

Aplikasi Graf pada *Circulating Tumor Cell*

Tifany Angelia -13518067¹

Program Studi Teknik Informatika

Sekolah Teknik Elektro dan Informatika

Institut Teknologi Bandung, Jl. Ganesha 10 Bandung 40132, Indonesia

¹13518067@std.stei.itb.ac.id

Abstract—Pentingnya diagnosis kanker dini untuk pencegahan jika ditemukan bakal calon dalam tubuh. CTC dapat mendeteksi kanker dengan pemisahan sel tumor yang mengidentifikasi sel-sel metastasis dalam sampel darah dengan konsep pohon keputusan untuk mengidentifikasi sel tumor dan mengetahui pengobatan yang efektif serta pewarnaan graf untuk pemisahan sel CTC pada sampel darah.

Keywords—Graf, *Circulating Tumor Cells*.

I. PENDAHULUAN

Kanker adalah penyakit yang disebabkan pertumbuhan sel abnormal yang tidak dikendalikan tubuh. Pertumbuhan sel abnormal ini dapat meyebar untuk merusak bagian tubuh lainnya, sehingga dapat menyebabkan kematian. Kanker adalah penyakit yang mematikan, jika sudah mencapai stadium akhir, penyakit ini dapat membuat si penderita memiliki harapan hidup yang kecil.

Kanker umumnya tidak menimbulkan gejala pada awal perkembangannya, sehingga sulit mengenali apakah penderita memiliki bakal calon. Penderita dapat mengetahui, apabila penderita mengalami gejala kanker. Penderita kanker perlu menjalani pengobatan secara rutin untuk melihat apakah pengobatan yang diberikan efektif.

Dengan CTC, dokter dapat dengan mudah mengenali bakal calon yang akan tumbuh. Deteksi CTC menggunakan aplikasi dari graf untuk menentukan spesifikasi sel yang memiliki risiko pertumbuhan sel kanker. Deteksi CTC dapat memberikan informasi yang berguna tentang sel yang metastasis, perkembangannya, dan pengobatan yang efektif.

II. DASAR TEORI

2.1 Graf

2.1.1 Definisi

Graf $G = (V, E)$, yang dalam hal ini:

$V =$ himpunan tidak-kosong dari simpul-simpul (vertices) = $\{v_1, v_2, \dots, v_n\}$

$E =$ himpunan sisi (edges) yang menghubungkan sepasang simpul = $\{e_1, e_2, \dots, e_n\}$

2.1.2 Terminologi Graf

2.1.3.1 Ketetanggaan

Dua buah simpul dikatakan bertetangga bila keduanya terhubung langsung.

2.1.3.2 Bersisian

Untuk sembarang sisi $e = (v_j, v_k)$ dikatakan

bersisian dengan simpul v_j , atau

bersisian dengan simpul v_k

2.1.3.3 Simpul Terpencil

Simpul terpencilialah simpul yang tidak mempunyai sisi yang bersisian dengannya.

2.1.3.4 Graph Kosong

Graf yang himpunan sisinya merupakan himpunan kosong (N_n).

2.1.3.5 Derajat Simpul

Derajatsuatu simpul adalah jumlah sisi yang bersisian dengan simpul tersebut.

2.1.4 Graf Khusus

2.1.4.1 Graf Lengkap

Graf lengkapialah graf sederhana yang setiap simpulnya mempunyai sisi ke semua simpul lainnya. Graf lengkap dengan nbuah simpul dilambangkan dengan K_n . Jumlah sisi pada graf lengkap yang terdiri dari nbuah simpul adalah $n(n-1)/2$.

2.1.4.2 Graf Lingkaran

Graf lingkaranadalah graf sederhana yang setiap simpulnya berderajat dua. Graf lingkaran dengan nsimpul dilambangkan dengan C_n .

2.1.4.3 Graf Teratur

Graf yang setiap simpulnya mempunyai derajat yang sama disebut graf teratur. Apabila derajat setiap simpul adalah r , maka graf tersebut disebut sebagai graf teratur derajat r . Jumlah sisi pada graf teratur adalah $nr/2$.

2.1.4.4 Graf Bipartie

Graf Gyang himpunan simpulnya dapat dipisah menjadi dua himpunan bagian V_1 dan V_2 , sedemikian sehingga setiap sisi pada G menghubungkan sebuah simpul di V_1 ke sebuah simpul di V_2 disebut graf bipartit dan dinyatakan sebagai $G(V_1, V_2)$.

