



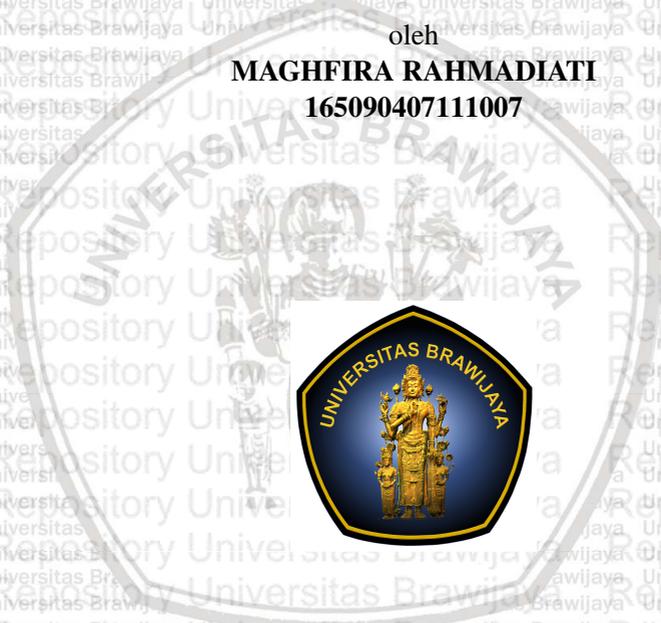
KONTROL OPTIMAL MODEL LEUKEMIA MIELOID AKUT

SKRIPSI

oleh

MAGHFIRA RAHMADIATI

165090407111007



PROGRAM STUDI S1 MATEMATIKA

JURUSAN MATEMATIKA

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2020

KONTROL OPTIMAL MODEL LEUKEMIA MIELOID AKUT

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Matematika

oleh
MAGHFIRA RAHMADIATI
165090407111007

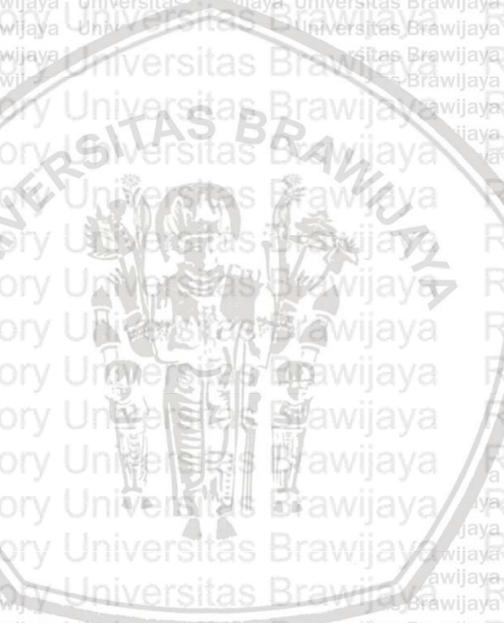


PROGRAM STUDI MATEMATIKA
JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG

2020



Repository Universitas Brawijaya



LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

KONTROL OPTIMAL MODEL LEUKEMIA MIELOID AKUT

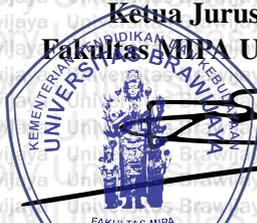
oleh
MAGHFIRA RAHMADIATI
165090407111007

**Setelah dipertahankan di depan Majelis Penguji
pada 22 Mei 2020
dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Matematika**

Pembimbing

Nur Shofianah, S.Si.,M.Si.,Ph.D.
NIP. 198411242009122006

**Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika
Fakultas MIPA Universitas Brawijaya**



Ratno Bagus Edy Wibowo, S.Si, M.Si, Ph.D.
NIP. 197509082000031003

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Maghfira Rahmadiati
NIM : 165090407111007
Jurusan : Matematika
Penulis Skripsi berjudul : **Kontrol Optimal Model Leukemia Mieloid Akut**

dengan ini menyatakan bahwa:

1. Skripsi ini adalah hasil pemikiran saya, bukan hasil menjiplak dari tulisan orang lain. Rujukan-rujukan yang tercantum pada Daftar Pustaka hanya digunakan sebagai acuan.
2. Apabila di kemudian hari skripsi yang saya tulis terbukti hasil jiplakan, maka saya bersedia menanggung segala akibat hukum dari keadaan tersebut.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan segala kesadaran.

Malang, 22 Mei 2020
yang menyatakan,



Maghfira Rahmadiati
NIM. 165090407111007

KONTROL OPTIMAL MODEL LEUKEMIA MIELOID AKUT

ABSTRAK

Pada skripsi ini dibahas dua jenis kontrol optimal yaitu, kontrol optimal kontinu dan kontrol optimal diskontinu (Bang-bang) pada model penyakit leukemia mieloid akut. Model ini terdiri dari populasi sel punca (induk) hematopoietik, sel progenitor hematopoietik, sel darah yang berdiferensiasi, sel punca (induk) leukemia dan sel leukemia yang berdiferensiasi. Sel punca leukemia berkembang secara cepat, ganas dan abnormal sehingga pada model ini perlu dilakukan kontrol. Kontrol yang digunakan adalah kemoterapi. Kemoterapi dapat membunuh sel-sel kanker, tetapi kemoterapi juga membunuh sel-sel sehat yang menyebabkan tubuh melemah. Tujuan penerapan kontrol optimal adalah untuk meminimumkan fungsi tujuan, pada kasus ini untuk meminimumkan efek negatif dari kemoterapi (a_1) dan efek negatif dari sel punca leukemia (a_2). Masalah kontrol optimal kontinu dan kontrol optimal Bang-bang diselesaikan dengan menerapkan Prinsip Minimum Pontryagin. Setelah itu, solusi numerik diperoleh dengan metode *Sweep Maju-Mundur*. Kontrol dikatakan efektif ketika dapat memberantas sel punca leukemia sehingga sel punca leukemia mencapai kondisi yang paling minimum. Selanjutnya, simulasi numerik pada kontrol optimal kontinu menghasilkan seberapa besar kontrol yang digunakan serta menunjukkan bahwa pemberian kontrol kemoterapi dengan bobot $a_1 < a_2$ merupakan yang paling efektif dalam memberantas sel punca leukemia (L). Hasil simulasi numerik pada kontrol optimal Bang-bang memberikan informasi terkait waktu yang optimal dalam pemberian kontrol kemoterapi.

Kata Kunci: *model leukemia mieloid akut, kontrol optimal Bang-bang, metode Sweep Maju-Mundur, Prinsip Minimum Pontryagin.*



OPTIMAL CONTROL OF ACUTE MYELOID LEUKAEMIA MODEL

ABSTRACT

This final project discusses two types of optimal control namely, continuous optimal control and discontinuous optimal control (Bang-bang) of acute myeloid leukaemia disease model. The model consists of haematopoietic stem cells, haematopoietic progenitor cells, differentiated cells of blood, leukaemia stem cells, and fully differentiated leukaemia cells. Leukaemia stem cells develop rapidly, malignantly and abnormally, so this model needs to be controlled. The control that used is chemotherapy. Chemotherapy does not only kill cancer cell, but also kill healthy cells that cause the body weakens. The purpose of an optimal control is to minimize the objective function, in this case is to minimize the negative effects of chemotherapy (a_1) and the negative effects of leukaemia stem cells (a_2). The continuous optimal control and Bang-bang optimal control problem can be solved by applying the Pontryagin's Minimum Principle. After that, the solution of the problem simulated numerically by using Sweep Forward-Backwards method. Control is said to be effective when it can be eradicated leukaemia stem cells such that reaching the minimum. Furthermore, numerical simulations on continuous optimal show how much control is used and show that the most effective chemotherapy control in eradicating leukemia stem cells (L) is chemotherapy control with a weight of $a_1 < a_2$. Numerical simulation on Bang-bang optimal control giving information related to the optimal time in applying chemotherapy control.

