* ke- i yang sehat mengalami pertumbuhan kanker dinyatakan dengan laju pertumbuhan kanker. Berdasarkan persamaan (3.11) maka laju pertumbuhan kanker pada *niche* ke- i yang sehat dapat dinotasikan kembali sebagai w_i berikut

$$w_i = \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^{\mathcal{N}} K_{ij} f_{kj} \mu_k P_k / r_j, \quad i \neq k, i = 2, \dots, \mathcal{N}, j = 1, \dots, J, k = 1, \dots, \mathcal{N} \quad (3.12)$$

Untuk menggunakan persamaan (3.12) maka perlu diketahui nilai faktor-faktor yang terkait pertumbuhan kanker metastasis yaitu banyak *niche* yang ada dalam tubuh manusia (\mathcal{N}), laju pertumbuhan sel induk kanker (μ_k), laju kematian sel induk kanker (r_j), banyak jenis sel induk kanker (J), dimana untuk setiap jenis sel induk kanker memiliki distribusi (f_{kj}) dan konstanta laju pertumbuhan kanker metastasis (K_{ij}). Hal ini yang akan menjadi input pada algoritma pertumbuhan kanker metastasis di langkah ke-1.

Metode kinetik Monte Carlo terdiri dari rangkaian percobaan. Misalkan s menyatakan percobaan ke- s . Pada percobaan ke- s , sebuah *niche* secara acak diantara *niche-niche* yang sehat akan mengalami pertumbuhan kanker dengan waktu *niche* yang terpilih mengalami pertumbuhan kanker dinyatakan dengan $t(s)$. Percobaan tersebut dilakukan sampai semua *niche* yang ada dalam tubuh mengalami pertumbuhan kanker. Pada kondisi awal, dinyatakan $s=1$ dan $t(0) = 0$. Pada algoritma, hal ini dilakukan di langkah ke-2.

3.2.2 Pemilihan Secara Acak Objek Terpilih yang Mengalami Transisi

Pemilihan secara acak *niche* sehat yang akan mengalami pertumbuhan kanker tidak dapat dilakukan secara sembarang. Pemilihan secara acak *niche* yang sehat tersebut dilakukan sedemikian sehingga *niche* yang memiliki nilai laju pertumbuhan kanker yang besar akan memiliki probabilitas yang besar pula untuk terpilih mengalami pertumbuhan kanker pada setiap percobaan. Misalkan w_i adalah laju pertumbuhan kanker di *niche* ke- i , $i = 2, 3, \dots, \mathcal{N}$.

Untuk mengetahui sebuah *niche* ke- i yang terpilih mengalami pertumbuhan kanker maka sebelumnya perlu dihitung terlebih dahulu laju total pertumbuhan kanker, W_{total} yang diperoleh dengan menjumlahkan laju pertumbuhan kanker untuk semua *niche* ($W_{total} = w_2 + w_3 + \dots + w_{\mathcal{N}}$). Setelah mengetahui laju total pertumbuhan kanker, maka tentukan sembarang bilangan acak $\mu \in (0, W_{total})$. Sembarang bilangan acak tersebut terkait dengan *niche* yang terpilih mengalami pertumbuhan kanker. Selanjutnya dilakukan pengecekan apakah $0 < \mu \leq w_2$, jika terpenuhi maka *niche* ke-2 yang mengalami pertumbuhan kanker. Namun apabila tidak terpenuhi maka dilakukan pengecekan

selanjutnya, apakah $0 + w_2 < \mu \leq 0 + w_2 + w_3$, apabila terpenuhi maka *niche* ke-3 yang mengalami transisi. Namun apabila bukan maka dilakukan pengecekan selanjutnya sampai terpenuhi $0 + w_2 + \dots + w_{\alpha-1} < \mu \leq 0 + w_2 + w_3 + \dots + w_{\alpha}$ sehingga diketahui bahwa *niche* ke- α yang mengalami pertumbuhan kanker.

Dengan pemilihan sembarang *niche* yang mengalami pertumbuhan kanker diantara *niche-niche* yang sehat dilakukan seperti di atas, maka probabilitas terpilihnya sebuah *niche* ke- i untuk setiap percobaan adalah w_i/W_{total} . Pada algoritma, hal ini dilakukan dari langkah ke- 4 sampai langkah ke-6.

3.2.3 Pengkodisian Ulang Objek-Objek yang akan Mengalami Transisi

Setelah sebuah *niche* mengalami pertumbuhan kanker maka perlu dikondisikan ulang mengenai himpunan sistem yang terdiri dari *niche-niche* sehat yang akan mengalami pertumbuhan kanker, karena *niche* yang sudah mengalami pertumbuhan kanker tidak akan mengalami pertumbuhan kanker kembali. Oleh karena itu *niche* yang terpilih mengalami pertumbuhan kanker dirubah nilai indeks P_i yang semula $P_i = 0$ menjadi $P_i = 1$. Karena $P_i = 1$ menyatakan sel induk kanker sudah terdapat pada *niche* ke- i . Perubahan nilai indeks P_i ini menyebabkan *niche* ke- i yang telah mengalami pertumbuhan kanker dikeluarkan dari himpunan *niche-niche* yang sehat. Pada algoritma, hal ini dilakukan di langkah ke-7 dan langkah ke-8.

3.2.4 Estimasi Waktu Objek Terpilih Mengalami Transisi

Setelah sebuah *niche* ke- i mengalami pertumbuhan kanker, maka bilamana *niche* tersebut mengalami pertumbuhan kanker pada setiap percobaan dapat ditentukan menggunakan $t(s) = t(s-1) + t$, dengan $t = - \ln \mu / W_{total}$, dimana

t : selang waktu (*elapsed time*) antara pertumbuhan kanker di *niche* pada sebuah percobaan dengan pertumbuhan kanker di *niche* lain pada percobaan sebelumnya.

μ : variabel acak berdistribusi uniform (0,1).

W_{total} : total laju pertumbuhan kanker

(penjelasan mengenai penggunaan persamaan-persamaan ini dapat dilihat di

Universitas Indonesia

halaman 20). Sehingga setelah dilakukan simulasi pertumbuhan kanker metastasis menggunakan metode kinetik Monte Carlo dapat diperoleh estimasi waktu pertumbuhan kanker metastasis untuk setiap *niche*. Pada algoritma, hal ini dilakukan di langkah ke-9 dan langkah ke-10.