2.1.4.5 Graf Isomorfik

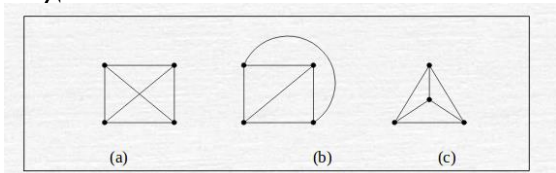
Dua buah graf yang sama tetapi secara geometri berbeda disebut graf yang saling isomorfik. □□ Dua buah graf, G_1 dan G_2 dikatakan isomorfik jika terdapat korespondensi satu-satu antara simpul-simpul keduanya dan antara sisi-sisi keduanya sedemikian sehingga hubungan kebersisian tetap terjaga. □□ Dengan kata lain, misalkan sisi e bersisian dengan simpul v di G_1 , maka sisi e' yang

berkoresponden di G_2 harus bersisian dengan simpul u' dan v' yang di G_2 . Dua buah graf yang isomorfik adalah graf yang sama, kecuali penamaan simpul dan sisinya saja yang berbeda. Ini benar karena sebuah graf dapat digambarkan dalam banyak cara.

2.1.4.6 Graf Planar dan Graf Bidang

Graf yang dapat digambarkan pada bidang datar dengan sisi-sisi tidak saling memotong (bersilangan) disebut graf planar

Graf planar yang digambarkan dengan sisi-sisi yang tidak saling berpotongan disebut graf bidang (plane graph).



1 Tiga buah graf planar. Graf (b) dan Graf (c) adalah graf bidang

(Sumber: [http://informatika.stei.itb.ac.id/~rinaldi.munir/Matdis/2015-2016/Graf%20\(2015\).pdf](http://informatika.stei.itb.ac.id/~rinaldi.munir/Matdis/2015-2016/Graf%20(2015).pdf) diakses pada 30 November pukul 12.30)

2.1.5 Aplikasi Graf

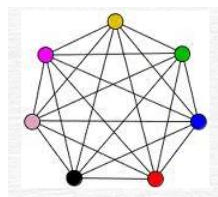
Pewarnaan Graf (Graph Colouring)

Pewarnaan simpul: memberi warna pada simpul-simpul graf sedemikian sehingga dua simpul bertetangga mempunyai warna berbeda.

Bilangan kromatik: jumlah minimum warna yang dibutuhkan untuk mewarnai peta. Simbol: $\chi(G)$. Suatu graf G yang mempunyai bilangan kromatis k dilambangkan dengan $\chi(G)=k$.

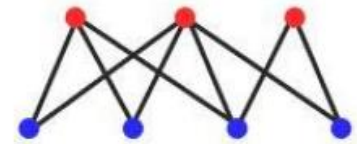
Graf kosong K_n memiliki $\chi(G)=1$, karena semua simpul tidak terhubung, jadi untuk mewarnai semua simpul cukup dibutuhkan satu warna saja.

Graf lengkap K_n memiliki $\chi(G)=n$ sebab semua simpul saling terhubung sehingga diperlukan n buah warna.



Gambar 2 Pewarnaan pada graf lengkap (Sumber: [http://informatika.stei.itb.ac.id/~rinaldi.munir/Matdis/2015-2016/Graf%20\(2015\).pdf](http://informatika.stei.itb.ac.id/~rinaldi.munir/Matdis/2015-2016/Graf%20(2015).pdf) diakses pada 30 November pukul 12.47)

Graf bipartit $K_{m,n}$ mempunyai $\chi(G) = 2$, satu untuk simpul-simpul di himpunan V_1 dan satu lagi untuk simpul-simpul di V_2 .



Gambar 3 Pewarnaan pada graf bipartit (Sumber: [http://informatika.stei.itb.ac.id/~rinaldi.munir/Matdis/2015-2016/Graf%20\(2015\).pdf](http://informatika.stei.itb.ac.id/~rinaldi.munir/Matdis/2015-2016/Graf%20(2015).pdf) diakses pada 30 November pukul 12.50)

2.2 Pohon

2.2.1 Definisi

Pohon adalah graf tak-berarah terhubung yang tidak mengandung sirkuit.