Keywords: *model of acute myeloid leukaemia, Bang-bang optimal control, Sweep Forward-Backwards method, Minimum Pontryagin's Principle.*

DAFTAR ISI

Halaman

JUDUL**LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI****LEMBAR PERNYATAAN****ABSTRAK****ABSTRACT****KATA PENGANTAR****DAFTAR ISI****DAFTAR GAMBAR****DAFTAR TABEL****DAFTAR LAMPIRAN****BAB I PENDAHULUAN**

1.1 Latar Belakang 1

1.2 Rumusan Masalah 4

1.3 Tujuan 4

BAB II DASAR TEORI

2.1 Persamaan Differensial 5

2.2 Teori Kontrol Optimal 6

2.2.1 Syarat Perlu Kontrol Optimal 6

2.2.2 Prinsip Minimum Pontryagin 9

2.3 Metode Runge-Kutta Orde 4 10

2.4 Metode *Sweep* Maju-Mundur 11

2.5 Kontrol Optimal Bang-Bang 12

2.6 Leukemia Mieloid Akut 15

2.7 Model Leukemia Mieloid Akut 15

BAB III PEMBAHASAN

3.1 Konstruksi Model 19

3.2 Penyelesaian Masalah Kontrol Optimal 22

3.2.1 Persamaan *state* 233.2.2 Persamaan *adjoint* 24

3.2.3 Kondisi stasioner 25

3.3 Penyelesaian Masalah Kontrol Optimal Bang-Bang 27

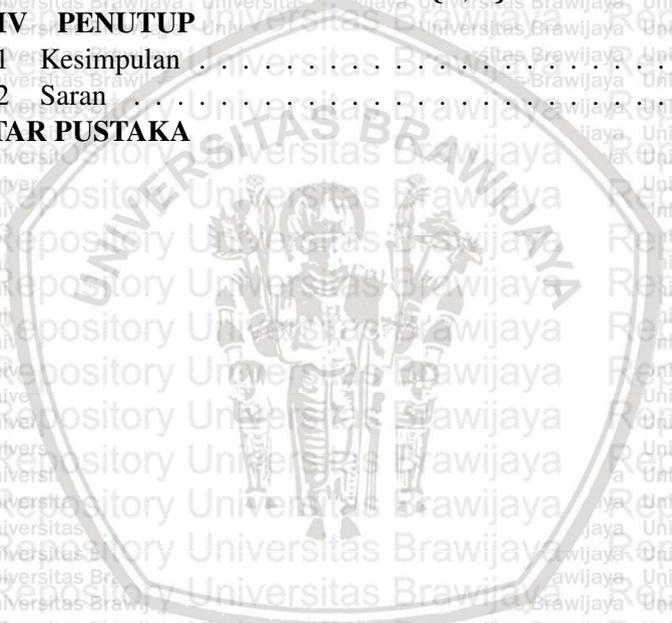
3.3.1 Persamaan *state* 273.3.2 Persamaan *adjoint* 28

3.3.3 Kondisi stasioner 29

3.4 Simulasi Numerik Kontrol Optimal 29



3.4.1	Simulasi A ketika tanpa kontrol	31
3.4.2	Simulasi B ketika bobot $a_1 = a_2$	31
3.4.3	Simulasi C ketika bobot $a_1 > a_2$	32
3.4.4	Simulasi D ketika bobot $a_1 < a_2$	32
3.5	Simulasi Numerik Kontrol Optimal Bang-Bang	34
3.5.1	Simulasi A ketika $u^* = \{0, 0.1\}$	35
3.5.2	Simulasi B ketika $u^* = \{0, 0.3\}$	38
3.5.3	Simulasi C ketika $u^* = \{0, 0.5\}$	40
3.5.4	Simulasi D ketika $u^* = \{0, 1\}$	42
BAB IV PENUTUP		45
4.1	Kesimpulan	45
4.2	Saran	45
DAFTAR PUSTAKA		47





DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Contoh kontrol Bang-bang	13
Gambar 3.1	Diagram kompartemen model penyakit leukemia mieloid akut dengan kontrol	19
Gambar 3.2	Grafik solusi model ketika tidak diberikan kontrol u	33
Gambar 3.3	Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $a_1 = a_2$	33
Gambar 3.4	Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $a_1 > a_2$	33
Gambar 3.5	Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $a_1 < a_2$	34
Gambar 3.6	Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $a_1 < a_2$	37
Gambar 3.7	Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $a_1 = a_2$	37
Gambar 3.8	Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $a_1 > a_2$	37
Gambar 3.9	Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $a_1 < a_2$	39
Gambar 3.10	Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $a_1 = a_2$	39
Gambar 3.11	Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $a_1 > a_2$	39
Gambar 3.12	Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $a_1 < a_2$	41
Gambar 3.13	Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $a_1 = a_2$	41
Gambar 3.14	Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $a_1 > a_2$	41
Gambar 3.15	Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $a_1 < a_2$	43
Gambar 3.16	Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $a_1 = a_2$	43
Gambar 3.17	Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $a_1 > a_2$	43

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Nilai awal	31
Tabel 3.2	Nilai parameter	31





DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Program MATLAB kontrol optimal pada model leukemia myeloid akut tanpa kontrol	49
Lampiran 2	Program MATLAB kontrol optimal pada model leukemia myeloid akut dengan kontrol	51
Lampiran 3	Program MATLAB kontrol optimal pada model leukemia myeloid akut dengan kontrol Bang-Bang	57



BABI PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut *American Cancer Society's* pada tahun 2018, leukemia adalah penyakit kanker berasal dari sel darah normal yang dapat berubah menjadi berbagai jenis sel darah. Pada umumnya, leukemia berasal dari sel darah putih namun beberapa kasus leukemia ditemukan pada jenis sel darah lainnya. Leukemia dapat terjadi di sel mieloid atau sel limfoid. Terdapat berbagai jenis leukemia yang terbagi berdasarkan perkembangan sel yaitu, leukemia jenis akut yang berkembang cepat dan leukemia jenis kronis yang berkembang lebih lambat. Leukemia Mieloid Akut (*Acute Myeloid Leukemia / AML*) adalah jenis kanker darah yang ditandai dengan infiltrasi (masuk) dari darah, sumsum tulang, dan jaringan lainnya oleh sel proliferasi (pembiasaan yang subur), klonal, dan sel yang berdiferensiasi (membelah diri) tidak normal dari sistem hematopoietik (Dohner, dkk., 2015).

Data *American Cancer Society's* pada tahun 2019 menunjukkan terjadinya 21.450 kasus baru dari leukemia mieloid akut dan 10.920 diantaranya menyebabkan kematian. Sebagian besar penderita leukemia mieloid akut adalah orang dewasa. Tingkat kematian yang disebabkan oleh leukemia mieloid akut sangat signifikan. Menurut *Australian* pada tahun 2014, tingkat kelangsungan hidup sebesar 24,5% selama lima tahun. Berbagai penanganan digunakan untuk pengobatan leukemia mieloid akut, seperti transplantasi sel punca (induk) hematopoietik, transfusi darah, mutasi gen, dan kemoterapi. (Kasper, dkk., 2015). Dalam perkembangan pengobatannya, leukemia memiliki berbagai kendala. Kesulitan dalam pengobatan leukemia tidak hanya mengenai pemberantasan sel-sel leukemia, tetapi juga paska pengobatan akan terjadi komplikasi yang timbul karena sel-sel darah sehat yang tidak mencukupi (Wiernik, dkk., 2013).