Berdasarkan penjelasan tahapan implementasi metode kinetik Monte Carlo pada pertumbuhan kanker metastasis, maka algoritma pertumbuhan kanker metastasis dengan menggunakan metode kinetik Monte Carlo adalah sebagai berikut:

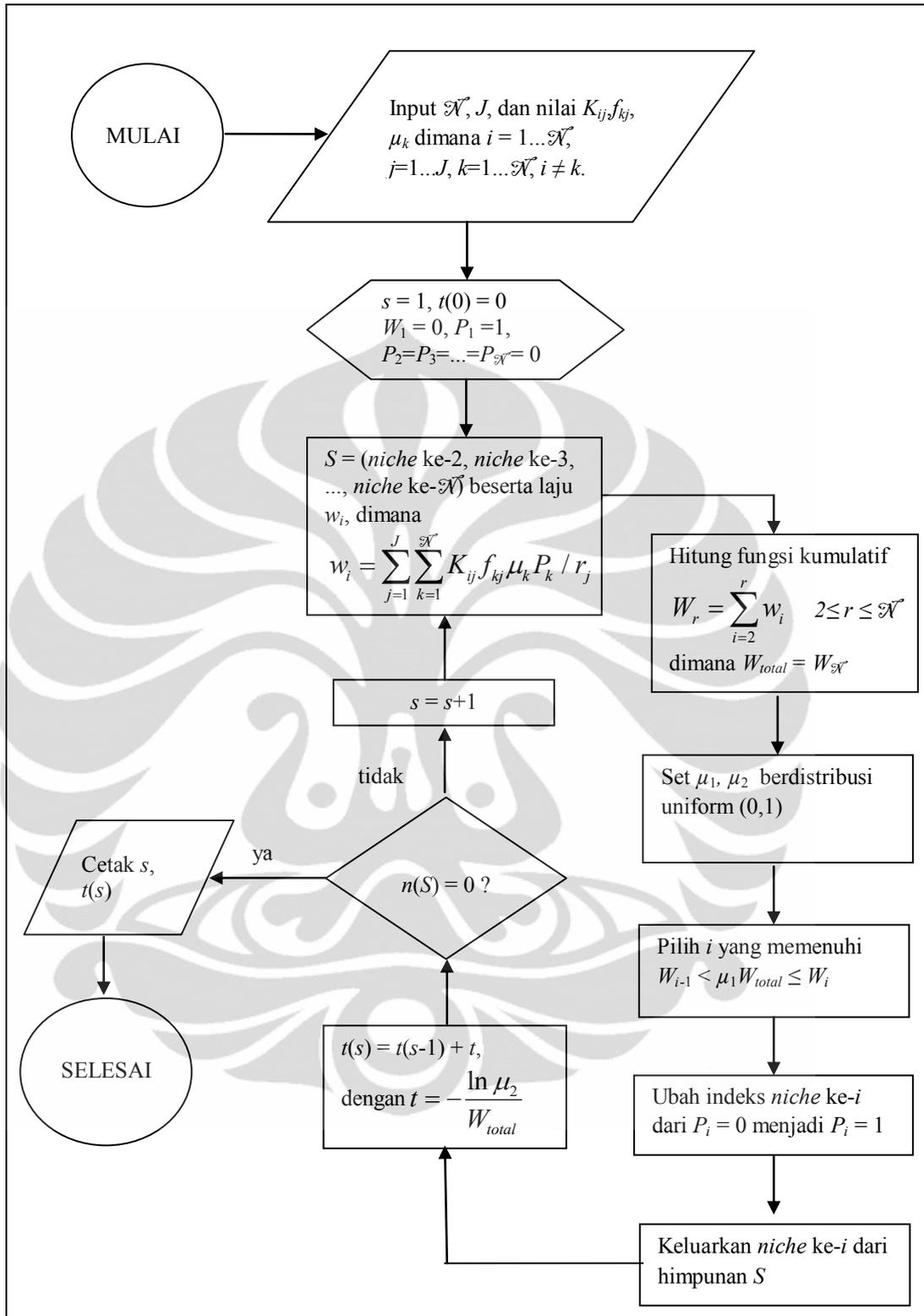
1. *Input* total *niche* yang ada dalam tubuh, \mathcal{N} , banyak jenis sel induk kanker, J , dan nilai K_{ij}, f_{kj}, μ_k dimana $i = 1 \dots \mathcal{N}, j = 1 \dots J, k = 1 \dots \mathcal{N}, i \neq k$.
2. Tetapkan $s = 1, t(0) = 0, W_1 = 0, P_1 = 1, P_2 = P_3 = \dots = P_{\mathcal{N}} = 0$.
3. *List* semua *niche* ke- i yang sehat dalam himpunan $S = (\text{niche ke-2, niche ke-3, } \dots, \text{niche ke-}\mathcal{N})$ beserta laju pertumbuhan kanker metastasis *niche* ke- i , w_i , dengan menggunakan persamaan (3.12).
4. Hitung laju kumulatif pertumbuhan kanker metastasis yang dinyatakan dengan $W_r = \sum_{i=2}^r w_i, 2 \leq r \leq \mathcal{N}$, dimana \mathcal{N} menyatakan total *niche*, dan nyatakan $W_{\text{total}} = W_{\mathcal{N}}$.
5. Tentukan sembarang variabel acak μ_1 berdistribusi uniform (0,1).
6. Pilih *niche* ke- i yang memenuhi $W_{i-1} < \mu_1 W_{\text{total}} \leq W_i$.
7. Ubah indeks *niche* ke- i dari $P_i = 0$ menjadi $P_i = 1$.
8. Keluarkan *niche* ke- i dari himpunan S , sehingga $n(S) = n(S) - 1$.
9. Tentukan sembarang variabel acak μ_2 berdistribusi uniform (0,1).
10. Update waktu untuk *niche* ke- i yang terpilih pada percobaan ke- s

$$t(s) = t(s-1) + t, \quad \text{dimana } t = -\frac{\ln \mu_2}{W_{\text{total}}}.$$

11. Jika $n(S) \neq 0$, lakukan percobaan selanjutnya ($s = s+1$ dan kembali ke langkah 2).
12. Cetak $s, t(s)$

Algoritma di atas dapat dinyatakan juga dalam bentuk diagram pada Gambar 3.3.