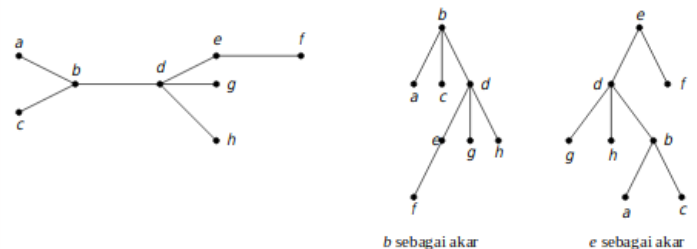
2.2.2 Sifat-sifat Pohon

Misalkan $G=(V, E)$ adalah graf tak-berarah sederhana dan jumlah simpulnya n . Maka, :

1. Adalah pohon.
2. Setiap pasang simpul di dalam terhubung dengan lintasan tunggal.
3. Terhubung dan memiliki $m = n-1$ buah sisi.
4. G tidak mengandung sirkuit dan memiliki $m = n-1$ buah sisi.
5. G tidak mengandung sirkuit dan penambahan satu sisi pada graf akan membuat hanya satu sirkuit.
6. Terhubung dan semua sisinya adalah jembatan.

2.2.3 Pohon Berakar

Pohon yang satu buah simpulnya diperlakukan sebagai



akar dan sisi-sisinya diberi arah sehingga menjadi graf berarah dinamakan pohon berakar (rooted tree).

Gambar 4. Pohon dan dua buah berakar yang dihasilkan dari pemilihan dua simpul berbeda sebagai akar (Sumber: [http://informatika.stei.itb.ac.id/~rinaldi.munir/Matdis/2013-2014/Pohon%20\(2013\).pdf](http://informatika.stei.itb.ac.id/~rinaldi.munir/Matdis/2013-2014/Pohon%20(2013).pdf) diakses pada 30 November pukul 13.22)

2.2.4 Terminologi pada Pohon Berakar

2.2.4.1 Anak dan Orangtua

Pada gambar 7, $b, c,$ dan d adalah anak-anak simpul a , adalah orangtua dari anak-anak itu

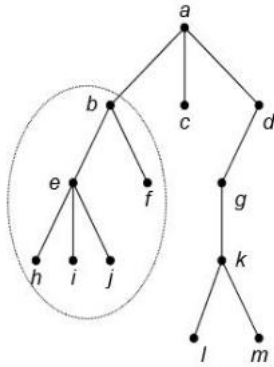
2.2.4.2 Lintasan (path)

Pada gambar 7, Lintasan dari a ke d adalah a, b, e, j . Panjang lintasan dari a ke d adalah 3.

2.2.4.3 Saudara kandung (sibling)

Pada gambar 7, d adalah saudara kandung e , tetapi bukan saudara kandung e , karena orangtua mereka berbeda.

2.2.4.4 Upapohon(subtree)



Gambar 5. Pohon berakar, bagian yang dilingkari adalah upapohon

(Sumber: [http://informatika.stei.itb.ac.id/~rinaldi.munir/Matdis/2013-2014/Pohon%20\(2013\).pdf](http://informatika.stei.itb.ac.id/~rinaldi.munir/Matdis/2013-2014/Pohon%20(2013).pdf) diakses pada 30 November pukul 13.44)

2.2.4.5 Derajat(degree)

Derajat sebuah simpul adalah jumlah upapohon (atau jumlah anak) pada simpul tersebut. Pada Gambar 7, Derajat a adalah 3, derajat b adalah 2, Derajat d adalah satu dan derajat e adalah 0. Jadi, derajat yang dimaksudkan di sini adalah derajat-keluar. Derajat maksimum dari semua simpul merupakan derajat pohon itu sendiri. Pohon pada Gambar 7 berderajat 3.

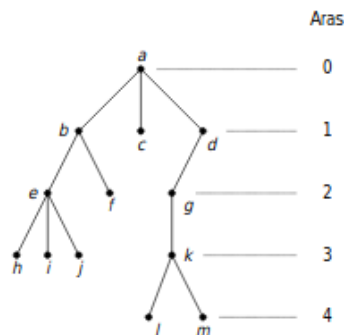
2.2.4.6 Daun (leaf)

Simpul yang berderajat nol (atau tidak mempunyai anak) disebut daun. Simpul h, i, j, f, c, l, dan m adalah daun.