Salah satu pengobatan leukemia mieloid akut yang banyak dilakukan adalah kemoterapi. Kemoterapi merupakan tindakan atau



terapi pemberian senyawa kimia (obat kanker) untuk menghambat, mengurangi, atau menghilangkan pertumbuhan sel ganas di tubuh pasien. Tujuan dari kemoterapi untuk mengobati atau memperlambat pertumbuhan tumor atau mengurangi gejalanya (Lesnussa, 2010). Pada pengobatan kemoterapi terdapat efek positif dan efek negatif. Efek positif, yaitu terbunuhnya sel-sel ganas (kanker) dan efek negatif, yaitu terbunuhnya sel-sel sehat (sel normal), terutama sel yang membelah dengan cepat, seperti sumsum tulang belakang, kulit, mulut serta saluran pencernaan. Akibatnya hemoglobin, trombosit, dan sel darah putih berkurang, tubuh lemah, kulit membiru, sariawan, mual, muntah, dan mudah terinfeksi (Setiawan, 2015). Terdapat interval waktu yang ditentukan pada proses pemulihan, tetapi pada periode ini memungkinkan tumor tumbuh kembali, sehingga siklus kemoterapi dimulai lagi (Swan, 1990).

Dalam perkembangan medis, model matematika membantu berbagai proses yang berkaitan dengan penelitian kanker misalnya pada pertumbuhan tumor, dan pengobatan (Byrne, 2010). Model matematika telah digunakan untuk menyelidiki berbagai aspek leukemia mieloid akut diantaranya penelitian yang dilakukan oleh MacLean, dkk. (2013) mengenai dinamika populasi dari sel punca (induk) normal dan sel punca (induk) leukemia dalam rongga sel punca (induk) hematopoietik menunjukkan rezim yang berbeda di mana leukemia akan dikontrol. Selain itu, Crowell, dkk. (2016) membahas mekanisme umpan balik mengendalikan keberadaan dalam model sel punca leukemia myeloid akut. Penelitian mengenai kanker ini dilakukan dengan mengkonstruksi suatu model matematika dan menerapkan teori kontrol optimal (Lesnussa, 2010).

Teori kontrol optimal membantu untuk menentukan cara yang optimal dalam menerapkan kontrol pada model sedemikian sehingga meminimumkan atau memaksimumkan fungsi tujuan (Lenhart dan Workman, 2007). Penelitian kontrol optimal pada penyakit kanker pernah dilakukan oleh Swan (1990) mengenai peran teori kontrol optimal dalam kemoterapi kanker. Selain itu, Ledzewicz dan Schattler (2002) membahas kontrol optimal Bang-bang untuk model dua kompartemen dalam kemoterapi kanker. Kontrol optimal Bang-bang digunakan untuk mengganti periode pemberian obat pada dosis penuh dengan periode istirahat total tanpa kemoterapi. Belum banyak

penelitian yang membahas kontrol optimal dalam penanganan penyakit leukemia mieloid akut. Pada kasus ini, teori kontrol optimal berfungsi untuk menentukan strategi yang paling efektif dalam memberantas sel punca leukemia dengan mempertimbangkan kompetisi antara efek negatif dari kemoterapi (pengobatan) dan efek negatif dari sel punca leukemia (penyakit). Masalah kontrol optimal ini dapat diselesaikan secara kontinu dan diskontinu (kontrol optimal Bang-bang).

Model matematika dari penyakit ini berasal dari model kompetisi yang di perkenalkan oleh Lotka dan Volterra dan ahli ekologi terdahulu. Konsep ekologi dapat diterapkan dalam konteks seluler, seperti di dalam *stem cell* (sel induk). Pada model ini, spesies yang bersaing saling ketergantungan pada sumber daya yang terbatas termasuk nutrisi, dan sinyal molekuler yang penting untuk fungsinya. Dengan harapan efek umpan balik yang meningkat lebih cepat karena spesies yang bersaing menumpuk, sehingga kepadatan di dalam rongga sumsum tulang memperkuat sinyal, diasumsikan sebagai linear dan sebanding dengan ukuran populasi dari semua spesies yang terlibat (Crowell, dkk., 2016). Skripsi ini mengkaji kembali Sharp, dkk., (2019) yang membahas masalah kontrol optimal penyakit leukemia mieloid akut. Pemilihan topik ini dilatarbelakangi oleh bagaimana mengaplikasikan teori kontrol optimal pada model dan mengidentifikasi strategi yang efektif dalam memberantas sel punca leukemia. Hal ini yang menyebabkan keduanya dibahas secara kontrol optimal yang kontinu dan diskontinu (Bang-bang) karena keduanya menghasilkan informasi yang berbeda. Kontrol optimal kontinu menghasilkan informasi seberapa besar kontrol yang digunakan, sedangkan kontrol optimal Bang-bang menghasilkan informasi terkait waktu yang optimal dalam pemberian kontrol kemoterapi. Tujuan kontrol optimal adalah untuk meminimumkan fungsi tujuan, pada kasus ini untuk meminimumkan efek negatif dari kemoterapi dan efek negatif dari sel punca leukemia sehingga dapat memberantas sel punca leukemia yang menyebabkan sel tersebut mencapai kondisi yang paling minimum. Pada proses penerapan teori kontrol optimal terdapat satu variabel kontrol yaitu kemoterapi. Masalah kontrol optimal diselesaikan dengan menggunakan prinsip minimum Pontryagin. Setelah itu, diselesaikan secara numerik

dengan metode *Sweep* Maju-Mundur dan menggunakan *software* MATLAB.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, pokok permasalahan yang dikaji dalam skripsi ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana konstruksi model penyakit leukemia mieloid akut dengan kontrol kemoterapi?
2. Bagaimana penyelesaian masalah kontrol optimal pada model tersebut?
3. Bagaimana penyelesaian masalah kontrol optimal Bang-bang pada model tersebut?
4. Bagaimana interpretasi hasil simulasi numerik pada model tersebut dengan dan tanpa kontrol optimal, serta kontrol optimal Bang-bang?

1.3 Tujuan

Tujuan penulisan skripsi ini adalah sebagai berikut.

1. Menjelaskan konstruksi model penyakit leukemia mieloid akut dengan kontrol.
2. Menyelesaikan masalah kontrol optimal pada model tersebut.
3. Menyelesaikan masalah kontrol optimal Bang-bang pada model tersebut.
4. Menginterpretasikan hasil simulasi numerik pada model tersebut dengan dan tanpa kontrol optimal, serta kontrol optimal Bang-bang.

BAB II

DASAR TEORI

2.1 Persamaan Differensial

Persamaan diferensial adalah persamaan yang memuat satu turunan atau lebih dari fungsi yang tidak diketahui. Persamaan diferensial yang hanya memuat satu variabel bebas dan satu variabel tak bebas disebut persamaan diferensial biasa dan persamaan diferensial yang memuat lebih dari satu variabel bebas dan satu variabel tak bebas disebut persamaan diferensial parsial. Orde persamaan diferensial adalah tingkat tertinggi dari turunan-turunan yang ada pada persamaan. Secara umum persamaan dinyatakan sebagai berikut,

$$F(t, x(t), x'(t), \dots, x^{(n)}(t)) = 0. \quad (2.1)$$

Persamaan (2.1) adalah persamaan diferensial biasa orde n dengan satu variabel bebas t , variabel tak bebas dinotasikan dengan x serta turunan ke n dari x dinotasikan dengan $x^{(n)}$. Persamaan diferensial biasa dapat diklasifikasikan menjadi persamaan diferensial linear dan persamaan diferensial biasa nonlinear. Persamaan diferensial biasa dikatakan linear jika F pada persamaan (2.1) merupakan fungsi linear dari variabel $x, x', \dots, x^{(n)}$. Bentuk umum dari persamaan diferensial biasa linear orde n dinyatakan sebagai berikut,

$$a_0(t)x^{(n)} + a_1(t)x^{(n-1)} + \dots + a_n(t)x = g(t),$$

dimana $a_0 \neq 0$ dengan variabel bebas yaitu t dan variabel tak bebas yaitu x . Jika $g(t) = 0$, maka disebut persamaan diferensial biasa linear homogen, tetapi jika $g(t) \neq 0$, maka disebut persamaan diferensial biasa linear nonhomogen. Sementara itu, persamaan diferensial biasa dikatakan nonlinear jika memuat turunan atau variabel tak bebas berderajat lebih dari satu atau terdapat perkalian antara variabel tak bebas dengan turunannya.

