KONTROL OPTIMUM PADA POPULASI TUMOR DAN WAKTU PENGOBATAN BERDASARKAN MODEL RADIOVIROTHERAPY

Embay Rohaeti[1] dan Susi Susanti[2]

Program Studi Matematika, Universitas Pakuan
email : embay_er@yahoo.com

Abstrak. Salah satu metode pengobatan tumor yang terus dikembangkan hingga saat ini yaitu pengobatan radiovirotherapy. Terapi radiasi ini harus dilakukan dengan hati-hati karena terapi radiasi tidak hanya membunuh sel-sel tumor, tetapi juga membunuh sebagian dari jaringan-jaringan yang normal dan dalam jangka panjang dapat mengakibatkan kerusakan yang serius pada jaringan yang normal. Oleh karena itu, pengobatan tumor dengan terapi radiovirotherapy harus dilakukan secara optimal. Fenomena tersebut dimodelkan dalam model matematika dan kemudian diselesaikan dengan kontrol optimum linear. Strategi kontrol optimum dilakukan dengan meminimumkan waktu pengobatan yang dapat membunuh sel tumor secara maksimal melalui dosis radiasi yang diberikan berdasarkan subsistem model radiovirotherapy. Penyelesaian kontrol optimum pada subsistem model radiovirotherapy dimulai dengan pendefinisian variabel state yang merupakan populasi tumor yang akan dikendalikan dan dosis radiasi sebagai variabel kontrol, membentuk fungsi tujuan, kendala dan batasan, sehingga dapat diketahui dosis radiasi yang diberikan dapat meminimumkan waktu pengobatan secara optimal.
Hasil penelitian diperoleh bahwa semakin besar kontrol radiasi yang diberikan terhadap populasi sel tumor baik yang tidak terinfeksi virus maupun yang terinfeksi virus akan cepat mengurangi jumlah populasinya sehingga akan meminimumkan pertumbuhan tumor yang juga berarti dapat mengurangi resiko kerusakan sel-sel normal tubuh karena waktu pengobatan menjadi relatif lebih singkat.

Kata kunci : *Tumor, Radiovirotherapy, Kontrol Optimum Linear.*

1. PENDAHULUAN

Salah satu metode pengobatan tumor yang terus dikembangkan hingga saat ini yaitu *radiovirotherapy*. *Radiovirotherapy* merupakan metode pengobatan tumor yang menggabungkan terapi virus dan penyinaran radiasi [3]. Virus yang digunakan merupakan virus MV (*Measles Virus*). Virus ini digunakan untuk mengendalikan dan menekan pertumbuhan tumor dan radiasi diberikan untuk mematikan dan melenyapkan sel-sel tumor dalam tubuh.Namun setiap terapi tumor termasuk *radiovirotherapy* memiliki efek samping terhadap tubuh. Terapi radiasi harusdilakukan dengan hati-hati karena radiasi tidak hanyamembunuh sel-sel tumor, tetapi juga membunuh sebagiandari jaringan-jaringan yang normal dan dalam jangka panjang dapat mengakibatkankerusakan yang serius pada jaringan yang normal. Oleh karena itu,pengobatan tumor dengan terapi ini harus dilakukan secara optimal dengan meminimumkan waktu pengobatan yang bisa membunuh sel tumor secara maksimal.Penyelesaian permasalahan kontroloptimum pada pengobatan tumor dengan *radiovirotherapy* ini diselesaikan menggunakan kontrol optimum linear. Strategi kontrol optimum dilakukan dengan meminimumkan waktu pengobatan yang dapat membunuh sel tumor semaksimal mungkin melalui dosis radiasi yang diberikan berdasarkan subsistem model *radiovirotherapy.*

