

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b>	<b>iv</b>
<b>HALAMAN MOTTO</b>	<b>v</b>
<b>PRAKATA</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR LAMBANG</b>	<b>xvii</b>
<b>DAFTAR ISTILAH</b>	<b>xix</b>
<b>INTISARI</b>	<b>xxiii</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>xxiv</b>
<b>I PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.1.1 Statistik <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>	1
1.1.2 Pengantar <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i> Subtipe <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>	2
1.1.3 Peran multidisiplin: Kontribusi Matematika-Statistika dalam Pengembangan Terapi Kanker	5
1.2 Rumusan Masalah	10
1.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian	12
1.4 Tinjauan Pustaka dan Orisinalitas Penelitian	13
1.5 Metode Penelitian	22
1.6 Sistematika Penulisan	27
<b>II DASAR TEORI</b>	<b>30</b>
2.1 Kanker	30
2.2 Struktur Normal, Fungsi, dan Histologi Kelenjar Getah Bening	32
2.3 <i>Germinal Center</i> : Peran dalam Fisiologi dan Patogenesis Limfoma Sel B	34
2.3.1 Struktur dan pengembangan sel B dalam jaringan limfoid	34
2.3.2 Peran <i>activation-induced cytidine deaminase</i> dalam patogenesis <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>	36
2.4 Immunologi <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>	40

2.5	Pendekatan Interdisipliner dalam Studi <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> . . . . .	43
2.5.1	Pendekatan Statistik untuk Prediksi Klinis . . . . .	43
2.5.2	Pemodelan Tumor-Imun melalui Pendekatan Matematika . . . . .	47
2.6	Teori Matematis . . . . .	51
2.6.1	Operator Linear dan Fungsi Diferensiabel Kontinu . . . . .	51
2.6.2	Sistem Persamaan Diferensial . . . . .	56
2.6.3	Kestabilan Titik Ekuilibrium . . . . .	65
2.6.4	Nilai Eigen dan Vektor Eigen . . . . .	67
2.6.5	Linearisasi Sistem <i>Autonomous</i> Nonlinear . . . . .	71
2.6.6	Sistem Dinamik . . . . .	76
2.6.7	Teori Bifurkasi . . . . .	78
2.6.8	Fungsi Michaelis-Menten . . . . .	100
2.7	Teori Statistika . . . . .	105
2.7.1	Konsep Dasar Analisis Survival . . . . .	105
2.7.2	Model Regresi <i>Cox proportional hazard</i> . . . . .	110
2.7.3	Estimasi Parameter Model <i>Cox Proportional Hazard</i> . . . . .	113
2.7.4	Model Campuran untuk Analisis Survival pada Data Heterogen . . . . .	118
2.7.5	Model Regresi Logistik . . . . .	125
2.7.6	Dasar Estimasi Parameter: Metode Maximum Likelihood dan Newton-Raphson . . . . .	127

### III PEMODELAN MATEMATIKA PERKEMBANGAN *DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA* (DLBCL) DI DALAM *GERMINAL CENTER* . 132

3.1	Pertumbuhan Limfoma DLBCL dalam <i>Germinal Center</i> . . . . .	133
3.2	Formulasi Model Matematika Pertumbuhan DLBCL di dalam <i>Germinal Center</i> . . . . .	134
3.3	Titik Ekuilibrium dan Eksistensi Titik Ekuilibrium . . . . .	143
3.4	Kestabilan Titik Ekuilibrium . . . . .	152
3.5	Simulasi Numerik . . . . .	162
3.5.1	<b>Region I</b> . . . . .	166
3.5.2	<b>Region II</b> . . . . .	168
3.5.3	<b>Region III</b> . . . . .	175
3.5.4	<b>Region IV</b> . . . . .	179
3.5.5	<b>Region V</b> . . . . .	184
3.5.6	<b>Region VI</b> . . . . .	185
3.5.7	<b>Region VII</b> . . . . .	186

3.6	Interpretasi Hasil Model Matematika dan Implikasinya . . . . .	189
3.7	Analisis Sensitivitas pada Model Limfoma DLBCL . . . . .	192
3.7.1	Analisis sensitivitas lokal . . . . .	192
3.7.2	Analisis sensitivitas global . . . . .	200
<b>IV</b>	<b>KOMPONEN SEL DARAH SEBAGAI FAKTOR PROGNOSIS: MODEL SEMIPARAMETRIK COX . . . . .</b>	<b>207</b>
4.1	Material dan Metode . . . . .	207
4.2	Karakteristik Pasien DLBCL di RSUP Dr. Sardjito Secara Umum . . . . .	209
4.3	Karakteristik Pasien DLBCL: Korelasi antara SII dan Faktor Klinikopatologis . . . . .	213
4.4	Analisis Univariat dan Multivariat terhadap Kelangsungan Hidup . . . . .	218
4.5	Nomogram untuk Memprediksi Tingkat Survival . . . . .	224
4.6	Implikasi Klinis pada Prognosis DLBCL . . . . .	227
<b>V</b>	<b>MODEL SURVIVAL DISTRIBUSI CAMPURAN LOG-LOGISTIK DAN LOG-NORMAL . . . . .</b>	<b>231</b>
5.1	Model Campuran Parametrik dalam Analisis Survival . . . . .	233
5.2	Estimasi Parameter pada Model Campuran Survival . . . . .	235
5.3	Studi Kasus pada Pasien DLBCL di Indonesia . . . . .	245
5.4	Interpretasi Hasil dan Implikasi . . . . .	251
<b>VI</b>	<b>ANALISIS ABNORMALITAS JUMLAH SEL DARAH PUTIH PADA PASIEN DLBCL: MODEL REGRESI LOGISTIK . . . . .</b>	<b>253</b>
6.1	Material dan Metode . . . . .	254
6.2	Statistik Deskriptif . . . . .	255
6.3	Analisis Korelasi Antar Faktor . . . . .	260
6.4	Analisis Prognosis Leukositosis pada Pasien DLBCL . . . . .	263
6.5	Model sistem skoring . . . . .	271
6.6	Interpretasi Hasil dan Implikasi . . . . .	275
<b>VII</b>	<b>INTEGRASI DATA KLINIS MELALUI <i>MATCHING SCENARIO</i> DAN SURVIVAL DINAMIK PADA STUDI DLBCL . . . . .</b>	<b>279</b>
7.1	<i>Matching Scenario</i> : Pemetaan Parameter Bifurkasi Model Matematika ke Data Klinis . . . . .	280
7.1.1	Kapasitas batas sel DLBCL di dalam <i>lymph node</i> - stadium . . . . .	280
7.1.2	Tingkat peluruhan sel efektor oleh sel DLBCL – Jumlah absolut limfosit . . . . .	284
7.1.3	<i>Matching scenario</i> . . . . .	286
7.2	Survival Dinamik: Pemodelan Fungsi Hazard sebagai Sistem Persamaan Diferensial . . . . .	292
7.2.1	Model Hazard Pertumbuhan Logistik . . . . .	296

7.2.2 Model Hazard-Respons . . . . .	299
<b>VIII PENUTUP . . . . .</b>	<b>301</b>
8.1 Kesimpulan . . . . .	302
8.2 Saran . . . . .	306
<b>DAFTAR PUSTAKA . . . . .</b>	<b>310</b>