Sistem persamaan diferensial biasa berdimensi n merupakan suatu sistem yang terdiri dari n persamaan diferensial biasa dengan n fungsi yang tidak diketahui dan $n \geq 2$. Bentuk umum sistem

persamaan diferensial berdimensi n dengan f_i yaitu fungsi dari $n + 1$ variabel dimana $i = 1, 2, 3, \dots, n$ sebagai berikut.

$$\frac{dx_1}{dt} = f_1(x_1, \dots, x_n; t),$$

$$\frac{dx_2}{dt} = f_2(x_1, \dots, x_n; t),$$

$$\vdots$$

$$\frac{dx_n}{dt} = f_n(x_1, \dots, x_n; t),$$

(Boyce dan DiPrima, 2012)

2.2 Teori Kontrol Optimal

Masalah kontrol optimal adalah penentuan kondisi yang sesuai sebagai upaya memaksimalkan atau meminimumkan suatu fungsi tujuan. Pada masalah kontrol optimal dalam persamaan diferensial biasa, variabel kontrol dinyatakan sebagai $u(t)$ dan variabel *state* dinyatakan sebagai $x(t)$. Variabel *state* yang kontinu pada waktu t disebut fungsi kendala dan dinyatakan dalam bentuk.

$$x'(t) = g(t, x(t), u(t)). \quad (2.2)$$

Fungsi tujuan dipengaruhi oleh $u(t)$ dan $x(t)$ dalam bentuk umum sebagai berikut.

$$J(u) = \int_{t_0}^{t_1} f(t, x(t), u(t)) dt, \quad (2.3)$$

dengan t_0 merupakan waktu awal dan t_1 merupakan waktu akhir dan kondisi batas $x(t_0) = x_0$ dan $x(t_1)$ bebas.

(Lenhart dan Workman, 2007)

2.2.1 Syarat Perlu Kontrol Optimal

Misal kondisi optimal ada, dari variabel kontrol $u(t)$ dinotasikan dengan $u^*(t)$ dan *state* yang optimal dinotasikan dengan $x^*(t)$. Selanjutnya, didefinisikan variabel kontrol lain dengan bentuk

$$\tilde{u}^\varepsilon = u^*(t) + \varepsilon h(t),$$

dimana $h(t)$ adalah fungsi variasi yang kontinu sepotong-sepotong dan $\varepsilon > 0, \varepsilon \in \mathbb{R}$. Misalkan x^ε adalah *state* yang bersesuaian untuk kontrol u^ε , maka diperoleh persamaan *state* x^ε sebagai berikut.

$$\frac{d}{dt}x^\varepsilon(t) = g(t, x^\varepsilon(t), u^\varepsilon(t)),$$

sehingga didapatkan fungsi tujuan yang bersesuaian untuk u^ε adalah

$$J(u^\varepsilon) = \int_{t_0}^{t_1} f(t, x^\varepsilon(t), u^\varepsilon(t))dt.$$

Selanjutnya, diberikan fungsi *adjoint* sebagai berikut.

$$\int_{t_0}^{t_1} \frac{d}{dt}(\lambda(t)x^\varepsilon(t))dt = \lambda(t_1)x^\varepsilon(t_1) - \lambda(t_0)x^\varepsilon(t_0), \tag{2.4}$$

$$\int_{t_0}^{t_1} \frac{d}{dt}(\lambda(t)x^\varepsilon(t))dt + \lambda(t_0)x^\varepsilon(t_0) - \lambda(t_1)x^\varepsilon(t_1) = 0.$$

Tambahkan persamaan (2.4) ke persamaan $J(u^\varepsilon)$ sedemikian sehingga

$$\begin{aligned} J(u^\varepsilon) &= \int_{t_0}^{t_1} [f(t, x^\varepsilon(t), u^\varepsilon(t)) + \frac{d}{dt}(\lambda(t)x^\varepsilon(t))]dt \\ &\quad + \lambda(t_0)x_0 - \lambda(t_1)x^\varepsilon(t_1) \\ &= \int_{t_0}^{t_1} [f(t, x^\varepsilon(t), u^\varepsilon(t)) + \lambda'(t)x^\varepsilon(t) \\ &\quad + \lambda(t)g(t, x^\varepsilon(t), u^\varepsilon(t))]dt + \lambda(t_0)x_0 - \lambda(t_1)x^\varepsilon(t_1). \end{aligned}$$

Nilai minimum dari $J(u^\varepsilon)$ terjadi saat

$$\left. \frac{dJ(u^\varepsilon)}{d\varepsilon} \right|_{\varepsilon=0} = 0,$$

sehingga

$$\begin{aligned} \left. \frac{dJ(u^\varepsilon)}{d\varepsilon} \right|_{\varepsilon=0} &= 0, \\ \int_{t_0}^{t_1} \frac{\partial}{\partial \varepsilon} [f(t, x^\varepsilon(t), u^\varepsilon(t)) + \lambda'(t)x^\varepsilon(t) + \lambda(t)g(t, x^\varepsilon(t), u^\varepsilon(t))] \Big|_{\varepsilon=0} dt \\ &\quad - \left. \frac{\partial}{\partial \varepsilon} \lambda(t_1)x^\varepsilon(t_1) \right|_{\varepsilon=0} = 0, \\ \int_{t_0}^{t_1} [f_x \frac{\partial x^\varepsilon}{\partial \varepsilon} + f_u \frac{\partial u^\varepsilon}{\partial \varepsilon} + \lambda'(t) \frac{\partial x^\varepsilon}{\partial \varepsilon} + \lambda(t)(g_x \frac{\partial x^\varepsilon}{\partial \varepsilon} + g_u \frac{\partial u^\varepsilon}{\partial \varepsilon})] \Big|_{\varepsilon=0} dt \\ &\quad - \lambda(t_1) \frac{\partial x^\varepsilon}{\partial \varepsilon}(t_1) \Big|_{\varepsilon=0} = 0, \\ \int_{t_0}^{t_1} [f_x \frac{\partial x^\varepsilon}{\partial \varepsilon} + f_u \frac{\partial u^\varepsilon}{\partial \varepsilon} + \lambda'(t) \frac{\partial x^\varepsilon}{\partial \varepsilon} + \lambda(t)g_x \frac{\partial x^\varepsilon}{\partial \varepsilon} + \lambda(t)g_u \frac{\partial u^\varepsilon}{\partial \varepsilon}] \Big|_{\varepsilon=0} dt \\ &\quad - \lambda(t_1) \frac{\partial x^\varepsilon}{\partial \varepsilon}(t_1) \Big|_{\varepsilon=0} = 0, \end{aligned}$$

oleh karena diberikan

$$\left. \frac{\partial u^\varepsilon}{\partial \varepsilon}(t) \right|_{\varepsilon=0} = h(t),$$

mengakibatkan

$$\begin{aligned} \int_{t_0}^{t_1} [(f_x + \lambda(t)g_x + \lambda'(t)) \frac{\partial x^\varepsilon}{\partial \varepsilon}(t) \Big|_{\varepsilon=0} + (f_u + \lambda(t)g_u)h(t)] dt \\ - \lambda(t_1) \frac{\partial x^\varepsilon}{\partial \varepsilon}(t_1) \Big|_{\varepsilon=0} = 0, \end{aligned} \tag{2.5}$$

kemudian dengan mengambil

$$\lambda'(t) = -[f_x(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t)g_x(t, x^*(t), u^*(t))], \tag{2.6}$$

dan

$$\lambda(t_1) = 0, \tag{2.7}$$

persamaan (2.5) menjadi

$$\int_{t_0}^{t_1} (f_u(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t)g_u(t, x^*(t), u^*(t)))h(t)dt = 0. \tag{2.8}$$

untuk sebarang $h(t)$. Akibatnya, dari persamaan (2.8) diperoleh $f_u + \lambda(t)g_u = 0$ yang disebut sebagai kondisi optimal.

