

35817/H/09



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

RSMa
515.642
Put
R-1
2009

TUGAS AKHIR - SM 1330

**KONTROL OPTIMAL PADA MODEL TUMOR
ANTI ANGIOGENESIS**

WILIS DIYAH ROSARI PUTRI
NRP. 1205 100 019

Dosen Pembimbing
Drs. Kamiran, M.Si
Dra. Mardijah, MT

nama	11-8-2009
no. induk	H 688

JURUSAN MATEMATIKA
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Institut Teknologi Sepuluh Nopember
Surabaya 2009



ITS

Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

Jember
Surabaya
Sepuluh Nopember

FINAL PROJECT - SM 1330

OPTIMAL CONTROLS FOR A MODEL OF TUMOR ANTI ANGIOGENESIS

**WILIS DIYAH ROSARI PUTRI
NRP. 1205 100 019**

Supervisors

Drs. Kamiran, M.Si

Dra. Mardijah, MT

DEPARTMENT OF MATHEMATICS

**Faculty of Mathematics and Natural Science
Sepuluh Nopember Institute of Technology
Surabaya 2009**

Grace

LEMBAR PENGESAHAN

KONTROL OPTIMAL PADA MODEL TUMOR ANTI ANGIOGENESIS

TUGAS AKHIR

Diajukan Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Sarjana Sains
pada
Bidang Studi Pemodelan dan Sistem
Program Studi S-1 Jurusan Matematika
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Institut Teknologi Sepuluh Nopember

Oleh:

WILIS DIYAH ROSARI PUTRI
NRP. 1205 100 019

Disetujui oleh Pembimbing Tugas Akhir :

1. **Drs. Kamiran, M.Si**
NIP. 131 843 899
2. **Dra. Mardijah, MT**
NIP. 131 933 301



SURABAYA, AGUSTUS 2009

KONTROL OPTIMAL PADA MODEL TUMOR ANTI ANGIOGENESIS

Nama Mahasiswa : Wilis Diyah Rosari Putri
NRP : 1205 100 019
Jurusan : Matematika ITS
Pembimbing : 1. Drs. Kamiran M. Si
2. Dra. Mardlijah MT

Abstrak :

Terapi anti angiogenesis mengusung satu konsep bahwa pertumbuhan tumor ganas atau kanker dapat dihambat dan dijinakkan ke tahap dormant melalui pemblokiran proses angiogenesisnya (proses pembentukan pembuluh darah baru). Pada tugas akhir ini dibahas masalah optimal control dari model tumor anti angiogenesis. Model tumor anti angiogenesis didasarkan pada penurunan volume tumor dengan pemberian sejumlah penghambat angiogenesis sebagai obyek dari kontrol. Tujuan dari kontrol adalah memodelkan pemberian dosis penghambat angiogenesis yang efektif sehingga terjadi penurunan volume tumor yang maksimal. Dalam penelitian ini dilakukan proses pengoptimalan dosis yang lebih mengutamakan kesetimbangan dosis penghambat angiogenesis yang diberikan dengan pengurangan volume tumor yang terjadi pada keseluruhan interval perawatan.

Proses pengoptimalan diselesaikan dengan menggunakan Pontryagin Minimum principle secara analisis. Dengan melakukan pendekatan Homotopyc (Continuation) diperoleh persamaan optimal control yang tunggal dan kontinu. Optimal control yang didapatkan dari perhitungan analisis kemudian disimulasikan untuk melihat pengaruh dari kontrol obat yang diberikan adalah maksimal. Hasil analisis menunjukkan bahwa akan tercapai kesetimbangan antara jumlah penghambat yang diberikan dengan penurunan volume tumor yang terjadi dengan pemilihan faktor bobot $k > 0$.

Kata kunci: kontrol optimal, Pontryagin Minimum principle, bang-bang control dan singular control, pendekatan Homotopy, penghambat angiogenesis.

Yuan Huiyan : 1503100019
Wu Diyan : 1503100019
Mata kuliah : Matematika II
Dik. Kimia M. Si :
Dik. Farmasi II

Abstrak :

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis optimalitas kontrol bang-bang dan kontrol singular dalam masalah kontrol optimal. Dengan menggunakan prinsip Pontryagin Minimum, diperoleh kontrol optimal bang-bang dan kontrol singular. Kemudian, pendekatan Homotopy digunakan untuk menganalisis optimalitas kontrol bang-bang dan kontrol singular. Hasilnya menunjukkan bahwa kontrol bang-bang dan kontrol singular adalah optimal dalam masalah kontrol optimal. Pendekatan Homotopy juga menunjukkan bahwa kontrol bang-bang dan kontrol singular adalah optimal dalam masalah kontrol optimal.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis optimalitas kontrol bang-bang dan kontrol singular dalam masalah kontrol optimal. Dengan menggunakan prinsip Pontryagin Minimum, diperoleh kontrol optimal bang-bang dan kontrol singular. Kemudian, pendekatan Homotopy digunakan untuk menganalisis optimalitas kontrol bang-bang dan kontrol singular. Hasilnya menunjukkan bahwa kontrol bang-bang dan kontrol singular adalah optimal dalam masalah kontrol optimal. Pendekatan Homotopy juga menunjukkan bahwa kontrol bang-bang dan kontrol singular adalah optimal dalam masalah kontrol optimal.

OPTIMAL CONTROLS FOR A MODEL OF TUMOR ANTI ANGIOGENESIS

Name : Wilis Diyah Rosari Putri
NRP : 1205 100 019
Departement : Mathematics ITS
Supervisor : 1. Drs. Kamiran M. Si
2. Dra. Mardlijah MT

Abstract :

Anti angiogenesis treatment bringing a concept that growth of malignant tumors or cancers can be minimized and halted into dormant phase by blockading angiogenesis process (The formation of new blood vessels from existing ones). In this final project, we will discuss about optimal control problem for model of tumor anti angiogenesis. Model tumor anti angiogenesis rely on reduction in tumor size by a given amount of angiogenic inhibitors as control object. The purpose from this control is make a mathematic model for effectiveness dosage administration of angiogenic inhibitors in order to achieve the maximal tumor reduction. In this research, we analyze a optimization of dosage which concern that the balance between a given amount of angiogenic inhibitors and reduction in tumor size over time.

Optimization process are computed by Pontryagin Minimum principle analitically. A continue and unique of optimal control equation will be obtained by the usage of Homotopyc (continuation) approach. Optimal controls which is required from the computation analitically then will be simulated for showing the effect of control angiogenic inhibitor administration is maximal. Analysis result show that will be approach the balancing between a given amount of angiogenic inhibitors dan reduction in tumor size by choose a positive weight k .

Keyword : *Optimal controls, Pontryagin Minimum principle, bang-bang controls, singular controls, Homotopic approach, angiogenic inhibitors.*

Wahid Daryal Rosari Putri	Name
12021001019	NPM
Matematika ITB	Departemen
Jl. Dik. Kemoran No. 52	Alamat
Jawa Barat 40132	

The angiogenesis treatment process is a complex task that requires the use of optimal control theory. In this paper, we consider the problem of determining the optimal control policy for the treatment of cancer. The model is based on the Gompertz law of cancer growth and the logistic law of cell death. We use the Pontryagin Minimum Principle to derive the optimal control policy. The results show that the optimal control policy is a bang-bang control policy. This means that the treatment should be applied in a way that is either "on" or "off" at any given time. The optimal control policy is also shown to be robust to changes in the model parameters. This suggests that the optimal control policy is a good choice for the treatment of cancer.

The optimal control policy is derived using the Pontryagin Minimum Principle. The results show that the optimal control policy is a bang-bang control policy. This means that the treatment should be applied in a way that is either "on" or "off" at any given time. The optimal control policy is also shown to be robust to changes in the model parameters. This suggests that the optimal control policy is a good choice for the treatment of cancer.

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirobbil'alamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karuniaNya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan Tugas Akhir yang berjudul "**Kontrol Optimal pada Model Tumor Anti Angiogenesis**" yang merupakan salah satu syarat kelulusan dalam menempuh program S1-jurusan Matematika FMIPA ITS Surabaya.

Penulis mengambil topik Tugas Akhir tersebut karena ingin menganalisis kontrol optimal pada model tumor anti angiogenesis sehingga diperoleh persamaan pemberian dosis penghambat angiogenesis yang efektif dan menyebabkan penurunan volume tumor yang maksimal. Dari hasil analisis diperoleh kesimpulan bahwa akan tercapai kesetimbangan antara jumlah penghambat yang diberikan dengan penurunan volume tumor yang terjadi dengan pemilihan faktor bobot $k > 0$.

Penulis menyadari bahwa Laporan Tugas Akhir ini masih jauh dari sempurna, sehingga kritik dan saran sangat dibutuhkan untuk penyempurnaan Tugas Akhir. Akhirnya, penulis berharap Tugas Akhir ini dapat memberikan manfaat bagi para pembaca dan seluruh pihak yang terkait. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmatNya sehingga kita dapat terus berkreasi dan berinovasi positif untuk kemaslahatan bersama

Surabaya, Agustus 2009

Penulis

Special Thanks to :

1. Allah SWT atas RidhoNya sehingga diberikan kelancaran dan kemudahan dalam penulisan Tugas Akhir ini
2. Bapak Drs.Kamiran, M.Si dan Dra. Mardlijah, MT selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktunya untuk memberi bimbingan dengan sabar.
3. Orang tuaku, Bapak Parnu Wardoyo dan Ibu S. Sukastini, yang selalu memberikan dukungan, semangat, bimbingan, nasehat, perhatian, kasih sayang dan dana kepada penulis.
4. Tanteuku, Dewi Sukesi dan Omku, Didik Rudiyanto atas segala doa, dukungan moral dan materi yang telah om dan tante berikan.
5. Adikku, Ongki Ariya Nugraha dan sepupuku, Farrel Muhammad, kalian adalah spirit terpendam kakak untuk menjadi lebih baik.
6. Bapak Prof. Dr. Basuki Widodo, M.Sc selaku Ketua Jurusan Matematika ITS.
7. Bpk Drs.Chairul Imron, MIKomp selaku dosen wali yang memberi semangat dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini.
8. Ibu Dra. Rinurwati, MSi selaku koordinator Tugas Akhir.
9. Bapak ibu dosen, serta staf Tata Usaha Jurusan Matematika ITS.
10. Karina, Tia, Dian dan atas persahabatan kita. Akhirnya kita bisa dapet tiket bareng masuk ke graha. Dan tak lupa Nuril.Semoga sukses. Next episode harus bisa lebih baik. Amin.
11. Platar163, para kapax'er atas semangat, doa dan dukungannya selama ini. Friends forever.
12. Mas Kodir, Gondronk (Hendra), Komting (Firman) dan mas Nur atas bantuan programnya.
13. mbak rahma, intan, yolai, binti, carex serta semua temen-temen kos Funlibin 86 lainnya atas semangat, doa, keceriaan dan bantuan yang telah kalian berikan.

14. Tim Yosakoi CLC ITS 2009 dan Temen-temen PSHT atas semangat dan dukungannya. Fight to ooh.
15. Teman-teman angkatan 2005 tercinta dan kubanggakan. Tak akan pernah terlupa setiap moment bersama kalian. I love u all ^^

DAFTAR ISI

	Halaman
JUDUL	
LEMBAR PENGESAHAN	
ABSTRAK	
KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR NOTASI.....	vi
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN.....	ix
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Permasalahan.....	2
1.3 Batasan Masalah.....	3
1.4 Tujuan.....	4
1.5 Manfaat.....	4
1.6 Sistematika Penulisan.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Terapi Anti angiogenesis.....	7
2.2 Model Tumor Anti Angiogenesis.....	8
2.3 Fungsi lambert.....	12
2.4 Sistem Kontrol Optimal.....	14
2.5 Performance Index.....	15
2.6 Pontryagin Minimum Principle dengan Kontrol Terbatas.....	18
2.7 <i>Bang-bang Control dan Singular Control</i>	21
2.8 Penyelesaian Numerik.....	22
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1 Langkah Pengerjaan.....	27

3.2 Diagram Alir Penelitian.....	29
BAB IV ANALISIS DAN PEMBAHASAN	
4.1 Penyelesaian <i>Optimal Control</i>	31
4.2 Simulasi Numerik.....	38
4.2.1 Pendekatan Homotopyc (Continuation).....	38
4.2.2 Skema Beda Hingga untuk Persamaan State dan Adjoin.....	40
4.2.4 Analisis Hasil Simulasi.....	42
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan.....	49
5.2 Saran.....	50
DAFTAR PUSTAKA.....	51
LAMPIRAN.....	53
BIODATA PENULIS.....	79

DAFTAR NOTASI

Notasi	Nama
ϵ	Elemen
\notin	Bukan elemen
δ	<i>variation</i>
\subseteq	Himpunan bagian
x^*	Solusi x yang optimal
u^*	Solusi u yang optimal
\mathfrak{R}	Himpunan bilangan real

DAFTAR GAMBAR

	Hal	
Gambar 2.1	Skema kontrol.....	15
Gambar 3.1	Diagram alir penelitian.....	29
Gambar 4.1	Kontrol u untuk $k_1 = 60$	43
Gambar 4.2	Perbandingan volume tumor dengan kontrol optimal, dosis konstan dan tanpa penghambat untuk $k_1 = 60$..	45
Gambar 4.3	Perbandingan <i>carrying capacity</i> pembuluh darah dengan kontrol optimal, dosis konstan dan tanpa penghambat untuk $k_1 = 60$	45
Gambar 4.4	Kontrol u untuk $k_2 = 80$	46
Gambar 4.5	Perbandingan volume tumor dengan kontrol dan tanpa kontrol untuk $k_2 = 80$	47
Gambar 4.6	Perbandingan <i>carrying capacity</i> pembuluh darah dengan kontrol dan tanpa kontrol untuk $k_2 = 80$	47

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1 Parameter dan Nilai.....	42
Tabel 4.2 Parameter Komputasi.....	43

DAFTAR LAMPIRAN

		Halaman
Lampiran A	Rancangan GUI untuk simulasi.....	53
Lampiran B	<i>Listing Program</i> untuk simulasi.....	55
Lampiran C	Tampilan GUI untuk penyelesaian model tumor anti <i>angiogenesis</i>	75



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

BAB I PENDAHULUAN



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker adalah salah satu penyakit penyebab kematian utama di dunia, terutama di negara berkembang. Pengobatan kanker yang ada saat ini terfokus pada pemusnahan sel kanker melalui operasi, radioterapi atau kemoterapi. Penyebab kegagalan dalam sebagian besar metode pengobatan kanker tersebut, misalnya kemoterapi adalah rendahnya efisiensi, selektifitas serta toksisitas terhadap sel-sel bukan-kanker yang tinggi. Oleh karena itu perlu dikembangkan metode terapi lain untuk meningkatkan efisiensi terapi sekaligus mengurangi toksisitas terhadap sel-sel bukan kanker.

Kanker bisa juga dikatakan sebagai penyakit genetik, sebab adanya gen yang termutasi baik turunan maupun bukan turunan. Berdasarkan hal tersebut, Terapi gen menjadi salah satu pendekatan yang rasional untuk pengobatan penyakit kanker. Terapi gen menawarkan pendekatan yang efektif, karena kemampuannya untuk mengirim berbagai gen pengontrol patofisiologi kanker. Salah satu metode pengobatan dengan terapi gen adalah dengan terapi gen anti *angiogenesis*. Pemberian penghambat *angiogenesis* selain melalui pengiriman gen anti *angiogenesis* dengan perantara *adenovirus* pada terapi gen juga dapat dilakukan dengan memberikan sejumlah penghambat *angiogenesis* dalam bentuk obat dengan dosis tertentu (Rumah kanker, 2009).

Terapi anti *angiogenesis* mengusung satu konsep bahwa pertumbuhan tumor dapat dihambat dan dijinakkan ke tahap *dormant* melalui pemblokiran proses *angiogenesis*nya yaitu proses pembentukan pembuluh darah baru. Sebuah tumor primer dengan diameter 2mm tidak dapat berkembang lebih lanjut dalam kondisi *avascular* atau tanpa ditunjang pembuluh darah. Dalam keadaan demikian, tumor hanya mengandalkan nutrisi dan oksigen dari jaringan sekitarnya sehingga tumor dalam kondisi

dormant atau tidak aktif. Perawatan anti *angiogenesis* merupakan mekanisme pemberian penghambat *angiogenesis* dari luar yang diarahkan untuk sel normal yaitu sel *endothelial*. Sehingga salah satu keuntungan dari perawatan ini adalah dapat menghindari terjadinya *acquired drug resistance*, yang merupakan suatu gejala yang sering terjadi pada sebagian besar pengobatan kanker misalnya kemoterapi. *Acquired drug resistance* merupakan kemampuan mikroorganisme untuk menahan efek obat yang mematikan sebagian besar anggota spesiesnya. Sehingga dalam keadaan ini, mikroorganisme tadi akan resistan terhadap pengobatan.

Dalam tugas akhir ini, dibahas penyelesaian pengendalian optimal yang terkait dengan permasalahan efektifitas pemberian dosis penghambat *angiogenesis* dalam penurunan volume tumor sebagai metode baru pengobatan kanker pada model matematika tumor anti *angiogenesis*.