2.2.4.7 Simpul Dalam (internal nodes)

Simpul yang mempunyai anak disebut simpul dalam. Simpul b, d, e, g, dan k adalah simpul dalam.

2.2.4.8 Aras (level) atau Tingkat



Gambar 6. Aras tiap simpul suatu pohon

(Sumber: [http://informatika.stei.itb.ac.id/~rinaldi.munir/Matdis/2013-2014/Pohon%20\(2013\).pdf](http://informatika.stei.itb.ac.id/~rinaldi.munir/Matdis/2013-2014/Pohon%20(2013).pdf) diakses pada 30 November pukul 14.05)

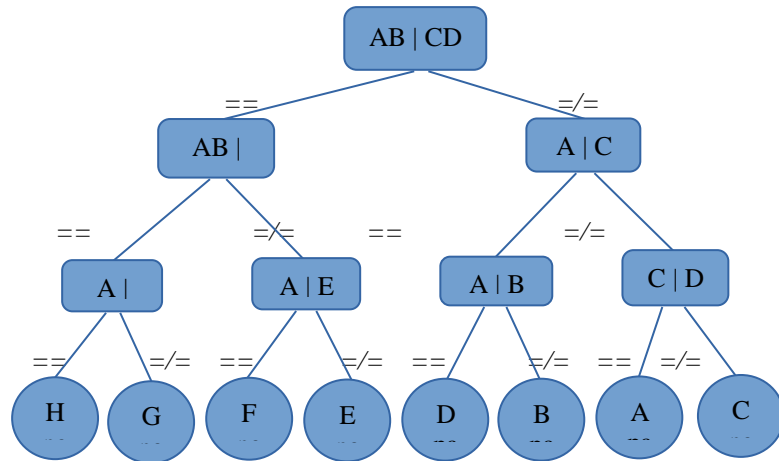
2.2.4.9 Tinggi (height) atau Kedalaman (depth)

Aras maksimum dari suatu pohon disebut tinggi atau kedalaman pohon tersebut. Pohon di atas mempunyai

tinggi 4.

2.2.5 Pohon Keputusan

Pohon keputusan merupakan salah satu contoh terapan pohon biner yang memodelkan sebuah permasalahan yang terdiri dari serangkaian keputusan yang mungkin dan bertujuan untuk mendapatkan solusi. Contoh permasalahan yang dapat diselesaikan dengan pohon keputusan adalah pencarian koin palsu dari beberapa koin.



Gambar 7. Pohon Keputusan pencarian koin palsu

2.3 Kanker dan CTC

2.3.1 Definisi Kanker

Kanker adalah penyakit yang terjadi akibat pertumbuhan sel-sel abnormal yang tidak terkendali, menyebabkan jaringan tubuh normal rusak. Pada dasarnya, tubuh manusia terdiri dari triliunan sel yang tersebar di setiap organ dan bagian. Nantinya, sel-sel ini akan terus tumbuh dan berkembang menjadi sel baru. Karena sudah tergantikan, secara alami sel-sel yang tidak sehat, tidak berfungsi dan tua akan mati.

Diagnosis penyakit kanker seharusnya dilakukan secepatnya agar penanganan bisa dilakukan. Hal ini tentu saja agar peluang sembuh pengidap lebih tinggi terutama pada stadium awal. Selain itu, terdapat satu atau lebih pendekatan yang bisa digunakan dokter dalam mendiagnosis penyakit ini. Diagnosis yang dapat dilakukan seperti pemeriksaan fisik, tes darah (laboratorium), tes MRI, USG, rontgen, dan CT scan (sebagai tes pencitraan) dan juga biopsi.

2.3.2 Defini CTC

Sel tumor yang bersirkulasi (CTC) adalah sel yang telah masuk ke pembuluh darah atau limfatik dari tumor primer dan dibawa ke seluruh tubuh dalam sirkulasi darah. Deteksi dan analisis CTC dapat membantu prognosis awal pasien dan menentukan perawatan khusus yang sesuai. Metode yang disetujui FDA untuk deteksi CTC adalah CellSearch, yang digunakan untuk mendiagnosis kanker payudara, kolorektal, dan prostat.

