

APLIKASI KENDALI OPTIMUM PADA KEMOTERAPI KANKER

SKRIPSI

Untuk memenuhi sebagian persyaratan guna

Mencapai derajat Sarjana S-1

Program Studi Matematika



Diajukan Oleh :

LATIFAH PERTAMAWATI

09610012

Kepada :

Program Studi Matematika

Fakultas Sains dan Teknologi

Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga

Yogyakarta

2013



SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR

Hal : Persetujuan Skripsi
Lamp : -

Kepada
Yth. Dekan Fakultas Sains dan Teknologi
UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta
di Yogyakarta

Assalamu'alaikum wr. wb.

Setelah membaca, meneliti, memberikan petunjuk dan mengoreksi serta mengadakan perbaikan seperlunya, maka kami selaku pembimbing berpendapat bahwa skripsi Saudara:

Nama : Latifah Pertamawati
NIM : 09610012
Judul Skripsi : Aplikasi Kendali Optimum pada Kemoterapi Kanker

sudah dapat diajukan kembali kepada Program Studi MATEMATIKA Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Strata Satu dalam bidang matematika.

Dengan ini kami berharap agar skripsi/tugas akhir Saudara tersebut di atas dapat segera dimunaqsyahkan. Atas perhatiannya kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Yogyakarta, 30 September 2013
Pembimbing

Sugiyanto, S.T., M.Si.
NIP. 19800505 200801 1 028



PENGESAHAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR

Nomor : UIN.02/D.ST/PP.01.1/3236/2013

Skripsi/Tugas Akhir dengan judul : Aplikasi Kendali Optimum pada Kemoterapi Kanker

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

Nama : Latifah Pertamawati

NIM : 09610012

Telah dimunaqasyahkan pada : 11 Oktober 2013

Nilai Munaqasyah : B+

Dan dinyatakan telah diterima oleh Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga

TIM MUNAQASYAH :

Ketua Sidang

Sugiyanto, M.Si
NIP. 19800505 200801 1 028

Penguji I

Pipit Pratiwi Rahayu, M.Sc

Penguji II

Malahayati, M.Sc
NIP.19840412 201101 2 010



Yogyakarta, 24 Oktober 2013
UIN Sunan Kalijaga
Fakultas Sains dan Teknologi
Dekan

Prof. Drs. H. Akh. Minhaji, M.A, Ph.D
NIP. 19580919 198603 1 002

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Latifah Pertamawati
NIM : 09610012
Prodi / Smt : Matematika / IX
Fakultas : Sains dan Teknologi

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, Oktober 2013

Yang menyatakan



Latifah Pertamawati

NIM: 09610012



Dengan beriring syukur kepada Allah SWT,

Tugas Akhir ini kupersembahkan untuk kedua orang tuaku,

dan adik-adikku,

teman-temanku yang senantiasa menyemangatiku,

serta guru-guruku yang telah memberikan ilmu mereka kepadaku.

من جدّ وجد

“Barangsiapa yang bersungguh-sungguh, pasti akan berhasil.”

“Troubled things and hardship are worth to be remembered as a lesson of life.”

[YoungSaeng Heo]

“No matter who you are, no matter what you are,

do your best wherever you are.”

[Latifah Pertamawati]

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirobbil'aalamiin segala puji bagi Allah SWT karena atas rahmat, taufik dan hidayah-Nya, penulis dapat menyelesaikan penulisan Tugas Akhir/ skripsi yang berjudul “Aplikasi Kendali Optimum pada Kemoterapi Kanker”. Penyusunan skripsi ini diajukan guna memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Sains (S.Si) pada Program Studi Matematika Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta.

Penulis menyadari bahwa penyelesaian penulisan skripsi ini juga berkat dorongan dan dukungan serta bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan dan ketulusan hati penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada:

1. Bapak Prof. Drs. H. Akh. Minhaji, M.A.,Ph.D., selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga.
2. Bapak Muchammad Abrori., S.Si., M.Kom., selaku Ketua Prodi Matematika Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga.
3. Bapak Sugiyanto, S.T, M.Si., selaku dosen pembimbing skripsi yang telah membimbing dan memberikan arahan selama penulisan skripsi ini.
4. Bapak Moh. Farhan Qudratullah, S.Si., M.Si., selaku dosen pembimbing akademik yang telah membimbing dan mengarahkan penulis pada masa-masa kuliah.

