

OPTIMASI PENENTUAN DOSIS OBAT PADA TERAPI LEUKEMIA MYELOID KRONIK

Ibnu Hajar Salim, Subchan

*Pasca Sarjana Matematika, Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya
ibnu_salsa@yahoo.com/subchan@matematika.its.ac.id*

Abstrak

Leukemia myeloid kronik merupakan suatu penyakit, yang disebabkan sel di dalam sumsum tulang yang berubah menjadi ganas dan menghasilkan sejumlah besar granulosit yang abnormal. Sebagai salah satu penyakit yang mematikan, pemberian dosis obat pada terapi leukemia myeloid kronik perlu dioptimalkan untuk pencegahan proliferasi sel kanker yang tidak terkendali. Namun dosis obat terapi yang tidak tepat berakibat fatal pada pasien, karena efek obat tidak hanya meminimalisir sel kanker, tetapi juga mempengaruhi sel-sel yang lainnya. Sehingga pemberian dosis obat terapi yang tepat, baik tunggal maupun kombinasi, akan meminimalkan proliferasi sel kanker dan mengoptimalkan waktu perawatan serta dapat mengurangi efek merugikan pada pasien leukemia myeloid kronik. Dalam model matematika leukemia myeloid kronik ini, digunakan kombinasi terapi bertarget dengan kemoterapi sitotoksik. Permasalahan leukemia myeloid kronik dimodelkan sebagai permasalahan optimal dimana penentuan dosis obat terapi yang optimal merupakan fungsi tujuan. Permasalahan optimal selanjutnya ditransformasikan menjadi permasalahan Pemrograman Non Linear (Nonlinear Programming - NLP), yang selanjutnya diselesaikan dengan menggunakan NLP.

Kata kunci: Kendali Optimal, Pemodelan Matematika, Leukemia Myeloid Kronik.

PENDAHULUAN

Pengobatan leukemia tergantung dari berbagai macam faktor, salah satu diantaranya pengobatan leukemia berdasarkan jenis leukemianya, ada beberapa pilihan terapi untuk leukemia yaitu: kemoterapi, terapi bertarget, terapi biologi, terapi radiasi dan transplantasi sel stem. Obat-obatan yang sering digunakan dalam kemoterapi misalnya beberapa obat sitotoksik seperti sitarabin, mustine dan lain-lain. Kemoterapi bisa diberikan secara tunggal atau kombinasi, dengan harapan bahwa sel-sel yang resistensi terhadap obat tertentu juga bisa merespon obat yang lain sehingga bisa diperoleh hasil yang lebih baik. Kombinasi kemoterapi, merupakan pemberian dua atau lebih zat kemoterapi dalam terapi kanker yang menyebabkan setiap pengobatan memperkuat aksi obat lainnya (sinergis). Obat-obat kemoterapi sangat aktif dalam melawan sel yang membelah. Sel-sel normal yang pertumbuhannya cepat sangat dipengaruhi oleh agen kemoterapi (Maziun, 2010).

Pengobatan sangat penting demi kelangsungan hidup pasien, namun terapi dengan obat yang kurang dari dosis optimal mengakibatkan kurang maksimalnya fungsi obat dalam mengendalikan proliferasi sel kanker, selain itu sel kanker akan semakin kebal terhadap pemberian obat tersebut. Pada terapi dengan dosis obat yang berlebihan dapat membunuh atau merusak jaringan dan sel tubuh yang normal serta menyebabkan efek samping bagi penderita penyakit kanker seperti lemas, mual, muntah, gangguan pencernaan, rambut rontok, otak dan syaraf mati rasa, kulit kering, dan lain-lain (Lesnussa, 2010). Oleh karena itu, pemberian dosis dari pengobatan yang dilakukan harus optimal agar kerusakan jaringan sehat minimal sedangkan sel kanker yang terbunuh maksimal.

Pengetahuan yang lebih maju terhadap biologi molekular telah melahirkan kelas baru suatu agen terapi yang menargetkan langsung pada gen supresor tumor atau onkogen. Imatinib merupakan terapi bertarget molekular pertama yang mendapat persetujuan dari Food and Drug Administration (FDA) Amerika Serikat. Pada Mei 2001, imatinib mesylate (imatinib) disetujui FDA untuk terapi pasien leukemia myeloid kronik (LMK) (Biantoro, 2008). Imatinib adalah agen Bcr-

Abl Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) yang tersedia dalam sediaan oral. Obat ini menunjukkan aktifitas yang sangat signifikan pada semua fase LMK.