Deteksi CTC, atau biopsi cair, memberikan beberapa keuntungan dibandingkan biopsi jaringan tradisional. Mereka bersifat non-invasif, dapat digunakan berulang

kali, dan memberikan informasi yang lebih berguna tentang risiko metastasis, perkembangan penyakit, dan efektivitas pengobatan. Misalnya, analisis sampel darah dari pasien kanker telah menemukan kecenderungan untuk meningkatkan deteksi CTC ketika penyakit ini berkembang. Tes darah mudah dan aman untuk dilakukan dan beberapa sampel dapat diambil dari waktu ke waktu. Sebaliknya, analisis tumor padat membutuhkan prosedur invasif yang dapat membatasi kepatuhan pasien. Aspek penting dari kemampuan untuk memperkirakan perkembangan penyakit di masa depan adalah eliminasi (setidaknya sementara) dari kebutuhan untuk operasi ketika jumlah CTC berulang rendah dan tidak meningkat; manfaat yang jelas dari menghindari operasi termasuk menghindari risiko yang terkait dengan genetika tumor bawaan dari operasi kanker.

2.3.3 Metode Deteksi CTC

1. Metode biologis mengisolasi sel berdasarkan pengikatan antigen yang sangat spesifik, paling umum oleh antibodi monoklonal untuk seleksi positif. Antibodi terhadap biomarker spesifik tumor termasuk EpCAM, HER2 dan PSA telah digunakan. Teknik yang paling umum adalah pemisahan berbasis nanopartikel magnetik (uji imunomagnetik) seperti yang digunakan dalam CellSearch atau MACS. Ada metode alternatif yang menggunakan protein hasil rekayasa alih-alih antibodi, seperti protein malaria VAR2CSA, yang berikatan dengan oncofetal chondroitin sulfate pada permukaan CTCs. CTCs juga dapat diambil langsung dari darah dengan teknik Seldinger yang dimodifikasi, seperti yang dikembangkan oleh GILUPI GmbH. Kawat logam dilapisi antibodi dimasukkan ke dalam vena perifer dan menetap di sana selama periode yang ditentukan (30 menit). Selama waktu ini, CTCs dari darah dapat berikatan dengan antibodi (saat ini anti-EpCAM). Setelah waktu inkubasi, kawat dilepas, dicuci dan CTC asli, diisolasi dari darah pasien, dapat dianalisis lebih lanjut. Genetika molekuler serta pewarnaan imunofluoresen dan beberapa metode lain dimungkinkan. Keuntungan dari metode ini adalah volume darah yang lebih tinggi yang dapat dianalisis untuk CTCs (sekitar 750 ml dalam 30 menit dibandingkan dengan 7,5 ml sampel darah yang diambil).
2. CellSearch adalah satu-satunya platform yang disetujui FDA untuk isolasi CTC. Metode ini didasarkan pada penggunaan nanopartikel besi yang dilapisi dengan lapisan polimer yang membawa analog biotin dan terkonjugasi dengan antibodi terhadap EpCAM untuk menangkap CTC. Isolasi digabungkan ke penganalisis untuk mengambil gambar sel yang terisolasi pada pewarnaan mereka dengan konjugasi antibodi fluoresen spesifik. Darah diambil sampelnya dalam tabung EDTA dengan pengawet yang ditambahkan. Lalu, darah disentrifugasi dan ditempatkan dalam sistem

persiapan yang memperkaya sel-sel tumor secara imunomagnetik dengan menggunakan nanopartikel ferrofluid dan magnet. Selanjutnya, sel-sel yang dipulihkan permeabilisasi dan diwarnai dengan pewarnaan nukleus, antibodi fluoresen terhadap CD45 (penanda leukosit) dan sitokeratin 8, 18 dan 19 (penanda epitel). Sampel kemudian dipindai pada alat analisis yang mengambil gambar dari noda nuklir, sitokeratin, dan CD45. Untuk dianggap sebagai CTC sel harus mengandung nukleus, positif untuk ekspresi sitoplasma sitokeratin serta negatif untuk ekspresi penanda CD45, dan memiliki diameter lebih besar dari 5 μm .