5. Bapak/Ibu Dosen dan Staf Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta atas ilmu, bimbingan dan pelayanan selama perkuliahan sampai penyusunan skripsi ini selesai.
6. Ibu dan ayah tercinta, Dra. Sri Rahayu, dan Suyatno, S. Ag., yang telah memberikan dukungan moral maupun material serta do'a yang tulus agar penulis selalu diberikan yang terbaik oleh Allah SWT.
7. Adik-adik tercinta, Ida Yuli Rahmawati dan Nindya Ni'mah Oktaviani, yang senantiasa memberikan dukungan kepada penulis.
8. Para sahabat dan teman-teman *Math09* yang selalu menemani dan memberikan semangat kepada penulis hingga terselesaikannya penulisan ini.
9. Teman-teman *Tuesday* yang telah menginspirasi penulis untuk terus maju.
10. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu.

Semoga penulisan ini mempunyai manfaat yang baik untuk kemajuan ilmu pengetahuan khususnya di bidang Matematika.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Yogyakarta, Oktober 2013

(Latifah Pertamawati)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN	v
HALAMAN MOTTO	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR SIMBOL	xiii
ABSTRAK	xv
ABSTRACT	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1.Latar Belakang Masalah	1
1.2.Rumusan Masalah	3
1.3.Batasan Masalah	3
1.4.Tujuan Penelitian	3
1.5.Manfaat Penelitian	4
1.6.Tinjauan Pustaka	4
1.7.Metode Penelitian	5
1.8.Sistematika Penulisan	6
BAB II DASAR TEORI	7
2.1. Aljabar Linear	7
2.2. Persamaan Diferensial	16
2.3. Teori Sistem	19
2.4. Teori Kendali Optimal	24

BAB III PEMBAHASAN	33
3.1. Karakteristik Sel Kanker	33
3.1.1. Siklus Sel	35
3.1.2. <i>Apoptosis</i>	37
3.2. Kemoterapi	38
3.3. Model Matematika untuk Kemoterapi Kanker	39
3.4. Analisis Sistem Dinamik	45
3.5. Masalah Kendali Optimum	54
3.5.1. Bentuk Kendali Kuadratik	54
3.5.2. Bentuk Kendali Linear	66
3.6. Simulasi	79
BAB IV PENUTUP	86
4.1. Kesimpulan	86
4.2. Saran	88
DAFTAR PUSTAKA	89
DAFTAR ISTILAH	91



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Alur Kendali Optimal.....	24
Gambar 3.1. <i>Checkpoint</i> pada Siklus Sel	37
Gambar 3.2. Diagram Kompartemen Model Kemoterapi Kanker	41
Gambar 3.3. Grafik Fungsi Objektif Kuadratik untuk $T_0 = 10^4$	80
Gambar 3.4. Grafik Fungsi Objektif Kuadratik untuk $T_0 = 10^{10}$	81
Gambar 3.5. Grafik Fungsi Objektif Kuadratik untuk $T_0 = 10^{15}$	82
Gambar 3.6. Grafik Fungsi Objektif Linear untuk $T_0 = 10^4$	83
Gambar 3.7. Grafik Fungsi Objektif Linear untuk $T_0 = 10^{10}$	84
Gambar 3.8. Grafik Fungsi Objektif Linear untuk $T_0 = 10^{15}$	85

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1. Nilai Estimasi Parameter	43
---	----