Beberapa studi menunjukkan bahwa kombinasi imatinib dengan terapi yang lain, memiliki potensi lebih baik daripada imatinib tunggal (Nanda dkk., 2007). Dalam penulisan ini, dibahas tentang model pengobatan kombinasi LMK yang dikembangkan oleh (Moore dan Li, 2003), didasarkan pada sistem peredaran darah, dan termasuk interaksi kekebalan tubuh dengan sel LMK. Pengobatan kombinasi LMK yang digunakan yaitu terapi bertarget (imatinib) dan kemoterapi sitotoksik (sitarabin). Permasalahannya adalah bagaimana bentuk kendali optimal pada terapi LMK dengan terapi bertarget (imatinib) dan kemoterapi sitotoksik (sitarabin), serta menentukan waktu dan biaya optimal pada terapi LMK dengan terapi bertarget (imatinib) dan kemoterapi sitotoksik (sitarabin). Sehingga dapat diketahui seberapa baik dosis optimal dari dua jenis terapi obat pada pengobatan LMK, dan diperoleh informasi tentang kemoterapi kombinasi yang efektif pada pengobatan LMK.

METODOLOGI PENELITIAN

Penyelesaian Kendali Optimal

Untuk menyelesaikan kendali optimal, dilakukan mengikuti langkah-langkah Prinsip Maksimum Pontryagin. Prosedur menyelesaikan masalah kendali optimal dengan menggunakan Prinsip Maksimum Pontryagin adalah sebagai berikut (Naidu, 2002):

Diberikan persamaan plant: $\dot{x} = f(x(t), u(t), t)$

Diberikan indeks performansi: $J = S(x(t_f), t_f) + \int_{t_0}^{t_f} V(x(t), u(t), t) dt$

Dan kondisi batas $x(t_0) = x_0$ dan $x(t_f) = x_f$ bebas.

Maka langkah-langkah penyelesaiannya adalah:

1. Bentuk fungsi Pontryagin $H(x(t), u(t), \lambda(t), t) = V(x(t), u(t), t) + \lambda(t)f(x(t), u(t), t)$
2. Minimumkan H terhadap semua vektor kendali $u(t)$:

$$\left(\frac{\partial H}{\partial u} \right)_* = 0 \text{ dan diperoleh } u^*(t) = h(x^*(t), \lambda^*(t), t)$$

3. Gunakan hasil dari langkah 2 ke dalam langkah 1 dan tentukan H^* yang optimal.

$$H^*(x^*(t), h(x^*(t), \lambda^*(t), t), \lambda^*(t), t) = H^*(x^*(t), \lambda^*(t), t)$$

4. Selesaikan sekumpulan $2n$ persamaan $\dot{x}^*(t) = \left(\frac{\partial H}{\partial \lambda} \right)_*$ dan $\dot{\lambda}^*(t) = -\left(\frac{\partial H}{\partial x} \right)_*$

Dengan kondisi awal x_0 dan kondisi akhir $\left[H^* + \frac{\partial S}{\partial t} \right]_{t_f} \delta x_f + \left[\left(\frac{\partial S}{\partial x} \right)_* - \lambda^*(t) \right]_{t_f} \delta x_f = 0$

5. Untuk memperoleh kendali optimal, substitusikan solusi $x^*(t), \lambda^*(t)$ dari langkah 4 ke dalam ekspresi kendali optimal u^* pada langkah 2.

Simulasi

Simulasi pada penelitian ini menggunakan bantuan program komputer untuk mencari kendali optimal pada model Leukemia Myeloid Kronik dengan terapi imatinib dan sitarabin.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Model Matematika Terapi Obat Leukemia Myeloid Kronik

Sistem persamaan diferensial yang diberikan di bawah ini menggambarkan interaksi antara sel T naive, sel T efektor, dan sel kanker leukemia pada pasien. Dalam model ini memperkenalkan

dua terapi obat, yaitu terapi bertarget dengan obat imatinib (u_1), dan kemoterapi sitotoksik dengan obat sitarabin (u_2),

$$\frac{dT_n}{dt} = s_n - u_2(t)d_n T_n - k_n T_n \left(\frac{C}{C+\eta} \right) \quad (1)$$

$$\frac{dT_e}{dt} = \alpha_n k_n T_n \left(\frac{C}{C+\eta} \right) + \alpha_e T_e \left(\frac{C}{C+\eta} \right) - u_2(t)d_e T_e - \gamma_e C T_e \quad (2)$$

$$\frac{dC}{dt} = (1-u_1(t))r_c C \ln \left(\frac{C_{\max}}{C} \right) - u_2(t)d_c C - \gamma_c C T_e \quad (3)$$

dengan populasi sel T naive, sel T efektor dan sel kanker pada model matematis dalam waktu t dinotasikan sebagai berikut:

$T_n(t)$: populasi sel T naive pada saat t .

$T_e(t)$: populasi sel T efektor pada saat t .

$C(t)$: populasi sel kanker pada saat t .

Setiap persamaan atau sistem dinamik di atas memiliki kondisi awal (*Initial Condition*) secara umum $T_n(0)$, $T_e(0)$, dan $C(0)$.