2. TINJAUAN PUSTAKA

Solusi dari masalah kontrol optimum yaitu dengan memilih variabel kontrol $u(t)$ diantara semua variabel kontrol yang *admissible* yakni kontrol yang membawa sistem dari *state* awal $x(t_0)$ pada waktu t_0 kepada *state* akhir $x(T)$ pada waktu akhir T, sedemikian sehingga memberikan nilai maksimum atau nilai minimum untuk fungsional objektif. Fungsional objektif merupakan fungsi dari beberapa fungsi lainnya untuk memaksimumkan atau meminimumkan permasalahan.[4].
Fungsi hamilton dari masalah kontrol optimum linear dituliskan sebagai berikut:

$$H(x, p, u, t) = \varphi(x, p, t) + \sigma(x, p, t)u(t)$$

dengan $\sigma(x, p, t)$ ialah kelompok semua koefisien dari H yang mengandung variabel kontrol $u(t)$, sedangkan $\varphi(x, p, t)$ ialah kelompok koefisien lain dari H yang tidak mengandung $u(t)$. Secara umum tidak akan terjadi ekstremum kecuali variabel kontrol dibatasi, di mana nilai ekstremum terjadi pada batas dari daerah *admissible*. [4].

Dalam teori kontrol optimum, tujuan dari kontrol optimum yaitu untuk mendapatkan kendali pada sistem dinamik yang sesuai dengan target atau variabel *state* dan pada waktu yang sama dapat dilakukan optimasi maksimum/minimum pada fungsi tujuan. Dalam penelitian ini banyaknya populasi sel tumor merupakan variabel *state*/keadaan $x(t)$ yang dapat dikendalikan, artinya ada fungsi/variabel kontrol yaitu $u(t)$ yang mempengaruhi proses. [2]. Dalam penelitian ini dosis radiasi bertindak sebagai variabel kontrol.

3. METODOLOGI PENELITIAN

Model *radiovirotherapy* digunakan merupakan model yang disarikan dari jurnal [1], ditunjukkan pada persamaan berikut:

$$\dot{y} = ry\left[1 - \left(\frac{x+y+u}{K}\right)^{\varepsilon}\right] - kyv - \beta Dy \quad (1)$$

$$\dot{x} = kyv - \delta x - \beta Dx \quad (2)$$

$$\dot{u} = \beta D(x+y) - \gamma u^{v} \quad (3)$$

$$\dot{v} = \alpha x - \omega v \quad (4)$$

dengan $y(t)$: populasi sel tumor yang tidak terinfeksi, $x(t)$:populasi sel tumor yang terinfeksi, $u(t)$: populasi sel tumor yang rusak akibat radiasi, $v(t)$: populasi virus, r:laju konstan pertumbuhan efektif populasi tumor, K: ukuran maksimal populasi sel tumor, ε:bentuk karakteristik pertumbuhan tumor, k: laju infeksi (mm^3 per hari), δ: laju kematian efektif sel yang terinfeksi (mm^3 per hari), ω: laju virus yang mati (mm^3 per hari), α: laju produksi virus dari sel tumor yang terinfeksi (mm^3 per hari), D: dosis radiasi yang diserap oleh sel (mm^3per hari), β: tingkat kerusakan sel tumor (mm^3) dan γ: laju kematian efektif sel yang telah dirusak (mm^3 per hari).

Populasi awal untuk model *radiovirotherapy* yaitu $y(0) = y_0$, $x(0) = x_0$, $v(0) = v_0$, $u(0) = u_0$. Nilai awal yang digunakan $y(0)$=107.900, $x(0)$=0, $v(0)$=5 dan $u(0)$=0. Parameter yang digunakan r=10.206mm^3, K=1000mm^3, $\varepsilon = 1.65\ mm^3$, $k = 0.08mm^3$, $\delta = 0.703mm^3$, $\beta = 0.215mm^3$.
Model *radiovirotherapy*ini menggunakan beberapa asumsi yaitu:

a. Semua parameter yang digunakan non negatif.
b. Jumlah populasi sel tumor dan virus y, x, v, u dalam satuan mm^3 sel tumor serta semua unit waktu dinyatakan dalam hari.
c. Ukuran maksimal tumor yaitu 1000 mm^3.
d. Populasi paartikel virus dapat menginfeksi populasi sel tumor secara kontinu.
e. Keberhasilan terapi terjadi pada kondisi $y(t), x(t), v(t), u(t) \leq 1$, walaupun tidak seluruhnya mati.