3. Metode fisik

Metode fisik sering berbasis filter, memungkinkan penangkapan CTC berdasarkan ukuran daripada epitop tertentu. ScreenCell adalah perangkat berbasis filtrasi yang memungkinkan isolasi CTC yang sensitif dan spesifik dari seluruh darah manusia dalam beberapa menit. Darah tepi diambil dan diproses dalam waktu 4 jam dengan perangkat isolasi ScreenCell untuk menangkap CTC. Sel yang ditangkap siap untuk kultur sel atau untuk karakterisasi langsung menggunakan uji hibridisasi in-situ ViewRNA. Metode Parsortix memisahkan CTC berdasarkan ukuran dan deformabilitasnya.

4. Metode hibrid

Metode hibrida menggabungkan pemisahan fisik (dengan gradien, medan magnet, dll.) Dengan pengambilan sel yang diperantarai antibodi. Contoh dari hal ini adalah sentrifugasi gradien ganda yang sensitif dan deteksi serta metode penghitungan sel magnetik yang telah digunakan untuk mendeteksi sirkulasi sel kanker epitel pada pasien kanker payudara dengan seleksi negatif. Rinsip seleksi negatif didasarkan pada pengambilan semua sel darah dengan menggunakan panel antibodi serta sentrifugasi gradien tradisional dengan Ficoll. Metode serupa yang dikenal sebagai Tes ISET telah digunakan untuk mendeteksi sirkulasi sel kanker prostat dan teknik lain yang dikenal sebagai RosetteStep telah digunakan untuk mengisolasi CTC dari pasien kanker paru-paru sel kecil.

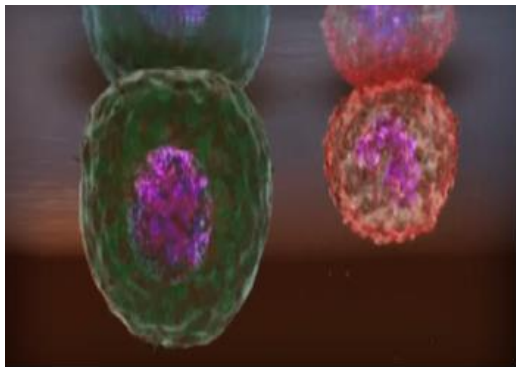
III. APLIKASI PEWARNAAN GRAF DAN POHON KEPUTUSAN

A. Metode Isolasi

Meskipun ada banyak metode untuk mengisolasi CTC, ada dua pendekatan dasar untuk mengisolasi CTC:
a) metode isolasi berdasarkan deteksi penanda permukaan spesifik dari CTC (dan / atau sel darah putih), (metode label-dependent)

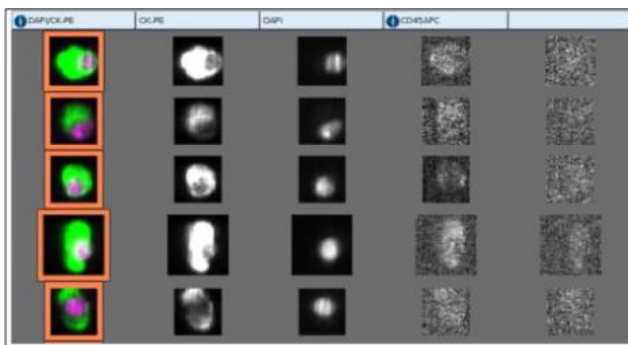
b) metode yang tidak tergantung pada marker spesifik, berdasarkan pada sifat fisik atau biologis CTCs (metode label-independent)

Metode label-dependent, mengidentifikasi CTC berdasarkan ada tidaknya penanda spesifik. Dengan metode CellSearch, dari sampel darah, pencarian CTC dengan imunomagnetik anti-EpCAM, maka seluruh darah dilengkapi dengan nanopartikel ferrofluid yang terkonjugasi dengan antibodi anti-EpCAM. Dengan konsep pewarnaan graf, untuk membedakan sel-sel CTC, maka sel diwarnai dengan DAPI dan antibodi berlabel fluoresensi terhadap sitokatin CK8, CK18 dan / atau CK19 dan terhadap penanda CD45. Noda antibodi digunakan untuk mengidentifikasi CD45 (penanda khusus leukosit yang mengidentifikasi leukosit) mungkin terkontaminasi sampel. Noda DNA(DAPI) ditambahkan untuk menyoroti inti CTC dan leukosit. Hasilnya sel leukosit dan CTC terpisah dengan perbedaan warna, untuk leukosit didefinisikan dengan sel DAPI + dan CD45 + (11,12) dan CTC didefinisikan sebagai sel DAPI +, CK8 / 18/19 + dan CD45.