Dari persamaan (1)-(3), terdapat suatu fungsi tujuan (*indeks performa*) berfungsi sebagai dosis obat yang bertujuan untuk meminimalkan jumlah populasi sel kanker sehingga diperoleh dosis yang optimal, dimana fungsi tujuannya berbentuk kuadrat. Variabel kendali u_1 dan u_2 berfungsi sebagai kendali (kontrol) untuk mengurangi, menghambat dan mengendalikan populasi sel kanker sehingga didapat dosis obat optimal dengan interval waktu yang tepat dalam proses terapi leukemia myeloid kronik. Fungsi tujuan atau indeks performat yang akan diminimumkan yaitu:

$$J(u_1, u_2) = \int_0^{t_f} \left[C(t) + \frac{B_1}{2} u_1^2(t) + \frac{B_2}{2} u_2^2(t) \right] dt + B_3 C(t_f) - B_4 T_n(t_f) \quad (4)$$

Dari persamaan (1)-(3), juga akan ditunjukkan bahwa terdapat suatu kendali optimal dengan menggunakan *Pontryagins Maksimum Principle*, yang akan ditunjukkan oleh teorema berikut:
Teorema 1.(Karakteristik dari kendali optimal) (Nanda dkk., 2007)

Jika (u_1^*, u_2^*) adalah pasangan kendali optimal, dengan state T_n^* , T_e^* dan C^* maka terdapat variabel adjoin λ_1, λ_2 dan λ_3 yang memenuhi:

$$\lambda_1' = \lambda_1 \left(u_2 d_n + k_n \frac{C}{C+\eta} \right) - \lambda_2 \alpha_n k_n \frac{C}{C+\eta}$$

$$\lambda_2' = \lambda_3 \gamma_c C - \lambda_2 \left(\alpha_e \frac{C}{C+\eta} - u_2 d_e - \gamma_e C \right)$$

$$\lambda_3' = \lambda_1 k_n T_n \frac{\eta}{(C+\eta)^2} - 1 - \lambda_2 \left(\alpha_n k_n T_n \frac{\eta}{(C+\eta)^2} + \alpha_e T_e \frac{\eta}{(C+\eta)^2} - \gamma_e T_e \right) - \lambda_3 \left[(1-u_1) r_c \left(\ln \left(\frac{C_{\max}}{C} \right) - 1 \right) - u_2 d_c - \gamma_c T_e \right]$$

dengan $\lambda_1(t_f) = -B_4$, $\lambda_2(t_f) = 0$ dan $\lambda_3(t_f) = B_3$, untuk $u_1^*(t), u_2^*(t)$ dapat diwakili oleh

$$u_1^* = \frac{\lambda_3 r_c C \ln\left(\frac{C_{\max}}{C}\right)}{B_1} ; u_2^* = \frac{\lambda_1 d_n T_n + \lambda_2 d_e T_e + \lambda_3 d_c C}{B_2}$$

Dengan batas $m_1 \leq u_1 \leq M_1$ dan $m_2 \leq u_2 \leq M_2$

Bukti: Dari teorema di atas, langkah pertama yang akan dikerjakan yaitu dengan menentukan suatu bentuk *Hamiltonian* (H) yaitu

$$\begin{aligned} H = C(t) &+ \frac{B_1}{2} u_1^2(t) + \frac{B_2}{2} u_2^2(t) + \lambda_1 \left[s_n - u_2(t) d_n T_n - k_n T_n \left(\frac{C}{C+\eta} \right) \right] \\ &+ \lambda_2 \left[\alpha_n k_n T_n \left(\frac{C}{C+\eta} \right) + \alpha_e T_e \left(\frac{C}{C+\eta} \right) - u_2(t) d_e T_e - \gamma_e C T_e \right] \\ &+ \lambda_3 \left[(1-u_1(t)) r_c C \ln\left(\frac{C_{\max}}{C}\right) - u_2(t) d_c C - \gamma_c C T_e \right] \end{aligned}$$

dari bentuk *Hamiltonian* dapat ditentukan persamaan ko-keadaan (co-state) dari setiap sistem dinamik, sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \lambda_1' &= -\frac{\partial H}{\partial T_n} = \lambda_1 \left(u_2 d_n + k_n \frac{C}{C+\eta} \right) - \lambda_2 \alpha_n k_n \frac{C}{C+\eta} \\ \lambda_2' &= -\frac{\partial H}{\partial T_e} = \lambda_3 \gamma_c C - \lambda_2 \left(\alpha_e \frac{C}{C+\eta} - u_2 d_e - \gamma_e C \right) \\ \lambda_3' &= -\frac{\partial H}{\partial C} = \lambda_1 k_n T_n \frac{\eta}{(C+\eta)^2} - 1 - \lambda_2 \left(\alpha_n k_n T_n \frac{\eta}{(C+\eta)^2} + \alpha_e T_e \frac{\eta}{(C+\eta)^2} - \gamma_e T_e \right) \\ &\quad - \lambda_3 \left[(1-u_1) r_c \left(\ln\left(\frac{C_{\max}}{C}\right) - 1 \right) - u_2 d_c - \gamma_c T_e \right] \end{aligned}$$