Gambar 3.3 Diagram Metode kinetik Monte Carlo pada Pertumbuhan Kanker Metastasis

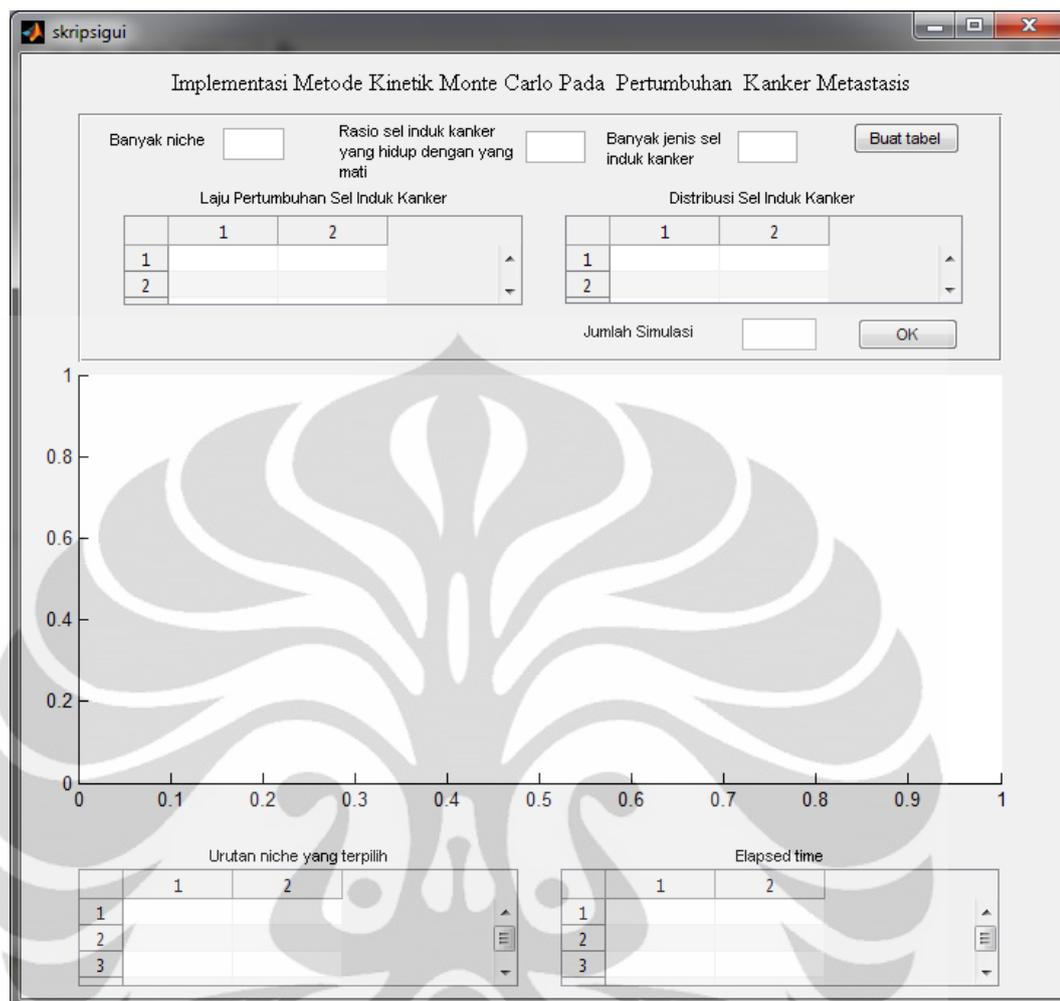
BAB 4 SIMULASI METODE KINETIK MONTE CARLO PADA PERTUMBUHAN KANKER METASTASIS

Pada bab ini akan dijelaskan mengenai simulasi metode Kinetik Monte Carlo pada pertumbuhan metastasis kanker dengan menggunakan *software* MATLAB. Berikut ini adalah spesifikasi mesin serta *software* yang digunakan saat menjalankan simulasi ini.

Prosesor : Intel Atom N550 @1,5GHz
Memori : 2 GB
Operating System : Windows 7 (x86)

Seperti sudah dijelaskan sebelumnya, pada model pertumbuhan kanker metastasis diasumsikan banyak *niche* yang ada dalam tubuh manusia konstan. Untuk setiap *niche* yang sehat (belum terbentuk kanker di dalamnya) memiliki laju pertumbuhan kanker metastasis. Untuk menentukan laju pertumbuhan kanker metastasis pada setiap *niche* yang sehat digunakan persamaan (3.12). Dari persamaan tersebut perlu diketahui nilai faktor-faktor yang terkait pertumbuhan kanker metastasis yaitu banyak *niche* yang ada dalam tubuh manusia (\mathcal{N}), rasio sel induk kanker yang hidup terhadap yang mati dalam populasi (μ_k/r_j), banyak jenis sel induk kanker dimana untuk setiap jenis sel induk kanker memiliki distribusi (f_{kj}) dan konstanta laju pertumbuhan kanker metastasis (K_{ij}). Nilai-nilai faktor inilah yang akan menjadi input dalam tampilan program.

Algoritma yang digunakan dalam membuat program ini didasarkan pada metode kinetik Monte Carlo untuk pertumbuhan kanker metastasis yang sebelumnya telah dijelaskan pada subbab 3.2. Tampilan awal program ini adalah sebagai berikut,



Gambar 4.1 Tampilan Awal Program

Misalkan dalam tubuh manusia terdapat 20 *niche*, dengan rasio laju pertumbuhan sel induk kanker yang lahir terhadap yang mati, $u_k/r_j = 100$, banyak jenis sel induk kanker adalah dua dengan probabilitas sel jenis ke-1, $f_{k1} = 0.1$, dan sel jenis ke-2, $f_{k2} = 0.9$, laju pertumbuhan kanker metastasis untuk sel induk kanker jenis ke-1, $K_{i1} = 5 \times 10^{-4}$ / bulan, dan untuk sel induk kanker jenis ke-2 yaitu $K_{i2} = 0.01 K_{i1}$.

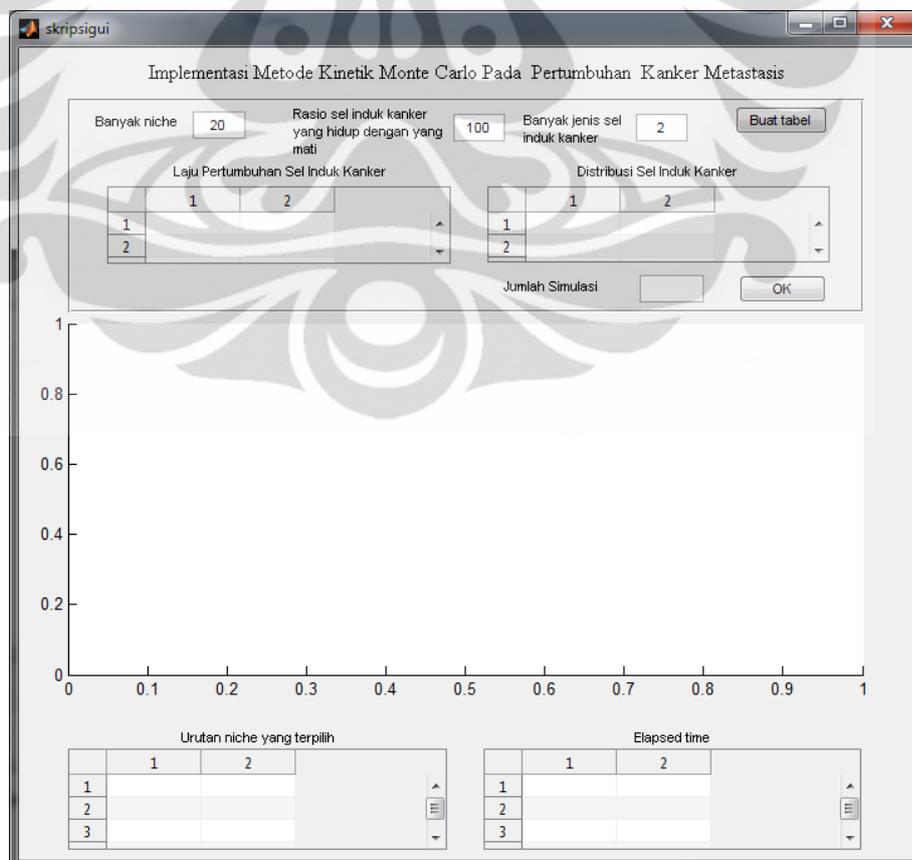
Berikut ini adalah langkah-langkah menjalankan program pertumbuhan kanker metastasis dengan input yang sudah diketahui di atas :

1. Ketik *input* program berupa banyak *niche*, rasio laju pertumbuhan sel induk kanker yang lahir terhadap yang mati, dan banyak jenis sel induk