1.2 Rumusan Masalah

Diberikan model tumor anti *angiogenesis* sebagai berikut (Hahnfeldt, 1999):

$$\left. \begin{aligned} \dot{p} &= -\xi p \ln\left(\frac{p}{q}\right) \\ \dot{q} &= bp - \left(\mu + dp^{\frac{2}{3}}\right)q - Gu \end{aligned} \right\} \dots (1.1)$$

Meminimalkan *Performance Index* (Fungsi Objektif) sebagai berikut :

$$J(u) = p(T) + k \int_0^T u(t) dt \dots (1.2)$$

Atau bisa ditulis memaksimalkan *Performance Index*:

$$J(u) = -p(T) - k \int_0^T u(t) dt \dots (1.3)$$

Dengan :

\dot{p} : tingkat perubahan volume dari sel tumor

p : variable volume tumor

\dot{q} : perubahan *carrying capacity* dari pembuluh darah

q : volume pembuluh sel *endothelial* yang diasumsikan sebagai variable *carrying capacity*

- ξ : parameter pertumbuhan tumor
 b : parameter perangsangan (*birth*) sel *endothelial*
 d : parameter penghambat (*death*) sel *endothelial*
 μ : angka kematian alami sel *endothelial* atau *carrying capacity* dari tumor
 G : konstanta yang menunjukkan parameter pembunuh dari penghambat *angiogenesis*
 u : variable kontrol sistem yang menunjukkan tingkat dosis anti *angiogenesis*
 T : waktu akhir perawatan

Dengan bentuk model pada persamaan (1.1), (1.2), dan (1.3), permasalahan dalam tugas akhir ini terbagi atas dua yaitu:

1. Bagaimana mengoptimalkan pemberian dosis penghambat *angiogenesis* untuk menurunkan volume tumor dengan menurunkan *carrying capacity* dari pembuluh darah yang menutrisi tumor sekaligus mengurangi efek samping obat yang diberikan terhadap tubuh.
2. Mensimulasikan *optimal control* yang didapatkan dengan menggunakan software Matlab.

1. 3 Batasan Masalah dan Asumsi

Terdapat beberapa permasalahan yang ditemukan dalam penelitian ini, akan tetapi agar permasalahan tidak melebar perlu adanya pembahasan yang sistematis. Batasan masalah pada penelitian ini antara lain sebagai berikut :

1. Persamaan kontrol yang dapat diterima (*admissible control*) disimbolkan dengan u dalam keadaan terbatas dan kontinu pada $0 \leq u \leq a$.
2. *State* dipengaruhi oleh waktu (t) dan dalam keadaan kontinu.
3. Sistem dalam keadaan terkontrol dan lama perawatan pada interval waktu tertentu.



4. Model tidak dipengaruhi oleh jenis tertentu dari substansi penghambat *angiogenesis* yang digunakan dan pengendalian optimal hanya berlaku pada satu jenis substansi.
- 5 Simulasi dilakukan dengan MATLAB 7.04.

1.4 Tujuan

Tugas akhir ini mempunyai tujuan diantaranya :

1. Mendapatkan persamaan *optimal control* pemberian dosis penghambat *angiogenesis* untuk menurunkan volume tumor sekaligus mengurangi efek samping obat yang diberikan terhadap tubuh.
2. Mensimulasikan *optimal control* dengan menggunakan software Matlab.

1.5 Manfaat

Manfaat setelah diselesaikannya Tugas Akhir ini adalah memberikan informasi kepada pihak atau badan yang terkait tentang metode perawatan *angiogenesis* beserta penjadwalan dalam pemberian dosis penghambat *angiogenesis* yang optimal sehingga dapat menjadi alternatif perawatan terhadap pasien penderita kanker.

1.6 Sistematika Penulisan

Sistematika dari penulisan Tugas Akhir ini adalah sebagai berikut :

BAB I PENDAHULUAN

Pada bab ini berisi tentang gambaran umum dari penulisan Tugas Akhir ini yang meliputi latar belakang masalah, perumusan masalah, batasan masalah, tujuan dan manfaat penelitian, serta sistematika penulisan.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

Pada bab ini berisi tentang materi-materi yang mendukung Tugas Akhir ini, antara lain Prinsip



Minimum Pontryagin, *Singular control*, *Bang-bang control* dan Metode Beda Hingga.

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

Pada bab ini akan dibahas tentang metode yang digunakan untuk menyelesaikan tugas akhir ini.

BAB IV PEMBAHASAN

Pada bab ini akan dibahas tentang pendiskritan model tumor anti *angiogenesis*, penerapan Prinsip Minimum Pontryagin, *bang-bang control*, dan *singular control* pada *state*, *costate*, fungsional dan persamaan Hamiltonian untuk mencari pengendalian optimal dan mengaplikasikan metode Beda Hingga untuk mencari solusi numerik dan strategi pemberian dosis penghambat berdasarkan model.

BAB V KESIMPULAN

Bab ini berisi kesimpulan yang diperoleh dari pembahasan masalah sebelumnya serta saran yang diberikan untuk pengembangan selanjutnya.



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

BAB II **TINJAUAN PUSTAKA**



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

Pada bab ini, dibahas mengenai model tumor anti *angiogenesis* yang menjadi objek penelitian dan tinjauan tentang terapi anti *angiogenesis*. Masalah efektifitas pemberian dosis penghambat *angiogenesis* yang bergantung terhadap waktu diformulasikan sebagai masalah *optimal control* beserta metode penyelesaiannya akan diangkat sebagai pembahasan utama dalam tugas akhir ini.

2.1 Terapi Anti *Angiogenesis*

Pada tahun 1970-an, Dr Judah Folkman, peneliti dari Harvard Medical School menemukan bahwa proses *angiogenesis* memiliki peranan penting pada pertumbuhan kanker (Hahnfeldt, 1999). *Angiogenesis* adalah proses pembentukan pembuluh darah. Proses ini berjalan seiring dengan proses tumbuh kembang manusia. Pada manusia dewasa, proses ini terjadi pada saat penyembuhan luka dan perbaikan jaringan tubuh yang rusak. Sebenarnya proses *angiogenesis* adalah sebuah proses yang wajar. Tetapi pada penderita kanker, proses pembentukan pembuluh darah baru ini akan membuat tumor (yang pada awalnya jinak) memiliki jaringan pembuluh darah tersendiri yang akan membuatnya tumbuh dengan cepat dan ganas. Sel yang berperan pada proses *angiogenesis* adalah sel *endothelial*, yaitu sel yang melapisi pembuluh darah dan mengalami kontak langsung dengan darah. Sel ini ada pada setiap jaringan kanker yang telah berukuran sekitar 1-2 mm.

Anti *angiogenesis* adalah terapi yang bertujuan untuk menghentikan pembentukan pembuluh darah baru. Asumsinya adalah pertumbuhan sel kanker berkaitan erat dengan pertumbuhan pembuluh darah di sekitar sel kanker ini, dimana lewat pembuluh-pembuluh darah yang baru ini sel kanker akan mendapatkan nutrisi supaya ia dapat tumbuh dan di beberapa kasus menyebar ke organ lain (*metastasis*). Sel kanker tidak akan

tumbuh lebih besar dari 2 mm^3 jika tidak ada pembuluh darah di sekitarnya. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan ekspresi protein permukaan oleh sel *endothelial* di pembuluh darah pada jaringan kanker dibandingkan dengan di pembuluh darah pada jaringan yang sehat. *Integrin*, *reseptor VEGF* (*vascular endothelial growth factor*) adalah contoh protein permukaan yang diekspresikan berlebih oleh sel *endothelial* di jaringan kanker yang akan memicu pertumbuhan pembuluh darah baru. Pertumbuhan pembuluh darah baru akan membuat sel kanker tumbuh dengan cepat. Oleh karena itu, banyak obat dikembangkan untuk mematikan pertumbuhan pembuluh darah di sekitar sel kanker dengan harapan sel kanker ini kehilangan sumber makanannya dan berhenti berkembang. Penelitian dalam bidang medis telah menemukan sekitar 300 jenis substansi yang bisa menghambat proses *angiogenesis*. Beberapa diantaranya berasal dari tubuh manusia misalnya *interferon alfa/beta/gamma*, *interleukin-12*, *retinoid*, *heparinas*, dsb. Substansi anti *angiogenesis* yang berasal dari alam misalnya teh hijau, kedelai, jamur, bawang putih, ginseng, sirip ikan, bisa ular, kulit pohon, dsb. Sebagian lagi substansi ini diperoleh dari hasil sintesis buatan manusia misalnya *bevacizumab*, *sunitinib*, *sorafenib*, dsb (Rumah kanker, 2009).

2.2 Model Tumor Anti *Angiogenesis*

Proses anti *angiogenesis* dapat dipandang sebagai suatu sistem. Sistem adalah bagian dari realita. Realita di sekitar sistem dinamakan "sekitar sistem". Interaksi antara sistem dan sekitar sistem direalisasikan lewat besaran. Umumnya merupakan fungsi dari waktu yang dinamakan masukan (*input*) dan keluaran (*output*). Sistem dipengaruhi sekitar sistem melalui masukan dan sistem mempunyai pengaruh pada sekitar sistem melalui keluaran.

Penekanan dari makna sistem yang dikaji adalah suatu perilaku dinamik dari fenomena, yaitu bagaimana karakteristik keadaan mendatang (seperti masukan dan keluaran) berubah sesuai dengan berubahnya waktu dan apa hubungannya yang juga sebagai fungsi waktu (Oldser, 1994).

Dalam berbagai bidang kajian, suatu fenomena terkadang tidak dapat dikaji secara langsung, melainkan melalui suatu model dari fenomena. Kebanyakan permodelan menggunakan matematika sebagai alatnya dan biasanya diuraikan dalam bentuk persamaan atau petidaksamaan. Berikut ini, akan dipahami formulasi yang mendasari model tumor anti *angiogenesis*.

Model berangkat dari konstruksi teoritis awal yang mempertimbangkan peranan pembuluh darah dalam mengalirkan nutrisi dan oksigen sehingga tumor yang ganas atau kanker dapat tumbuh dan berkembang. Dalam hal ini, ukuran tumor diasumsikan besar sehingga pertumbuhan pembuluh darah baru sangat mendominasi tersedianya oksigen dan nutrisi untuk tumor. Dua variable utama yang digunakan dalam model adalah variable volume tumor p , dan *carrying capacity* dari pembuluh darah q yang juga dapat diartikan sebagai volume tumor maksimum yang dapat dicapai dengan adanya jaringan pembuluh darah. Jika banyaknya *carrying capacity endothelial* dan volume tumor seimbang atau dapat juga dinyatakan dengan $p = q$ maka volume tumor akan tetap. Sedangkan volume tumor akan menyusut jika *carrying capacity* lebih kecil dari volume tumor p . Dapat dinyatakan dengan $p > q$. Sebaliknya akan bertambah jika *carrying capacity* lebih besar dari volume tumor atau $p < q$.

Pertumbuhan tumor dapat dimodelkan sebagai berikut :

$$\dot{p} = \xi p F\left(\frac{p}{q}\right) \quad \dots (2.1)$$

dengan ξ menyatakan parameter pertumbuhan tumor. F adalah fungsi yang menyatakan pertumbuhan tumor dengan variable skalar $x = \frac{p}{q}$ dan didefinisikan $F: (0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}, x \rightarrow F(x)$. Fungsi F

adalah fungsi monoton turun yang terdiferensial dan kontinu serta memenuhi $F(1) = 0$.

Pertumbuhan tumor merupakan pertumbuhan yang tidak teratur. Pada awal pertumbuhan tumor, fenomena pertumbuhan tumor dapat dimodelkan sebagai fungsi eksponensial $F(x) = e^x$ yang menyatakan pembelahan sel terjadi pada waktu yang konstan. Satu sel membelah menjadi dua, kemudian empat dan seterusnya dengan setiap pembelahan berlangsung pada waktu yang sama. Setelah tumor mencapai ukuran tertentu dan sel inang tidak lagi dapat mendukung pertumbuhan tumor, pada titik ini pertumbuhan tumor tidak lagi dapat dimodelkan secara eksponensial. Hal ini dikarenakan pertumbuhan tumor dibatasi oleh dukungan nutrisi dan oksigen dari sel inang sehingga berangsur-angsur menurun dan mencapai batas asimtotis. Pertumbuhan yang eksponensial pada waktu singkat dan menuju ke level asimtotis pada waktu yang lama disebut sebagai pertumbuhan Gompertz yang dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$F(x) = -\ln x \quad \dots (2.2)$$

Dengan substitusi persamaan (2.2) ke persamaan (2.1), diperoleh persamaan pertumbuhan volume tumor yang dapat ditulis :

$$\dot{p} = -\xi p \ln \left(\frac{p}{q} \right) \quad \dots (2.3)$$

Seperti yang dijelaskan sebelumnya, *Carrying capacity* q menunjukkan keefektifan dukungan pembuluh darah untuk menyediakan nutrisi tumor yang direpresentasikan sebagai penambahan ukuran potensial tumor. Kedinamikan *Carrying capacity* dari sel *endothelial* dipengaruhi oleh keseimbangan pengaruh *stimulator* dan penghambat yang dinyatakan sebagai berikut :

$$\dot{q} = \mu q + S(p, q) - I(p, q) - Guq \quad \dots (2.4)$$

Pada persamaan (2.4), suku pertamanya menunjukkan sel *endothelial* yang hilang karena penyebab alami. Suku kedua dan ketiga menyatakan secara berurutan kapasitas *stimulator* dan penghambat *endogenous* dari tumor. Sedangkan suku terakhir, menyatakan penurunan sel *endothelial* karena penambahan penghambat dari luar. Variable 'u' menyatakan kontrol pada

sistem yang berhubungan dengan tingkat dosis penghambat *angiogenesis*. Sedangkan G adalah konstanta yang menyatakan parameter pembunuh anti *angiogenesis*.

Dua asumsi yang mendasari hubungan antara penghambat dan *stimulator endogenous* adalah sebagai berikut :

1. Penghambat akan berpengaruh terhadap sel target *endothelial* pada tumor dengan mencapai ukuran akhir r_0^2 atau $\text{volume}^{\frac{2}{3}}$ (yang menyatakan pengaruh luasan permukaan tumor yang dilalui penghambat terhadap volume dari sel *endothelial*).
2. Model ditujukan untuk tingkat pertumbuhan penghambat $q^\alpha p^\beta$ yang lebih cepat dari pada *stimulator* dengan $\alpha + \beta \approx \frac{2}{3}$ (karena p dan q mempunyai dimensi volume).

Dari asumsi di atas, diperoleh persamaan penghambat $I(p, q)$ pada persamaan (2.4) sebagai berikut :

$$I(p, q) = dp^{\frac{2}{3}}q \quad \dots (2.5)$$

dengan d adalah parameter penghambat (*death*) sel *endothelial*.

Persamaan *stimulator* $S(p, q)$ pada persamaan (2.4)

diperoleh dari pembagian $\frac{bp^{\frac{2}{3}}q}{q^\alpha p^\beta}$ atau dapat dinyatakan dalam $p^\gamma q^\delta$ dengan $\gamma + \delta \approx 1$. Jika dipilih $\alpha = 1$ dan $\beta = -\frac{1}{3}$ diperoleh persamaan untuk *stimulator* $S(p, q)$ adalah sebagai berikut :

$$S(p, q) = bp \quad \dots (2.6)$$

Dengan persamaan (2.5) dan (2.6) dapat diperoleh persamaan perubahan *carrying capacity* dari pembuluh darah sebagai berikut:

$$\dot{q} = bp - \left(\mu + dp^{\frac{2}{3}}\right)q - Guq \quad \dots (2.7)$$

Dari persamaan (2.1) dan (2.7) dapat diperoleh model matematika dari tumor anti *angiogenesis* yang secara medis telah tervalidasi (Hahnfeldt, 1999). Selanjutnya dinyatakan dalam bentuk persamaan sebagai berikut :

$$\dot{p} = -\xi p \ln\left(\frac{p}{q}\right)$$

$$\dot{q} = bp - \left(\mu + dp^{\frac{2}{3}}\right)q - Guq$$

Dengan :

\dot{p} : tingkat perubahan volume dari sel tumor,

p : variable volume tumor,

\dot{q} : perubahan *carrying capacity* dari pembuluh darah,

q : volume pembuluh sel *endothelial* yang diasumsikan sebagai variable *carrying capacity*,

ξ : parameter pertumbuhan tumor,

b : parameter perangsangan (*birth*) sel *endothelial*,

d : parameter penghambat (*death*) sel *endothelial*,

μq : angka kematian alami sel *endothelial* atau *carrying capacity* dari tumor,

G : konstanta yang menunjukkan parameter pembunuh dari penghambat *angiogenesis*,

u : variable kontrol sistem yang menunjukkan tingkat dosis anti *angiogenesis*,

T : waktu akhir perawatan.