Untuk variabel kendali yang dibatasi $m_1 \leq u_1 \leq M_1$ dan $m_2 \leq u_2 \leq M_2$, dapat ditentukan pasangan kendali optimal u_1 dan u_2 sebagai berikut:

$$\frac{\partial H}{\partial u_1} = B_1 u_1 - \lambda_3 r_c C \ln\left(\frac{C_{\max}}{C}\right) = 0 \quad ; \quad \frac{\partial H}{\partial u_2} = B_2 u_2 - \lambda_1 d_n T_n - \lambda_2 d_e T_e - \lambda_3 d_c C = 0$$

Akan diperoleh

$$u_1 = \frac{\lambda_3 r_c C \ln\left(\frac{C_{\max}}{C}\right)}{B_1} ; u_2 = \frac{\lambda_1 d_n T_n + \lambda_2 d_e T_e + \lambda_3 d_c C}{B_2}$$

Sehingga berlaku

$$u_1^* = \min \left\{ \max \left\{ m_1, \frac{\lambda_3 r_c C \ln\left(\frac{C_{\max}}{C}\right)}{B_1} \right\}, M_1 \right\}$$

$$u_2^* = \min \left\{ \max \left\{ m_2, \frac{\lambda_1 d_n T_n + \lambda_2 d_e T_e + \lambda_3 d_c C}{B_2} \right\}, M_2 \right\}$$

Pada kasus pengobatan kombinasi imatinib dan sitarabin, dengan mensubstitusi $u_1 = u_1^*$ dan $u_2 = u_2^*$ ke persamaan keadaan (state) (1)–(3), diperoleh:

$$\begin{aligned} \frac{dT_n^*}{dt} &= s_n - \left(\min \left\{ \max \left\{ m_2, \frac{\lambda_1 d_n T_n + \lambda_2 d_e T_e + \lambda_3 d_c C}{B_2} \right\}, M_2 \right\} \right) d_n T_n - k_n T_n \left(\frac{C}{C + \eta} \right) \\ \frac{dT_e^*}{dt} &= \alpha_n k_n T_n \left(\frac{C}{C + \eta} \right) + \alpha_e T_e \left(\frac{C}{C + \eta} \right) - \left(\min \left\{ \max \left\{ m_2, \frac{\lambda_1 d_n T_n + \lambda_2 d_e T_e + \lambda_3 d_c C}{B_2} \right\}, M_2 \right\} \right) d_e T_e - \gamma_e C T_e \\ \frac{dC^*}{dt} &= \left(1 - \left(\min \left\{ \max \left\{ m_1, \frac{\lambda_3 r_c C \ln \left(\frac{C_{\max}}{C} \right)}{B_1} \right\}, M_1 \right\} \right) \right) r_c C \ln \left(\frac{C_{\max}}{C} \right) \\ &\quad - \left(\min \left\{ \max \left\{ m_2, \frac{\lambda_1 d_n T_n + \lambda_2 d_e T_e + \lambda_3 d_c C}{B_2} \right\}, M_2 \right\} \right) d_e C - \gamma_c C T_e \end{aligned}$$

Penyelesaian Model Matematika Terapi Obat Leukemia Myeloid Kronik

Metode langsung didasarkan pada transformasi masalah kendali optimal ke dalam permasalahan non linear programming dengan mendiskretisasi persamaan keadaan dan kendali. Berdasarkan diskretisasi dari keadaan dan kendali, metode langsung dapat dikategorikan dalam tiga pendekatan berbeda (Subchan, 2009), yaitu:

1. Berdasarkan pada parameterisasi keadaan dan variabel kendali.
Kendali dan keadaan didiskretkan dan kemudian menghasilkan diskretisasi yang diselesaikan menggunakan suatu software NLP. Pendekatan kolokasi langsung berdasarkan pada diskretisasi keseluruhan dari keadaan dan kontrol. Sedangkan metode Pseudospectral Legendre, variabel keadaan dan variabel kendali didekati dengan menggunakan polinomial interpolasi Lagrange
2. Berdasarkan pada parameterisasi kendali.
Persamaan keadaan (state) dan fungsi tujuan dapat diselesaikan oleh integrasi numerik. Pendekatan ini dikenal sebagai parameterisasi kendali dan idenya adalah untuk mengestimasi variabel kendali dan menghitung variabel keadaan dengan mengintegrasikan persamaan keadaan.
3. Berdasarkan pada parameterisasi keadaan.
Parameterisasi persamaan keadaan dapat digunakan untuk menyelesaikan permasalahan kendali optimal non linear tanpa kendala.

Kendali optimal dengan metode langsung diselesaikan dengan menggunakan software yang dapat langsung digunakan untuk memecahkan masalah *optimal control* dengan mendefinisikan masalah optimal control pada M-File dan disesuaikan dengan parameter yang diketahui. Nilai parameter dalam permasalahan optimal control ini diberikan pada Tabel 1.