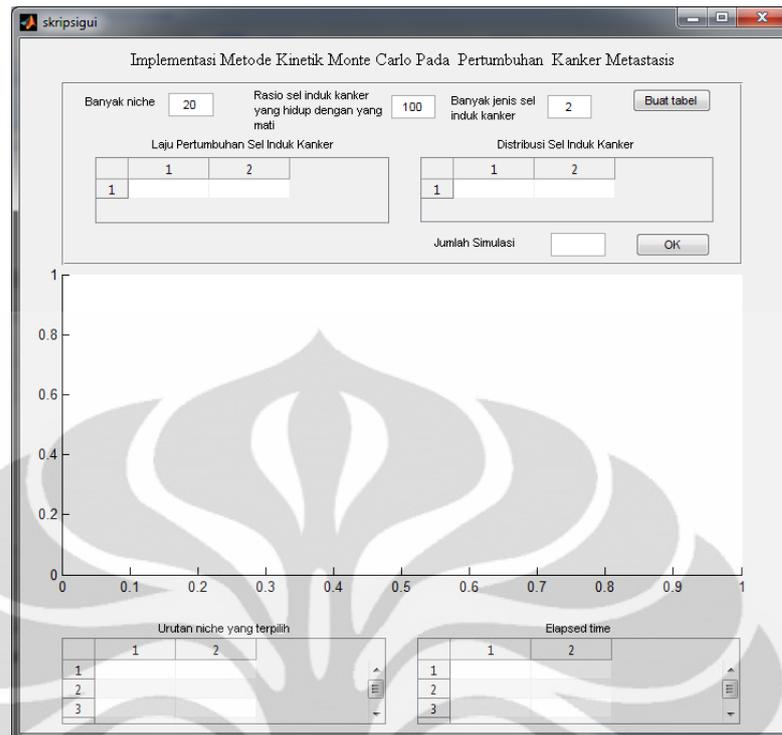
kanker tersebut pada tempat yang sesuai di tampilan awal program.

(Gambar 4.2)

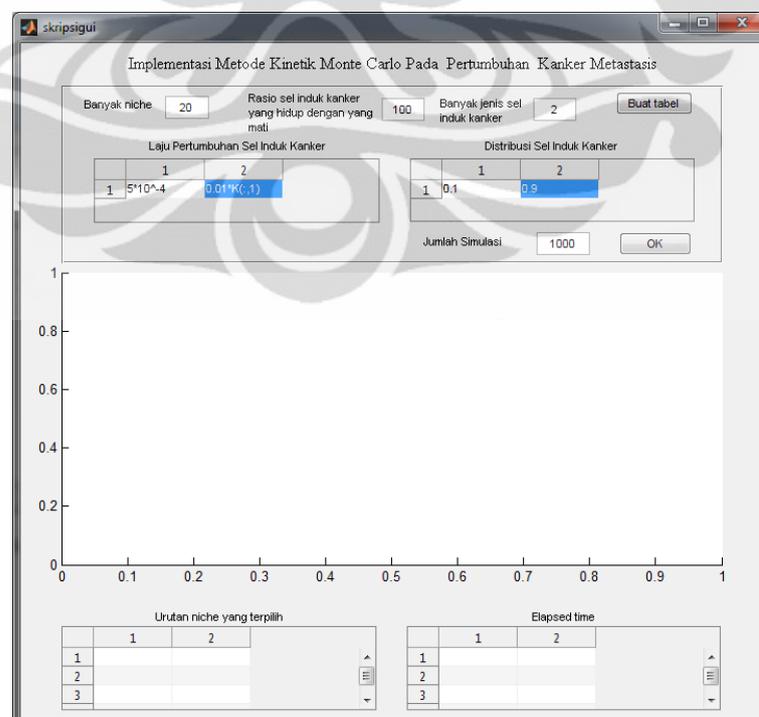
2. Kemudian klik tombol “Buat Tabel” sehingga akan muncul tampilan Tabel yang sesuai dengan input nilai distribusi dan konstanta laju pertumbuhan metastasis dari masing-masing jenis sel induk kanker. (Gambar 4.3)
3. Selanjutnya masukkan nilai distribusi dan konstanta laju pertumbuhan kanker metastasis dari masing-masing jenis sel induk kanker beserta banyak simulasi yang diinginkan pada tempat yang sesuai pada tampilan, misalkan 1000 simulasi. (Gambar 4.4)
4. Setelah memasukkan semua input pada tempat yang sesuai, klik tombol “OK” untuk menjalankan program pertumbuhan kanker metastasis. Tampilan setelah program pertumbuhan kanker metastasis dijalankan dapat dilihat pada Gambar 4.5.



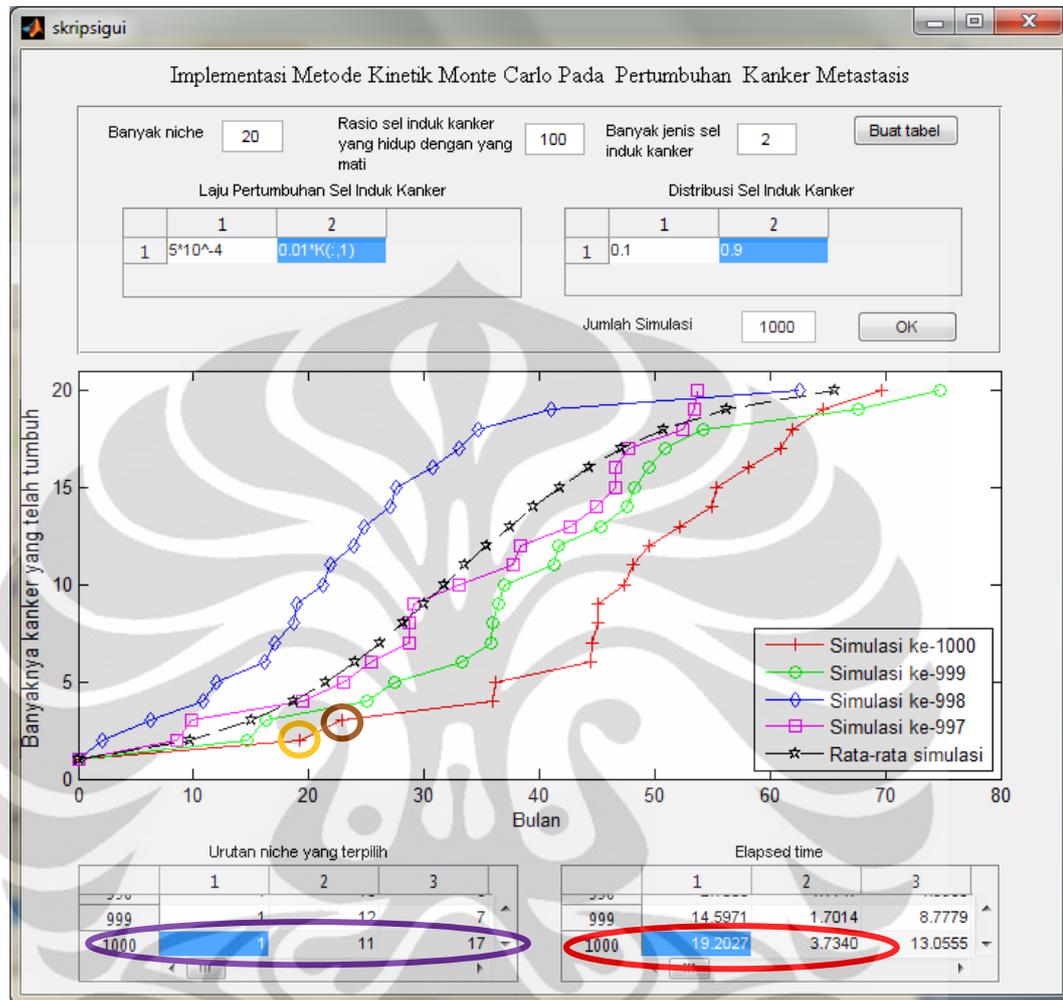
Gambar 4.2 Tampilan Program Setelah Input Data Awal