DAFTAR SIMBOL

$T(t)$	= Populasi sel kanker
$N(t)$	= Populasi sel efektor-immun
$C(t)$	= Populasi sel sirkulasi limposit
$M(t)$	= Konsentrasi obat kemoterapi
a	= Laju pertumbuhan kanker
$1/b$	= Kapasitas sel kanker
d	= Pembagian sel kanker dibunuh oleh sel efektor
f	= Laju kematian sel efektor
g	= Laju rekrutmen sel efektor maksimum oleh sel kanker
h	= Koefisien stepness dari kurva rekrutmen sel efektor
K_C	= Pembagian sel efektor dibunuh oleh kemoterapi
K_N	= Pembagian sel sirkulasi limposit dibunuh oleh kemoterapi
K_T	= Pembagian sel kanker dibunuh oleh kemoterapi
p	= Laju inaktivasi sel efektor oleh sel kanker
α_1	= Konstanta sumber dari sel efektor
α_2	= Konstanta sumber dari sel sirkulasi limposit
β	= Laju kematian sel sirkulasi limposit
γ	= Laju penurunan obat kemoterapi
\hat{x}	= Titik Ekuilibrium
λ	= Nilai eigen
J_x	= Matriks Jacobian di sekitar x

t	= Waktu
t_0	= Waktu awal
t_f	= Waktu akhir
\dot{x}	= Turunan x terhadap waktu (t) dengan $\dot{x} = \frac{dx}{dt}$
$x(t)$	= Variabel <i>state</i>
q^T	= Pengali hamiltonian
$u(t)$	= Variabel kendali
$u^*(t)$	= $u(t)$ optimal
J	= Indeks Performa
H	= Fungsi Hamiltonian
L	= Persamaan Lagrangian
$W(t)$	= Pengali lagrange
$ \cdot $	= Determinan
R	= Himpunan bilangan real
R_+	= Himpunan bilangan real positif
$\phi(x(t), q(t), t)$	= Fungsi switching
$\dot{x}(t) = f(x(t), u(t), q(t), t)$	= Persamaan <i>state</i>
$\dot{q}(t) = g(x(t), u(t), q(t), t)$	= Persamaan <i>adjoint co-state</i>
r^+	= $\begin{cases} r & \text{jika } r \geq 0 \\ 0 & \text{jika } r < 0 \end{cases}$, dengan $r \in R$

ABSTRAK

Kanker merupakan salah satu penyakit yang mematikan yang ditimbulkan oleh sel tunggal yang tumbuh tidak normal dan tidak terkendali. Sel-sel kanker dapat menghancurkan dan merusak sel dan jaringan sehat pada penderitanya. Oleh karena itu pengobatannya perlu dioptimalkan agar tidak terjadi akibat fatal bagi penderitanya. Kemoterapi adalah suatu metode untuk membunuh atau menghambat perkembangan sel kanker dengan memasukkan zat-zat kimia tertentu ke dalam tubuh penderita kanker.

Kemoterapi dengan dosis obat yang berlebihan atau tidak tepat dapat membunuh atau merusak jaringan dan sel tubuh yang normal, serta menyebabkan efek samping bagi penderita penyakit kanker. Oleh karena itu dosis obat yang tepat sangat penting dalam pengobatan kanker. Permasalahan kemoterapi kanker dapat dimodelkan kedalam model matematika sebagai permasalahan optimal dimana penentuan dosis obat optimal merupakan fungsi tujuannya. Permasalahan optimal selanjutnya ditransformasikan menjadi permasalahan pemograman nonlinier (PNL), yang selanjutnya diselesaikan dengan toolbox MATLAB, yaitu DOTcvpSB versi R2010_E4.

Kata Kunci : Kanker, Kendali Optimum, Kemoterapi

ABSTRACT

Cancer is one of the most deadly diseases. Cancer comes from a single cell which is abnormal and uncontrollable. Cancer cells can destroy another cells and invase tissues in its patients' body. Therefore, cancer treatment must be optimized so that it doesn't caused any fatal effects to its patients. Chemotherapy is a method to kill and slowdown cancer's growing by incorporating some chemical substances into patient's body.

Excessive and inappropriate doses of cancer chemotherapy can kill and destroy its surrounding cells and tissues, and caused some negative effects to its patients. Therefore, appropriate doses of cancer chemotherapy are very important for cancer treatment. Cancer treatment problem can be changed into mathematical model as an optimal problem with the optimal doses as its objective function. The optimal problem then would be transformed into Non Linear Programming (NLP) and solved using MATLAB toolbox, named DOTcypSB version R2010_E4.