Persamaan (2.6) disebut persamaan *adjoint* dan persamaan (2.7) disebut kondisi transversal. Persamaan *adjoint*, kondisi transversal, dan kondisi optimal merupakan syarat perlu kontrol optimal. Syarat perlu dapat dipenuhi dengan mendefinisikan fungsi Hamilton H pada masalah kontrol optimal sebagai berikut.

$$H(t, x, u, \lambda) = f(t, x, u) + \sum_{i=1}^n \lambda_i(t)g_i(t, x, u), \quad (2.9)$$

dengan f adalah integran dari fungsi tujuan yang dioptimalkan, dan g adalah persamaan *state*. Fungsi Hamilton dinotasikan dengan H yang memuat empat variabel yaitu variabel waktu t , variabel kontrol u , variabel *state* x , variabel *adjoint* λ , dan n merupakan jumlah kompartemen.

(Lenhart dan Workman, 2007)

2.2.2 Prinsip Minimum Pontryagin

Prinsip Minimum Pontryagin merupakan kondisi yang diperlukan untuk menentukan solusi optimal. Prinsip ini menyatakan kondisi yang diperlukan agar diperoleh kontrol $u(t)$ yang dapat mengoptimalkan fungsi tujuan. Untuk menentukan kondisi tersebut dibangun suatu fungsi yang disebut dengan fungsi Hamilton. Fungsi Hamilton berperan penting dalam menyelesaikan masalah kontrol optimal. Jika $u^*(t)$ dan $x^*(t)$ adalah nilai yang mengoptimalkan masalah (2.2) dan (2.3), maka variabel *adjoint* akan eksis, sehingga untuk masalah minimasi berlaku kondisi sebagai berikut.

$$H(t, x^*(t), u(t), \lambda(t)) \geq H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t)). \quad (2.10)$$

Berdasarkan persamaan (2.2) dan (2.9), persamaan *state* dinyatakan sebagai.

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\partial H(t, x(t), u(t), \lambda(t))}{\partial \lambda(t)} = g(t, x(t), u(t)),$$

dan persamaan *adjoint* dinyatakan sebagai dinyatakan sebagai berikut.

$$\frac{d\lambda}{dt} = \frac{\partial H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t))}{\partial x}$$



Terdapat dua turunan yaitu dx/dt dan $d\lambda/dt$, maka diperlukan dua kondisi batas untuk menentukan solusi optimal. Jika nilai awal $x(t_0)$ dan nilai akhir $x(t_1)$, maka nilai dua turunan tersebut dapat ditentukan. Jika tidak diberikan kondisi akhir $x(t_1)$, maka digunakan suatu kondisi transversal yaitu $\lambda(t_1) = 0$ sebagai kondisi akhir.

Berdasarkan uraian tersebut diperoleh beberapa komponen dalam menggunakan prinsip minimum Pontryagin yang harus dipenuhi yaitu,

- (i) $H(t, x^*, u, \lambda) \geq H(t, x^*, u^*, \lambda)$ untuk setiap $t \in [t_0, t_1]$,
- (ii) $\frac{dx}{dt} = \frac{\partial H}{\partial \lambda}$ (persamaan *state*),
- (iii) $\frac{d\lambda}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x}$ (persamaan *adjoint*),
- (iv) $\lambda(t_1) = 0$ (kondisi transversal).

Selanjutnya, meminimumkan fungsi Hamilton terhadap variabel $u(t)$ maka kondisi (i) dapat diganti oleh kondisi stasioner sehingga,

$$\frac{\partial H}{\partial u_k} = 0, \quad k = 1, \dots, m.$$

kondisi (ii) dan (iii) adalah sistem Hamilton sedangkan kondisi (iv) adalah kondisi tambahan yang sesuai untuk untuk masalah kontrol optimal jika kondisi akhir tidak diberikan.

Jika diberikan batasan pada variabel kontrol u_k , $a_k \leq u_k \leq b_k$ maka kondisi optimal berubah menjadi persamaan karakteristik sebagai berikut.

$$u_k^* = \begin{cases} u_k = a_k, & \text{jika } \frac{\partial H}{\partial u_k} < 0, \\ a_k \leq u_k \leq b_k, & \text{jika } \frac{\partial H}{\partial u_k} = 0, \\ u_k = b_k, & \text{jika } \frac{\partial H}{\partial u_k} > 0. \end{cases}$$

(Lenhart dan Workman, 2007)

2.3 Metode Runge-Kutta Orde 4

Metode Runge-Kutta orde 4 adalah salah satu metode numerik yang digunakan untuk menyelesaikan masalah nilai awal dari persamaan diferensial biasa. Jika persamaan $\vec{x}(t) = \vec{f}(t, \vec{x}(t))$ dan $x(t)$ diketahui, maka rumusnya sebagai berikut.

dengan

$$\vec{x}(t+h) = \vec{x}(t) + \frac{h}{6}(\vec{k}_1 + 2\vec{k}_2 + 2\vec{k}_3 + \vec{k}_4),$$

$$\vec{k}_1 = \vec{f}(t, \vec{x}(t)),$$

$$\vec{k}_2 = \vec{f}\left(t + \frac{1}{2}h, \vec{x}(t) + \frac{1}{2}h\vec{k}_1\right),$$

$$\vec{k}_3 = \vec{f}\left(t + \frac{1}{2}h, \vec{x}(t) + \frac{1}{2}h\vec{k}_2\right),$$

$$\vec{k}_4 = \vec{f}\left(t + h, \vec{x}(t) + h\vec{k}_3\right).$$

(Lenhart dan Workman, 2007)

2.4 Metode *Sweep* Maju-Mundur

Metode numerik yang dapat digunakan untuk menyelesaikan masalah kontrol optimal dengan permasalahan dua titik nilai batas salah satunya adalah metode *Sweep* Maju-Mundur dengan menggunakan Runge-Kutta orde 4. Secara umum, algoritma metode *Sweep* Maju-Mundur sebagai berikut.

Langkah 1 : Membuat dugaan awal untuk nilai \vec{u} .

Langkah 2 : Menggunakan kondisi awal $x_1 = x(t_0)$ dan nilai \vec{u} untuk menyelesaikan persamaan *state* (\vec{x}) dengan langkah maju metode Runge-Kutta orde 4.

Langkah 3 : Menggunakan kondisi transversal $\lambda(t_1) = 0$, nilai awal \vec{u} dan \vec{x} untuk menyelesaikan persamaan *adjoint* ($\vec{\lambda}$) dengan langkah mundur metode Runge-Kutta orde 4.

Langkah 4 : Memperbarui nilai \vec{u} dengan memasukkan nilai \vec{x} dan $\vec{\lambda}$ yang baru ke dalam persamaan karakteristik pada kontrol optimal.

Langkah 5 : Memeriksa konvergensi. Jika nilai *error* pada iterasi saat ini dan iterasi sebelumnya sangat kecil, maka proses selesai dan cetak nilai-nilai saat ini. Jika tidak, maka kembali ke langkah 2.