Gambar 4.3 Tampilan setelah Tombol 'Buat Tabel' di klik



Gambar 4.4 Tampilan Program setelah Input Data



Gambar 4.5 Hasil Simulasi Pertumbuhan Kanker Metastasis

Pada Gambar 4.5 hanya ditampilkan 4 simulasi terakhir lintasan pertumbuhan kanker yang terdiri dari simulasi ke-997, simulasi ke-998, simulasi ke-999, simulasi ke-1000 beserta rata-rata waktu pertumbuhan kanker dari 1000 simulasi. Dari grafik dapat dilihat bahwa pada simulasi ke-1000, 2 kanker sudah tumbuh pada waktu 19 bulan (lingkaran kuning). Kanker tersebut tumbuh pada *niche* ke-1 dan *niche* ke-11 dengan selang waktu pertumbuhan kanker (*elapsed time*) di *niche* ke-11 sekitar 19 bulan setelah pertumbuhan kanker pada *niche* ke-1. 3 kanker sudah tumbuh pada waktu 23 bulan (lingkaran coklat), dimana *niche* yang mengalami pertumbuhan kanker adalah *niche* ke-1, *niche* ke-11 dan *niche* ke-17, dengan selang waktu pertumbuhan kanker (*elapsed time*) pada *niche* ke-17

sekitar 3,7 bulan setelah pertumbuhan kanker di *niche* ke-11. Penjelasan pertumbuhan kanker pada *niche-niche* selanjutnya dapat dijelaskan dengan cara yang sama hingga tumbuh 20 kanker pada waktu 70 bulan.

Untuk lebih jelas mengenai *niche* yang mengalami pertumbuhan kanker dapat dilihat tabel urutan *niche* yang terpilih pada Gambar 4.5. Pada tabel tersebut hanya ditampilkan 3 urutan *niche* pertama yang terpilih mengalami pertumbuhan kanker dari 20 *niche* yang ada dalam tubuh untuk simulasi ke-999 dan simulasi ke-1000. Pada simulasi ke-1000 (lingkaran ungu), dari 20 *niche* yang ada dalam tubuh, urutan ke-1 *niche* yang mengalami pertumbuhan kanker adalah *niche* ke-1, selanjutnya urutan ke-2 *niche* yang mengalami pertumbuhan kanker adalah *niche* ke-11 dan urutan ke-3 *niche* yang mengalami pertumbuhan kanker adalah *niche* ke-17.

Pada Gambar 4.5 juga dapat dilihat tabel *elapsed time*. Tabel tersebut memberi keterangan mengenai selang waktu antara dua pertumbuhan kanker. Pada tabel tersebut hanya ditampilkan 3 *elapsed time* pertama dari simulasi ke-999 dan simulasi ke-1000. Pada simulasi ke-1000 (lingkaran merah), *elapsed time* ke-1 menyatakan selang waktu pertumbuhan kanker pertama dengan pertumbuhan kanker ke-2 yaitu sekitar 19 bulan, *elapsed time* ke-2 menyatakan selang waktu pertumbuhan kanker kedua dengan pertumbuhan kanker ke-3 yaitu sekitar 3,7 bulan.

Informasi yang ada pada tabel urutan *niche* yang terpilih dan tabel *elapsed time* dapat dikaitkan, misalkan untuk simulasi ke-1000 pada tabel urutan *niche* yang terpilih diketahui bahwa *niche* pertama yang mengalami pertumbuhan kanker adalah *niche* ke-1 dan urutan ke-2 *niche* yang mengalami pertumbuhan kanker adalah *niche* ke-11, sedangkan berdasarkan tabel *elapsed time* ke-1 diketahui bahwa selang waktu pertumbuhan kanker pertama dengan pertumbuhan kanker ke-2 yaitu sekitar 19 bulan. Dari sini dapat disimpulkan bahwa selang waktu pertumbuhan kanker (*elapsed time*) di *niche* ke-11 sekitar 19 bulan setelah pertumbuhan kanker pada *niche* ke-1.

Selain itu, pada Gambar 4.5 juga dapat dilihat bahwa 2 kanker akan tumbuh pada waktu 14 bulan untuk simulasi ke-999, sedangkan pada simulasi ke-1000 akan tumbuh 2 kanker pada waktu 19 bulan, 3 kanker akan tumbuh pada waktu 16 bulan untuk simulasi ke-999 sedangkan untuk simulasi ke-1000 akan tumbuh 3 kanker pada waktu 23 bulan. Hal ini menunjukkan bahwa estimasi waktu pertumbuhan kanker dalam tubuh berbeda-beda untuk setiap simulasi. Dari 1000 simulasi, diperoleh rata-rata waktu pertumbuhan kanker. Berikut ini adalah Tabel rata-rata pertumbuhan kanker dari 1000 simulasi.

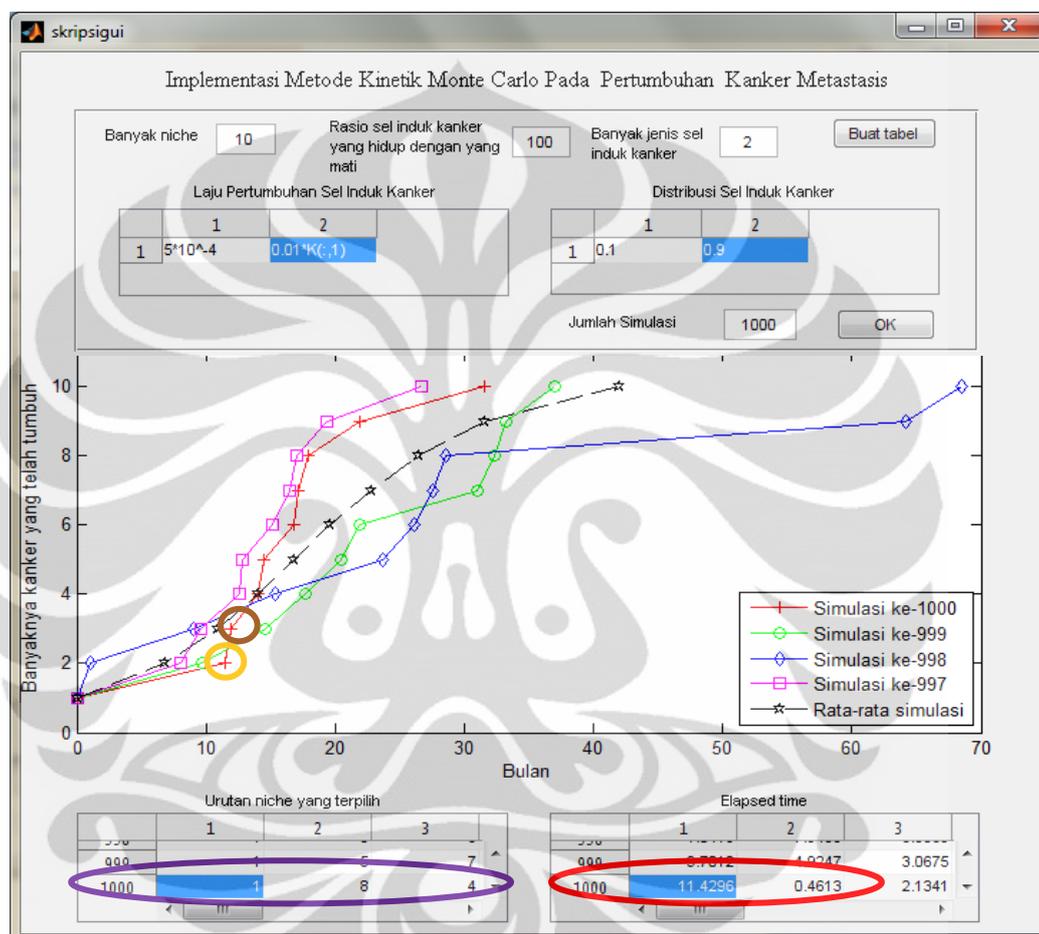
Tabel 4.1 Rata-Rata Waktu Pertumbuhan Kanker dari 1000 Simulasi