4. HASIL

4.1 Subsistem model *radiotherapy*

Pengendalian pertumbuhan populasi sel tumor dengan radiasi, dilakukan pengontrolan terhadap populasi sel tumor yang tidak terinfeksi virus (y) dan populasi sel tumor yang terinfeksi (x), sebagai berikut :

$$\dot{y} = ry\left[1-\left(\frac{x+y+u}{K}\right)^{\varepsilon}\right]-kyv-\beta Dy \quad \text{dan} \quad \dot{x} = kyv-\delta x-\beta Dx$$

dari subsistem model di atas dapat ditulis sebagai berikut:

$$\begin{bmatrix}\dot{y}\\ \dot{x}\end{bmatrix} = \begin{bmatrix} r\left[1-\left(\frac{x+y+u}{K}\right)^{\varepsilon}\right]-kv & 0 \\ kv & -\delta \end{bmatrix}\begin{bmatrix} y\\ x\end{bmatrix} + \begin{bmatrix}-\beta y & 0\\ 0 & -\beta x\end{bmatrix}\begin{bmatrix}D\\ D\end{bmatrix}$$

subsistem model tersebut merupakan dua model populasi yang akan diminimalkan jumlah populasinya dengan kontrol radiasi.

4.2 Titik tetap subsistem model *radiotherapy*

Titik tetap dari subsistem model *radiotherapy* diperoleh dengan $\overset{\circ}{x}=0$ dan $\overset{\circ}{y}=0$, sehingga diperoleh titik tetap $T(0,0)$.

4.3 Analisis kestabilan titik tetap

Untuk menganalisis kestabilan subsistem model *radiotherapy* dilakukan pelinearan disekitar $T(0,0)$, dengan terlebih dahulu menentukan matrik jacobian dari subsistem model tersebut dan untuk memudahkan perhitungan maka disubstitusikan $\varepsilon = 1$, sehingga diperoleh sebagai berikut:

$$J = \begin{bmatrix} r\left(1-\frac{u}{K}\right)-kv-\beta D & 0 \\ kv & -\delta-\beta D\end{bmatrix},$$

kemudian dicari nilai eigendengan menggunakan persamaan karakteristik det $(J-\lambda I)=0$, diperoleh $\lambda_1 = -\frac{-rK+ru+kvK+\beta DK}{K}$ dan $\lambda_2 = -\delta-\beta D$, berdasarkan nilai eigen tersebut diperoleh kestabilannya simpul stabil.

4.4 Kontrol optimum subsistem model *radiovirotherapy*

Berdasarkan subsistem model *radiovirotherapy* didefinisikan vektor *state* X dan vektor kontrol U sebagai berikut:

$$X = \begin{bmatrix} y\\ x\end{bmatrix},\; U = \begin{bmatrix} D\\ D\end{bmatrix}.$$

selanjutnya berdasarkan subsistem model *radiovirotherapy* dimisalkan sebagai berikut: $A = \begin{bmatrix} r\left[1-\left(\frac{x+y+u}{K}\right)^{\varepsilon}\right]-kv & 0 \\ kv & -\delta\end{bmatrix},\; B = \begin{bmatrix}-\beta y & 0\\ 0 & -\beta x\end{bmatrix},$

maka subsistem model dapat ditulis $\dot{X} = AX + BU$.