(Lenhart dan Workman, 2007)

2.5 Kontrol Optimal Bang-Bang

Misalkan masalah kontrol optimal sebagai berikut

$$\max_{u(t)} = \int_{t_0}^{t_1} f_1(t, x) + u(t)f_2(t, x)dt,$$

dengan fungsi kendala sebagai berikut,

$$x' = g_1(t, x) + u(t)g_2(t, x),$$

$$x(0) = x_0,$$

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

Perhatikan fungsi integran f_1, f_2 dan sisi kanan persamaan diferensial g_1, g_2 adalah fungsi linear terhadap variabel u . Dengan demikian, fungsi Hamiltonian juga merupakan fungsi linear dari u , dan dapat ditulis.

$$H = [f_1(t, x) + \lambda(t)g_1(t, x)] + u(t)[f_2(t, x) + \lambda(t)g_2(t, x)].$$

Kondisi yang diperlukan dalam menentukan solusi optimal adalah $\lambda'(t) = -\partial H/\partial x$. Namun, kondisi optimal

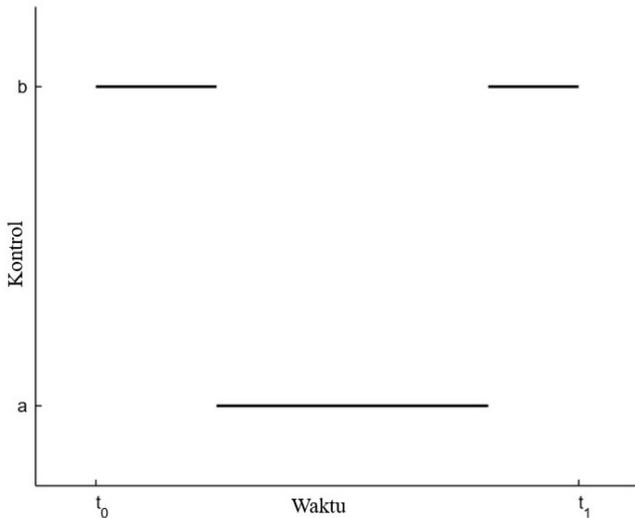
$$\frac{\partial H}{\partial u} = f_2(t, x) + \lambda(t)g_2(t, x),$$

tidak mengandung informasi kontrol. Meminimumkan fungsi Hamiltonian H terhadap u menggunakan tanda dari $\partial H/\partial u$, tetapi ketika $f_2 + \lambda g_2 = 0$, karakterisasi dari u^* tidak dapat diperoleh secara langsung.

Didefinisikan $\psi(t) = f_2(t, x) + \lambda(t)g_2(t, x)$, pada umumnya disebut juga dengan *switching function*. Karakterisasi u^* adalah sebagai berikut,

$$u^*(t) = \begin{cases} a, & \text{jika } \psi(t) < 0, \\ ?, & \text{jika } \psi(t) = 0, \\ b, & \text{jika } \psi(t) > 0. \end{cases}$$

Jika $\psi(t) = 0$ tidak kontinu pada interval waktu tetapi u^* hanya akan terjadi pada berhingga titik, maka kontrol u^* disebut dengan Bang-bang. Dalam kasus ini, fungsi konstan sepotong-sepotong, berubah diantara batas atas dan batas bawah. Contoh kontrol Bang-bang diberikan pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1: Contoh kontrol Bang-bang

Jika $\psi(t) \equiv 0$ pada beberapa interval waktu, u^* dapat dikatakan *singular* pada interval tersebut. Karakterisasi dari u^* pada interval ini dapat ditemukan melalui informasi lain.

Untuk menyelesaikan masalah kontrol optimal Bang-bang secara numerik, dapat menggunakan metode *Sweep Maju-Mundur*.

Contoh 2.1 : Selesaikan masalah kontrol optimal bang-bang berikut.

$$\max_u = \int_0^2 e^t(1 - u(t))dt,$$

dengan

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= u(t)x(t), x(0) = 1, \\ 0 &\leq u(t) \leq 1. \end{aligned}$$

Penyelesaian :

Dari masalah tersebut didapatkan fungsi Hamiltonian sebagai berikut:

$$H = e^t(1 - u) + \lambda u x.$$

Persamaan *adjoint* dan kondisi transversal adalah

$$\lambda' = -\frac{\partial H}{\partial x} = -\lambda u, \lambda(2) = 0,$$

dan

$$\psi(t) = \frac{\partial H}{\partial u} = -e^t + \lambda(t)x(t).$$

Andaikan u^* adalah *singular* pada beberapa interval, misalkan pada interval $0 < u^* < 1$, $\psi = 0$ pada interval tersebut, sehingga

$$e^t = \lambda x.$$

Selanjutnya, turunkan kedua sisi persamaan, sehingga diperoleh

$$e^t = (\lambda x)' = \lambda' x + \lambda x' = -\lambda u x + \lambda u x = 0.$$

Keadaan ini tidak mungkin, sehingga u^* dikatakan tidak *singular*.

Oleh karena itu merupakan kasus Bang-bang. Nilai u^* yang mungkin adalah :

1. $u^* = 0$

Jika $u^* = 0$, maka $x' = 0 = \lambda'$.

Dengan demikian, x dan λ konstan.

2. $u^* = 1$

Jika $u^* = 1$, maka $\lambda' = -\lambda$

Dengan demikian, $\lambda(t) = ke^{-t}$ dengan k konstan.

Karena kondisi transversal $\lambda(2) = 0$, maka k harus bernilai nol. Pada kasus lain, λ adalah konstan. Oleh karena itu, bagaimanapun kontrol saat dekat dengan $t = 2$, λ bernilai nol pada interval yang mengandung $t = 2$. Meskipun demikian, λ disyaratkan kontinu, dan tidak mungkin untuk $\lambda = ke^{-t}$ kontinu yang terhubung dengan $\lambda = 0$ untuk k yang tidak nol. Oleh karena itu, $\lambda \equiv 0$ dimanapun. Kondisi ini memenuhi

$$\frac{\partial H}{\partial u} = -e^t < 0 \text{ untuk semua } t.$$

Dengan demikian

$$u^* \equiv 0 \text{ dan } x^* \equiv 1.$$

(Lenhart dan Workman, 2007)

2.6 Leukemia Mieloid Akut

Leukemia mieloid akut adalah penyakit neoplastik (pertumbuhan abnormal) yang ditandai dengan infiltrasi (masuk) dari darah, sumsum tulang, dan jaringan lainnya oleh proliferasi (pembiasaan yang subur), sel klonal yang belum berdiferensiasi (membelah diri) dari sistem hematopoietik (Kasper, dkk., 2015).

Pada leukemia mieloid akut terdapat *hematopoietic stem cells* (HSCs) atau disebut juga dengan sel punca (induk) hematopoietik. HSCs adalah sel induk yang berperan dalam memproduksi sel darah di sumsum tulang. HSCs bertanggung jawab memelihara sel-sel kekebalan tubuh, sel darah merah, dan trombosit. Karakteristik dari HSCs yaitu memiliki kemampuan untuk memperbaharui diri sendiri dan meregenerasi jaringan sel ketika dilakukan transplantasi (Maclean, dkk., 2013).

2.7 Model Leukemia Mieloid Akut

Pada sistem hematopoietik, terdapat progenitor (pemanik atau sebuah sistem untuk memulai) dan terdapat kelompok sel darah yang berdiferensiasi (membelah diri) di sumsum tulang dan berpindah ke aliran darah. Ketika sel berkembang secara lebih cepat, ganas, dan abnormal di sumsum tulang tepatnya di sel mieloid, terdapat dua populasi sel leukemia yaitu, proliferasi (pembiasaan yang subur) dari sel leukemia, dan sel leukemia yang sudah berdiferensiasi (membelah diri) di sumsum tulang dan berpindah ke aliran darah.

Dalam perkembangan penyakit leukemia mieloid akut terdapat bentuk kompetisi dengan memodelkan interaksi dan umpan balik antara leukemia dan spesies hematopoietik (Crowell, dkk., 2016). Model kompetisi diperkenalkan oleh Lotka dan Volterra, yang mempertimbangkan dua spesies atau lebih yang bergantung pada sumber daya yang terbatas untuk bertahan hidup dan berkembang biak. Pada kasus hematopoiesis, sumber daya ini adalah ruang khusus yang tersedia untuk *stem cells* (sel punca), didefinisikan melalui sinyal molekuler yang diperlukan untuk mempertahankan fungsi yang benar (Maclean, dkk., 2013).