Keywords : Cancer, Optimal Control, Chemotherapy



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Kanker merupakan salah satu penyakit yang mematikan. Penyakit kanker ditandai dengan pertumbuhan sel-sel yang tidak normal dan membelah secara terus menerus. Pembelahan yang secara terus menerus tersebut menjadi tidak terkendali dan membentuk sel-sel tumor. Sel-sel tumor kemudian menginvasi bagian disekitarnya atau bermetastase ke jaringan dan organ-organ lain yang ada di dalam tubuh. Tumor dibagi mejadi dua golongan besar yaitu tumor jinak (*benign*) dan tumor ganas (*malignant*).¹ Kanker merupakan istilah umum untuk tumor ganas.

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian terbesar di dunia. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO)², kanker adalah penyakit penyebab kematian terbesar di dunia pada tahun 2008 yaitu sebanyak 7,6 juta orang meninggal karena kanker, sehingga penanganan pengobatan kanker harus dilakukan dengan benar.

Ada beberapa cara untuk mengobati kanker. Beberapa cara pengobatan kanker diantaranya³:

1. Operasi atau pembedahan, yaitu dengan mengangkat sel-sel kanker sehingga tidak terjadi perluasan daerah yang terserang kanker.

¹ Macdonald F., dkk, *Molecular Biology of Cancer*, Second Edition, (London:Garland Science/BIOS Scientific Publishers, 2005), hal.1-2

² World Health Organization (WHO), *Cancer mortality and morbidity*, <http://www.who.int/en/>, diakses pada tanggal 21 Maret 2013 pukul 19.45 WIB.

³ <http://matakuliahbiologi.blogspot.com/2012/06/kemoterapi.html>, diakses pada tanggal 10 Juni 2013, pukul 22.41 WIB.

2. Radiasi atau penyinaran, yaitu dengan melakukan penyinaran pada daerah yang terdapat sel-sel kanker dengan menggunakan sinar radio aktif.
3. Kemoterapi, yaitu pengobatan dengan menggunakan obat-obatan yang dapat menghambat atau membunuh sel-sel kanker.
4. Terapi hormon, yaitu dengan menggunakan fungsi hormon dan antihormon tertentu yang digunakan pada penanganan kanker yang pertumbuhannya tergantung dari hormon, terutama zat-zat anti-estrogen (*tamoksifen*) pada kanker mamma dan endometrium, serta zat anti-androgen (*flutamida, nilutamida*) pada kanker prostat.
5. Imunoterapi adalah pengobatan dengan zat-zat stimulator sistem-imun, antara lain *interferon, interleukine-2*, atau *LAK-cells*.

Jenis penanganan kanker yang akan dibahas pada tugas akhir ini adalah kemoterapi yang menggunakan obat-obat untuk menghambat atau membunuh sel-sel kanker. Pada bidang matematika biologi, fenomena kanker dan kemoterapi kanker dapat dikonstruksikan menjadi suatu model matematika dan kemudian ditentukan kendali optimum untuk menentukan dosis yang optimal pada pengobatan kemoterapi tersebut.⁴

Penelitian ini akan membahas tentang analisis sistem dinamik model matematika kemoterapi kanker dan aplikasi kendali optimum yang diterapkan pada model matematika tersebut. Fungsi tujuan (indeks performa) yang akan diminimumkan bertujuan untuk mengurangi beban sel-sel kanker dengan variabel kendali adalah kendali dosis obat.

⁴ Preziosi L., *Cancer Modeling and Simulation*, (New York: Chapman & Hall/CRC Mathematical Biology and Medicine, 2003).

Simulasi model dilakukan dengan menggunakan toolbox pemrograman nonlinear dalam MATLAB yaitu DOTcvpSB (*Dynamic Optimization Toolbox Control Vector Parameterizations System Biology*) yang menerapkan metode pendekatan parameterisasi variabel kendali yang dapat digunakan untuk menyelesaikan masalah nonlinear.

1.2. Rumusan Masalah

Dari uraian singkat mengenai latar belakang di atas, maka dirumuskan permasalahan sebagai berikut :

1. Bagaimana merumuskan model matematika tentang kemoterapi kanker?
2. Bagaimana menerapkan konsep kendali optimal untuk mendapatkan dosis optimal yang digunakan pada kemoterapi kanker?