Dosis radiasi (D) yang diberikan menjadi pengontrol pertumbuhan tumor pada populasi sel tumor yang tidak terinfeksi virus (y) dan populasi tumor yang terinfeksi (x) sehingga $[DD]^T$ akan menjadi variabel kontrol. Interval nilai dari D adalah $0 \le D \le \theta$ .Selanjutnya penyelesaian dari sistem dinamik yang telah dibentuk dengan memberikan nilai awal dan nilai akhir pada vektor *state* sebagai berikut: $X(0) = \begin{bmatrix} y(0)\\ x(0)\end{bmatrix},\; X(T) = \begin{bmatrix}0\\ 0\end{bmatrix}.$

Penentuan kontrol optimum pada populasi sel tumor yang tidak terinfeksi (y) dan populasi sel tumor yang terinfeksi (x) dengan tujuan meminimumkan waktu yaitu $\min_U J = \int_0^T 1dt$

dengan kendala $\dot{X} = AX + BU$ dan $X(0)=\begin{bmatrix} y(0) \\ x(0) \end{bmatrix}$, $X(T)=\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}$, $y(0)\geq 0, x(0)\geq 0,\ 0\leq D\leq \theta$

Langkah selanjutnya penentuan fungsi hamiltonian sebagai berikut

$$H(t,x,u,\psi)=1+\psi_1(t)\left[\left(r\left(1-\left(\frac{x(t)+y(t)+u}{K}\right)^{\varepsilon}\right)-kv\right)\cdot y(t)\right]+\psi_2(t)[kvy(t)-\delta x(t)]+$$

$$[-\beta y(t)\psi_1(t) \quad -\beta x(t)\psi_2(t)]\begin{bmatrix} D \\ D \end{bmatrix}$$

Karena H merupakan fungsi linear dari $[D \ \ D]$ dengan nilai interval kedua variabel sebesar $0\leq D\leq \theta,$ maka kontrol optimum yang diperoleh yaitu:

$$D=\begin{cases}\theta & ;-\psi_1(t)\beta y(t)<0 \\ 0 & ;-\psi_1(t)\beta y(t)>0\end{cases},\quad D=\begin{cases}\theta & ;-\psi_2(t)\beta x(t)<0 \\ 0 & ;-\psi_2(t)\beta x(t)>0\end{cases}$$

Nilai dari variabel D adalah θ dan 0 untuk semua nilai t dengan $t\in[0 \quad T]$. Dalam sistem ini kontrol optimum dari kedua variabel kontrol adalah θ. Hal ini dapat dibuktikan dengan penyelesaian berikut:

Diketahui subsistem model *radiovirotherapy* yang ditunjukkanpada persamaan berikut:

$$\begin{bmatrix} \dot{y} \\ \dot{x} \end{bmatrix}=\begin{bmatrix} r\left[1-\left(\frac{x+y+u}{K}\right)^{\varepsilon}\right]-kv & 0 \\ kv & -\delta \end{bmatrix}\begin{bmatrix} y \\ x \end{bmatrix}+\begin{bmatrix} -\beta y & 0 \\ 0 & -\beta x \end{bmatrix}\begin{bmatrix} D \\ D \end{bmatrix}$$

Selanjutnya akan dianalisis nilai eigen pada dua kondisi yang berbeda, yaitu

i. Jika D = 0 maka subsistem pada persamaan menjadi:

$$\begin{bmatrix} \dot{y} \\ \dot{x} \end{bmatrix}=\begin{bmatrix} r\left[1-\left(\frac{x+y+u}{K}\right)^{\varepsilon}\right]-kv & 0 \\ kv & -\delta \end{bmatrix}\begin{bmatrix} y \\ x \end{bmatrix},\ \text{misalkan}\ A=\begin{bmatrix} r\left(1-\frac{u}{K}\right)-kv & 0 \\ kv & -\delta \end{bmatrix}$$

yang merupakan pelinearan subsistem model *radiovirotherapy* pada saat D = 0, kemudian dicari nilai eigen dari A menggunakan persamaan karakteristik $\det(A-\lambda I)=0$, diperoleh :