Dari model tersebut, dapat dilakukan suatu tindakan untuk meminimalkan volume tumor dengan pemberian sejumlah penghambat *angiogenesis*. Tindakan tersebut dinyatakan dalam bentuk kontrol pemberian dosis penghambat *angiogenesis* bergantung terhadap waktu. Kemudian dikaji keefektifan dari tingkat dosis penghambat dengan bobot, $k > 0$ terhadap penurunan volume tumor yang terjadi yaitu dengan meminimalkan *Performance Index* (Fungsi Objektif) :

$$J(u) = p(T) + k \int_0^T u(t) dt.$$

2.3 Fungsi W Lambert

Fungsi W Lambert berasal dari nama seorang matematikawan besar Johann Heinrich Lambert. Nama lain dari fungsi W Lambert adalah *fungsi omega* atau *log product*. Fungsi

ini merupakan invers dari fungsi $f(w) = we^w$. Dengan e^w adalah fungsi eksponensial alami dan w adalah bilangan kompleks. Untuk setiap bilangan kompleks z , dapat dinyatakan sebagai berikut :

$$z = W(z) \cdot e^{W(z)}$$

Nilai-nilai khusus untuk fungsi Lambert adalah sebagai berikut :

$$1. \quad W\left(-\frac{\pi}{2}\right) = \frac{\pi}{2}i$$

$$\begin{aligned} \text{Diketahui : } w = \frac{\pi}{2}i &\rightarrow z = \left(\frac{\pi}{2}i\right) e^{\left(-\frac{\pi}{2}i\right)} \\ &\rightarrow z = -\frac{\pi}{2} \end{aligned}$$

$$2. \quad W\left(-\frac{1}{e}\right) = -1$$

$$\begin{aligned} \text{Diketahui : } w = -1 &\rightarrow z = (-1)e^{(-1)} \\ &\rightarrow z = -\frac{1}{e} \end{aligned}$$

Strategi umum untuk menyelesaikan persamaan dengan menggunakan fungsi Lambert adalah dengan meletakkan persamaan yang akan dicari pada satu ruas dan menyatakan dalam bentuk sebagai berikut :

$$Y = Xe^X \Leftrightarrow X = W(Y) \quad \dots (2.8)$$

Contoh 2.3.1

$$2^t = 5t$$

$$\Leftrightarrow 1 = \frac{5t}{2^t}$$

$$\Leftrightarrow 1 = 5te^{-t \ln 2}$$

$$\Leftrightarrow \frac{1}{5} = te^{-t \ln 2}$$

$$\Leftrightarrow \frac{-\ln 2}{5} = (-t \ln 2) e^{(-t \ln 2)}$$

$$\Leftrightarrow -t \ln 2 = W\left(\frac{-\ln 2}{5}\right)$$

$$\Leftrightarrow t = \frac{-W\left(\frac{-\ln 2}{5}\right)}{\ln 2}$$

2.4 Sistem Kontrol Optimal

Sistem kontrol optimal merupakan sebuah sistem yang terdiri dari satu atau beberapa peralatan yang berfungsi untuk mengendalikan sistem lain yang berhubungan dengan sebuah proses untuk mendapatkan hasil paling baik yang dapat dicapai dengan memperhatikan kondisi dan kendala pada sistem tersebut. Dalam sistem kontrol optimal, istilah optimal seringkali merujuk pada minimal, misalnya meminimalkan energi, *input*, waktu, kesalahan dan lain sebagainya.

Supaya sistem tersebut dapat dikontrol, maka perlu dibuat model matematis yang menghubungkan antara *input*, proses, dan *output*. Pada sistem optimal kontrol, model yang banyak digunakan adalah model persamaan keadaan.

Bentuk umum persamaan keadaan adalah:

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t)$$

dengan :

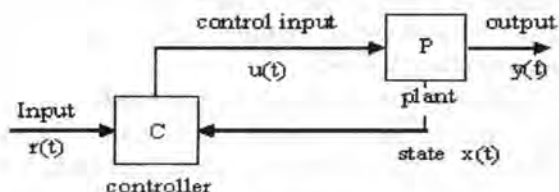
$x(t)$: variable keadaan,

$u(t)$: kontrol input,

A : matrik yang mempengaruhi harga variabel keadaan,

B : matrik yang mempengaruhi harga masukan.

Pada prinsipnya, tujuan dari kontrol optimal adalah menentukan signal yang akan diproses dalam plant dan memenuhi konstrain fisik. Kemudian, pada waktu yang sama dapat ditentukan ekstrim (maksimum/minimum) yang sesuai dengan kriteria *Performance Index*. Pada gambar (2.1) kontrol optimal adalah mendapatkan kontrol optimal (u^*), tanda * menyatakan kondisi optimal yang akan mendorong dan mengatur *plant C* dari keadaan awal sampai keadaan akhir dengan beberapa konstrain pada kontrol dengan keadaan dan waktu yang sama dapat ditentukan ekstrim berdasarkan *Performance Index* yang diberikan.



Gambar 2.1 Skema control

Secara umum, formulasi yang dapat diberikan pada permasalahan sistem kontrol optimal (Naidu, 2002) adalah sebagai berikut :

1. Mendiskripsikan secara matematik artinya diperlukan suatu bentuk model matematika dari proses terjadinya pengendalian (secara umum dalam bentuk variabel keadaan).
2. Spesifikasi dari *Performance Index*.
3. Menentukan kondisi batas dan konstrain fisik pada keadaan (*state*) dan atau kontrol.

2.5 *Performance Index*

Berdasarkan kebutuhan yang dinyatakan dalam bentuk *plant* dapat dirancang kriteria performance matematis atau *Performance Index*, selanjutnya diupayakan untuk menentukan solusi yang mengoptimalkan *Performance Index* ini. Dalam kasus tertentu, perumusan masalah dapat dengan jelas menunjukkan apa yang dipilih dalam *Performance Index*. Sementara dalam masalah lain, pemilihannya merupakan hal yang subjektif. Sebagai contoh, “transfer sistem dari keadaan x_0 ke keadaan x_1 secepat mungkin” dengan jelas menunjukkan bahwa waktu yang digunakan adalah ukuran *performance* yang akan dijadikan minimum. Pada sisi lain “menjaga keadaan x dari sistem tetap dekat dengan nol dengan sebuah pengeluaran energi kontrol yang terkecil” tidak dapat menyelesaikan secara langsung suatu

Performance Index yang unik. Dalam kasus demikian dapat dicoba beberapa ukuran sebelum dipilih salah satunya yang dapat menghasilkan *performance* optimal dari apa yang telah dipertimbangkan (Gopal, 1997).

Dalam teori kontrol modern, persoalan *optimal control* adalah untuk mendapatkan kontrol pada sistem dinamik yang sesuai dengan target atau variabel keadaan dan pada waktu yang sama dapat dilakukan optimasi maksimum/minimum pada *Performance Index*.

Beberapa bentuk *Performance Index* (Naidu, 2002) :

- a. *Performance index* untuk sistem kontrol waktu minimum
Untuk melakukan transfer sistem yang dinyatakan dari keadaan awal sebarang $x(t_0)$ ke keadaan akhir pada waktu minimum, maka *Performance Index* adalah

$$J = \int_{t_0}^{t_j} dt = t_j - t_0 = t^*$$

- b. *Performance Index* untuk sistem *optimal control* bahan bakar

Misalkan $u(t)$ adalah daya dorong dari suatu roket dan diasumsikan bahwa besarnya daya dorong roket adalah proposional dengan tingkatan konsumsi bahan bakar. *Performance Index* adalah

$$J = \int_{t_0}^{t_j} |u(t)| dt$$

untuk beberapa kontrol, dapat ditulis :

$$J = \int_{t_0}^{t_j} \sum_{i=1}^m R_i |u_i(t)| dt$$

dimana R =bobot

- c. *Performance Index* untuk sistem kontrol energi

$u_i(t)$ adalah rangkaian dalam jaringan elektrik pada loop ke-i, maka $\sum_{i=1}^m u_i^2(t)r_i$, r_i adalah resistensi dari loop ke-i yang merupakan total power atau rata-rata total dari energi pada jaringan. Untuk meminumkan total energi maka *performance index*nya adalah :

$$J = \int_{t_0}^{t_f} \sum_{i=1}^m u_i^2(t)r_i dt$$

atau secara umum dapat ditulis

$$J = \int_{t_0}^{t_f} \dot{u}(t)Ru(t)dt$$

dimana R= matriks definit positif dengan cara sama, dapat diminimalkan dari integral error kuadrat *tracking sistem* maka

$$J = \int_{t_0}^{t_f} \dot{x}(t)Qx(t)dt$$

$$x(t) = x_a(t) - x_d(t)$$

$$x_d(t) \rightarrow \text{desired value}$$

$$x_a(t) \rightarrow \text{actual value}$$

- d. Q = matriks pemberat yang berbentuk semi definit positif
Performance Index untuk sistem *optimal control* umum.
 Bentuk kuadratik linear

$$J = \dot{x}(t_f)Fx(t_f) + \int_{t_0}^{t_f} (\dot{x}(t)Qx(t) + \dot{u}(t)Ru(t))dt$$

R = Matriks definit positif

Q dan F = Matriks semi definit positif

Bentuk kuadratik taklinear :

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

2.6 Pontryagin Minimum Principle dengan Kontrol Terbatas

Prinsip minimum Pontryagin digunakan dalam teori kontrol optimal untuk menentukan kontrol terbaik pada sistem dinamik dari *state* awal hingga *state* akhir. Prinsip ini menyatakan secara informal bahwa persamaan Hamiltonian akan diminimalkan sepanjang U yang merupakan himpunan kontrol yang mungkin (Bryson dan Ho, 1975). Hasilnya dapat juga dinamakan Prinsip maksimum Pontryagin karena mempunyai pengertian yang sama antara meminimalkan *cost* dan memaksimalkan keuntungan, sehingga fungsi dapat dikalikan dengan (-1).

Berikut ini, akan dibahas contoh permasalahan yang menjadi ide dasar untuk membantu mendapatkan penyelesaian *optimal control* pada suatu model. Diberikan permasalahan dengan suatu kontrol yang terbatas sebagai berikut :

Meminimumkan :

$$J = \varphi[x(t_f), t_f] + \int_{t_0}^{t_f} g[x(t), u(t), t] dt \quad \dots (2.9)$$

Dengan persamaan kendala :

$$\left. \begin{aligned} \dot{x} &= f[x(t), u(t), t] \\ x(t_0) &= x_0 \end{aligned} \right\} \quad \dots (2.10)$$

Dan $a \leq u(t) \leq b$

$$\bar{J} = \varphi[x(t_f), t_f] + \int_{t_0}^{t_f} \left\{ g(x(t), u(t), t) + \lambda^T(t) f[x(t), u(t), t] - \lambda^T(t) \dot{x} \right\} dt \quad \dots (2.11)$$

Dengan

$$- \int_{t_0}^{t_f} \lambda^T(t) \dot{x} dt = -\lambda^T(t)x(t) \Big|_{t_0}^{t_f} + \int_{t_0}^{t_f} x \dot{\lambda}(t) dt$$

$$= -\lambda^T(t_f)x(t_f) + \lambda^T(t_0)x(t_0) + \int_{t_0}^{t_f} x\dot{\lambda}(t)dt$$

Didefinisikan persamaan Hamiltonian (H) adalah sebagai berikut:

$$H[x(t), u(t), t] = g[x(t), u(t), t] + \lambda^T f[x(t), u(t), t] \quad \dots (2.13)$$

Dengan substitusi persamaan (2.12) dan (2.13) pada persamaan (2.11) diperoleh :

$$\bar{J} = \varphi[x(t_f), t_f] - \lambda^T(t_f)x(t_f) + \lambda^T(t_0)x(t_0) + \int_{t_0}^{t_f} \{H[x(t), u(t), t] + \lambda^T(t)\dot{x}(t)\} dt \quad \dots (2.14)$$

untuk \bar{J} , x , u bernilai minimum dapat ditulis J^*, x^*, u^* . Dengan mengasumsikan $\delta J = \bar{J} - J^*, \delta x = x - x^*, \delta u = u - u^*$ sehingga dapat ditulis kembali

$$\delta \bar{J} = \left[\left(\frac{\partial \varphi}{\partial x} - \lambda^T \right) \delta x \right]_{t=t_f} + [(\lambda^T) \delta x]_{t=t_0} + \int_{t_0}^{t_f} \left[\left(\frac{\partial H}{\partial x} + \dot{\lambda}^T \right) \delta x + \frac{\partial H}{\partial u} \delta u \right] dt \quad \dots (2.15)$$

Dengan memilih $\dot{\lambda}$ yang memenuhi :

$$\dot{\lambda}^T = -\frac{\partial H}{\partial x} = -\frac{\partial g}{\partial x} - \lambda^T \frac{\partial f}{\partial x} \quad \dots (2.16)$$

dan syarat batas :

$$\lambda^T(t_f) = \frac{\partial \varphi}{\partial x(t_f)} \quad \dots (2.17)$$

Karena $x(t)$ mempunyai nilai awal $x(t_0) = x^*(t_0) = x_0$ sehingga $\delta x(t_0) = 0$, persamaan (2.15) dapat direduksi menjadi :

$$\delta \bar{J} = \int_{t_0}^{t_f} \frac{\partial H}{\partial u} \delta u dt = \int_{t_0}^{t_f} \left[\frac{\partial g}{\partial u} + \lambda^T \frac{\partial f}{\partial u} \right] \delta u dt$$

Sedemikian hingga untuk x, u, λ merupakan solusi yang optimal maka

$$\delta \bar{J} = \int_{t_0}^{t_f} \left[\frac{\partial g}{\partial u} + \lambda^T \frac{\partial f}{\partial u} \right] \delta u dt \geq 0 \quad \dots (2.18)$$

Untuk itu, dibutuhkan suatu kemungkinan untuk memodifikasi δu yang memenuhi persamaan (2.18). Jika *optimal control* adalah pada batas bawah a untuk t , maka modifikasi kontrol $a - \delta u$. Jadi dibutuhkan $\delta u \leq 0$, sehingga $a - \delta u > a$.

Dengan cara yang sama, jika *optimal control* adalah pada batas atas maka bentuk modifikasi kontrol $b - \delta u$. Jadi dibutuhkan $\delta u \geq 0$, sehingga $b - \delta u < b$. Kesimpulannya adalah sebagai berikut :

$$\begin{aligned} \delta u &\leq 0 && \text{jika } u = a \\ \delta u &\geq 0 && \text{jika } u = b \\ \delta u &= \text{tak terlarang} && \text{jika } a < u < b \end{aligned}$$

Supaya Persamaan (2.19) konsisten untuk semua δu , karena itu dipilih

$$\left. \begin{aligned} u(t) = a &\Leftrightarrow g_u + \lambda f_u \geq 0 \text{ pada } t \\ a < u(t) < b &\Leftrightarrow g_u + \lambda f_u = 0 \text{ pada } t \\ u(t) = b &\Leftrightarrow g_u + \lambda f_u \leq 0 \text{ pada } t \end{aligned} \right\} \dots (2.19)$$

atau ekuivalen dengan optimal jika memenuhi

$$\begin{aligned} \frac{\partial H}{\partial u} &< 0 && \text{jika } u = a \\ \frac{\partial H}{\partial u} &= 0 && \text{jika } a \leq u \leq b \\ \frac{\partial H}{\partial u} &> 0 && \text{jika } u = b \end{aligned} \dots (2.20)$$

Prinsip minimum Pontryagin menyatakan kurva optimal *state* x^* , optimal kontrol u^* dan vektor pengali lagrange λ^* harus meminimalkan persamaan Hamiltonian (H) sehingga :

$$H(x^*(t), u^*(t), \lambda^*(t), t) \leq H(x^*(t), u(t), \lambda^*(t))$$

Kondisi (2.16), (2.17), (2.20) dan (2.21) dinamakan kondisi perlu (*necessary condition*) untuk mencapai kondisi optimal.

2.7 Bang-bang Control dan Singular Control

Kesulitan dalam menerapkan prinsip Pontryagin dapat diatasi dengan menggunakan *singular control* dan *bang-bang control*. Hal ini muncul ketika persamaan Hamiltonian

bergantung secara linear dengan kontrol u , dapat dinyatakan dalam bentuk : $H(u) = \phi(x, \lambda, t)u + \dots$

Jika kontrol mempunyai batas atas dan batas bawah $a \leq u(t) \leq b$, maka untuk meminimalkan $H(u)$, diperlukan untuk membuat u sebesar dan sekecil mungkin, bergantung pada tanda $\phi(x, \lambda, t)$ yang didefinisikan sebagai fungsi *switching*, secara rinci dapat ditulis :

$$u(t) = \begin{cases} b, \phi(x, \lambda, t) < 0 \\ u_{sin}, \phi(x, \lambda, t) = 0 \\ a, \phi(x, \lambda, t) > 0 \end{cases}$$

Fungsi *switching* ϕ dapat bernilai positif dan negatif serta nol. Sehingga penyelesaian ini disebut dengan *bang-bang control*. Perubahan kontrol dari b ke a terjadi ketika ϕ berubah nilai dari negatif ke positif. Dalam kasus ini, ϕ bernilai nol pada interval waktu terbatas $t_1 < t < t_2$ yang disebut sebagai *singular control*. Pada interval tersebut, kontrol u dapat dicari dari hasil derivatif berulang $\frac{\partial H}{\partial u}$ yang bergantung terhadap waktu sampai kontrol u tampak secara eksplisit. Sehingga kontrol pada interval ini disebut syarat kondisi kesingularan kontinu.

Kontrol ini akan menghasilkan busur singular yang akan optimal jika memenuhi:

1. Persamaan Hamiltonian (H) $\equiv 0$
2. Kondisi Kelley yang dinyatakan oleh persamaan sebagai berikut :

$$(-1)^k \frac{\partial}{\partial u} \left[\left(\frac{d}{dt} \right)^{2k} H_u \right] \geq 0, k = 0, 1, \dots \quad \dots (2.22)$$

Kondisi ini disebut juga kondisi *Generalisasi Legendre-Clebs*. Dengan kata lain, *Generalisasi Legendre-Clebs* akan menjamin bahwa di sepanjang busur tunggal, persamaan Hamiltonian akan optimal. Dalam permasalahan kontrol singular, jika $\left(\frac{d^{2q}}{dt^{2q}} \right) [H_u(t, x, \lambda)]$ adalah *order* derivatif total terkecil pada saat u tampak secara eksplisit maka q adalah derajat dari busur singular, dengan $q \in \mathfrak{B}$.

2.8 Penyelesaian Numerik

Persamaan *state* dan *costate* pada model tumor anti *angiogenesis* tidak bisa diselesaikan secara analisis. Penyelesaian dilakukan secara numerik dengan melakukan pendiskritan, kemudian disimulasikan dengan matlab. Metode yang digunakan untuk menyelesaikan permasalahan tersebut dengan menggunakan Metode beda hingga.