1.3. Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini yaitu :

1. Dalam skripsi ini akan dibahas model matematika tentang kemoterapi kanker secara umum yang difokuskan pada proses *poliferasi* dan *apoptosis* sel kanker.
2. Model dasar sistem dan parameter yang digunakan adalah model yang dikembangkan oleh L.G. de Pillis, dkk (2006).

1.4. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penulisan skripsi ini adalah:

1. Mengetahui model matematika tentang kemoterapi kanker dan menganalisa sistem dinamikanya.

2. Menerapkan konsep kendali optimum dalam menyelesaikan model matematika tentang kemoterapi kanker untuk mendapatkan dosis kemoterapi yang optimal pada suatu skala waktu tertentu.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat yang dapat diperoleh dari penulisan skripsi ini adalah:

1. Memberikan pengetahuan tentang sel kanker, kemoterapi kanker dan model matematikanya.
2. Memberikan informasi mengenai penerapan teori kendali optimal dalam menentukan dosis optimal pada kemoterapi kanker.

1.6. Tinjauan Pustaka

Dalam penelitian ini digunakan metode studi literatur yaitu studi yang dilakukan dengan mempelajari beberapa buku, jurnal, karya ilmiah, dan hasil penelitian sebelumnya yang berkaitan dengan penelitian ini.

Penulisan skripsi ini terinspirasi dari jurnal yang berjudul “Aplikasi Kendali Optimum dalam Penentuan Interval Waktu dan Dosis Optimal pada Kemoterapi Kanker” (Lennusa, 2009). Sumber lain yang digunakan dalam penelitian ini berasal dari hasil penelitian de Pillis dkk (2006), “*Chemotherapy for Tumors: An Analysis of the Dynamics and a study of Quadratics and Linear Optimal Controls*”.

Penelitian yang de Pillis dkk (2006) memberikan suatu model matematika tentang kemoterapi kanker dan beberapa strategi kendali optimum yang digunakan untuk mengoptimalkan dosis obat kemoterapi, yaitu bentuk kendali

kuadratik dan linear. Penelitian Yoppi A. Lennusa (2009) menjelaskan penggunaan kendali optimum pada kemoterapi kanker untuk menentukan waktu dan dosis optimal yang diterapkan dalam pengobatan kemoterapi dengan fungsi tujuan yang berbentuk kuadratik dengan simulasi model pada toolbox DOTcvpSB yang digunakan pada software MATLAB.

Penelitian dalam tugas akhir ini membahas penggunaan kendali optimum pada kemoterapi kanker untuk menentukan dosis optimal yang diterapkan dalam pengobatan kemoterapi dengan fungsi tujuan yang berbentuk kuadratik dan linear. Simulasi model pada tugas akri ini menggunakan toolbox DOTcvpSB yang digunakan pada software MATLAB.

1.7. Metode Penelitian

Penelitian yang dilakukan penulis dalam penulisan tugas akhir ini adalah penelitian studi literatur. Penulisan dimulai dengan mempelajari buku, makalah, catatan-catatan kuliah online, artikel, dan hasil penelitian yang berhubungan dengan karakteristik sel kanker, kemoterapi, dan model matematika yang terbentuk. Setelah itu, mencari titik ekuilibrium model matematika tersebut dan menyelidiki karakteristik kestabilan model matematika tersebut. Selanjutnya, menerapkan *Pontryagin's Minimum Principle* untuk mendapatkan kendali yang optimal. Setelah diperoleh kendali yang optimal, langkah terakhir adalah melakukan simulasi model untuk mendapatkan dosis obat yang optimal dengan menggunakan *toolbox* DOTcvpSB.

1.8. Sistematika Penulisan

Penulisan skripsi ini terdiri dari empat bab, yaitu:

1. BAB I PENDAHULUAN

Pada bab pendahuluan berisi tentang latar belakang masalah, rumusan masalah, batasan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, tinjauan pustaka dan metode penelitian.

2. BAB II DASAR TEORI

Pada bab dasar teori akan dibahas beberapa definisi dan teorema yang digunakan untuk mendukung pembahasan selanjutnya yang terdiri dari Aljabar Linear, Persamaan Diferensial, Teori Sistem, dan Teori Kendali Optimal.