$$\lambda_1=\frac{rK-ru-kvK}{K}\ \text{dan}\ \lambda_2=-\delta$$

ii. Jika $D = \theta$ maka subsistem model *radiovirotherapy* menjadi:

$$\begin{bmatrix} \dot{y} \\ \dot{x} \end{bmatrix}=\begin{bmatrix} r\left[1-\left(\frac{x+y+u}{K}\right)^{\varepsilon}\right]-kv-\beta\theta & 0 \\ kv & -\delta-\beta\theta \end{bmatrix}\begin{bmatrix} y \\ x \end{bmatrix},$$

misalkan

$$B=\begin{bmatrix} r\left(1-\frac{u}{K}\right)-kv-\beta\theta & 0 \\ kv & -\delta-\beta\theta \end{bmatrix}$$

yang merupakan pelinearan subsistem model *radiovirotherapy* saat $D = \theta$, kemudian dicari nilai eigen dari B menggunakan persamaan karakteristik $\det(B-\mu I)=0$, diperoleh :

$$\mu_1=\frac{rK-ru-kvK}{K}-\frac{\beta\theta}{K},\ \text{dan}\quad \mu_2=-\delta-\beta\theta\ .$$

Dari ke empat nilai eigen yang diperoleh pada kedua kondisi diperoleh:

$$\mu_1=\lambda_1-\frac{\beta\theta}{K}\ \text{dan}\ \mu_2=\lambda_2-\beta\theta$$

Karena nilai eigen pada kondisi kedua lebih kecil daripada kondisi pertama maka subsistem model *radiovirotherapy* lebih cepat mencapai target yang diinginkan pada saat $D = \theta$.

Jadi nilai dari $D = \theta$ dapat menyebabkanpopulasi tumor pada nilai awal $X(0)=[y(0) \quad x(0)]^0$ akan mencapai target $X(T)=[0 \quad 0]^T$ dalam waktu yang minimum.

Dikarenakan peubah kontrol D bernilai θ maka diperoleh subsistem persamaan baru yaitu :