Gambar 8. Setelah penambahan DAPI

(Sumber: <https://www.cellsearchctc.com/about-cellsearch/how-cellsearch-ctc-test-works> Diakses pada 1 Desember pukul 12.00)



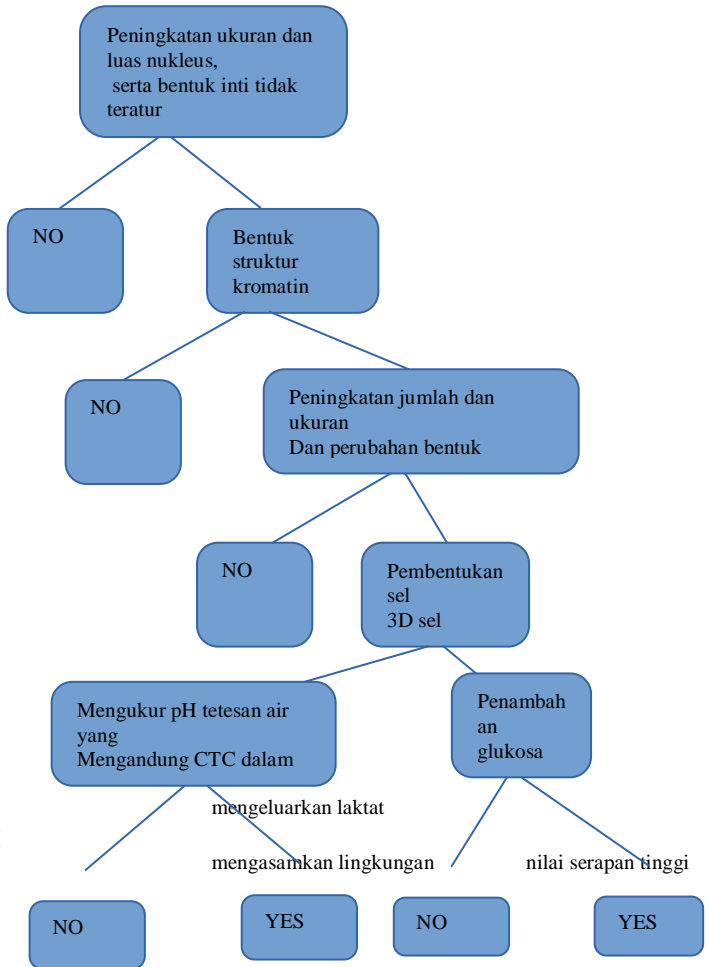
Gambar 9. Hasil kandidat sel tumor

(Sumber: <https://www.cellsearchctc.com/about-cellsearch/how-cellsearch-ctc-test-works> Diakses pada 1 Desember pukul 12.00)

Sel dimasukkan ke dalam kartrid magnet yang menerapkan gaya magnet yang menarik sel ke kedalaman fokus tunggal. Kartrid yang berisi CTC bernoda ditempatkan pada Sistem CellTracks Analyzer untuk pemindaian. Setelah kartrid dipindai, sistem akan

menampilkan kandidat sel tumor yang positif untuk sitokeratin dan DAPI. Sel-sel kandidat ini disajikan kepada operator untuk peninjauan akhir. Jumlah CTC yang diperoleh dapat digunakan sebagai faktor prognostik.