Jika $u = u(x)$ maka turunan pertama dari u terhadap x didefinisikan

$$\begin{aligned} \frac{du}{dx} &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{u(x+h) - u(x)}{h} \\ &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{u(x) - u(x-h)}{h} \\ &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{u\left(x + \frac{h}{2}\right) - u\left(x - \frac{h}{2}\right)}{h} \end{aligned}$$

Kemudian $u = u(x)$ diekspansikan menurut deret Taylor :

$$u(x+h) - u(x) = \frac{h}{1!} \frac{d}{dx} u(x) + \frac{h^2}{2!} \frac{d^2}{dx^2} u(x) + \dots \quad \dots (2.23)$$

$$u(x+h) - u(x) = h \left(\frac{d}{dx} u(x) + \frac{h}{2} \frac{d^2}{dx^2} u(x) \right) + \dots$$

$$u(x+h) - u(x) = h \left(\frac{d}{dx} u(x) + o(h) \right)$$

$$\frac{u(x+h) - u(x)}{h} \approx \frac{du}{dx} \quad \dots (2.24)$$

Persamaan (2.24) disebut **persamaan beda hingga maju**

$$u(x-h) = u(x) - \frac{h}{1!} \frac{d}{dx} u(x) + \frac{h^2}{2!} \frac{d^2}{dx^2} u(x) - \dots \quad \dots (2.25)$$

$$u(x) - u(x-h) = \frac{h}{1!} \frac{d}{dx} u(x) - \frac{h^2}{2!} \frac{d^2}{dx^2} u(x) + \dots$$

$$u(x) - u(x-h) = h \left(\frac{d}{dx} u(x) - \frac{h}{2} \frac{d^2}{dx^2} u(x) \right) + \dots$$

$$u(x) - u(x-h) = h \left(\frac{d}{dx} u(x) - o(h) \right)$$

$$\frac{u(x) - u(x-h)}{h} \approx \frac{du}{dx} \quad \dots (2.26)$$

Persamaan (2.26) disebut persamaan beda hingga mundur.

1. Jika persamaan (2.23) dikurangi dengan persamaan (2.25), maka:

$$u(x+h) - u(x-h) = 2h \frac{du}{dx} + \dots$$

$$u(x+h) - u(x-h) = 2h \frac{du}{dx} + o(h^2)$$

$$\frac{u(x+h) - u(x-h)}{2h} \approx \frac{du}{dx} \quad \dots (2.27)$$

Persamaan (2.27) disebut persamaan beda hingga tengah atau sentral.

2. Dan jika persamaan (2.23) ditambahkan dengan persamaan (2.25), maka

$$u(x+h) + u(x-h) = 2u(x) + h^2 \frac{d^2 u}{dx^2} + \dots$$

$$u(x+h) - 2u(x) + u(x-h) = h^2 \frac{d^2 u}{dx^2} + o(h^2)$$

$$\frac{u(x+h) - 2u(x) + u(x-h)}{h^2} \approx \frac{d^2u}{dx^2} \quad \dots (2.28)$$

Persamaan (2.28) disebut persamaan beda hingga tengah untuk turunan kedua dari u.

Jika persamaan kontrol terletak pada interval $a \leq u \leq b$, beda hingga memiliki tiga tipe syarat batas:

1. Syarat batas *Dirichlet*, adalah syarat batas pada kondisi awal dan kondisi akhir.

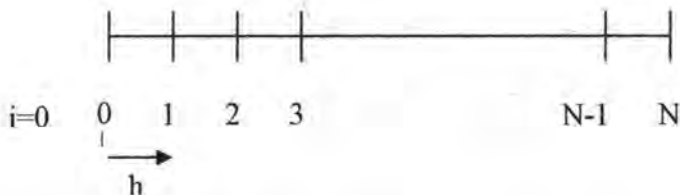
Contoh : $u(a) = A, u(b) = B$

2. Syarat batas *Neumann*, adalah syarat batas untuk kondisi awal atau kondisi akhir dari turunan pertamanya. Contoh :

$$\frac{du}{dx}(a) = C \text{ atau } \frac{du}{dx}(b) = D$$

3. Syarat batas *Robbins*, adalah syarat batas untuk kondisi awal atau kondisi akhir dan pada turunan pertamanya . Contoh :

$$u(a) + \frac{du}{dx}(a) = E$$



$$u(x) = u(x = ih) = u_i$$

$$\frac{du}{dx} = \frac{u_{i+1} - u_i}{h} \text{ adalah beda hingga maju}$$

$$\frac{du}{dx} = \frac{u_i - u_{i-1}}{h} \text{ adalah beda hingga mundur}$$

$\frac{du}{dx} = \frac{u_{i+1} - u_{i-1}}{2h}$ adalah beda hingga tengah

$$\frac{d^2u}{dx^2} = \frac{u_{i+1} - 2u_i + u_{i-1}}{h^2}$$

Berikut ini dibahas contoh untuk metode beda hingga

Diketahui $-\frac{d^2u}{dx^2} = x$ pada interval $(0,1)$ dengan syarat batas

Dirichlet $u(0) = 0$ dan $u(1) = 0$.

Penyelesaian :

$$-\frac{u_{i+1} - 2u_i + u_{i-1}}{h^2} = f_i$$

$$-u_{i+1} + 2u_i - u_{i-1} = f_i h^2$$

Jika interval $(0, 1)$ dibagi N , maka nilai $h = \frac{1-0}{N} = \frac{1}{N}$.

Berdasarkan syarat *Dirichlet* didapatkan :

$$u_0 = 0$$

$$u_N = 0, \text{ untuk } i=1, 2, 3, \dots, N-1$$

untuk $i = 1$, dengan $u_0 = 0$ didapatkan persamaan :

$$2u_1 - u_2 = h^2 f_1$$

untuk $i = 2$ didapatkan persamaan :

$$-u_1 + 2u_2 - u_3 = h^2 f_2$$

untuk $i = 3$ didapatkan persamaan :

$$-u_2 + 2u_3 - u_4 = h^2 f_3$$

⋮

untuk $i = N-1$, dengan $u_N = 0$ didapatkan persamaan :

$$-u_{N-2} + 2u_{N-1} - u_N = h^2 f_{N-1}$$

kemudian dari persamaan-persamaan tersebut dapat dibentuk matrik sebagai berikut :

$$A\bar{u} = \bar{f}$$

$$\begin{pmatrix} 2 & -1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ -1 & 2 & -1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & -1 & 2 & -1 & \cdots & 0 \\ \vdots & & & & & \\ 0 & 0 & 0 & 0 & & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \\ u_3 \\ \vdots \\ \vdots \\ u_{N-1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} h^2 f_1 \\ h^2 f_2 \\ h^3 f_3 \\ \vdots \\ \vdots \\ h^2 f_{N-1} \end{pmatrix}$$

BAB III

METODE PENELITIAN

BAB III METODE PENELITIAN

Pada bab ini dijelaskan bagaimana langkah-langkah yang digunakan untuk melakukan kontrol optimum pada model Tumor anti *angiogenesis*.

3.1 Langkah Pengerjaan

Langkah-langkah pengerjaan Tugas Akhir ini adalah sebagai berikut:

1. Studi Pendahuluan

Studi pendahuluan mengenai model tumor anti *angiogenesis* untuk dilakukan analisis dan simulasi terhadap *optimal control* yang akan menjadi objek penelitian. Pada tahapan ini dilakukan identifikasi model dan permasalahan *optimal control*. Mempelajari hal-hal yang berkaitan dengan *optimal control*, studi tentang metode *Pontryagin Minimum Principle*, *singular control*, *bang-bang control* dan metode numerik beda hingga. Selain itu, dilakukan juga pembelajaran dalam menguasai perangkat lunak yang akan digunakan dalam simulasi penyelesaian numerik dari bentuk *optimal control*. Pembelajaran ini didapat baik dari buku-buku literatur, paper, jurnal, maupun beberapa artikel di internet.

2. Penyelesaian *Optimal Control*

Optimal control diselesaikan menggunakan *Pontryagin Minimum Principle* yang disintesis dengan *singular control* dan *bang-bang control* dengan kontrol terbatas. Langkah-langkah penyelesaian *optimal control* dapat diuraikan sebagai berikut :

- a. Membentuk persamaan Hamiltonian.

- a. Menentukan persamaan *costate* dengan menggunakan kondisi perlu *Pontryagin Minimum Principle*.
- b. Menentukan bentuk *optimal kontrol* u^* berdasarkan keadaan stasioner (prinsip optimal).

1. Simulasi Numerik

Optimal control diselesaikan dengan menggunakan metode beda hingga. Langkah-langkahnya adalah menyelesaikan model sistem dengan menggunakan metode beda hingga maju, dan fungsi adjoin yang diperoleh diselesaikan dengan menggunakan metode beda hingga mundur karena adanya kondisi transversal. Sebelum digunakan metode beda hingga akan digunakan pendekatan *Homotopy (Continuation)* untuk memperoleh penyelesaian yang tunggal dan kontinu.

2. Analisis Hasil Simulasi

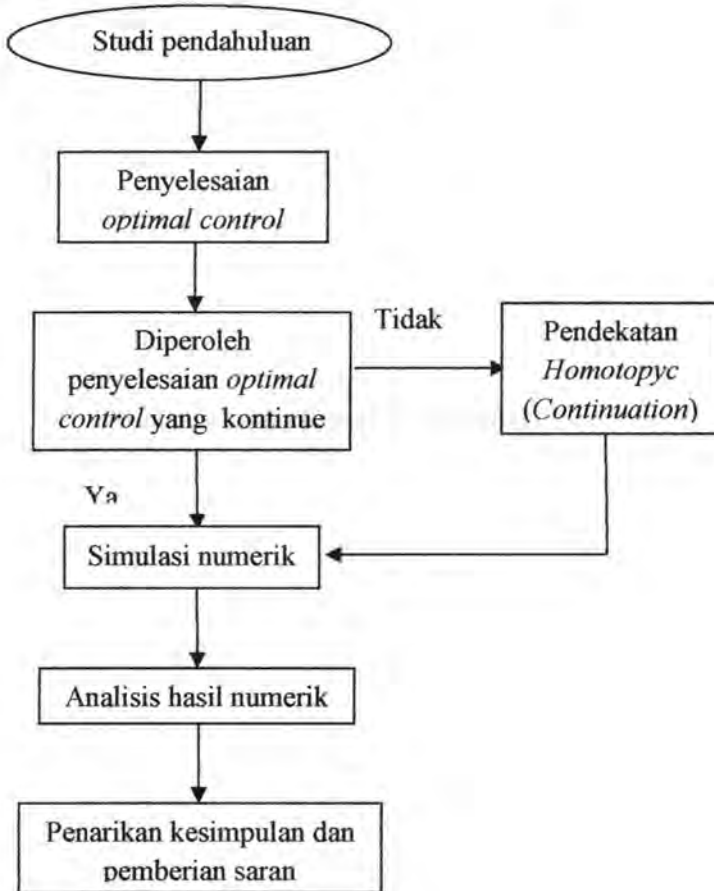
Pada tahap ini, penulis melakukan analisis terhadap hasil yang telah diperoleh dari simulasi dengan memberikan variasi nilai parameter $k > 0$ dalam pemberian penghambat serta pengaruhnya terhadap penurunan volume tumor. Selain itu akan ditunjukkan bahwa persamaan optimal kontrol yang diperoleh secara analisis adalah penyelesaian yang optimal dibandingkan dengan kontrol yang lain.

3. Penarikan Kesimpulan dan Pemberian Saran

Pada tahap ini, dilakukan penarikan kesimpulan mengenai pengendalian optimal efektifitas pemberian dosis penghambat pada penanganan kanker dengan metode perawatan anti *angiogenesis*. Disamping itu juga diberikan saran yang dapat menjadi referensi untuk penelitian selanjutnya.

1. 2 Diagram Alir Penelitian

Alur penelitian yang dilakukan dalam Tugas Akhir ini diperlihatkan pada Gambar 3.1 berikut :



Gambar 3.1 Diagram alir penelitian

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

BAB IV

ANALISIS DAN PEMBAHASAN

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

BAB IV ANALISIS DAN PEMBAHASAN

Pada bab ini, dibahas tentang penyelesaian dari permasalahan pada bab sebelumnya, yaitu untuk mendapatkan *optimal control* dari model tumor anti *angiogenesis*. Kemudian persamaan *optimal control* yang diperoleh akan dibandingkan satu dengan yang lain pada beberapa kondisi dengan memberikan nilai bobot k yang berbeda. Dimana hal tersebut akan sangat berpengaruh terhadap penurunan volume tumor dan *carrying capacity* dari pembuluh darah tumor.

4.1 Penyelesaian kontrol optimal

Untuk mendapatkan penyelesaian *optimal control* dari persamaan (1.1) dan (1.2) digunakan kondisi perlu *order* pertama untuk optimasi dari control u mengikuti *Pontryagin Minimum Principle*. Metode ini merupakan pengembangan dari masalah kalkulus variasi.

Dari persamaan (2.13) dapat dibentuk persamaan Hamiltonian sebagai berikut :

$$H = ku - \lambda_1 \xi p \ln\left(\frac{p}{q}\right) + \lambda_2 \left[bp - \left(\mu + dp^{\frac{2}{3}} \right) q - Guq \right] \quad \dots (4.1)$$

Persamaan *costate* dapat diperoleh dengan menggunakan persamaan (2.16) :

$$\begin{aligned} \dot{\lambda}_1 &= - \frac{\partial H}{\partial p} \\ &= \frac{\partial \left[ku - \lambda_1 \xi p \ln\left(\frac{p}{q}\right) + \lambda_2 \left[bp - \left(\mu + dp^{\frac{2}{3}} \right) q - Guq \right] \right]}{\partial p} \\ &= \xi \lambda_1 \left(\ln\left(\frac{p_*(t)}{q_*(t)}\right) + 1 \right) + \lambda_2 \left(\frac{2}{3} \frac{dq_*(t)}{p_*^{\frac{1}{3}}(t)} - b \right) \quad \dots (4.2) \end{aligned}$$



$$\begin{aligned} \lambda_2 &= -\frac{\partial H}{\partial q} \\ &= \frac{\partial \left[ku - \lambda_1 \xi p \ln \left(\frac{p}{q} \right) + \lambda_2 \left[bp - \left(\mu + dp^{\frac{2}{3}} \right) q - Guq \right] \right]}{\partial q} \\ &= -\xi \lambda_1 \frac{p_*(t)}{q_*(t)} + \lambda_2 \left(\mu + dp_*^{\frac{2}{3}}(t) + Gu \right); \quad \dots (4.3) \end{aligned}$$

Dari persamaan (2.17) diperoleh persamaan adjoint pada kondisi akhir (t_f) sebagai berikut :

$$\lambda_1(t_f) = 1 \text{ dan } \lambda_2(t_f) = 0 \quad \dots (4.4)$$

Ekstremal $((p, q), u)$ meliputi persamaan kontrol u dengan trayektory (p, q) . Kondisi optimal didapatkan dengan menggunakan *Pontryagin minimum principle* pada persamaan Hamiltonian yang sesuai dengan persamaan (2.21) sebagai berikut:

$$\begin{aligned} H(p_*(t), q_*(t), \lambda_*(t), u_*(t)) &\leq H(p_*(t), q_*(t), \lambda_*(t), u(t)) \\ ku_*(t) - \lambda_{1*}(t) \xi p_*(t) \ln \left(\frac{p_*(t)}{q_*(t)} \right) + \lambda_{1*}(t) &\left[bp_*(t) - \left(\mu + \right. \right. \\ dp_*^{\frac{2}{3}}(t) \left. \left. \right) q_*(t) - Gu_*(t) q_*(t) \right] &\leq \\ ku(t) - \lambda_{1*}(t) \xi p_*(t) \ln \left(\frac{p_*(t)}{q_*(t)} \right) + \lambda_{1*}(t) &\left[bp_*(t) - \left(\mu + \right. \right. \\ dp_*^{\frac{2}{3}}(t) \left. \left. \right) q_*(t) - Gu(t) q_*(t) \right] &\quad \dots (4.5) \end{aligned}$$

Dengan $\Phi(t) = k - \lambda_2 G q_*(t)$, maka Persamaan (4.5) dapat disederhanakan menjadi:

$$\begin{aligned} (k - \lambda_2 G q_*(t)) u_*(t) &\leq (k - \lambda_2 G q_*(t)) u(t) \\ &= \min_{0 \leq u \leq a} \{ (k - \lambda_2 G q_*(t)) u(t) \} \\ &= \min_{0 \leq u \leq a} \{ \Phi(t) u(t) \} \quad \dots (4.6) \end{aligned}$$



Berdasarkan kondisi optimal pada persamaan (4.6) didapatkan bentuk *optimal control* u^* :

1. Jika $\Phi(t)$ adalah positif, maka bentuk *optimal control* $u^*(t)$ terkecil yang dapat diterima bernilai 0

bukti :

ambil $\Phi(t) > 0$

$$\begin{aligned} \text{maka } \min_{0 \leq u \leq a} \{\Phi(t)u(t)\} &= \min\{(\Phi(t) \times 0), \dots, (\Phi(t) \times a)\} \\ &= \min\{0, \dots, \Phi(t) \times a\} \\ &= 0 \end{aligned} \quad \dots (4.7)$$

2. Jika $\Phi(t)$ adalah negatif, maka bentuk *optimal control* $u^*(t)$ terbesar yang dapat diterima bernilai a (batas atas kontrol).

bukti :

ambil $\Phi(t) < 0$, maka:

$$\begin{aligned} \min_{0 \leq u \leq a} \{\Phi(t)u(t)\} &= \min\{(-\Phi(t) \times 0), \dots, (-\Phi(t) \times a)\} \\ &= \min\{(-\Phi(t) \times 0), \dots, (-\Phi(t) \times a)\} \\ &= \min\{0, \dots, -a \cdot \Phi(t)\} \\ &= -a \cdot \Phi(t) \end{aligned} \quad \dots (4.8)$$

3. Jika $\Phi(t)$ adalah sama dengan nol, maka nilai dari bentuk *optimal control* $u^*(t)$ tidak bisa ditentukan. Akan tetapi jika $\Phi(t) \equiv 0$ terletak pada interval terbuka dari persamaan *optimal control* $u^*(t)$, maka semua derivatif dari $\Phi(t)$ harus sama dengan nol. Sehingga dapat menentukan *optimal control* $u^*(t)$. Persamaan kontrol yang diperoleh disebut sebagai *singular control* atau u_{sin} yang terletak pada interval $0 < u_{sin} < a$.