Crowell, dkk. (2016) membahas model penyakit leukemia mieloid akut. Model leukemia mieloid akut adalah suatu sistem persamaan diferensial nonlinear yang terdiri dari lima populasi yaitu,

populasi S adalah sel punca (induk) hematopoietik (*hematopoietic stem cell*), populasi A adalah sel progenitor (pemanik) hematopoietik, populasi D adalah sel darah yang berdiferensiasi, populasi L sel punca leukemia, dan populasi T sel leukemia yang berdiferensiasi. Model ini diasumsikan linear dan sebanding dengan ukuran populasi semua spesies yang terlibat. Model leukemia mieloid akut dinyatakan sebagai berikut.

$$\frac{dS}{dt} = \rho_S S (K_1 - Z_1) - \delta_S S,$$

$$\frac{dA}{dt} = \delta_S S + \rho_A A (K_2 - Z_2) - \delta_A A,$$

$$\frac{dD}{dt} = \delta_A A - \mu_D D,$$

$$\frac{dL}{dt} = \rho_L L (K_2 - Z_2) - \delta_L L,$$

$$\frac{dT}{dt} = \delta_L L - \mu_T T.$$

dengan

ρ_S : laju proliferasi dari S ,

ρ_A : laju proliferasi dari A ,

ρ_L : laju proliferasi dari L ,

δ_S : laju diferensiasi S ke A ,

δ_A : laju diferensiasi A ke D ,

δ_L : laju diferensiasi L ke T ,

μ_D : laju perpindahan D ke aliran darah,

μ_T : laju perpindahan T ke aliran darah,

K_1 : *carrying capacity* dari S ,

K_2 : *carrying capacity* dari A dan L ,

Z_1 : total ukuran rongga dari S ,

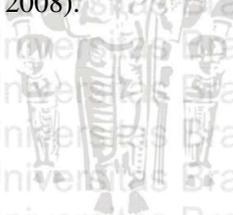
Z_2 : total ukuran rongga dari A dan L .

Sistem imun berperan penting dalam perkembangan, metastasis (penyebaran sel kanker ke bagian tubuh lain), pengobatan dan kambuhnya kanker. Oleh karena itu Sharp, dkk., memodifikasi model yang diusulkan oleh Crowell untuk menggabungkan respon imun, dengan harapan respon imun ini efektif untuk L yang kecil, sehingga memperkenalkan istilah Michaelis-Menten untuk mewakili respon

imun. Kinetika Michaelis-Menten merupakan laju reaksi enzim yang tergantung pada konsentrasi enzim dan substrat. Persamaan Michaelis-Menten untuk reaksi katalisis enzim satu-substrat dinyatakan sebagai berikut :

$$V_0 = \frac{V_{max}[S]}{K_M + [S]}$$

Persamaan ini menunjukkan ketergantungan linear pada $[S]$ dan menyatakan hubungan kuantitatif antara kecepatan awal V_0 , kecepatan maksimum V_{max} atau konstanta katalis (K_{cat}), dan konsentrasi awal substrat $[S]$, semua ini terkait melalui konstanta Michaelis K_M . Konstanta Michaelis (K_M) merupakan konsentrasi substrat tertentu pada saat enzim mencapai setengah kecepatan maksimum. Kecepatan reaksi tergantung pada konsentrasi kompleks enzim-substrat, jika tergantung pada konsentrasi substrat yang diberikan, maka penambahan kecepatan reaksi yang apabila digambarkan menghasilkan garis lurus (linear), namun apabila tidak linear maka kerja enzim disimpulkan tidak dipengaruhi substrat (Nelson dan Cox, 2008).

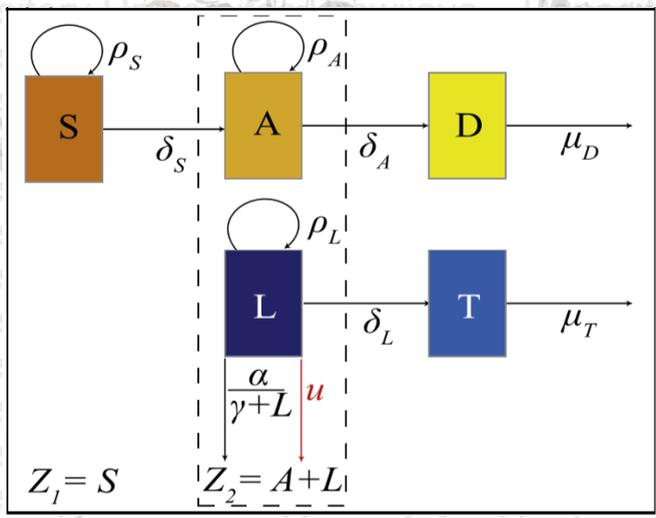


BAB III PEMBAHASAN

3.1 Konstruksi Model

Skripsi ini membahas model penyakit leukemia mieloid akut dengan satu variabel kontrol, yaitu kontrol kemoterapi (u). Model ini terdiri dari lima populasi yaitu, populasi S adalah sel punca hematopoietik (*hematopoietic stem cell*), populasi A adalah *hematopoietic progenitor cell*, populasi D adalah sel darah yang berdiferensiasi, populasi L adalah sel punca leukemia, dan populasi T adalah sel leukemia yang berdiferensiasi.

Tujuan kontrol optimal adalah untuk meminimumkan fungsi tujuan, pada kasus ini untuk meminimumkan efek negatif dari kemoterapi dan efek negatif dari sel punca leukemia. Model penyakit leukemia mieloid akut dengan kontrol digambarkan dalam diagram kompartemen pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1: Diagram kompartemen model penyakit leukemia mieloid akut dengan kontrol



Berdasarkan diagram kompartemen tersebut, populasi sel punca hematopoietik (S) bertambah karena adanya proliferasi dengan laju ρ_S dan K_1 merupakan *carrying capacity* yaitu ukuran populasi sel yang terdapat di sumsum tulang, dimisalkan nilai $K_1 = 1$. Populasi sel punca hematopoietik dapat berkurang karena ukuran rongga yang berisi sel punca hematopoietik (S) tidak cukup menampung $\rho_S S$, dan berkurang juga oleh sel punca hematopoietik yang berdiferensiasi dengan laju δ_S . Laju perubahan jumlah populasi sel punca hematopoietik dapat dinyatakan sebagai

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \rho_S S(K_1 - Z_1) - \delta_S S, \\ &= \rho_S S(1 - S) - \delta_S S.\end{aligned}$$

Populasi sel progenitor hematopoietik (A) bertambah karena adanya sel punca hematopoietik yang berdiferensiasi dengan laju δ_S , bertambah juga karena adanya proliferasi dengan laju ρ_A dan K_2 merupakan *carrying capacity* yaitu ukuran populasi sel yang terdapat di sumsum tulang, dimisalkan nilai $K_1 = K_2 = 1$, menetapkan nilai *carrying capacity* dengan ukuran yang sama adalah asumsi yang disederhanakan dalam analisis. Populasi sel progenitor hematopoietik dapat berkurang karena ukuran rongga yang berisi sel progenitor hematopoietik (A) dan sel punca leukemia (L) tidak cukup menampung $\rho_A A$, dan berkurang juga karena sel progenitor hematopoietik yang berdiferensiasi dengan laju δ_A . Berdasarkan uraian tersebut, laju perubahan jumlah populasi sel progenitor hematopoietik dapat dinyatakan sebagai

$$\begin{aligned}\frac{dA}{dt} &= \delta_S S + \rho_A A(K_2 - Z_2) - \delta_A A, \\ &= \delta_S S + \rho_A A(1 - A - L) - \delta_A A.\end{aligned}$$