Tabel 1: Estimasi Nilai Parameter

No	Parameter	Deskripsi	Nilai Estimasi
1	s_n	Sumber populasi sel T naive	0,29
2	d_n	Angka kematian populasi sel T naive	0,35
3	d_e	Angka kematian populasi sel T efektor	0,40
4	d_c	Angka kematian populasi sel kanker	0,012
5	k_n	Diferensiasi populasi sel T naive	0,066
6	η	Michael-Menten	140
7	α_n	Proliferasi populasi sel T efektor	0,39
8	α_e	Sel T efektor yang merekrut sel imun	0,65
9	C_{\max}	Populasi maksimum sel kanker	160000
10	r_c	Proliferasi populasi sel kanker	0,011
11	γ_e	Pengurangan populasi sel T efektor karena sel kanker	0,79
12	γ_c	Pengurangan populasi sel kanker karena sel T efektor	0,058
13	B_1	Bobot efek yang merugikan dari obat imatinib	1000
14	B_2	Bobot efek yang merugikan dari obat sitarabin	500
15	B_3	Bobot penyelamatan populasi sel kanker	0,1
16	B_4	Bobot penyelamatan populasi sel T naive	100000
17	$m_1 ; m_2$	Batas bawah $u_1 ; u_2$	0 ; 1
18	$M_1 ; M_2$	Batas atas $u_1 ; u_2$	0,9; $\min\left\{\frac{1}{d_n}, \frac{1}{d_e}, \frac{1}{d_c}\right\}$

Simulasi Secara Numerik dan Analisa Hasil Simulasi

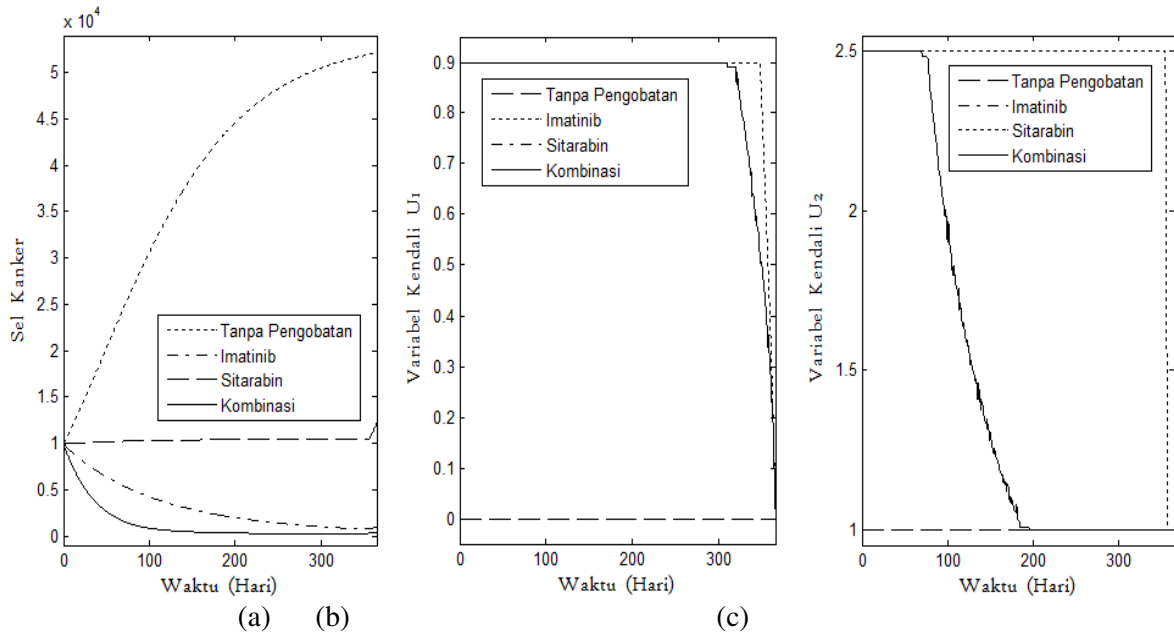
Proses simulasi populasi sel T naive, populasi sel T efektor, populasi sel kanker dan dosis obat dilakukan dengan waktu awal $t_0 = 0$, waktu akhir tetap $t_f = 365$, yang berarti bahwa simulasi untuk waktu proses terapi leukemia myeloid kronik dilakukan selama 365 hari atau satu tahun. Nilai variabel kendali untuk dosis obat imatinib (u_1) berkisar antara 0 dan 0.9 atau ($0 \leq u_1 \leq 0,9$), dan untuk nilai variabel kendali untuk dosis obat sitarabin (u_2) berkisar antara 1

dan $\min\left\{\frac{1}{d_n}, \frac{1}{d_e}, \frac{1}{d_c}\right\}$ atau $\left(1 \leq u_2 \leq \min\left\{\frac{1}{d_n}, \frac{1}{d_e}, \frac{1}{d_c}\right\}\right)$. Proses simulasi dalam penentuan

interval waktu pengobatan dan dosis optimal dibagi dalam beberapa kasus dengan populasi awal (*inisial value*) yang berbeda yang bertujuan untuk mengetahui bagaimana hubungan antara dosis obat optimal yang dihasilkan dengan populasi sel T naive, populasi sel T efektor, dan populasi sel kanker. Hal ini dapat dilihat melalui nilai dosis obat optimal hasil simulasi dan trayektori dari masing-masing komponen model, sebagai berikut:

Kasus untuk populasi sel kanker lebih besar dari populasi sel T naive ($C(0) > T_n(0)$).