Persamaan kontrol singular dapat diperoleh dengan membuat nol hasil derivatif berulang $\frac{\partial H}{\partial u}$ sedemikian hingga persamaan kontrol singular tampak secara eksplisit.

$$\begin{aligned} \frac{\partial H}{\partial u} = 0 &\Leftrightarrow \Phi(t) = 0 \\ &\Leftrightarrow k - \lambda_2 G q_*(t) = 0 \\ &\Leftrightarrow k = \lambda_2 G q_*(t) \end{aligned} \quad \dots (4.9)$$

$$\begin{aligned} \dot{\Phi} \equiv 0 &\Leftrightarrow -\dot{\lambda}_2(t) G q_*(t) - \lambda_2(t) G \dot{q}_*(t) = 0 \\ &\Leftrightarrow \left[-\xi \lambda_1(t) \frac{p_*(t)}{q_*(t)} + \lambda_2(t) \left(\mu + d p_*^{\frac{2}{3}}(t) + G u(t) \right) \right] G q_*(t) \\ &\quad - \lambda_2(t) G \left[b p_*(t) - \left(\mu + d p_*^{\frac{2}{3}}(t) \right) q_*(t) - \right. \\ &\quad \left. G u q_*(t) \right] = 0 \\ &\Leftrightarrow [\xi \lambda_1(t) - b \lambda_2(t)] G p_*(t) = 0 \end{aligned} \quad \dots (4.10)$$

Dengan mengasumsikan $p_*(t) > 0$, implikasi dari persamaan (2.10) dapat ditulis :

$$\xi \lambda_1(t) - b \lambda_2(t) = 0 \quad \dots (4.11)$$

Kontrol singular dapat diperoleh dari mendifferensialkan persamaan (4.11) sebagai berikut :

$$\begin{aligned} \ddot{\Phi}(t) \equiv 0 &\Leftrightarrow \frac{d}{dt} [\xi \lambda_1(t) - b \lambda_2(t)] \\ &\Leftrightarrow \xi \dot{\lambda}_1(t) - b \dot{\lambda}_2(t) = 0 \\ &\Leftrightarrow \xi \left[\xi \lambda_1 \left(\ln \left(\frac{p_*(t)}{q_*(t)} + 1 \right) \right) + \lambda_2 \left(\frac{2}{3} \frac{dq_*(t)}{p_*^{\frac{1}{3}}(t)} - b \right) \right] \\ &\quad - b \left[-\xi \lambda_1(t) \frac{p_*(t)}{q_*(t)} + \lambda_2(t) \left(\mu + d p_*^{\frac{2}{3}}(t) + \right. \right. \\ &\quad \left. \left. G u(t) \right) \right] = 0 \\ &\Leftrightarrow \xi^2 \lambda_1 \left(\ln \left(\frac{p_*(t)}{q_*(t)} + 1 \right) \right) + \xi \lambda_2 \left(\frac{2}{3} \frac{dq_*(t)}{p_*^{\frac{1}{3}}(t)} - b \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & + b\xi\lambda_1(t) \frac{p_*(t)}{q_*(t)} - b\lambda_2(t) \left(\mu + dp_*^{\frac{2}{3}}(t) + \right. \\
 & \left. Gu(t) \right) = 0 \\
 \Leftrightarrow u_{sin} = & \frac{\xi^2\lambda_1 \ln\left(\frac{p_*(t)}{q_*(t)}\right)}{b\lambda_2 G} + \frac{\xi^2\lambda_1}{b\lambda_2 G} + \frac{\xi\lambda_2 \frac{2}{3} dp_*^{\frac{2}{3}}(t)}{\frac{p_*(t)}{q_*(t)} b\lambda_2 G} - \frac{b\lambda_2 \xi}{b\lambda_2 G} + \frac{b\xi\lambda_1 p_*(t)}{q_*(t) b\lambda_2 G} - \\
 & \frac{b\lambda_2 \mu}{b\lambda_2 G} - \frac{b\lambda_2 dp_*^{\frac{2}{3}}(t)}{b\lambda_2 G}
 \end{aligned}$$

Jika $x = \frac{p}{q}$, maka dapat ditulis:

$$\begin{aligned}
 u_{sin} = & \frac{1}{G} \left[\frac{\xi^2\lambda_1 \ln(x)}{b\lambda_2} + \frac{\xi^2\lambda_1}{b\lambda_2} + \frac{2}{3} \xi \frac{d}{dx} \frac{1}{p^{\frac{2}{3}}(t)} - \xi - \mu + \frac{\xi\lambda_1 x}{\lambda_2} - dp_*^{\frac{2}{3}}(t) \right] \\
 u_{sin} = & \frac{1}{G} \left[\frac{\xi\lambda_1}{b\lambda_2} (\xi \ln x + \xi - \xi + bx) + \frac{2}{3} \xi \frac{d}{dx} \frac{1}{p^{\frac{2}{3}}(t)} - \mu + \right. \\
 & \left. - dp_*^{\frac{2}{3}}(t) \right]
 \end{aligned}$$

Dengan substitusi persamaan (4.11) diperoleh persamaan kontrol singular berderajat satu sebagai berikut :

$$u_{sin} = \frac{1}{G} \left[(\xi \ln + bx) + \frac{2}{3} \xi \frac{d}{dx} \frac{1}{p^{\frac{2}{3}}(t)} - \mu - dp_*^{\frac{2}{3}}(t) \right] \dots (4.12)$$

Kurva dari kontrol singular akan optimal jika memenuhi syarat persamaan Hamiltonian $H = 0$. Sehingga substitusi $\Phi(t) = 0$ pada $H = 0$ diperoleh sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
 \lambda_1(t)\xi p(t) \ln\left(\frac{p(t)}{q(t)}\right) + \lambda_2(t) \left[bp(t) - \left(\mu + dp(t)^{\frac{2}{3}} \right) q(t) \right] = 0 \\
 \dots (4.13)
 \end{aligned}$$

Dengan substitusi persamaan (4.11) pada persamaan (4.13) diperoleh sebagai berikut :

$$\begin{aligned}
 \lambda_2(t) \left[\xi \left(bp(t) \left[\ln\left(\frac{p(t)}{q(t)}\right) - 1 \right] + \left(\mu + dp(t)^{\frac{2}{3}} \right) q(t) \right) \right] = 0 \\
 \dots (4.14)
 \end{aligned}$$

Diketahui bahwa bobot $k > 0$ sehingga dari persamaan (4.9) diperoleh sebagai berikut :

$$\lambda_2(t)Gq_*(t) = k > 0 \quad \dots (4.15)$$

Substitusi persamaan (4.15) pada persamaan (4.14) mengimplikasikan bahwa persamaan adjoint $\lambda_2(t) > 0$ sehingga di setiap titik (p, q) pada busur singular memenuhi persamaan :

$$\mu + dp(t)^{\frac{2}{3}} \equiv -b \frac{p(t)}{q(t)} \left(\ln \left(\frac{p(t)}{q(t)} \right) - 1 \right)$$

Atau bisa ditulis menjadi :

$$p^2 = - \left(\frac{bx(\ln x - 1) + \mu}{d} \right)^3$$

Sehingga dengan mensubstitusikan $p^{\frac{2}{3}} = - \left(\frac{bx(\ln x - 1) + \mu}{d} \right)$ maka persamaan (4.12) diperoleh:

$$\begin{aligned} u_{sin} &= \frac{1}{G} \left[(\xi \ln + bx) - \frac{2}{3} \xi \frac{d}{b} \frac{1}{x} \left(\frac{bx(\ln x - 1) + \mu}{d} \right) - \mu \right] \\ &\quad + d \left(\frac{bx(\ln x - 1) + \mu}{d} \right) \\ &= \frac{1}{G} \left[\xi \ln x - \frac{2}{3} \xi \ln(x) + \frac{2}{3} \xi - \mu + bx \ln(x) \right] \quad \dots (4.16) \end{aligned}$$

Dari penyederhanaan persamaan (4.16) didapatkan persamaan kontrol singular sebagai berikut:

$$u_{sin} = \frac{1}{G} \left[\left(\frac{1}{3} \xi + bx \right) \ln x + \frac{2}{3} \xi \left(1 - \frac{\mu}{bx} \right) \right]$$

Selanjutnya kontrol singular akan menjamin persamaan Hamiltonian optimal secara lokal sepanjang busur singular jika memenuhi syarat cukup (sufficient condition) yaitu memenuhi kondisi *Generalisasi Legendre-Clebsch order dua* yang dinyatakan oleh persamaan (2.23).

Bukti:

$$\frac{dH_u}{dt} = \frac{d[k - \lambda_2 G q_*(t)]}{dt} = [\xi \lambda_1(t) - b \lambda_2(t)] G p_*(t)$$

$$\frac{d^2 H_u}{dt^2} = \frac{d}{dt} [\xi \lambda_1(t) \cdot G p_*(t) - b \lambda_2(t) \cdot G p_*(t)]$$

$$\begin{aligned} &= \left\{ \frac{d}{dt} [\xi \lambda_1(t)] \cdot G p_*(t) + \xi \lambda_1(t) \cdot \frac{d}{dt} [G p_*(t)] \right\} - \\ &\quad \left\{ \frac{d}{dt} [b \lambda_2(t)] \cdot G p_*(t) + b \lambda_2(t) \cdot \frac{d}{dt} [G p_*(t)] \right\} \\ &= \left\{ \xi \dot{\lambda}_1(t) \cdot G p_*(t) + \xi \lambda_1(t) \cdot G \cdot \dot{p}_*(t) \right\} - \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& -\{b\dot{\lambda}_2(t) \cdot Gp_*(t) + b\lambda_2(t) \cdot G\dot{p}_*(t)\} \\
& = \xi\lambda_1(t) \cdot G \left[\xi p \ln \left(\frac{p}{q} \right) \right] - b \left[\xi\lambda_1 \left(\ln \left(\frac{p_*(t)}{q_*(t)} + 1 \right) \right) + \right. \\
& \quad \left. \lambda_2 \left(\frac{2}{3} \frac{dq_*(t)}{p_*^{\frac{2}{3}}(t)} - b \right) \right] \cdot Gp_*(t) - b\lambda_2(t) \cdot G \left[\xi p \ln \left(\frac{p}{q} \right) \right] \\
& = \lambda_1 \left[\xi^2 G \cdot p_*(t) + b \cdot \xi \frac{p_*(t)}{q_*(t)} \right] \\
& + \lambda_2 \left[\begin{aligned} & \frac{2}{3} \xi G p_*^{\frac{2}{3}}(t) dq_*(t) - b \xi G p_*(t) \\ & - b \mu G p_*(t) \cdot G - b d p_*^{\frac{2}{3}} \cdot G - b G^2 u(t) p_*(t) + b G \xi p_* \ln \left(\frac{p_*(t)}{q_*(t)} \right) \end{aligned} \right] \\
& \frac{\partial}{\partial u} \left[\left(\frac{d}{dt} \right)^2 [H_u] \right] = -b p_*(t) G^2
\end{aligned}$$

Sehingga dapat dibuktikan dengan menggunakan persamaan (2.22) untuk $order\ m = 1$ diperoleh sebagai berikut :

$$(-1)^m \frac{\partial}{\partial u} \left[\left(\frac{d}{dt} \right)^{2m} H_u \right] = b p_*(t) G^2(t) \geq 0$$

terbukti bahwa kontrol singular (u_{sin}) akan menjamin Hamiltonian optimal secara lokal sepanjang busur singular.

Berdasarkan persamaan (4.7), (4.8) dan (4.16) dapat diperoleh bentuk *optimal control* $u^*(t)$ sebagai berikut :

$$u^*(t) = \begin{cases} a & , \text{jika } \Phi(t) < 0 \\ u_{sin} = \frac{1}{G} \left[\left(\frac{1}{3} \xi + bx \right) \ln x + \frac{2}{3} \xi \left(1 - \frac{\mu}{bx} \right) \right] & , \text{jika } \Phi(t) = 0 \\ 0 & , \text{jika } \Phi(t) > 0 \end{cases} \dots (4.18)$$

Optimal control pada model tumor anti *angiogenesis* menghasilkan bentuk optimasi yang tidak tunggal dan diskontinu

sepanjang interval perawatan. Permasalahan yang timbul dari bentuk optimal kontrol pada persamaan (4.18) adalah penentuan waktu *switching* antara *bang-bang control* dan *singular control* karena *state* akhir dari masing-masing persamaan kontrol tidak diketahui. Berdasarkan penelitian yang ada hingga saat ini, penyelesaian permasalahan untuk tipe *optimal control* dengan *performance index* linear dan adanya waktu *switching* pada control bang-bang dan kontrol singular bisa diselesaikan melalui pendekatan (Trelat, 2008). Dalam hal ini permasalahan dibatasi dengan asumsi bahwa persamaan kontrol yang diberikan harus terbatas dan kontinu pada $0 \leq u(t) \leq a$, dengan 'a' adalah dosis maksimum penghambat yang diberikan pada awal perawatan. Dengan demikian akan digunakan metode pendekatan *Homotopyc (Continuation)* sehingga dapat diperoleh persamaan kontrol yang kontinu sepanjang interval perawatan.

4.2 Simulasi Numerik

Pada subbab ini, akan dibahas tentang simulasi numerik untuk menyelesaikan permasalahan optimal kontrol pada model tumor anti *angiogenesis*. Dengan menggunakan kondisi perlu *order* pertama dari *Pontryagin minimum principle* telah didapatkan persamaan (4.1), (4.2) dan (4.3) yang selanjutnya akan digunakan untuk penyelesaian secara numerik dari permasalahan optimal kontrol. Bentuk *trayektory* penyelesaian *optimal control* yang sebenarnya berbentuk diskontinu yang merupakan penggabungan antara kontrol bang-bang dan kontrol singular. Dengan menggunakan metode pendekatan, persamaan kontrol obat yang diberikan dapat kontinu sepanjang interval perawatan. Sehingga sebelum dilakukan pendiskritan secara numerik dengan menggunakan metode beda hingga akan digunakan pendekatan *homotopyc (Continuation)*.

4.2.1 Pendekatan *Homotopyc (Continuation)*

Penyelesaian *optimal control* dapat dengan mudah diperoleh untuk permasalahan *performance index* kuadratik. Hal

tersebut dikarenakan persamaan Hamiltonian dengan kontrol u berbentuk kuadratik, sehingga dengan menggunakan kondisi optimal pada *Pontryagin Minimum Principle* persamaan u akan tampak secara eksplisit. Tujuan dari pendekatan *Homotopy (Continuation)* adalah untuk menyelesaikan permasalahan *performance index* yang linear dengan mengaturnya sedemikian hingga menjadi permasalahan *performance index* kuadratik.

Pendekatan *Homotopy* digunakan dengan menambahkan parameter *Homotopy* $\alpha \in [0,1]$ pada fungsi *performance index* yang dinyatakan oleh persamaan (1.4) dengan $0 \leq u(t) \leq a$, sehingga diperoleh persamaan sebagai berikut :

$$J(u) = p(T) + k \int_0^T \{ \|u(t)\| - (1 - \alpha) \|u(t)\|^2 \} dt \quad \dots (4.19)$$

Dengan $0 \leq u(t) \leq a$, $a > 0$ sehingga $\|u(t)\| = u(t)$.

Penyelesaian permasalahan *optimal control* yang sebenarnya (P_0) akan diperoleh dari penyelesaian permasalahan *optimal control* dengan pendekatan (P_1) untuk $\alpha = 1$.

Selanjutnya akan dipilih untuk sebarang $\alpha \in [0,1]$ yang mendekati bentuk *trajectory optimal control* (P_0). Substitusi fungsi *performance index* pada persamaan (4.19) pada persamaan Hamiltonian yang telah dibentuk pada persamaan (4.1) akan diperoleh persamaan Hamiltonian baru sebagai berikut :

$$H = k[u(t) - (1 - \alpha)u(t)^2] - \lambda_1 \xi p(t) \ln \left(\frac{p(t)}{q(t)} \right) + \lambda_2 \left[bp(t) - \left(\mu + dp(t)^{\frac{2}{3}} \right) q(t) - G u(t)q(t) \right]$$

Berdasarkan prinsip optimal didapat:

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0, \text{ sehingga diperoleh:}$$

$$\frac{\partial H}{\partial u} = k - 2k(1 - \alpha)u(t) - \lambda_2(t) \cdot G \cdot q(t) = 0$$

$$2k(1 - \alpha) \cdot u(t) = k - \lambda_2(t) \cdot G \cdot q(t)$$

$$\Leftrightarrow u^*(t) = \frac{k - \lambda_2(t) \cdot G \cdot q(t)}{2(k(1 - \alpha))}$$

$$\frac{\lambda_2^{n-i} - \lambda_2^{n-i-1}}{h} = -\xi \lambda_1^{n-i-1} \frac{P_{i+1}}{Q_{i+1}} + \lambda_2^{n-i-1} \left(\mu + dP_{i+1}^{\frac{2}{3}} + Gu_{i+1} \right)$$

Algoritma program dapat diuraikan sebagai berikut :

Langkah 1:

For $i = 1, \dots, n - 1$, tulis:

$P_0 = P(1) =$ data volume tumor awal (sebelum perawatan);

$Q_0 = Q(1) =$ data *carring capacity* awal (sebelum perawatan);

$U_0 = U(1) = a$ (dosis obat maksimum)

$\lambda_1(n) = 1$;

$\lambda_2(n) = 0$;

Langkah 2 :

For $i = 1, \dots, n - 1$, do

$$P_{i+1} = e^{\left(\frac{\text{lambertw} \left(\frac{P_i e^{\left(\frac{1}{\xi h} \right)}}{Q_i \xi h} \right) \xi h - 1}{\xi h} \right)} Q_i$$

$$Q_{i+1} = \frac{Q_i + hbP_{i+1}}{1 + h \left(\mu + dP_{i+1}^{\frac{2}{3}} \right) + hG u_i}$$

$$u_{i+1} = \min((a - 0.05), \max\left(\frac{k - \lambda_2^{n-i+1} \cdot G \cdot Q_{i+1}}{2(k(1 - \alpha))}, 0.05\right))$$

$$\lambda_1^{n-i} = \frac{\lambda_1^{n-i+1} - h \lambda_2^{n-i+1} \left(\frac{2}{3} d \left(\frac{Q_{i+1}}{P_{i+1}^{\frac{1}{3}}} \right) - b \right)}{1 + h \xi \left(\ln \left(\left(\frac{P_{i+1}}{Q_{i+1}} \right) \right) + 1 \right)}$$

$$\lambda_2^{n-i} = \frac{h\xi\lambda_1^{n-i} \left(\frac{P_{i+1}}{Q_{i+1}} \right) + \lambda_2^{n-i+1}}{1 + h\xi \left(\mu + dP_{i+1}^{\frac{2}{3}} + Gu_{i+1} \right)}$$

Langkah 3 :

For $i = 1, \dots, n - 1$, tulis

$P^*(t_i) = P_i$;

$Q^*(t_i) = Q_i$;

$u^*(t_i) = u_i$;

Langkah 4 :

For $i = 1, \dots, n$ do

$t(i) = (i - 1) * h$;

End.