3. BAB III PEMBAHASAN

Pada bab pembahasan berisi tentang pembahasan mengenai masalah yang diteliti serta hasil simulasi masalah pada software MATLAB.

4. BAB V PENUTUP

Pada bab penutup berisi mengenai kesimpulan dan saran atas penelitian yang telah dilakukan.

BAB IV

PENUTUP

4.1. KESIMPULAN

Berdasarkan pembahasan dan simulasi yang telah dilakukan, dapat diambil beberapa kesimpulan sebagai berikut:

1. Model matematika tentang kemoterapi kanker yang diberikan oleh L.G de Pillis, dkk terdiri dari empat komponen yaitu sel kanker, obat kemoterapi dan dua komponen sistem kekebalan tubuh yang terdiri dari sel efektor-imun dan sel limfosit, yang ditunjukkan oleh sistem persamaan berikut,

$$\frac{dT}{dt} = aT(1-bT) - dNT - K_T MT ,$$

$$\frac{dN}{dt} = \alpha_1 - fN + g \frac{T}{h+T} N - pNT - K_N MN ,$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha_2 - \beta C - K_C MC ,$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + V_M ,$$

dimana $T(t)$ menyatakan populasi sel kanker, $N(t)$ menyatakan populasi sel efektor-imun, $C(t)$ menyatakan populasi sel sirkulasi limfosit dan $M(t)$ menyatakan obat kemoterapi.

2. Dosis optimal pada kemoterapi kanker dapat diperoleh dengan menggunakan konsep teori kendali optimal. Untuk memperoleh kendali yang optimal pada model matematika yang diberikan, digunakan Prinsip Minimum Pontryagin (*Pontryagin's Minimum Principle*).

Pada bentuk kendali kuadrat, kendali optimal dapat direpresentasikan

$$\text{dengan, } V_M^*(t) = \min \left(1, \left(-\frac{q_4}{\epsilon} \right)^+ \right).$$

Sementara itu untuk bentuk kendali linear, kendali optimal dapat

$$\text{direpresentasikan dengan, } V_M^* = \begin{cases} 0 & \text{jika } \epsilon + q_4 > 0 \\ 1 & \text{jika } \epsilon + q_4 < 0 \\ -\frac{P(T, N, M)}{Q(T, N)} & \text{jika } \epsilon + q_4 = 0 \end{cases}.$$

3. Penerapan kendali optimal pada dosis obat kemoterapi bergantung pada ukuran populasi sel kanker pada awal pengobatan kemoterapi, yaitu semakin besar populasi sel kanker awal, maka semakin besar pula dosis optimal yang dicapai. Dosis optimal obat kemoterapi selama pemberian obat kemoterapi dari $t_0 = 0$ sampai dengan $t_f = 200$ yang diperoleh dari hasil simulasi ditunjukkan oleh,

Populasi Awal Sel Kanker	DosisObat (mg)	
	Bentuk Kendali Kuadrat	Bentuk Kendali Linear
$T_0 = 10^4$	889771.79339586	784044.55482727
$T_0 = 10^{10}$	996248.44900704	877320.91484551
$T_0 = 10^{15}$	1242829.54780278	1092172.74666931

4. Hubungan nilai fungsi objektif dan waktu mengindikasikan bahwa semakin kecil jumlah populasi sel kanker maka nilai fungsi objektif akan semakin cepat menuju ke titik kesetimbangan nol.