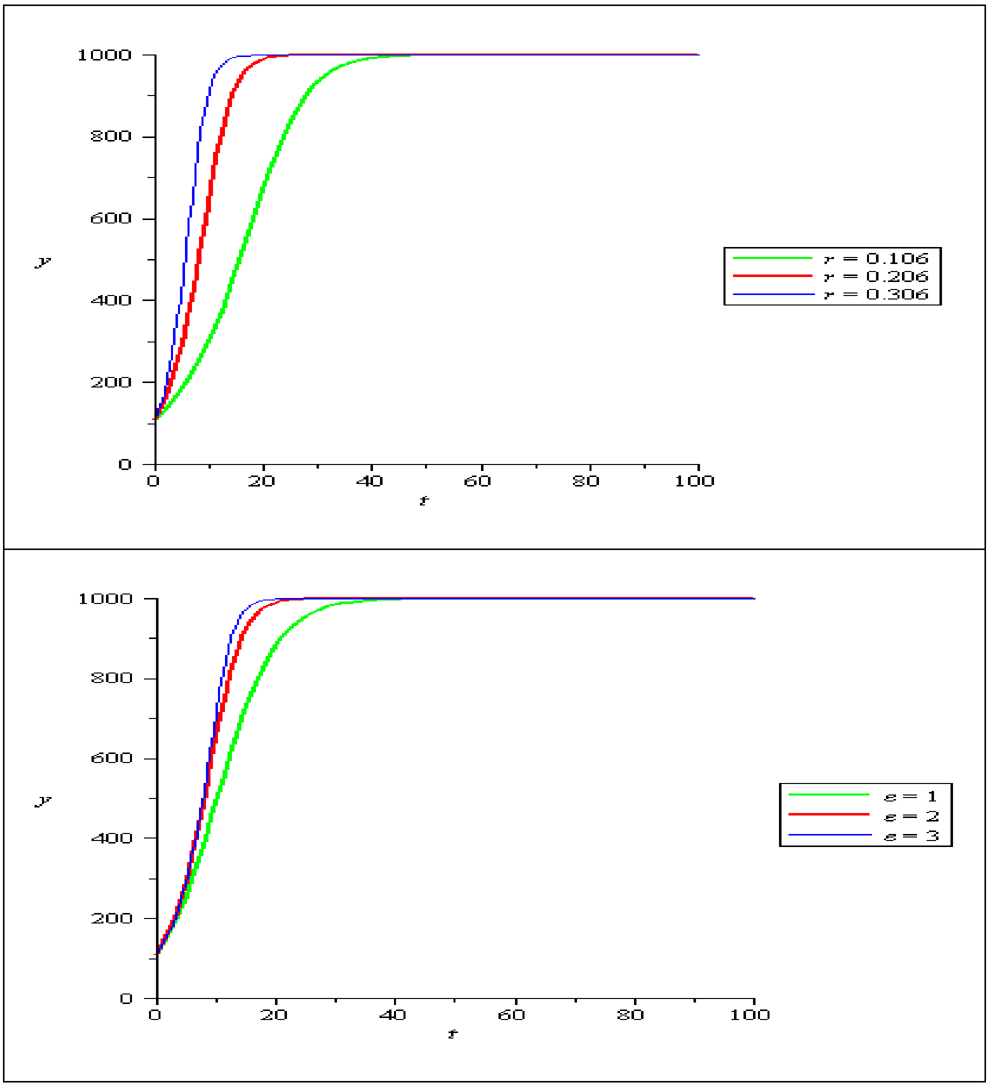
$$\begin{bmatrix} \dot{y} \\ \dot{x} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} r\left[1-\left(\dfrac{x+y+u}{K}\right)^{\varepsilon}\right]-kv & 0 \\ kv & -\delta \end{bmatrix}\begin{bmatrix} y \\ x \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} -\beta\theta & 0 \\ 0 & -\beta\theta \end{bmatrix}\begin{bmatrix} y \\ x \end{bmatrix}$$

4.5 Dinamika pertumbuhan populasi tumor

Dinamika pertumbuhan populasi tumor diperoleh dengan mencari solusi numerik dan mensubstitusikan nilai parameter K,r dan ε , pada persamaan berikut :

$$\dot{y} = ry\left[1-\left(\frac{y}{K}\right)^{\varepsilon}\right]$$

Dengan mensimulasikan nilai-nilai parameter ke persamaan di atas diperoleh hubungan antara populasi tumor y terhadap waktu t. Dalam hal ini disimulasikan dengan nilai parameter r dan ε yang berbeda-beda yaitu nilai r sebesar 0.106, 0.206, dan 0.306 dengan parameter ε = 2 dan K = 1000 serta nilai awal y(0) = 107.900 dan dengan nilai ε berturut-turut sebesar 1, 2, dan 3 dengan parameter r = 0.206 dan K = 1000 serta nilai awal y(0) = 107.900, dinamika populasi tumor ditunjukkan pada Gambar 1.