4.2.3 Analisis Hasil Simulasi

Pada simulasi dipilih bobot $k_1 = 60$ dan $k_2 = 80$ untuk menggambarkan jumlah penghambat *angiogenesis* yang diberikan pada setiap jadwal pemberian. Parameter lain diberikan pada tabel dibawah ini (Hahnfeldt, 1999).

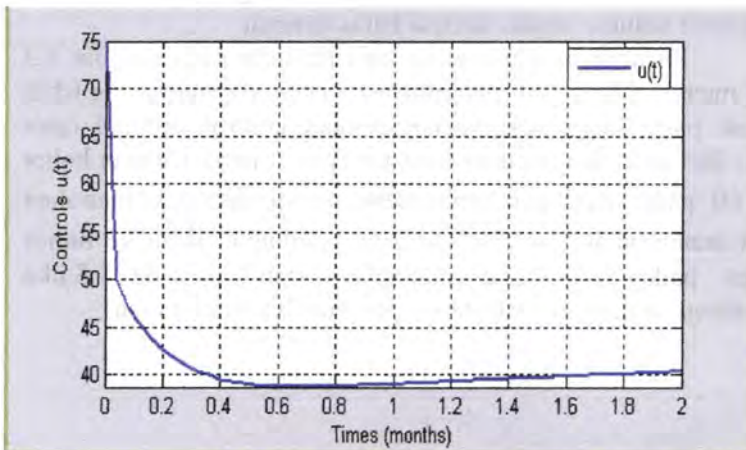
Tabel 4.1 Parameter dan Nilainya

Parameter	Nilai
ξ	0.084
b	5,85 /hari
d	0.00873/hari
G	0.15kg per dosis/hari
μ	0.02
P_0	12.000 mm^3
Q_0	15.000 mm^3

Tabel 4.2 Parameter Komputasi

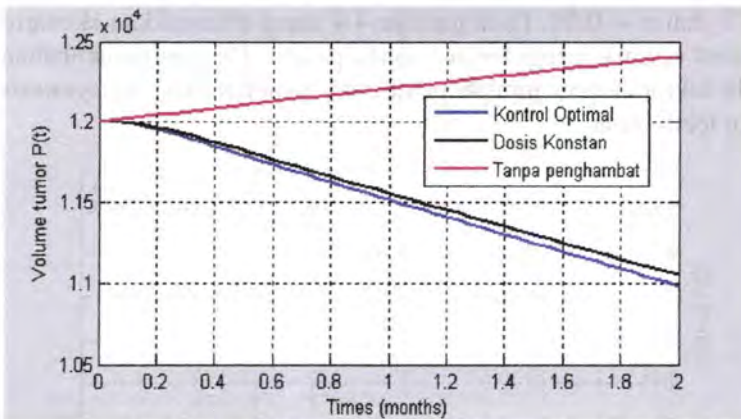
Parameter Komputasi	Symbol	keterangan
Waktu akhir	T	2 bulan
Durasi waktu	dt	0.2 bulan
alpha	α	0.99
Batas bawah control		0.05
Batas atas control		$a - 0.05$
Faktor bobot1	k_1	60
Faktor bobot 2	k_2	80

Percobaan pertama yang dilakukan dengan mensimulasikan *optimal control* pada bobot $k_1 = 60$, Dengan memilih nilai $a = 75$ dan $\alpha = 0.99$, sehingga mendekati *trajectory* yang sebenarnya. Gambar 4.1 menunjukkan skenario kontrol yang digunakan agar pengobatan yang diberikan kepada pasien adalah optimal.

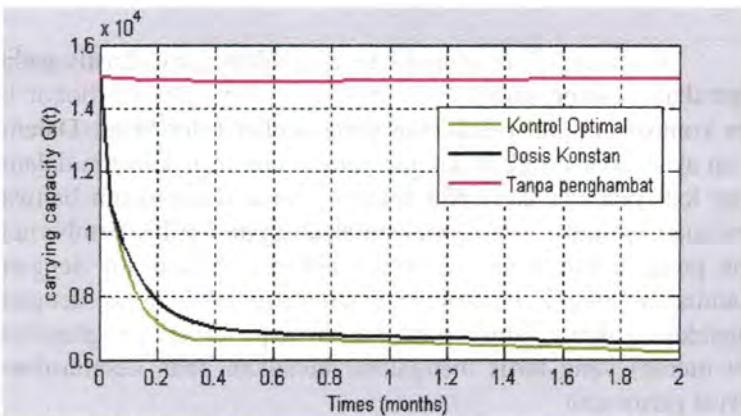
Gambar 4.1 Kontrol u untuk $k_1 = 60$.

Pada gambar di atas menunjukkan kontrol u diplot sebagai fungsi waktu. Gambar 4.2 dan 4.3 menunjukkan pergerakan volume tumor dan *carrying capacity* pada bobot $k_1 = 60$ ketika diberi dosis penghambat pada persamaan (4.20) yang selanjutnya disebut kontrol optimal. Kontrol optimal akan dibandingkan dengan perawatan terhadap penderita kanker dengan diberi dosis konstan yaitu setengah dari dosis maksimum (dosis yang diberikan pada awal perawatan) dan jika tanpa perawatan (tanpa penghambat). Pada gambar 4.2 menunjukkan perbedaan pergerakan volume tumor dengan kontrol optimal (plot biru), dosis konstan (plot hitam) dan tanpa penghambat (plot merah). Pada kasus tanpa penghambat, terjadi kenaikan volume tumor yang kontinu pada keseluruhan interval perawatan. Pada kasus penanganan dengan kontrol optimal diperoleh volume tumor akhir yang lebih minimal dibandingkan dengan pemberian dosis konstan yaitu pada nilai 10.984 selama dua bulan perawatan. Setelah perawatan berakhir, efek penghambat *angiogenesis* akan tetap bekerja sampai tercapai kondisi kesetimbangan $p(T) = q(T)$, sehingga dimungkinkan terjadinya penurunan volume tumor sampai batas tertentu.

Phenomena yang sama diperlihatkan pada gambar 4.3 yang menyatakan terjadi penurunan *carrying capacity* yang lebih banyak pada kasus penanganan dengan kontrol optimal (plot hijau) dari pada dengan dosis konstan (plot hitam). Dengan bobot $k_1 = 60$ pada setiap pemberian penghambat, secara keseluruhan dapat menurunkan *carrying capacity* pembuluh darah ke tumor hingga pada nilai yang mendekati stabil $q = 6221.5$ jika dibandingkan dengan kasus tanpa penghambat (plot merah).



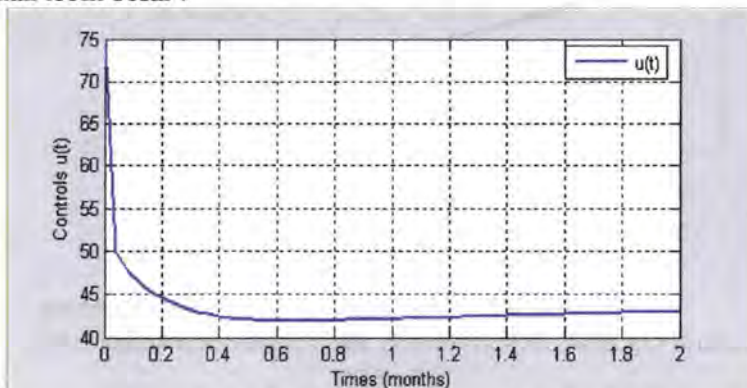
Gambar 4.2 Perbandingan Volume Tumor dengan Kontrol Optimal, Dosis Konstan dan Tanpa Penghambat untuk $k_1 = 60$.



Gambar 4.3 Perbandingan *Carrying Capacity* Pembuluh Darah ke Tumor dengan Kontrol Optimal, Dosis Konstan dan Tanpa Penghambat untuk $k_1 = 60$.

Percobaan kedua dilakukan dengan mensimulasikan *optimal control* pada bobot yang lebih besar $k_2 = 80$, nilai a

= 75 dan $\alpha = 0.99$. Pada gambar 4.4 dapat ditunjukkan skenario kontrol optimal pengobatan kepada pasien. Dengan penambahan pada faktor bobot, jumlah pemberian penghambat *angiogenesis* akan lebih besar .

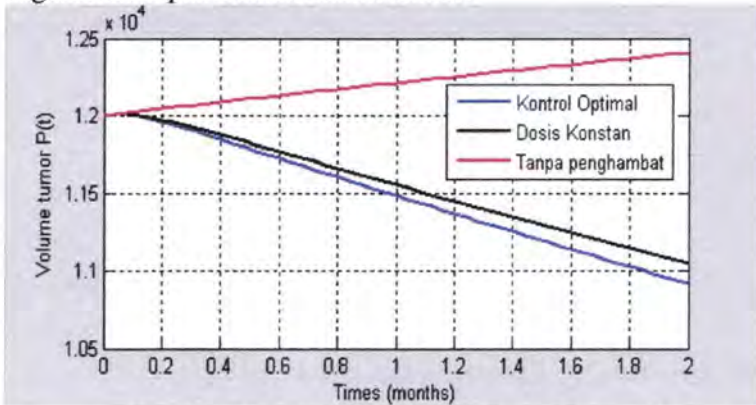


Gambar 4.4. Kontrol u untuk $k_2 = 80$.

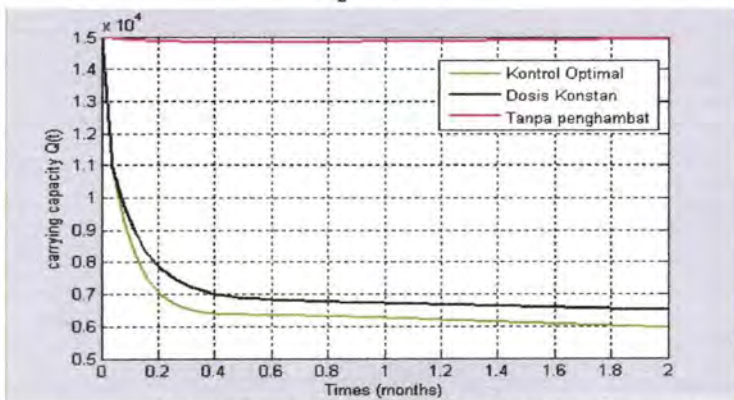
Gambar 4.5 menunjukkan perubahan yang drastis pada pergerakan volume tumor dengan adanya penambahan bobot k pada kontrol optimal pemberian penghambat (plot biru). Dalam hal ini akan dibandingkan dengan pemberian dosis konstan dalam setiap kali penjadwalan (plot hitam). Dapat ditunjukkan bahwa penurunan volume tumor maksimal dicapai ketika pemberian dosis penghambat dengan kontrol optimal. Selain itu dengan penambahan nilai k diperoleh selisih yang lebih besar dengan pergerakan volume tumor pada kasus tanpa diberi penghambat (plot merah) yang terus mengalami kenaikan pada keseluruhan interval perawatan.

Hal serupa juga ditunjukkan pada *state carrying capacity* dari pembuluh darah menuju tumor. Adanya kontrol penghambat *angiogenesis* (plot hijau) akan menyebabkan penurunan *carrying capacity* dari *state* awal $q_0 = 15000$ hingga mencapai nilai yang mendekati stabil pada $q = 5954.4$. Dibandingkan pada kasus pemberian penghambat dengan dosis konstan (plot hitam) yang mencapai *state carrying capacity* akhir yaitu 6499.9. Sehingga

kurva dengan dosis konstan selalu berada di atas kurva dengan kontrol optimal. Secara keseluruhan dengan pemberian penghambat *angiogenesis* menyebabkan penurunan *carrying capacity* dari pembuluh darah yang menutrisi tumor yang mengakibatkan penurunan volume tumor.



Gambar 4.5 Perbandingan Volume Tumor dengan Kontrol Optimal, Dosis Konstan dan Tanpa Penghambat untuk $k_2 = 80$.



Gambar 4.6 Perbandingan *Carrying Capacity* Pembuluh Darah ke Tumor dengan Kontrol, Dosis Konstan dan Tanpa Penghambat untuk $k_2 = 80$.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

Pada bab ini, akan diberikan kesimpulan dari hasil yang telah didapatkan setelah melakukan analisis mengenai *optimal control* dan solusi numeriknya. Selain itu, memberikan saran pada pembahasan yang telah dilakukan untuk dikaji dengan lebih mendalam.

5.1 Kesimpulan

Dari analisis yang dilakukan pada model tumor anti *angiogenesis*, maka dapat diperoleh kesimpulan sebagai berikut :

1. Pada analisis control optimal dapat diketahui bahwa :
 - a. *Optimal control* yang diperoleh pada model tumor anti *angiogenesis* mempunyai bentuk yang tidak tunggal. Kontrolnya berupa *bang-bang control* dan *singular control* yang bergantung pada nilai fungsi *switching* pada interval waktu yang berbeda-beda serta mempunyai *trajectory* kontrol yang diskontinu. Kontrol tumor anti *angiogenesis* dapat dinyatakan sebagai berikut :

$$u^*(t) = \begin{cases} a & , \text{jika } \Phi(t) < 0 \\ u_{\sin} = \frac{1}{G} \left[\left(\frac{1}{3} \xi + bx \right) \ln x + \frac{2}{3} \xi \left(1 - \frac{\mu}{bx} \right) \right] & , \text{jika } \Phi(t) = 0 \\ 0 & , \text{jika } \Phi(t) > 0 \end{cases}$$

Dengan : $\Phi(t) = k - \lambda_2 G q_*(t)$,

p : variable volume tumor,

q : volume pembuluh sel *endothelial* yang diasumsikan sebagai *variable carrying capacity*,

ξ : parameter pertumbuhan tumor,

b : parameter perangsangan (*birth*) sel *endothelial*,

G : konstanta yang menunjukkan parameter pembunuh anti *angiogenesis*.



- a. Dengan batasan permasalahan bahwa persamaan kontrol yang diberikan harus terbatas dan kontinu pada $0 \leq u(t) \leq a$ maka digunakanlah pendekatan *Homotopyc* pada fungsi *performance index*. Dengan demikian diperoleh persamaan kontrol yang tunggal dan kontinu sepanjang interval perawatan. Persamaan *optimal control* baru yang diperoleh sebagai berikut:

$$u^*(t) = \min(\text{maks}(0, \frac{k - \lambda_2(t).G.q(t)}{2(k(1-\alpha))}, a).$$

1. Hasil perhitungan numerik menunjukkan keefektifan control dengan pemilihan bobot positif $k > 0$ sehingga tercapai keseimbangan antara jumlah penghambat yang diberikan dengan penurunan volume tumor yang terjadi sesuai dengan kebutuhan. Dengan memilih bobot k yang lebih tinggi, akan terjadi penurunan volume tumor yang kontinu pada interval perawatan. Selain itu, secara numerik dapat ditunjukkan bahwa pemberian dosis penghambat dengan kontrol optimal bersifat tunggal artinya dengan menggunakan skenario penjadwalan obat yang diperoleh dari hasil analisis dapat tercapai penurunan volume tumor yang maksimal serta *cost* dan efek samping yang minimal.

5.2 Saran

Optimal control dengan *performance index* yang linear menimbulkan permasalahan yang sulit dalam aplikasi *optimal control*. Hal tersebut disebabkan karena persamaan kontrol yang diperoleh tidak tunggal dan mempunyai *trayektory* yang diskontinu. Pada penelitian selanjutnya, penulis menyarankan penggunaan teori *optimal control* untuk penyelesaian secara analisis pencarian waktu *switching* antara persamaan kontrol model tumor anti *angiogenesis* yang tidak tunggal (antara kontrol bang-bang dan kontrol singular) sehingga dapat diaplikasikan pada keseluruhan interval perawatan.