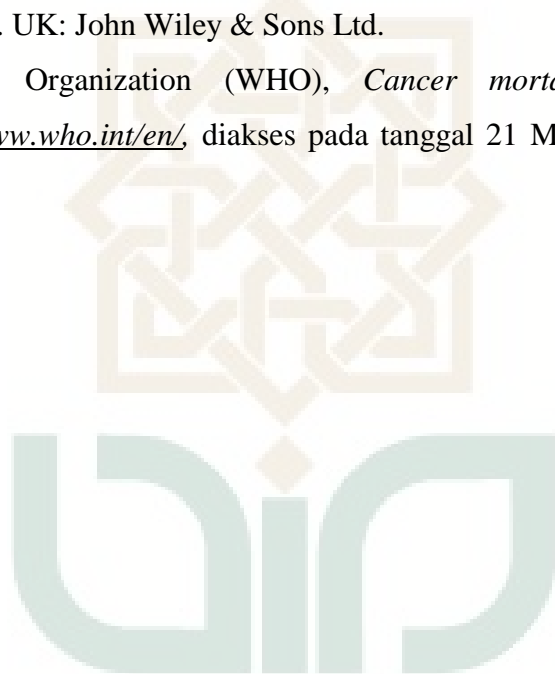
4.2. SARAN

Dalam penulisan tugas akhir ini, tidak diselidiki perilaku masing-masing variabel pada saat diterapkan pengobatan kemoterapi. Penulis hanya melakukan simulasi untuk mendapatkan gambaran nilai fungsi objektif. Oleh karena itu penulis menyarankan kepada pembaca yang tertarik agar pada penelitian selanjutnya menyelidiki perilaku variabel-variabel dalam model matematika yang diperoleh. Selain itu, untuk mendapatkan model matematika yang lebih baik diperlukan faktor-faktor luar seperti usia, jenis kelamin, dll serta efek samping obat kemoterapi yang bervariasi yang tidak diselidiki pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Anton, H. & Pantur, S. 1987. *Aljabar Linear Elementer*. Edisi kelima. Jakarta: Erlangga.
- Bryson, A.E. Jr., & Ho, Yu-Chi. 1975. *Applied Optimal Control: Optimization, Estimation and Control*. New York: Taylor & Francis.
- Bender. 1978. *An Introduction to Mathematical Modelling*. USA: John Wiley and Sons.
- Braun, M. 1983. *Differential Equation and Their Applications*. New York: Springer-Verlag.
- de Pillis L.G., dkk. 2006. *Chemoterapy for Tumors : an Analysis of the Dynamics and a Study of Quadratic and Linear Optimal Control*. *Mathematical Biosciences*, 29, 292-315.
- Definisi Kemoterapi, <http://kamuskesehatan.com/arti/kemoterapi/>, diakses pada tanggal 16 September 2013, pukul 18.10 WIB.
- Fischer, D.S., dkk. 2001. *Lippincott's Cancer Chemotherapy Handbook 2nd Ed* (January 2001). Lippincott Williams & Wilkins Publishers.
- Hirmajer, T., Canto, E.B., & Banga, J.R. 2009. *DOTcypSB: a Software Toolbox for Dynamic Optimization in Systems Biology*. Spanyol: Instituto De Investigaciones Marinas [IIM-CSIC].
- Kemoterapi, <http://matakuliahbiologi.blogspot.com/2012/06/kemoterapi.html>, diakses pada tanggal 10 Juni 2013 pukul 22.00 WIB
- Kemoterapi, <http://matakuliahbiologi.blogspot.com/2012/06/kemoterapi.html>, diakses pada tanggal 10 Juni 2013, pukul 22.12 WIB.
- Lesnussa, Y.A. 2010. *Aplikasi Kendali Optimum Dalam Penentuan Interval Waktu dan Dosis Optimal Pada Kemoterapi Kanker*. Surabaya: Jurnal FMIPA ITS.
- Macdonald F., dkk. 2005. *Molecular Biology of Cancer*, Second Edition. London: Garland Science/BIOS Scientific Publishers.

- Mengenal Kemoterapi, <http://askep-net.blogspot.com/2013/03/Mengenal-Kemoterapi.html>, diakses pada tanggal 10 Juni 2013, pukul 22.50 WIB.
- Naidu, D.S. 2002. *Optimal Control Systems*. New York: CRC PRESS.
- Olsder, G.J. & van der Woude, J.W. 1994. *Mathematical System Theory*. Belanda: Delft University Press.
- Perko, L. 2001. *Differential Equations and Dynamical System*. New York: Springer-Verlag.
- Preziosi, L. 2003. *Cancer Modelling and Simulation*. New York: CRC Press.
- Subchan S. & Zbikowski R. 2009. *Computational Optimal Control: Tools and Practice*. UK: John Wiley & Sons Ltd.
- World Health Organization (WHO), *Cancer mortality and morbidity*, <http://www.who.int/en/>, diakses pada tanggal 21 Maret 2013 pukul 19.45 WIB.