Kondisi awal masing-masing populasi sel sebagai berikut: ukuran populasi sel kanker awal 10000 sel, populasi sel T naive awal 1510 sel, populasi sel T efektor awal 10 sel, dan menggunakan ekstimasi nilai parameter pada Tabel 1.



Gambar 1: Grafik Perbandingan (a) Sel Kanker (b) Variabel Kendali u_1 (c) Variabel Kendali u_2 , dengan $T_n(0) = 1510$, $T_e(0) = 10$ dan $C(0) = 10000$, untuk $C(0) > T_n(0)$.

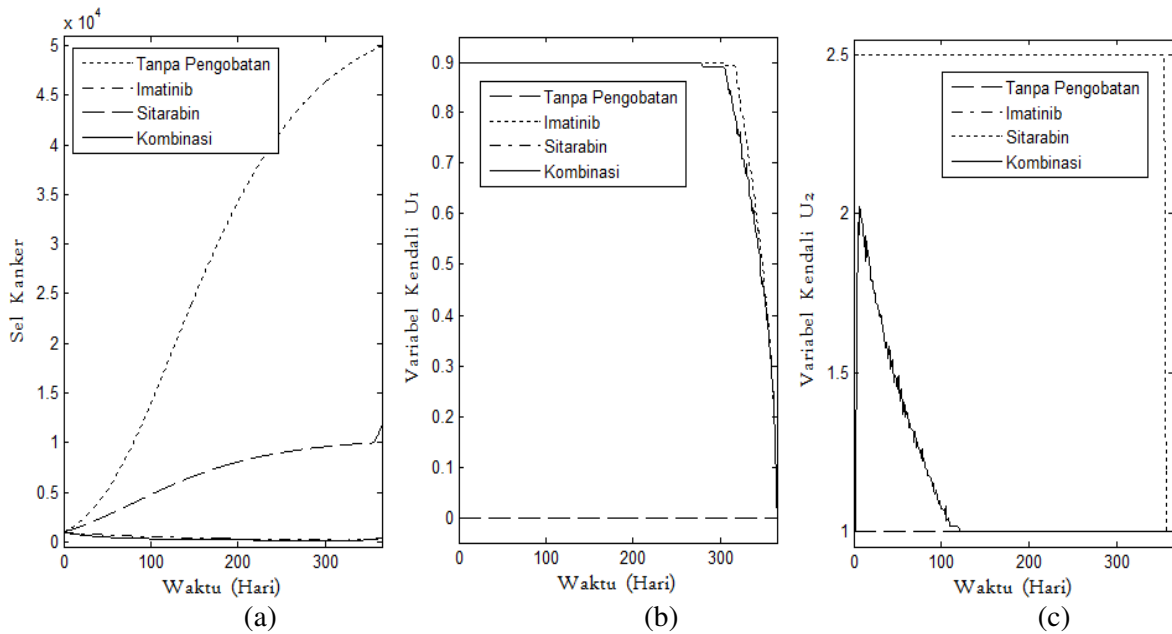
Pada Gambar 1(a) trayektori sel kanker pada terapi dengan kombinasi obat imatinib dan sitarabin menunjukkan hasil yang lebih baik dalam mengendalikan proliferasi sel kanker pada pasien LMK sampai titik minimum 179.77386. Terapi dengan obat imatinib dapat mengendalikan proliferasi sel kanker pada pasien LMK sampai titik minimum 744.47137. Terapi dengan obat sitarabin dapat mengendalikan proliferasi sel kanker pada pasien LMK sampai titik minimum 9977.66450. Sedangkan tanpa pengobatan, proliferasi sel kanker pada penderita LMK meningkat secara drastis, sehingga menyebabkan populasi sel T efektor habis (nol) pada hari ke 209, yang dapat mengakibatkan kematian karena tidak adanya sistem kekebalan tubuh pada penderita LMK.

Pada Gambar 1(b) dapat dilihat bahwa trayektori variabel kendali u_1 akan maksimum pada awal pengobatan imatinib dan kombinasi terapi. Namun kombinasi terapi lebih cepat mengalami penurunan kendali u_1 pada hari ke-309, dibandingkan terapi imatinib yang mengalami penurunan kendali u_1 pada hari ke-348. Sedangkan terapi sitarabin dan tanpa pengobatan, tidak menggunakan kendali u_1 .