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

DAFTAR PUSTAKA



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

DAFTAR PUSTAKA

- Bryson, A.E., dan Ho, Y.C.1975.**Applied Optimal control**, Hemisphere Publishing.
- Hahnfeldt, P., Panigrahy,D.,Folkman, J., and L.Hlatky., 1999." Tumor development under angiogenic signaling a dynamical theory of tumor growth, treatment response, and postvascular dormancy". **Cancer Research**: 4770-4775.
- Kamien, M. I., dan Schwarz, N. L., 1991. **Dynamic Optimization: the calculus of variations and optimal control in economics and management**. Amsterdam: North-Holland.
- Ledzewicz, U.,and Schattler, H.,december 2005. " A synthesis of *optimal controls* for a model of tumor growth under angiogenic inhibitor". **Proceeding of the IEEE conference on Decision and control**. Sevilla, Spain: 945-950.
- Ledzewicz, U.,and Schattler, H.,2006."Optimal control for a system modelling tumor anti *angiogenesis*". **ICGST-ACSE Journal**:33-39.
- Ledzewicz, U.,and Schattler, H. ,31 December 2007,"Two *Optimal control* problem for a model of tumor anti Angiogenesis". :1-19.
- Lambert *W* Function, $< U R L >$:
http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Lambert_W_function&print
Diakses pada tanggal 1 Juli 2009 1:06
- Naidu, D. S. 2002. **Optimal Control Systems**. USA : CRC Presses LCC.
- Pontryagin, L.S., Boltyanskii, V. G., Gamkrelidze, R. V., dan Mishchenko, E.F. 1962, **The Mathematical Theory Of Optimal Processes**, New York:John Wiley & Sons, Inc.

Rumah kanker ,(2009). **Anti-angiogenesis: Kanker mati kelaparan,** < U R L : http://www.rumahkanker.com/index2.php?option=content&do_pdf>.

Diakses pada tanggal 5 Maret 2009.

Trelat, E., Bonnans, F., and Martinon,P.,23 April 2008."Singular Arcs in the Generalized Goddard's Problem". **Journal Optimal Theory Application(2008),** 139:439-461.

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



LAMPIRAN

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

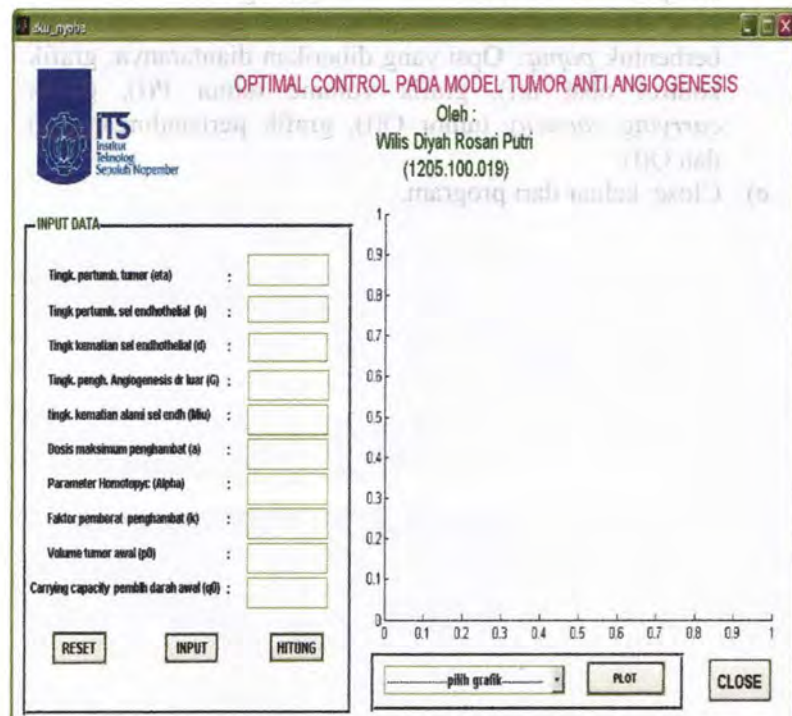


ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



Lampiran A

Rancangan GUI yang digunakan pada Tugas Akhir ini adalah sebagai berikut :



Terdapat beberapa fasilitas yang dapat digunakan, yaitu :

- Input data, dapat dilakukan dengan cara mengetik nilai parameter yang diinginkan dari *plant*. Kondisi Awal yang berupa volume tumor awal dan *carrying capacity pembuluh darah* awal dapat diberikan menurut data pasien.

- b) Hitung, setelah melakukan input data, parameter yang dimasukkan akan diiterasikan untuk selanjutnya ditampilkan dalam bentuk grafik.
- c) *Reset/Set Default*, mengubah semua nilai pada aplikasi menjadi nilai semula (awal *running* program).
- d) Plot, dapat diubah menjadi beberapa jenis dengan opsi berbentuk *popup*. Opsi yang diberikan diantaranya: grafik kontrol obat $u(t)$, grafik volume tumor $P(t)$, grafik *carrying capacity* tumor $Q(t)$, grafik perbandingan $P(t)$ dan $Q(t)$
- e) Close, keluar dari program.

LAMPIRAN B

```
function varargout = aku_nyoba(varargin)
% AKU_NYOBA M-file for aku_nyoba.fig
%   AKU_NYOBA, by itself, creates a new AKU_NYOBA or
%   raises the existing
%   singleton*.
%   H = AKU_NYOBA returns the handle to a new
%   AKU_NYOBA or the handle to
%   the existing singleton*.
%   AKU_NYOBA('CALLBACK',hObject,eventData,handles,...)
%   calls the local
%   function named CALLBACK in AKU_NYOBA.M with the
%   given input arguments.
%   AKU_NYOBA('Property','Value',...) creates a new
%   AKU_NYOBA or raises the
%   existing singleton*. Starting from the left, property value
%   pairs are
%   applied to the GUI before aku_nyoba_OpeningFunction
%   gets called. An
%   unrecognized property name or invalid value makes
%   property application
%   stop. All inputs are passed to aku_nyoba_OpeningFcn via
%   varargin.
%   *See GUI Options on GUIDE's Tools menu. Choose "GUI
%   allows only one
%   instance to run (singleton)".
%   See also: GUIDE, GUIDATA, GUIHANDLES
%   Edit the above text to modify the response to help aku_nyoba
%   Last Modified by GUIDE v2.5 13-Jul-2009 13:43:34
% Begin initialization code - DO NOT EDIT

gui_Singleton = 1;
gui_State = struct('gui_Name',    mfilename, ...
                  'gui_Singleton', gui_Singleton, ...
```

```

        'gui_OpeningFcn', @aku_nyoba_OpeningFcn, ...
        'gui_OutputFcn', @aku_nyoba_OutputFcn, ...
        'gui_LayoutFcn', [], ...
        'gui_Callback', []);
if nargin && ischar(varargin{1})
    gui_State.gui_Callback = str2func(varargin{1});
end

if nargin
    [varargout{1:nargout}] = gui_mainfcn(gui_State, varargin{:});
else
    gui_mainfcn(gui_State, varargin{:});
end
% End initialization code - DO NOT EDIT

% --- Executes just before aku_nyoba is made visible.
function aku_nyoba_OpeningFcn(hObject, eventdata, handles,
varargin)
% This function has no output args, see OutputFcn.
% hObject    handle to figure
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of
MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)
% varargin   command line arguments to aku_nyoba (see
VARARGIN)
% Choose default command line output for aku_nyoba
handles.output = hObject;
% Update handles structure
guidata(hObject, handles);

% UIWAIT makes aku_nyoba wait for user response (see
UIRESUME)
% uiwait(handles.figure1);
handles.data1=imread('its.jpg');
axes(handles.axes2)

```

```

imshow(handles.data1);

% --- Outputs from this function are returned to the commandline.
function varargout = aku_nyoba_OutputFcn(hObject,
    eventdata, handles)
% varargout cell array for returning output args (see
    VARARGOUT);
% hObject handle to figure
% eventdata reserved - to be defined in a future version of
    MATLAB
% handles structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Get default command line output from handles structure
varargout{1} = handles.output;
function edit1_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject handle to edit1 (see GCBO)
% eventdata reserved - to be defined in a future version of
    MATLAB
% handles structure with handles and user data (see GUIDATA)
% Hints: get(hObject,'String') returns contents of edit1 as text
% str2double(get(hObject,'String')) returns contents of edit1 as a
    double

% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function edit1_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject handle to edit1 (see GCBO)
% eventdata reserved - to be defined in a future version of
    MATLAB
% handles empty - handles not created until after all CreateFcns
    called
% Hint: edit controls usually have a white background on
    Windows.
% See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
    get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))

```



```

    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

```

```

function edit2_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to edit2 (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of
    MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)
% Hints: get(hObject,'String') returns contents of edit2 as text
% str2double(get(hObject,'String')) returns contents of edit2 as a
    double

```

```

% --- Executes during object creation, after setting all properties.

```

```

function edit2_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)

```

```

% hObject    handle to edit2 (see GCBO)

```

```

% eventdata  reserved - to be defined in a future version of
    MATLAB

```

```

% handles    empty - handles not created until after all CreateFcns
    called

```

```

% Hint: edit controls usually have a white background on
    Windows.

```

```

% See ISPC and COMPUTER.

```

```

if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))

```

```

    set(hObject,'BackgroundColor','white');

```

```

end

```

```

function edit3_Callback(hObject, eventdata, handles)

```

```

% hObject    handle to edit3 (see GCBO)

```

```

% eventdata  reserved - to be defined in a future version of
    MATLAB

```

```

% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)

```

```

% Hints: get(hObject,'String') returns contents of edit3 as text

```

```

% str2double(get(hObject,'String')) returns contents of edit3 as a
    double.

```



```

% --- Executes during object creation, after setting all properties.
    function edit3_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to edit3 (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of
    MATLAB
% handles    empty - handles not created until after all CreateFcns
    called
% Hint: edit controls usually have a white background on
    Windows.
% See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

```

```

function edit4_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to edit4 (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of
    MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)
% Hints: get(hObject,'String') returns contents of edit4 as text
% str2double(get(hObject,'String')) returns contents of edit4 as a
    double

```

```

% --- Executes during object creation, after setting all properties.
    function edit4_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to edit4 (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of
    MATLAB
% handles    empty - handles not created until after all CreateFcns
    called
% Hint: edit controls usually have a white background on
    Windows.
% See ISPC and COMPUTER.

```

```

if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

```

```

function edit5_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to edit5 (see GCBO)
% eventdata reserved - to be defined in a future version of
    MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)
% Hints: get(hObject,'String') returns contents of edit5 as text
% str2double(get(hObject,'String')) returns contents of edit5 as a
double

```

```

% --- Executes during object creation, after setting all properties.
    function edit5_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to edit5 (see GCBO)
% eventdata reserved - to be defined in a future version of
    MATLAB
% handles    empty - handles not created until after all CreateFcns
    called
% Hint: edit controls usually have a white background on
    Windows.
%    See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

```

```

function edit6_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to edit6 (see GCBO)
% eventdata reserved - to be defined in a future version of
    MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)
% Hints: get(hObject,'String') returns contents of edit6 as text

```

```

% str2double(get(hObject,'String')) returns contents of edit6 as a
double
% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function edit6_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject handle to edit6 (see GCBO)
% eventdata reserved - to be defined in a future version of
MATLAB
% handles empty - handles not created until after all CreateFcns
called
% Hint: edit controls usually have a white background on
Windows.
% See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUiControlBackgroundColor'))
set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function edit7_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject handle to edit7 (see GCBO)
% eventdata reserved - to be defined in a future version of
MATLAB
% handles structure with handles and user data (see GUIDATA)
% Hints: get(hObject,'String') returns contents of edit7 as text
% str2double(get(hObject,'String')) returns contents of edit7 as a
double

% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function edit7_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject handle to edit7 (see GCBO)
% eventdata reserved - to be defined in a future version of
MATLAB
% handles empty - handles not created until after all CreateFcns
called
% Hint: edit controls usually have a white background on
Windows.

```

```

% See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

```

```

function edit8_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to edit8 (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of
    MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)
% Hints: get(hObject,'String') returns contents of edit8 as text
% str2double(get(hObject,'String')) returns contents of edit8 as a
    double

```

```

% --- Executes during object creation, after setting all properties.
    function edit8_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to edit8 (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of
    MATLAB
% handles    empty - handles not created until after all CreateFcns
    called
% Hint: edit controls usually have a white background on
    Windows.
%    See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

```

```

function edit9_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to edit9 (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of
    MATLAB

```

```
% handles structure with handles and user data (see GUIDATA)
% Hints: get(hObject,'String') returns contents of edit9 as text
% str2double(get(hObject,'String')) returns contents of edit9 as a
double
```

```
% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function edit9_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject handle to edit9 (see GCBO)
% eventdata reserved - to be defined in a future version of
MATLAB
% handles empty - handles not created until after all CreateFcns
called
% Hint: edit controls usually have a white background on
Windows.
% See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
set(hObject,'BackgroundColor','white');
end
```

```
function edit10_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject handle to edit10 (see GCBO)
% eventdata reserved - to be defined in a future version of
MATLAB
% handles structure with handles and user data (see GUIDATA)
% Hints: get(hObject,'String') returns contents of edit10 as text
% str2double(get(hObject,'String')) returns contents of edit10 as
a double
```

```
% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function edit10_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject handle to edit10 (see GCBO)
% eventdata reserved - to be defined in a future version of
MATLAB
```

```

% handles    empty - handles not created until after all CreateFncs
              called
% Hint: edit controls usually have a white background on
              Windows.
%    See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

% --- Executes on button press in push_reset.
function push_reset_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to push_reset (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of
              MATLAB

% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)
set(handles.edit1,'string','');
set(handles.edit2,'string','');
set(handles.edit3,'string','');
set(handles.edit4,'string','');
set(handles.edit5,'string','');
set(handles.edit6,'string','');
set(handles.edit7,'string','');
set(handles.edit8,'string','');
set(handles.edit9,'string','');
set(handles.edit10,'string','');
hold off
axes(handles.axes1)
cla;
clear;
clc;
% handles.data1=imread('its.jpg');
% axes(handles.axes2);
% imshow(handles.data1);

```

```

% --- Executes on button press in push_input.
function push_input_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject handle to push_input (see GCBO)
% eventdata reserved - to be defined in a future version of
MATLAB
% handles structure with handles and user data (see GUIDATA)

eta=str2num(get(handles.edit1,'string'));
b=str2num(get(handles.edit2,'string'));
d=str2num(get(handles.edit3,'string'));
G=str2num(get(handles.edit4,'string'));
mu=str2num(get(handles.edit5,'string'));
a=str2num(get(handles.edit6,'string'));
alpha=str2num(get(handles.edit7,'string'));
k=str2num(get(handles.edit8,'string'));
P0=str2num(get(handles.edit9,'string'));
Q0=str2num(get(handles.edit10,'string'));

handles.eta = eta;
handles.b = b;
handles.d = d;
handles.G = G;
handles.mu = mu;
handles.k = k;
handles.alpha = alpha;
handles.P(1)=P0;
handles.Q(1)=Q0;
handles.a=a;
handles.n = 51;
handles.h = 0.04;

h=0.04;
n=51;
for i=1:n;

```



```

    t(i)=(i-1)*h;
end
handles.t=t;
guidata(hObject,handles);

```

```

% --- Executes on button press in push_pt.
% function push_pt_Callback(hObject, eventdata, handles)
% % hObject    handle to push_pt (see GCBO)
% % eventdata  reserved - to be defined in a future version of
    MATLAB
% % handles    structure with handles and user data (see
    GUIDATA)

```

```

% % --- Executes on button press in push_ppt.
% function push_ppt_Callback(hObject, eventdata, handles)
% % hObject    handle to push_ppt (see GCBO)
% % eventdata  reserved - to be defined in a future version of
    MATLAB
% % handles    structure with handles and user data (see
    GUIDATA)

```

```

% --- Executes on button press in push_hitung.
    function push_hitung_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to push_hitung (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of
    MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)

```

```

P(1)=handles.P(1);
Q(1)=handles.Q(1);
eta=handles.eta;
h=handles.h;
G=handles.G;
mu=handles.mu;
b=handles.b;

```

```

d=handles.d;
alpha=handles.alpha;
k=handles.k;
a=handles.a;
n=handles.n;
Pa(1)=P(1);
Qa(1)=Q(1);

for i=1:n-1;
Pa(i+1)=(exp(((lambertw((Pa(i)*(exp(1/(eta*h)))))/(Qa(i)*eta*h))*
(eta*h) - 1)/(eta*h)))*Qa(i);

Qa(i+1)=((h*b*(Pa(i+1)))+Qa(i))/(1+h*(mu+d*(Pa(i+1))^(2/3)))+
h*G);

end

Pf(1)=P(1);
Qf(1)=Q(1);
% data untuk kontrol konstan;
Pf(1)=12000;
Qf(1)=15000;
Uf(1)= (1/2)*a;
% estimasi data kontrol konstan;
for i=1:n-1;
Pf(i+1)=(exp(((lambertw((Pf(i)*(exp(1/(eta*h)))))/(Qf(i)*eta*h))*
(eta*h) - 1)/(eta*h)))*Qf(i);

Qf(i+1)=((h*b*(Pf(i+1)))+Qf(i))/(1+h*(mu+d*(Pf(i+1))^(2/3)))+
h*G*(Uf(i));
    Uf(i+1)=Uf(i);
end

% data Untuk kontrol
lamda1(n)=1; lamda2(n)=0;

```

$P(1)=12000$; $Q(1)=15000$;

$U(1)=a$;

%estimasi data terkontrol;

for $i=1:n-1$;

$P(i+1)=\exp\left(\frac{\text{lambertw}\left(\left(P(i)\cdot\exp\left(1/(\eta\cdot h)\right)\right)\right)}{Q(i)\cdot\eta\cdot h}\right)\cdot\left(\eta\cdot a\cdot h\right)-1/(\eta\cdot h)\right)\cdot Q(i)$;

$Q(i+1)=\left(\left(h\cdot b\cdot P(i+1)\right)+Q(i)\right)/\left(1+h\cdot\left(\mu+d\cdot P(i+1)^{2/3}\right)+h\cdot G\cdot U(i)\right)$;

$U(i+1)=\min\left(\left(a-0.05\right),\max\left(\left(k-\lambda_2^{n-i+1}\cdot G\cdot Q(i+1)\right)/\left(2\cdot k\cdot\left(1-\alpha\right)\right),0.05\right)\right)$;