DAFTAR ISTILAH

- Adhesif* : sifat yang menyebabkan dua zat yang berbeda saling melekat.
- Apoptosis* : sekumpulan peristiwa kendali genetik untuk menghilangkan sel-sel yang tidak diinginkan tanpa mengganggu jaringan-jaringan disekitarnya.
- Checkpoint* : titik pengontrolan yang kritis dimana siklus berhenti dan sinyal terus dapat mengatur siklus sel.
- DNA : asam deoksiribonukleat, asam nukleat yang mengandung instruksi genetik yang digunakan dalam pengembangan dan fungsi dari semua organisme hidup.
- Eritrosit : sel darah merah yang membawa oksigen ke dalam sel-sel tubuh dan karbon dioksida keluar dari sel-sel tubuh.
- Fagosit* : sel darah putih yang melindungi tubuh dengan menelan partikel asing berbahaya, bakteri, dan sel-sel mati.
- Gen : unit pewarisan sifat bagi organisme hidup.

<i>Homeostatis</i>	: suatu kondisi keseimbangan internal yang ideal, di mana semua sistem tubuh bekerja dan berinteraksi dalam cara yang tepat untuk memenuhi semua kebutuhan dari tubuh.
Kelenjar <i>limfe</i>	: kelenjar/ pembuluh yang berfungsi sebagai tempat pembuatan sel sel darah putih dan menyaring kuman penyakit yg masuk ke dalam tubuh.
Kromosom	: struktur benang dalam inti sel yang bertanggung jawab dalam hal sifat keturunan.
Leukosit	: sel darah yang mengandung inti, disebut juga sel darah putih.
<i>Limfe</i>	: cairan jaringan yang masuk kedalam kelenjar <i>limfe</i> dan berfungsi sebagai pertahanan tubuh terhadap penyakit.
<i>Malignant</i>	: sifat penyakit di mana sekelompok sel tumbuh tidak terkendali, menginvasi dan merusak jaringan di sekitarnya.
<i>Metastasis</i>	: penyebaran kanker dari situs awalnya.
Mutasi	: perubahan permanen dalam DNA.
<i>Neoplasma</i>	: masa jaringan yang abnormal, tumbuh berlebihan, tidak terkordinasi dengan jaringan normal dan tumbuh terus- menerus meskipun rangsang yang menimbulkan telah hilang.

- Nekrosis* : kematian patologis satu atau lebih sel atau sebagian jaringan atau organ, yang dihasilkan dari kerusakan ireversibel.
- Poliferasi* : pertumbuhan atau perkembangbiakan pesat untuk menghasilkan jaringan baru.
- Sel : kumpulan materi paling sederhana yang dapat hidup dan merupakan unit terkecil penyusun semua makhluk hidup.
- Sel Limfosit : pusat sistem kekebalan tubuh yang diantaranya berfungsi untuk mengawasi dan menekan peningkatan kerusakan sel akibat efek samping pemberian obat kemoterapi.
- Sel Efektor-imun : bagian sistem kekebalan tubuh yang berfungsi untuk mematikan sel yang terinfeksi oleh virus, sel tumor dan jaringan transplantasi dengan menyuntikkan zat kimia ke dalam sasaran "asing".

CURRICULUM VITAE

Nama Lengkap : Latifah Pertamawati

Tempat, Tanggal Lahir : Klaten, 10 September 1992

Jenis Kelamin : Perempuan

Pendidikan Terakhir : SMA

Alamat : Krangkungan RT: 16/ RW: 06, Pandes,
Wedi, Klaten 57461

E-mail : Itipah17@gmail.com

No. HP : 085799060910

Motto Hidup : *No matter who you are, no matter what you
are, do your best wherever you are.*

Riwayat Pendidikan :

1. TK ABA Pandes, 1998.
2. SD N Karang 1 Wedi, lulus tahun 2004.
3. SMP N 2 Klaten, lulus tahun 2007.
4. SMA N 1 Klaten, lulus tahun 2009.