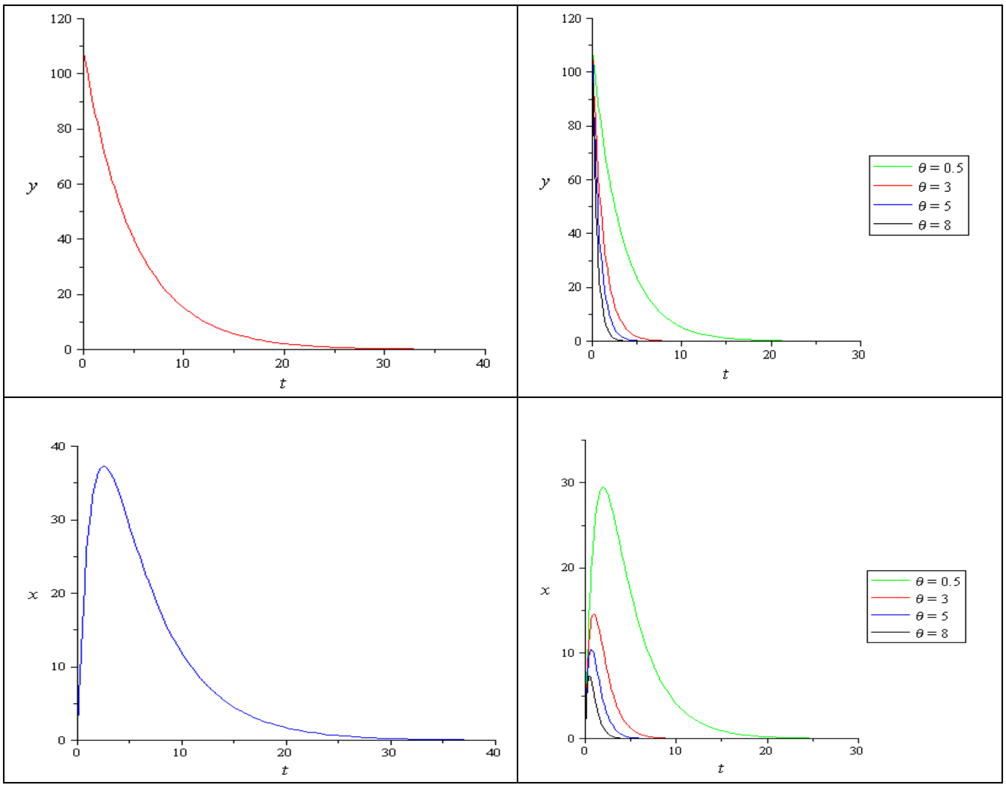
Gambar 1. Dinamika Populasi Sel Tumor

Pada Gambar 1 menunjukkan bahwa pada saat disimulasikan nilai *r* yang berbeda-beda yaitu 0.106, 0.206, 0.306 populasi*y* naik secara signifikan lebih cepat seiring semakin besar nilai *r* yang diberikan. Pada saat r = 0.106, populasi *y* akan naik secara signifikan mencapai ukuran maksimumnya yaitu 1000 mm^3 pada hari ke-45. Pada saat nilai *r* dinaikkan menjadi 0.206, populasi*y* akan naik lebih cepat secara signifikan menuju ukuran maksimum pada hari ke-25, sedangkan jika nilai *r* dinaikkan menjadi 0.306 maka populasi *y* akan naik lebih cepat secara signifikan menuju ukuran maksimum tumor pada hari ke-15.

Hal ini menunjukan bahwa semakin besar laju pertumbuhan efektif sel tumor (*r*) akan menyebabkan semakin cepat pula populasi tumor bertambah secara signifikan. Begitu pula saat disimulasikan nilai ε yang berbeda-beda yaitu 1, 2, dan 3 dapat diketahui bahwa semakin besar nilai ε yang diberikan maka akan menyebabkan semakin cepat pula populasi *y* naik secara signifikan menuju ukuran maksimum tumor. Hal ini berarti bahwa bentuk karakteristik pertumbuhan tumor yang semakin besar dapat menyebabkan populasi tumor semakin cepat bertambah secara signifikan pada beberapa waktu tertentu. Plot pada Gambar 1 dapat dijadikan sebagai tolok ukur gambaran dinamika pertumbuhan tumor pada dua model *radiovirotherapy* yaitu populasi tumor yang tidak terinfeksi virus (*y*) dan populasi tumor yang tidak terinfeksi (*x*).