$\lambda_1(n-i)=\lambda_1(n-i+1)-h\cdot\left(\lambda_2(n-i+1)\right)\cdot\left(\left(2/3\right)\cdot d\cdot\left(Q(i+1)/P(i+1)^{1/3}\right)-b\right)/\left(1+h\cdot\eta\cdot\left(\log\left(\left(P(i+1)/Q(i+1)\right)+1\right)\right)\right)$;

$\lambda_2(n-i)=\left(\eta\cdot h\cdot\lambda_1(n-i)\cdot P(i+1)/Q(i+1)+\lambda_2(n-i+1)\right)/\left(1+h\cdot\left(\mu+d\cdot P(i+1)^{2/3}\right)+G\cdot U(i+1)\right)$;

end

handles.Pf=Pf;

handles.Qf=Qf;

handles.Uf=Uf;

handles.Pa=Pa;

handles.Qa=Qa;

handles.P=P;

handles.Q=Q;

handles.U=U;

% data untuk kontrol konstan;

Pf(1)=12000;

Qf(1)=15000;

```
Uf(1)=(1/2)*a;
```

```
% estimasi data kontrol konstan;
```

```
for i=1:n-1;
```

```
Pf(i+1)=(exp(((lambertw((Pf(i)*(exp(1/(eta*h)))))/(Qf(i)*eta*h))*  
eta*h)) - 1)/(eta*h))*Qf(i);
```

```
Qf(i+1)=((h*b*(Pf(i+1)))+Qf(i))/(1+h*(mu+d*(Pf(i+1)^(2/3)))+  
h*G*(Uf(i)));
```

```
Uf(i+1)=Uf(i);
```

```
end
```

```
guidata(hObject,handles);
```

```
% --- Executes on button press in push_qt.
```

```
% function push_qt_Callback(hObject, eventdata, handles)
```

```
% % hObject handle to push_qt (see GCBO)
```

```
% % eventdata reserved - to be defined in a future version of  
MATLAB
```

```
% % handles structure with handles and user data (see  
GUIDATA)
```

```
% --- Executes on button press in push_ut.
```

```
% function push_ut_Callback(hObject, eventdata, handles)
```

```
% % hObject handle to push_ut (see GCBO)
```

```
% % eventdata reserved - to be defined in a future version of  
MATLAB
```

```
% % handles structure with handles and user data (see  
GUIDATA)
```

```
% --- Executes on button press in push_pqt.
```

```
% function push_pqt_Callback(hObject, eventdata, handles)
```

```
% % hObject handle to push_pqt (see GCBO)
```

```
% % eventdata reserved - to be defined in a future version of  
MATLAB
```

```
% % handles structure with handles and user data (see
    GUIDATA)

% --- Executes on button press in push_close.
function push_close_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject handle to push_close (see GCBO)
% eventdata reserved - to be defined in a future version of
MATLAB
% handles structure with handles and user data (see GUIDATA)
close;

% --- Executes on selection change in pilihGrafik.
function pilihGrafik_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject handle to pilihGrafik (see GCBO)
% eventdata reserved - to be defined in a future version of
MATLAB
% handles structure with handles and user data (see GUIDATA)
% Hints: contents = get(hObject,'String') returns pilihGrafik
contents as cell array
% contents{get(hObject,'Value')} returns selected item from
pilihGrafik
global x;
val = get(hObject,'Value');
switch val
    case 1
        x=1;
    case 2
        x=2;
    case 3
        x=3;
    case 4
        x=4;
    case 5
        x=5;
    case 6
        x=6;
```

```

end
handles.x=x;
guidata(hObject,handles);

% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function pilihGrafik_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject handle to pilihGrafik (see GCBO)
% eventdata reserved - to be defined in a future version of
  MATLAB
% handles empty - handles not created until after all CreateFcns
  called
% Hint: popupmenu controls usually have a white background on
  Windows.
% See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
  get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
  set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

% --- Executes on button press in pushbutton13.
function pushbutton13_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject handle to pushbutton13 (see GCBO)
% eventdata reserved - to be defined in a future version of
  MATLAB
% handles structure with handles and user data (see GUIDATA)

global x;
if(x==1)
  errordlg('pilih jenis grafik');
else if (x==2)
  t=handles.t;
  U=handles.U;
  axes(handles.axes1)
  hold off;
  plot(t,U,'-b','LineWidth',1.5)

```

```

axis([0.0 max(t) min(U)-.01 max(U)+.01]);
hold on
grid on;
legend ('u(t)')
xlabel 'Times (months)'
ylabel 'Controls u(t)'
else if (x==3)
    t=handles.t;
    P=handles.P;
    axes(handles.axes1)
    hold off;
    plot(t,P,'-r','LineWidth',.5)
    title('grafik P dan Q')
    axis([0.0 max(t)+0.0 min(P)-.2 max(P)+1.5]);
    hold on
    grid on;
    legend ('P(t)')
    xlabel 'Times (months)'
    ylabel 'Volume Tumor P(t)'
else if (x==4)
    t=handles.t;
    Q=handles.Q;
    axes(handles.axes1)
    hold off;
    plot(t,Q,'-r','LineWidth',.5)
    title('grafik P dan Q')
    hold on
    grid on;
    legend ('Q(t)')
    xlabel 'Times (months)'
    ylabel 'Carrying Capacity Q(t)'

else if (x==5)
    t=handles.t;

```



```

Q=handles.Q;
Qa=handles.Qa;
Qf=handles.Qf;
axes(handles.axes1)
hold off;
plot(t,Q,'-g','LineWidth',1.5)
hold on;
plot(t,Qf,'-k','LineWidth',1.5)
hold on;
plot(t,Qa,'-r','LineWidth',1.5)
legend ('Kontrol Optimal','Dosis konstan','Tanpa
penghambat')
grid on;
xlabel 'Times (months)'
ylabel 'carrying capacity'
else
t=handles.t;
P=handles.P;
Pa=handles.Pa;
Pf=handles.Pf;
axes(handles.axes1)
hold off;
plot(t,P,'-g','LineWidth',1.5)
hold on;
plot(t,Pf,'-k','LineWidth',1.5)
hold on;
plot(t,Pa,'-r','LineWidth',1.5)
hold on;
legend ('Kontrol Optimal','Dosis konstan','Tanpa
penghambat')
grid on;
xlabel 'Times (months)'
ylabel 'Vomume tumor P(t)'
end
end

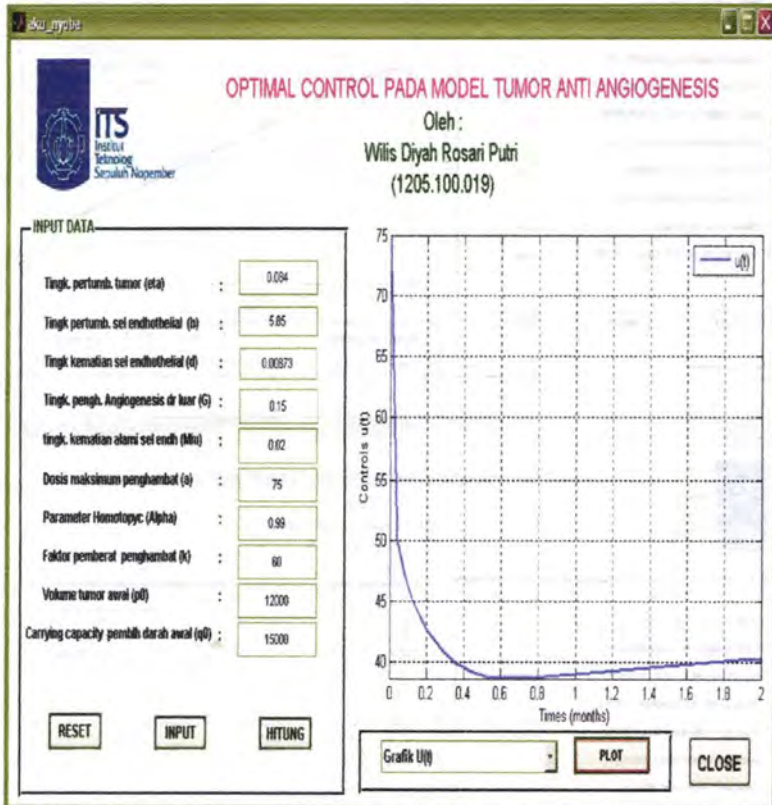
```

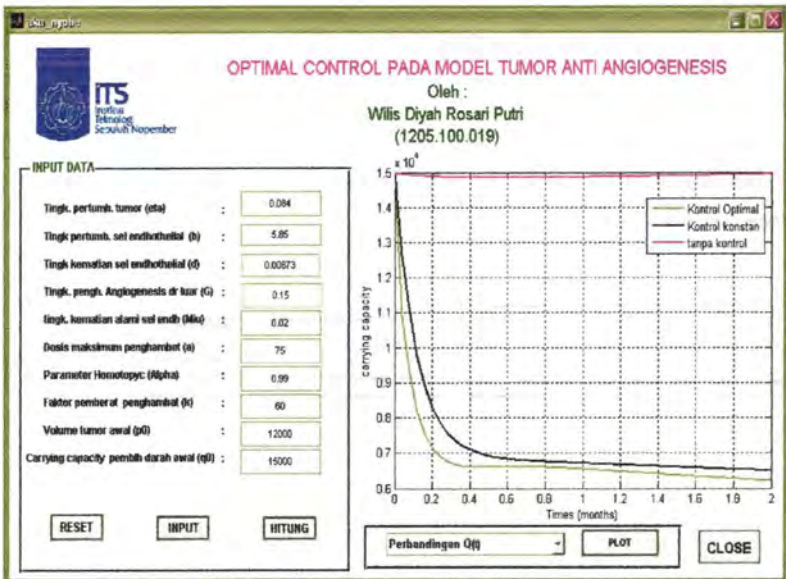
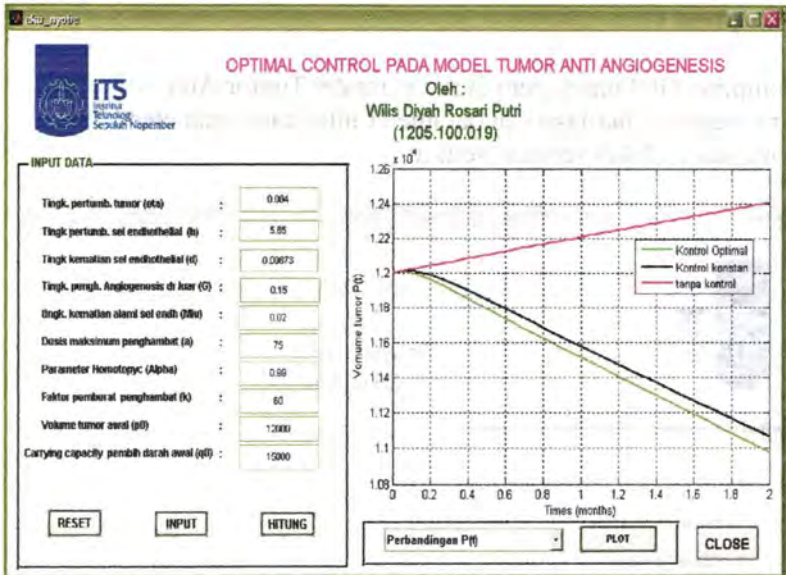
```
        end
    end
end

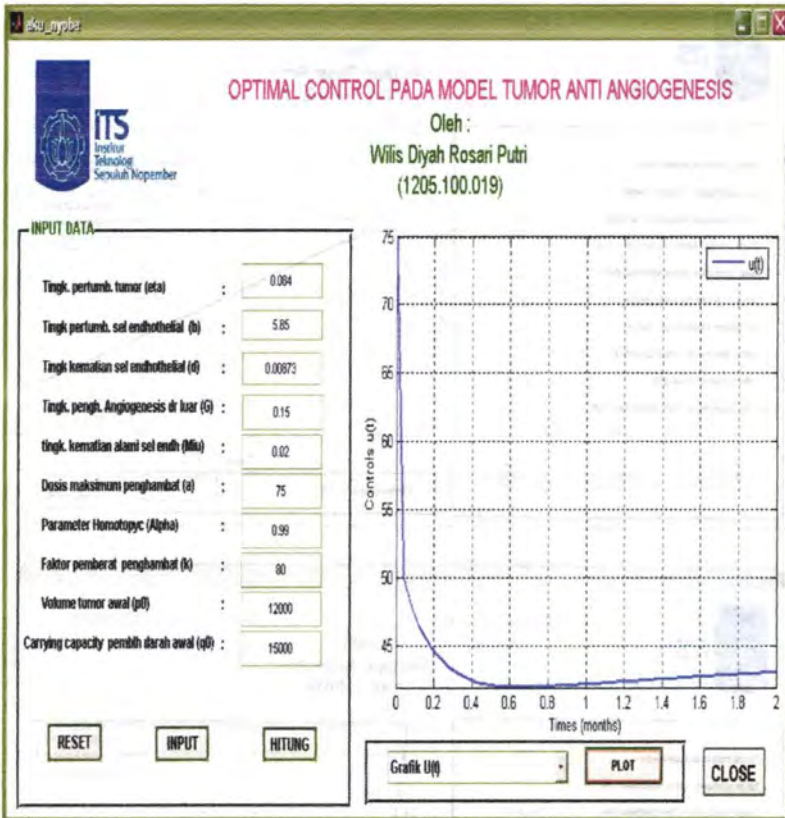
% --- Executes on mouse press over axes background.
    function axes2_ButtonDownFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to axes2 (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of
    MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)
```

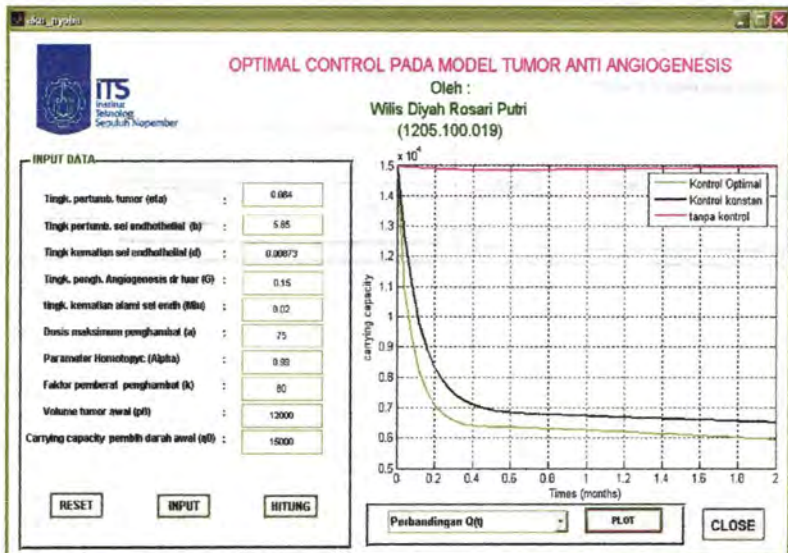
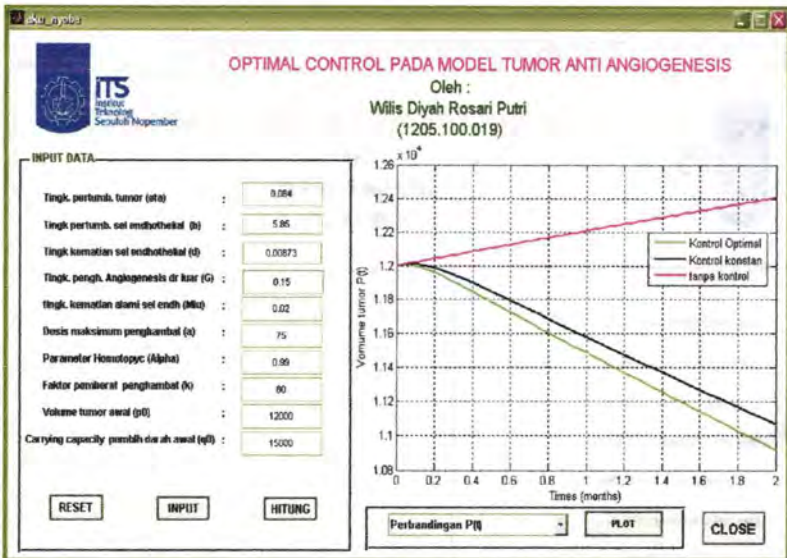
Lampiran C

Tampilan GUI untuk penyelesaian model Tumor Anti Angiogenesis berdasarkan parameter nilai dan parameter komputasi adalah sebagai berikut :









ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

BIODATA PENULIS

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember



ITS
Institut
Teknologi
Sepuluh Nopember

BIODATA PENULIS



Penulis dilahirkan di Madiun, 3 Nopember 1987, merupakan anak pertama dari 2 bersaudara. Penulis telah menempuh pendidikan formal yaitu di TK PG Redjo Agung Madiun, SDN Patihan II, SLTPN I Madiun, dan SMAN 2 Madiun. Setelah lulus dari SMAN 2 Madiun pada tahun 2005, penulis diterima di Jurusan Matematika FMIPA-ITS Surabaya melalui jalur PMDK Reguler dan terdaftar dengan NRP 1205 100 019.

Di Jurusan Matematika ini, Penulis mengambil bidang minat Pemodelan dan Sistem. Penulis sempat aktif dalam UKM PSHT ITS dan organisasi Himpunan Mahasiswa Matematika (HIMATIKA) menjabat sebagai Bendahara II pada periode tahun 2005/2006 dan Staff Hubungan Eksternal pada periode 2006/2007. Selain itu, penulis juga aktif sebagai Asisten dosen Mata Kuliah Kalkulus I dan II. Penulis dapat dihubungi di widirastri_map@yahoo.co.id.

“ Just Remember, There will be a hope if we try hard enough. Start it now, or you’ll never know how much its means to you or even worst regret it when its too late. ”