B. Deteksi CTC

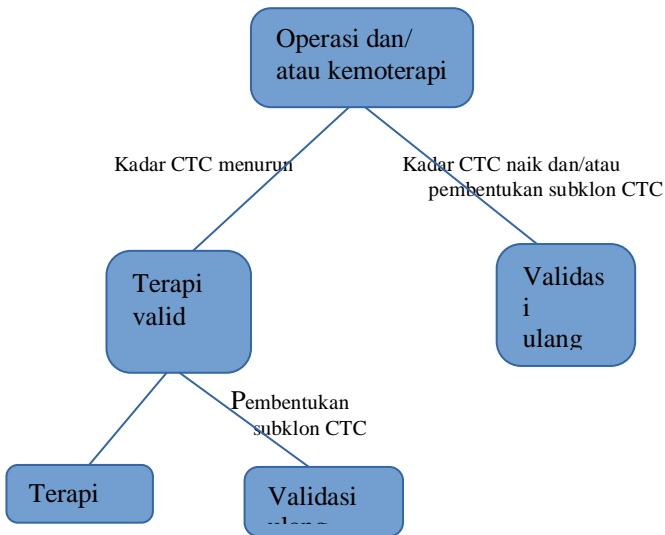


Gambar 10. Pendeteksian CTC

Untuk mengidentifikasi dan membedakan CTC dari sel-sel di sekitarnya sambil menggunakan metode isolasi CTC yang label-independent, gambaran morfologisnya untuk identifikasi CTC:

1. peningkatan ukuran dan luas nukleus;
2. bentuk inti tidak teratur;
3. struktur kromatin spesifik (butiran kromatin);
4. peningkatan jumlah dan ukuran dan / atau perubahan bentuk nukleolus;
5. pembentukan sel 3D sel selama kultur mengeluarkan laktat dan mengasamkan lingkungan mikro mereka, dibuktikan dengan mengukur pH tetesan air yang mengandung CTCs terperangkap, dalam emulsi minyak, menggunakan pewarna fluoresen
6. Untuk memvisualisasikan metabolis CTC, dengan penambahan glukosa fluoresen, nilai serapan glukosa CTC 10 kali lebih tinggi dari sel darah putih

C. Potensi Pemanfaatan CTC



Gambar 11. Pemanfaatan CTC dalam perawatan efektif

Dengan menggunakan konsep pohon keputusan, CTC dihitung perubahannya selama terapi sebagai indikator dasar terapi valid dari perkembangan kanker. Pemantauan jumlah CTC selama terapi adalah instrumen untuk menilai perkembangan penyakit. Bila terjadi penurunan jumlah CTC setelah operasi dan/atau kemoterapi mungkin merupakan tanda remisi. Sebaliknya, peningkatan jumlah CTC menunjukkan reaktivasi penyakit, yang harus mengarah pada validasi ulang terapi. Selama terapi, bisa terjadi pembentukan subklon CTC resisten baru. Dengan analisis molekuler, yang mengidentifikasinya dalam hal analisis mutasi, ekspresi dan terkait tumor, dapat disimpulkan untuk melakukan memvalidasi ulang perawatan atau tidak.

IV. KESIMPULAN

Kesimpulan dalam penerapan konsep graf pada Circulating Tumor Cells adalah dalam deteksi CTC, metode CellSearch dengan menerapkan konsep pewarnaan graf membantu dalam prognosis kanker. Implementasi pengujian CTC dengan konsep pohon keputusan dapat membantu dalam pemantauan penyakit kompleks dan pantuan terapi yang efektif.

V. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Tuhan Yang Maha Esa sehingga dapat menyelesaikan makalah tepat waktu. Selain itu penulis berterima kasih juga kepada dosen pengajar mata kuliah IF2120 Matematika Diskrit, Bapak Dr. Ir. Rinaldi Munir, M.T., Ibu Dra. Harlili M. Sc., dan Ibu Fariska Zakhralativa yang telah memberikan bimbingan dan ilmu dalam penulisan makalah ini. Penulis juga berterima kasih kepada orang tua yang telah mendukung dalam proses pendidikan selama ini. Tidak lupa, penulis juga berterima kasih kepada semua pihak lainnya yang telah mendukung penulis dalam penulisan makalah ini.

REFERENSI

- [1] Munir Rinaldi. 2016. *Matematika Diskrit Revisi Keenam*. Bandung : Informatika Bandung
- [2] <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-019-0735-4>(Diakses pada 30 November pukul 09.00).
- [3] <https://www.halodoc.com/kesehatan/kanker>(Diakses pada 30 November pukul 20.00)
- [4] https://en.wikipedia.org/wiki/Circulating_tumor_cell(Diakses pada 30 November pukul 20.00)
- [5] <https://www.cellsearchctc.com/about-cellsearch/how-cellsearch-ctc-test-works>(Diakses pada 1 Desember pukul 12.00)

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa makalah yang saya tulis ini adalah tulisan saya sendiri, bukan saduran, atau terjemahan dari makalah orang lain, dan bukan plagiasi.

Bandung, 6 Desember 2017

Tiffany Angelia-13518067