4.6 Dinamika Populasi Saat θ = 0 dan θ > 0

Selanjutnya untuk melihat dinamika populasi tumor baik yang tidak terinfeksi virus (*y*) maupun yang terinfeksi virus (*x*) dapat diperoleh dengan mensimulasikan nilai-nilai parameter dari subsistem model *radiovirotherapy* beserta nilai awal ke persamaan baru yang telah diperoleh,simulasi dilakukan pada dua kondisi yaitu pada saat $\theta = 0$ dan pada saat $\theta > 0$. Pada saat $\theta = 0$ mengindikasikan bahwa tidak adanya kontrol radiasi yang diberikan pada penderita tumor sedangkan pada saat $\theta > 0$ berarti ada tindakan radiasi yang diberikan pada penderita tumor, dalam hal ini disimulasikan nilai θ yang berbeda-beda yaitu 0.5, 3, 5 dan 8. Dinamika populasi tumor *y* dan *x* pada saat $\theta = 0$ dan pada saat $\theta > 0$ ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Dinamika Populasi tumor (*y*) dan (*x*) saat $\theta = 0$ dan $\theta > 0$

Gambar 2 menunjukkan bahwa pada saat $\theta = 0$ populasi$y$ mengalami penurunan dari titik awal $y(0) = 107.900$ menuju ke titik nol dalam waktu 33 hari, namun ketika disimulasikan $\theta > 0$ populasi$y$ mengalami penurunan menuju titik nol yang signifikan lebih cepat daripada saat $\theta = 0$. Pada saat populasi x disimulasikan di $\theta = 0$ mula-mula mengalami kenaikan namun mulai stabil turun ke titik nol dalam waktu 37 hari, tetapi pada saat disimulasikan $\theta > 0$ populasi$x$ turun ke titik nol secara signifikan lebih cepat dibandingkan saat $\theta = 0$. Hal ini menunjukkan bahwa penurunan populasi y dan x pada saat tidak diberikan tindakan radiasi hanya dipengaruhi oleh adanya aktifitas virus yang menginfeksi sel tumor pada populasi y dan adanya laju kematian efektif sel tumor yang telah terinfeksi virus pada populasi x. Populasi y dan x akan mengalami penurunan yang signifikan lebih cepat saat diberikan tindakan radiasi. Hal ini berarti bahwa dengan adanya tindakan radiasi dapat mengurangi lama waktu pengobatan sekaligus meminimalkan jumlah populasi tumor yang ada.

5. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis kontrol optimum linear diperoleh nilai kontrol $D = \theta$ yang dapat menyebabkanpopulasi tumor pada nilai awal $X(0) = [y(0) \quad x(0)]^0$ dan akan mencapai target $X(T) = [0 \quad 0]^T$ dalam waktu yang minimum. Pada saat nilai $\theta > 0$ menunjukkan plot membutuhkan waktu yang relatif lebih cepat untuk mencapai nilai minimum jika dibandingkan saat tidak diberikan kontrol radiasi atau dengan kata lain saat $\theta = 0$. dapat disimpulkan bahwa semakin besar kontrol radiasi yang diberikan terhadap populasi sel tumor baik yang tidak terinfeksi virus maupun yang terinfeksi virus akan cepat mengurangi jumlah populasinya sehingga akan meminimumkan pertumbuhan tumor yang juga berarti dapat mengurangi resiko kerusakan sel-sel normal tubuh karena waktu pengobatan menjadi relatif lebih singkat.

DAFTAR PUSTAKA

[1] Dingli, D. Casino, M.D, etc. (2006). Mathematical Modelling of Cancer Radiovirotherapy. *Mathematical Biosciences;* 199(1); 55-78.

[2] Subchan, S. (2009). *Computational Optimal Control: Tools and Practice,* John Wiley & Sons Ltd, UK.

[3] Sudoyo, A.W. (2011). *Penatalaksana Terpadu pada kanker*. Medistra Hospital. Http://www.medistra.com/index.php. [12-02-2012]

[4] Tu, PNV. (1993). *Introductory Optimization Dynamics: Optimal Control with Economics management and Applications.* Second Revised and Enlarge Edition, Springer-Verlag, Berlin.