Jumlah Kanker yang Tumbuh	Waktu rata-rata pertumbuhan kanker dari 1000 simulasi
2	10 bulan
3	15 bulan
4	19 bulan
5	22 bulan
6	24 bulan
7	26 bulan
8	28 bulan
9	30 bulan
10	32 bulan
11	33 bulan
12	35 bulan
13	37 bulan
14	39 bulan
15	41 bulan
16	44 bulan
17	46 bulan
18	51 bulan
19	56 bulan
20	66 bulan

Dari Tabel 4.1 dapat dilihat bahwa setelah 1000 simulasi dijalankan diperoleh rata-rata estimasi waktu pertumbuhan kanker, 2 kanker akan tumbuh pada waktu 10 bulan, 3 kanker akan tumbuh pada waktu 15 bulan dan seterusnya

sampai 20 kanker akan tumbuh dalam tubuh pada waktu 66 bulan setelah sebuah kanker ada dalam tubuh manusia.

Berikut ini dilakukan simulasi dengan input total *niche* yang berbeda, misalkan 10 *niche*. Gambar 4.6 berikut adalah hasil setelah program dijalankan.



Gambar 4.6 Hasil Simulasi Pertumbuhan Kanker Metastasis

Pada Gambar 4.6 terdapat 4 simulasi lintasan pertumbuhan kanker yang terdiri dari simulasi ke-997, simulasi ke-998, simulasi ke-999, simulasi ke-1000 beserta rata-rata waktu pertumbuhan kanker dari 1000 simulasi. Dari grafik dapat dilihat bahwa pada simulasi ke-1000, 2 kanker tumbuh pada waktu 11 bulan. Kanker tersebut tumbuh di *niche* ke-1 dan *niche* ke-8 dengan selang waktu pertumbuhan kanker (*elapsed time*) di *niche* ke-11 sekitar 11 bulan setelah pertumbuhan kanker di *niche* ke-1. 3 kanker tumbuh pada waktu 12 bulan, dimana *niche* yang mengalami pertumbuhan kanker adalah *niche* ke-1, *niche* ke-8 dan *niche* ke-4, dengan selang waktu pertumbuhan kanker (*elapsed time*) di *niche* ke-4

sekitar 0,4 bulan setelah pertumbuhan kanker di *niche* ke-8. Penjelasan pertumbuhan kanker pada *niche-niche* selanjutnya dapat dijelaskan dengan cara yang sama hingga tumbuh 10 kanker pada waktu 30 bulan.

Pada Gambar 4.6 dapat dilihat bahwa 2 kanker akan tumbuh pada waktu 9 bulan untuk simulasi ke-999 dan untuk simulasi ke-1000 akan terbentuk 2 kanker pada waktu 11 bulan, 3 kanker akan terbentuk pada waktu 15 bulan untuk simulasi ke-999 dan untuk simulasi ke-1000 akan terbentuk 3 kanker pada waktu 12 bulan. Dari 1000 simulasi dapat diperoleh rata-rata waktu pertumbuhan kanker. Pada tabel berikut dapat dilihat rata-rata waktu pertumbuhan kanker dari 1000 simulasi

Tabel 4.2 Rata-Rata Waktu Pertumbuhan Kanker dari 1000 Simulasi

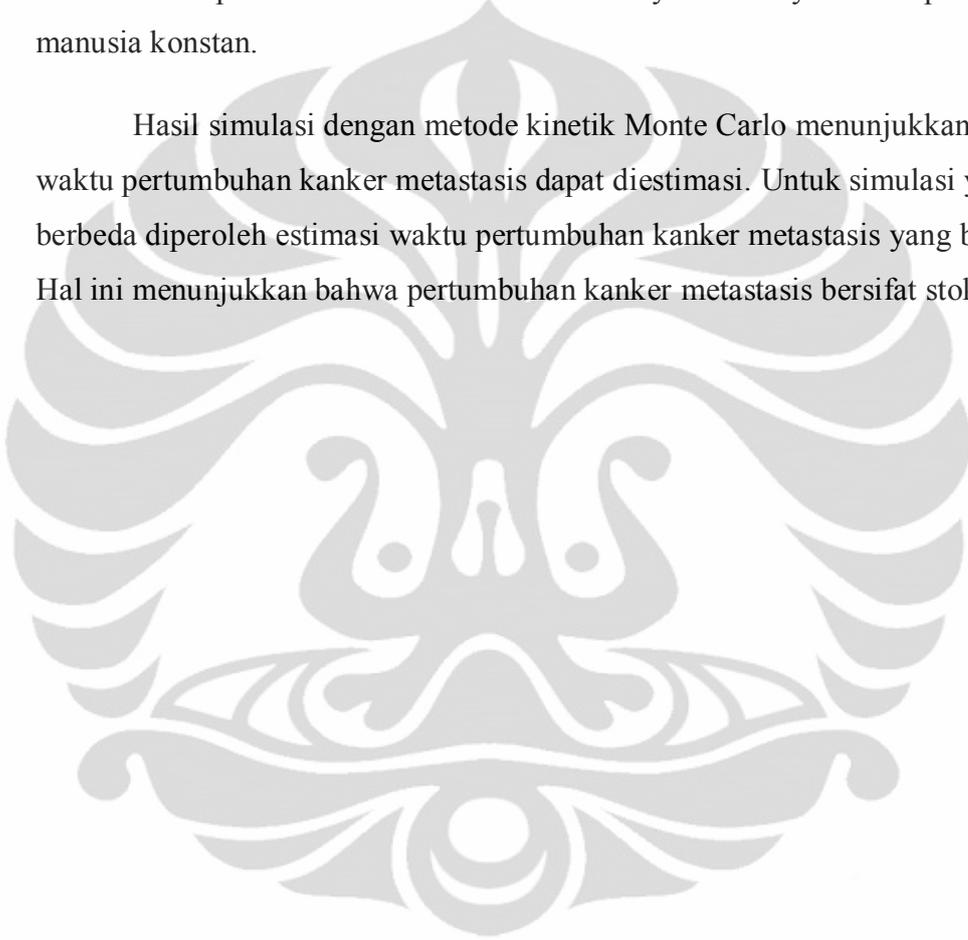
Jumlah Kanker yang Tumbuh	Waktu rata-rata pertumbuhan kanker dari 1000 simulasi
2	7 bulan
3	11 bulan
4	13 bulan
5	16 bulan
6	19 bulan
7	23 bulan
8	26 bulan
9	31 bulan
10	42 bulan

Dengan membandingkan hasil pada Tabel 4.1 (untuk 10 pertumbuhan kanker) dan Tabel 4.2 yang merupakan waktu rata-rata pertumbuhan kanker dalam 1000 simulasi, diperoleh estimasi waktu pertumbuhan kanker yang berbeda untuk banyaknya kanker yang tumbuh dalam jumlah yang sama. Hal ini menunjukkan bahwa pertumbuhan kanker metastasis bersifat stokastik.