Pada Gambar 1(c) dapat dilihat bahwa trayektori variabel kendali u_2 akan maksimum pada awal pengobatan sitarabin dan kombinasi terapi. Namun kombinasi terapi lebih cepat mengalami penurunan kendali u_2 hari ke-70 dan menurun sampai titik minimum satu pada hari ke-196, dibandingkan terapi sitarabin yang mengalami penurunan kendali u_2 pada hari ke-355. Sedangkan terapi imatinib dan tanpa pengobatan, tidak menggunakan kendali u_2 .

Kasus untuk populasi sel kanker lebih kecil dari populasi sel T naive ($C(0) < T_n(0)$).

Kondisi awal masing-masing populasi sel sebagai berikut: ukuran populasi sel kanker awal 1000 sel, populasi sel T naive awal 1510 sel, populasi sel T efektor awal 10 sel, dan menggunakan estimasi nilai parameter pada Table 1.



Gambar 2: Grafik Perbandingan (a) Sel Kanker (b) Variabel Kendali u_1 (c) Variabel Kendali u_2 , dengan $T_n(0) = 1510$, $T_e(0) = 10$ dan $C(0) = 1000$, untuk $C(0) < T_n(0)$.

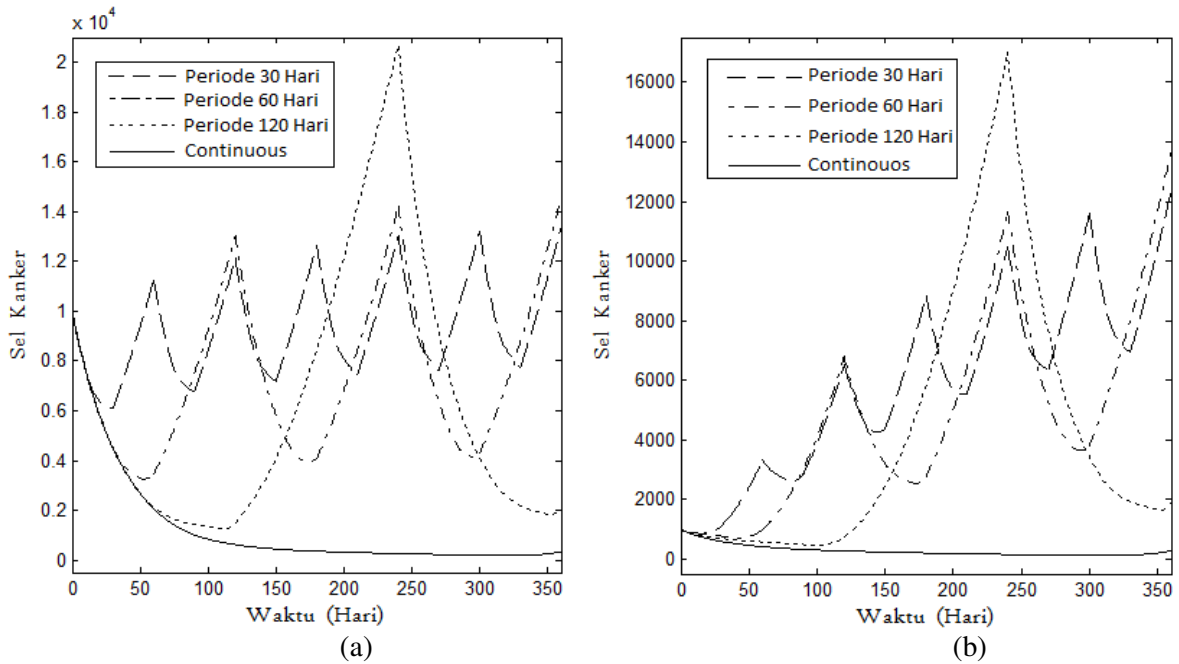
Pada Gambar 2(a) trayektori sel kanker pada terapi dengan kombinasi obat imatinib dan sitarabin menunjukkan hasil yang lebih baik dalam mengendalikan proliferasi sel kanker pada pasien LMK sampai titik minimum 118.57602. Terapi dengan obat imatinib dapat mengendalikan proliferasi sel kanker pada pasien LMK sampai titik minimum 168.91812. Terapi dengan obat sitarabin dapat mengendalikan proliferasi sel kanker pada pasien LMK, sehingga proliferasi sel kanker tidak mengalami peningkatan secara draktis seperti yang di alami penderita LMK dengan tanpa pengobatan, proliferasi sel kanker mengalami peningkatan secara draktis dari titik minimum 1000 sampai ke titik maksimum 49955.59265, sehingga menyebabkan populasi sel T efektor habis (no) pada hari ke 213 yang dapat mengakibatkan kematian karena tidak adanya sistem kekebalan tubuh pada penderita LMK.

Pada Gambar 2(b) dapat dilihat bahwa trayektori variabel kendali u_1 akan maksimum pada awal pengobatan imatinib dan kombinasi terapi. Namun kombinasi terapi lebih cepat mengalami penurunan kendali u_1 pada hari ke-280, dibandingkan terapi imatinib yang mengalami penurunan kendali u_1 pada hari ke 307. Sedangkan terapi sitarabin dan tanpa pengobatan, tidak menggunakan kendali u_1 .

Pada Gambar 2(c) dapat dilihat bahwa trayektori variabel kendali u_2 akan maksimum pada awal pengobatan sitarabin, dan mengalami penurunan dosis pada hari ke-355, sedangkan kombinasi terapi trayektori variabel kendali u_2 akan maksimum pada hari ke-4 dengan titik maksimum 2.02397 selanjutnya mengalami penurunan sampai titik minimum satu pada hari ke-121. Untuk terapi imatinib dan tanpa pengobatan, tidak menggunakan kendali u_2 .

Strategi Terapi pada Pasien LMK.

Pada periodisasi 30 hari, 60 hari, dan 120 hari dilakukan terapi dan tanpa terapi secara bergantian dengan periodisasi masing-masing waktu yang ditentukan (30 hari, 60 hari, 120 hari), untuk setiap kasus $C(0) > T_n(0)$ dan kasus $C(0) < T_n(0)$.



Gambar 3: Perbandingan strategi terapi LMK periode 30 hari, 60 hari, dan 120 hari serta continuous, untuk (a) kasus $C(0) > T_n(0)$ dan (b) kasus $C(0) < T_n(0)$.

Pada Gambar 3(a) kasus $C(0) > T_n(0)$, dengan kondisi awal masing-masing populasi sel sebagai berikut: ukuran populasi sel kanker awal 10000 sel, populasi sel T naive awal 1510 sel, populasi sel T efektor awal 10 sel, memberikan hasil:

Strategi Terapi LMK	Hasil Minimum		Hasil Maksimum	
	Populasi Sel Kanker	Hari	Populasi Sel Kanker	Hari
Periode 30 Hari	5846,53050	27	13347,00540	360
Periode 60 Hari	3195,90165	55	14560,10102	360
Periode 120 Hari	1258,80923	110	20628,24768	240
Continuous	179,77386	323	10000	0

Pada Gambar 3(b) kasus $C(0) < T_n(0)$, dengan kondisi awal masing-masing populasi sel sebagai berikut: ukuran populasi sel kanker awal 1000 sel, populasi sel T naive awal 1510 sel, populasi sel T efektor awal 10 sel, memberikan hasil:

Strategi Terapi LMK	Hasil Minimum		Hasil Maksimum	
	Populasi Sel Kanker	Hari	Populasi Sel Kanker	Hari
Periode 30 Hari	846,44681	16	12345,81645	360
Periode 60 Hari	712,71661	44	13701,72187	360
Periode 120 Hari	463,98387	98	17022,53870	240
Continuous	118,57602	310	1000	0

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

- a. Ukuran besar kecilnya populasi awal sel kanker ($C(0)$), dan populasi sel T naive ($T_n(0)$) pada kondisi awal sangat berpengaruh terhadap dosis obat optimal yang diterapkan dalam proses terapi pada pasien LMK.
- b. Terapi dengan continuous (terus menerus) lebih baik dibandingkan dengan strategi periodisasi (30 hari, 60 hari, dan 120 hari), pada terapi pasien LMK.
- c. Interval waktu yang diperlukan bagi dosis obat (kendali) untuk bereaksi dalam menghambat proliferasi sel kanker sangat dipengaruhi oleh jumlah populasi sel kanker dan jumlah populasi sel kekebalan.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang proses terapi kanker, yang mengaitkan kendala-kendala seperti jenis kelamin, usia, ketahanan tubuh, jenis kanker, dan lain-lain.

DAFTAR PUSTAKA

- Biantoro, I.K. (2008), *Targeted Therapy Chronic Myeloid Leukemia (CML)*, FK UGM, RS Dr. Sardjito, Yogyakarta.
- Lesnussa, Y.A. (2010), *Aplikasi Kendali Optimum Dalam Penentuan Interval Waktu dan Dosis Optimal Pada Kemoterapi Kanker*, Tesis Jurusan Matematika, FMIPA ITS, Surabaya.
- Maziun, N.A. (2010), *Analisis Stabilitas Lokal dan Kontrol Optimal pada Terapi Obat Dalam Pengobatan Kanker*, Tugas Akhir Jurusan Matematika, FMIPA ITS, Surabaya.
- Moore, H. dan Li, N.K. (2003), "A Mathematical Model For Chronic Myelogenous Leukemia (CML) and T Cell Interaction", *Journal of Theoretical Biology*, No.227, hal.513-523.
- Nanda, S., Moore, H. dan Lenhart, S. (2007), "Optimal Control of Treatment In a Mathematical Model of Chronic Myelogenous Leukemia", *Mathematical Biosciences*, No.210, hal.143-156.
- Naidu, D.S.(2002). *Optimal Control Systems*, CRC PRESS, NewYork.
- Subchan, S, dan Zbikowski, R, (2009), *Computational Optimal Control Tools and Practise*, John Willey and Sons, Ltd, Publication, United Kingdom.