BAB 5 KESIMPULAN

Pertumbuhan kanker metastasis dapat dimodelkan ke dalam persamaan matematika dengan asumsi tubuh manusia sudah memiliki sebuah kanker yang akan memicu pertumbuhan kanker-kanker lainnya dan banyak *niche* pada tubuh manusia konstan.

Hasil simulasi dengan metode kinetik Monte Carlo menunjukkan bahwa waktu pertumbuhan kanker metastasis dapat diestimasi. Untuk simulasi yang berbeda diperoleh estimasi waktu pertumbuhan kanker metastasis yang berbeda. Hal ini menunjukkan bahwa pertumbuhan kanker metastasis bersifat stokastik.



DAFTAR PUSTAKA

- Adult Stem Cells*. (n.d).
<http://www.brown.edu/Courses/BI0032/adltstem/asc.htm> diakses pada 18 Januari, 2012 pk. 10.40 WIB.
- Adult Stem Cells – Possible Panacea*. (2003).
<http://www.innovitaresearch.org/news/03081201.html> diakses pada 1 Maret 2012 pk.12.00 WIB.
- Ailles, L.E., Weissman, I.L. (2007). Cancer stem cells in solid kankers. *Curr Opin Biotechnol*, 18, 460-466.
- Araujo, R.P., McElwain, D.L.S. (2004). A history of the study of solid tumour growth: the contribution of mathematical modelling. *Bull Math Biol*, 66, 1039-1031.
- Chrestella, Jessy. (2009). *Neoplasma*. Departemen Patologi Universitas Sumatra Utara: Medan.
<http://repository.usu.ac.id/bitstream/123456789/2053/1/10E00541.pdf> diakses pada 1 Maret 2012 pk. 12.15 WIB
- Christofori, G. (2006). New signals from the invasive front. *Nature*, 441, 444-450.
- Esteve, A. *Kinetic Monte Carlo Technique in the MultiScale modeling of Micro/Nanotechnologies :Thermal silicon oxidation*.
<http://spiderman-2.laas.fr/ATOMCAD/Doc/aesteve.pdf> diakses pada 8 Februari, 2012 pk. 10.41 WIB
- Hochedlinger, K., Jaenisch, R. (2006) Nuclear reprogramming and pluripotency. *Nature*, 441,1061–1067.
- Homeostasis dan Gizi Buruk. (n.d).
<http://dewagratis.com/kesehatan/dokter/indo/nutrition/malnutrition/Homeostasis-And-Malnutrition.html> diakses pada 10 Februari, 2012. pk. 12.15 WIB.
- Huynh, Huu Tue., Lai, Van San., Soumare, Issouf. (2008). *Stochastic Simulation and Applications in Finance with Matlab Programs*. Wiley: England.
- Iwata, K., Kawasaki, K., Shigesada, N. (2000). A dynamical model for the growth and size distribution of multiple metastatic kankers. *Journal theory Biology*, 203, 177-186.
- Kelly, P. N., et al. (2007). Kanker growth need noot to be driven by rare cancer stem cells. *Science*, 317, 337-337.
- Moore KA, Lemischka IR. (2006). Stem cells and their *niches*. *Science*, 311, 1880-1885.

- National Institute of Health. (2006). *Regenerative Medicine*.
<http://stemcells.nih.gov/info/2006report/> diakses pada 20 Februari 2012
pk 11.25 WIB.
- Nordlund, Kai. (2006). *Basics of Monte Carlo Simulations : Kinetic Monte Carlo*.
<http://beam.acclab.helsinki.fi/~knordlun/mc/mc8nc.pdf> diakses pada 8
Februari, 2012. pk. 12.15 WIB
- Nurlaila, Ika., Hadi, Miftachul. (n. d). *Kanker: Pertumbuhan, Terapi dan Nanomedis*.
<http://www.nano.lipi.go.id/utama.cgi?cetakartikel&1187593839> diakses
pada 25 Februari, 2012. pk. 10.05 WIB.
- P.Zhdanov, Vladimir. (2008). Stochastic model of the formation of cancer metastases via cancer stem cells. *European Biophysics Journal*, 37, 1329-1334.
- Ross, Sheldon M. (1997). *Introduction to Probability Models*. (6th ed.). USA : Academic Press.
- Suva, Larry J., Griffin, Robert J., Makhoul Issam. (2009). Mechanism of bone metastasis of breast cancer. *Endocr Relat Cancer*, 16(3), 703–713.
- The Adult Stem cell*. (n.d).
<http://stemcells.nih.gov/info/scireport/chapter4.asp> diakses pada 22
Februari, 2012. Pk 10.50 WIB.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Source Code Program

Acak.m

```
function nRandom = Acak(vNilai)

[m, n] = size(vNilai);

if m > 1 && n > 1
    error('Fungsi Acak hanya dapat menerima input berupa vektor')
end

len = max(m, n);

nRandom = vNilai(randi(len));
```

remvector.m

```
function yVector = remvector(aVector, remValue)

[m, n] = size(aVector);

if m > 1 && n > 1
    error('Fungsi Acak hanya dapat menerima input berupa vektor')
end

if m > n
    aVector = aVector';
end

[i, j] = find(aVector == remValue);

yVector = [aVector(1:j-1) aVector(j+1:n)];
```

Skripsi4.m

```
function T = Skripsi4(N, Nj, Ukrj, K, f, nSim)

T = zeros(nSim, N);
Ti = zeros(nSim, N-1);
W = zeros(nSim, N);
We = zeros(nSim, N);
Wcum = zeros(nSim, N);
NilaiI = zeros(nSim, N-1);
h = waitbar(0, '1', 'Name', 'Menjalankan simulasi...', ...
    'CreateCancelBtn', ...
    'setappdata(gcf, 'canceling', 1)');
setappdata(h, 'canceling', 0)
for sim = 1 : nSim
    if getappdata(h, 'canceling')
```

```

        break
    end
    waitbar(sim/nSim,h,sprintf('Menjalankan simulasi ke-%d',sim))
    n2 = 2:N;
    n = [1 zeros(1, N-1)];
    for t = 1 : N - 1
        Wtot = 0;
        for i = 1 : N
            wi = 0;
            for k = 1 : N
                for j = 1 : Nj
                    if k ~= i
                        wi = wi + K(i, j) * f(k, j) * n(k) * Ukrj;
                    end
                end
            end
            We(sim, i) = wi;
            if n(i) == 0
                Wtot = Wtot + wi;
            end
            Wcum(sim, i) = Wtot;
        end

        u = rand;
        ii = 1;
        if ~((0 < u*Wtot) && (u*Wtot <= Wcum(sim, ii)))
            ii = ii + 1;
            while ~((Wcum(sim, ii-1) < u*Wtot) && (u*Wtot <= Wcum(sim,
ii)))
                ii = ii + 1;
                if ii > N
                    break;
                end
            end
        end
        if ii > N
            error('ii > N');
        end

        if ~isempty(n2)
            NilaiI(sim, t) = ii;
            n2 = remvector(n2, ii);
            n(ii) = 1;
        end
        W(sim, t) = Wtot;
        % n(t) = 1;
        Ti(sim, t) = abs(log(rand))/W(sim, t);
        T(sim, t + 1) = T(sim, t) + Ti(sim, t);
        % if t==1
        % T(sim,t) = 0;
        % else
        % T(sim, t) = T(sim, t - 1) + abs(log(rand))/W(sim,
t);
        % end
        % end
    end
    end
    save 'hasil_sim.mat' T Ti W NilaiI
    delete(h)

```

skripsigui.m

Universitas Indonesia

```

function varargout = skripsigui(varargin)
% SKRIPSIGUI M-file for skripsigui.fig
%   SKRIPSIGUI, by itself, creates a new SKRIPSIGUI or raises
the existing
%   singleton*.
%
%   H = SKRIPSIGUI returns the handle to a new SKRIPSIGUI or
the handle to
%   the existing singleton*.
%
%   SKRIPSIGUI('CALLBACK',hObject,eventData,handles,...) calls
the local
%   function named CALLBACK in SKRIPSIGUI.M with the given
input arguments.
%
%   SKRIPSIGUI('Property','Value',...) creates a new SKRIPSIGUI
or raises the
%   existing singleton*. Starting from the left, property
value pairs are
%   applied to the GUI before skripsigui_OpeningFcn gets
called. An
%   unrecognized property name or invalid value makes property
application
%   stop. All inputs are passed to skripsigui_OpeningFcn via
varargin.
%
%   *See GUI Options on GUIDE's Tools menu. Choose "GUI allows
only one
%   instance to run (singleton)".
%
% See also: GUIDE, GUIDATA, GUIHANDLES

% Edit the above text to modify the response to help skripsigui

% Last Modified by GUIDE v2.5 14-Apr-2012 15:48:02

% Begin initialization code - DO NOT EDIT
gui_Singleton = 1;
gui_State = struct('gui_Name',       mfilename, ...
    'gui_Singleton',  gui_Singleton, ...
    'gui_OpeningFcn', @skripsigui_OpeningFcn, ...
    'gui_OutputFcn',  @skripsigui_OutputFcn, ...
    'gui_LayoutFcn',  [] , ...
    'gui_Callback',   []);
if nargin && ischar(varargin{1})
    gui_State.gui_Callback = str2func(varargin{1});
end

if nargout
    [varargout{1:nargout}] = gui_mainfcn(gui_State, varargin{:});
else
    gui_mainfcn(gui_State, varargin{:});
end
% End initialization code - DO NOT EDIT

% --- Executes just before skripsigui is made visible.

```

```

function skripsigui_OpeningFcn(hObject, eventdata, handles,
varargin)
% This function has no output args, see OutputFcn.
% hObject    handle to figure
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of
MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)
% varargin   command line arguments to skripsigui (see VARARGIN)

% Choose default command line output for skripsigui
handles.output = hObject;

% Update handles structure
guidata(hObject, handles);

% UIWAIT makes skripsigui wait for user response (see UIRESUME)
% uiwait(handles.figure1);

% --- Outputs from this function are returned to the command line.
function varargout = skripsigui_OutputFcn(hObject, eventdata,
handles)
% varargout  cell array for returning output args (see VARARGOUT);
% hObject    handle to figure
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of
MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Get default command line output from handles structure
varargout{1} = handles.output;

function niche_edit_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to niche_edit (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of
MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Hints: get(hObject,'String') returns contents of niche_edit as
text
%         str2double(get(hObject,'String')) returns contents of
niche_edit as a double

% --- Executes during object creation, after setting all
properties.
function niche_edit_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to niche_edit (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of
MATLAB
% handles    empty - handles not created until after all
CreateFcns called

% Hint: edit controls usually have a white background on Windows.
%       See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUiControlBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');

```

end

```

function jenissel_edit_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to jenissel_edit (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of
MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Hints: get(hObject,'String') returns contents of jenissel_edit
as text
%         str2double(get(hObject,'String')) returns contents of
jenissel_edit as a double

% --- Executes during object creation, after setting all
properties.
function jenissel_edit_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to jenissel_edit (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of
MATLAB
% handles    empty - handles not created until after all
CreateFcns called

% Hint: edit controls usually have a white background on Windows.
%       See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

% --- Executes on button press in jenissel_button.
function jenissel_button_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to jenissel_button (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of
MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)
Nj = str2double(get(handles.jenissel_edit, 'String'));

K = ones(1, Nj);
set(handles.konstanta_table, 'Data', K);
set(handles.konstanta_table, 'ColumnEditable', logical(K));
set(handles.konstanta_table, 'ColumnFormat', repmat({'char'}, 1,
Nj));
set(handles.konstanta_table, 'Data', repmat({''}, 1, Nj));

set(handles.distribusisel_table, 'Data', K);
set(handles.distribusisel_table, 'ColumnEditable', logical(K));
set(handles.distribusisel_table, 'ColumnFormat', repmat({'char'},
1, Nj));
set(handles.distribusisel_table, 'Data', repmat({''}, 1, Nj));

function distribusisel_edit_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to distribusisel_edit (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of
MATLAB

```

```

% handles      structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Hints: get(hObject,'String') returns contents of
distribusisel_edit as text
%      str2double(get(hObject,'String')) returns contents of
distribusisel_edit as a double

% --- Executes during object creation, after setting all
properties.
function distribusisel_edit_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to distribusisel_edit (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of
MATLAB
% handles      empty - handles not created until after all
CreateFcns called

% Hint: edit controls usually have a white background on Windows.
%      See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUiControlBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function rasio_edit_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to rasio_edit (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of
MATLAB
% handles      structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Hints: get(hObject,'String') returns contents of rasio_edit as
text
%      str2double(get(hObject,'String')) returns contents of
rasio_edit as a double

% --- Executes during object creation, after setting all
properties.
function rasio_edit_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to rasio_edit (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of
MATLAB
% handles      empty - handles not created until after all
CreateFcns called

% Hint: edit controls usually have a white background on Windows.
%      See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUiControlBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

% --- Executes on button press in ok_button.
function ok_button_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to ok_button (see GCBO)

```

```

% eventdata reserved - to be defined in a future version of
MATLAB
% handles structure with handles and user data (see GUIDATA)
% 10(-3)*rand(N,1)
% 0.01 * K(:, 1)
N = str2double(get(handles.niche_edit, 'String'));
Ukrj = str2double(get(handles.rasio_edit, 'String'));
Nj = str2double(get(handles.jenissel_edit, 'String'));
sK = get(handles.konstanta_table, 'Data');
sf = get(handles.distribusisel_table, 'Data');
if check_input(N, Ukrj, Nj, sK, sf)
    K = ones(N, Nj);
    f = ones(N, Nj);
    for i=1:Nj
        K(:,i) = eval(sK{i});
        f(:,i) = f(:,i)*eval(sf{i});
    end
    if sum(f(1,:)) ~= 1
        msgbox('Jumlah distribusi harus 1');
        return
    end
    T = Skripsi4(N, Nj, Ukrj, K, f);
    print_graphic(handles, T, N)
else
    msgbox('Error, data input salah');
end

function hasil = check_input(N, Ukrj, Nj, sK, sf)

hasil = true;
if isnan(N) || isnan(Ukrj) || isnan(Nj) || (size(sK, 1) > 1) ||
(size(sf, 1) > 1)
    hasil = false;
end
if hasil
    for i=1:length(sK)
        if (isempty(sK{i})) || (isempty(sf{i}))
            hasil = false;
        end
    end
end

function print_graphic(handles, T, N)
warna = ['r-+'; 'g-o'; 'b-d'; 'k-s'];
for p = 1 : 4
    plot(handles.grafik, T(p,:), 1:N, warna(p,:));
    hold on
end
xlabel('Bulan')
ylabel('Banyak Niche')
hold off
ylim([0 N+1])

```