Populasi sel darah yang berdiferensiasi (D) bertambah karena adanya sel progenitor hematopoietik yang berdiferensiasi dengan laju δ_A . Populasi sel darah yang berdiferensiasi berkurang karena bermigrasi (pindah) ke aliran darah dengan laju $\mu_D D$. Berdasarkan uraian tersebut, laju perubahan jumlah populasi sel darah yang berdiferensiasi dapat dinyatakan sebagai

$$\frac{dD}{dt} = \delta_A A - \mu_D D.$$

Populasi sel punca leukemia (L) bertambah karena adanya proliferasi dengan laju ρ_L dan K_2 merupakan *carrying capacity* yang terdapat di sumsum tulang, dimisalkan nilai $K_2 = 1$. Populasi sel punca leukemia dapat berkurang karena ukuran rongga yang berisi sel progenitor hematopoietik (A) dan sel punca leukemia (L) tidak cukup menampung $\rho_L L$, karena adanya proliferasi dari sel leukemia yang berdiferensiasi dengan laju δ_L , karena adanya respon imun dengan laju $\frac{\alpha L}{\gamma + L}$, dan berkurang karena adanya kemoterapi untuk menghambat sel leukemia. Parameter α pada respon imun menyatakan tingkat karakteristik dari respon imun dan γ menyatakan tingkat saturasi konstan sel leukemia. Saturasi adalah hambatan atau segala jenis usaha yang dilakukan untuk menghambat pertumbuhan sel leukemia. Berdasarkan uraian tersebut, laju perubahan jumlah populasi proliferasi dari sel leukemia dapat dinyatakan sebagai

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} &= \rho_L L(K_2 - Z_2) - \delta_L L - \frac{\alpha L}{\gamma + L} - uL, \\ &= \rho_L L(1 - A - L) - \delta_L L - \frac{\alpha L}{\gamma + L} - uL. \end{aligned}$$

Populasi sel leukemia yang berdiferensiasi (T) bertambah karena proliferasi dari sel leukemia yang berdiferensiasi dengan laju δ_L . Populasi sel leukemia yang berdiferensiasi berkurang karena bermigrasi ke aliran darah dengan laju $\mu_T T$. Berdasarkan uraian tersebut, laju perubahan jumlah populasi sel leukemia yang berdiferensiasi dapat dinyatakan sebagai

$$\frac{dT}{dt} = \delta_L L - \mu_T T.$$

Berdasarkan uraian di atas, diperoleh model yang berbentuk sistem persamaan nonlinear sebagai berikut.

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \rho_S S(1 - S) - \delta_S S, \\ \frac{dA}{dt} &= \delta_S S + \rho_A A(1 - A - L) - \delta_A A, \\ \frac{dD}{dt} &= \delta_A A - \mu_D D, \end{aligned} \quad (3.1)$$



$$\frac{dL}{dt} = \rho_L L(1 - A - L) - \delta_L L - \frac{\alpha L}{\gamma + L} - uL,$$

$$\frac{dT}{dt} = \delta_L L - \mu_T T,$$

dengan

u : kontrol penggunaan kemoterapi,

ρ_S : laju proliferasi dari S ,

ρ_A : laju proliferasi dari A ,

ρ_L : laju proliferasi dari L ,

δ_S : laju diferensiasi S ke A ,

δ_A : laju diferensiasi A ke D ,

δ_L : laju diferensiasi L ke T ,

μ_D : laju perpindahan D ke aliran darah,

μ_T : laju perpindahan T ke aliran darah,

K_1 : *carrying capacity* dari S ,

K_2 : *carrying capacity* dari A dan L ,

Z_1 : total ukuran rongga dari S , dengan demikian $Z_1 = S$,

Z_2 : total ukuran rongga dari A dan L , dengan demikian $Z_2 = A + L$,

α : tingkat karakteristik dari respon imun,

γ : tingkat saturasi sel leukemia.

3.2 Penyelesaian Masalah Kontrol Optimal

Kontrol optimal pada model (3.1) bertujuan untuk meminimumkan fungsi tujuan yaitu, meminimumkan efek negatif dari kemoterapi dan efek negatif dari sel punca leukemia. Fungsi tujuan pada kasus ini berbentuk kuadratik karena memiliki sifat metematis yang meningkatkan kemudahan untuk menemukan solusi

yang optimal, selain itu menghindari kontrol non-fisik yang mungkin ditemukan, misal fungsi tujuan berbentuk fungsi kubik dari u , dengan menetapkan u menjadi besar dan negatif dapat meminimumkan fungsi tujuan tetapi secara fisik tidak dapat di realisasikan. Selanjutnya, fungsi tujuan yang akan diminimumkan adalah sebagai berikut.

$$J = \int_0^{tf} (a_1u^2 + a_2L^2)dt, \quad (3.2)$$

dengan kendala sistem persamaan (3.1). Koefisien a_1 merupakan bobot efek negatif dari kontrol kemoterapi (u). Koefisien a_2 merupakan bobot efek negatif dari sel leukemia yang berkembang.

Masalah kontrol optimal dapat diselesaikan jika memenuhi kondisi pada prinsip minimum Pontryagin. Fungsi yang diperlukan dalam prinsip minimum Pontryagin adalah fungsi Hamilton, yaitu

$$\begin{aligned} H(t, x, u, \lambda) &= f(t, x, u) + \sum_{i=1}^5 \lambda_i(t)g_i(t, x, u), \\ &= a_1u^2 + a_2L^2 + \lambda_1[\rho_S S(1 - S) - \delta_S S] \\ &\quad + \lambda_2[\delta_S S + \rho_A A(1 - A - L) - \delta_A A] \\ &\quad + \lambda_3[\delta_A A - \mu_D D] \\ &\quad + \lambda_4[\rho_L L(1 - A - L) - \delta_L L - \frac{\alpha L}{\gamma + L} - uL] \\ &\quad + \lambda_5[\delta_L L - \mu_T T], \end{aligned} \quad (3.3)$$

dengan $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4$, dan λ_5 adalah variabel *adjoint*.

Berdasarkan prinsip minimum Pontryagin, fungsi Hamilton akan mencapai solusi optimal jika memenuhi persamaan *state*, persamaan *adjoint*, dan kondisi stasioner.

3.2.1 Persamaan state

Persamaan *state* diperoleh dengan menurunkan fungsi Hamilton (3.3) terhadap masing-masing variabel *adjoint* sebagai berikut.



$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \frac{\partial H}{\partial \lambda_1} = \rho_S S(1 - S) - \delta_S S, \\
 \frac{dA}{dt} &= \frac{\partial H}{\partial \lambda_2} = \delta_S S + \rho_{AA}(1 - A - L) - \delta_{AA}, \\
 \frac{dD}{dt} &= \frac{\partial H}{\partial \lambda_3} = \delta_{AA} - \mu_D D, \\
 \frac{dL}{dt} &= \frac{\partial H}{\partial \lambda_4} = \rho_L L(1 - A - L) - \delta_L L - \frac{\alpha L}{\gamma + L} - uL, \\
 \frac{dT}{dt} &= \frac{\partial H}{\partial \lambda_5} = \delta_L L - \mu_T T,
 \end{aligned}
 \tag{3.4}$$

dengan kondisi awal

$$S(0) = S_0, \quad A(0) = A_0, \quad D(0) = D_0, \quad L(0) = L_0, \quad T(0) = T_0.$$

3.2.2 Persamaan adjoint

Persamaan *Adjoint* merupakan nilai negatif dari turunan fungsi Hamilton (3.3) terhadap masing-masing variabel *state* sebagai berikut.

$$\begin{aligned}
 \frac{d\lambda_1}{dt} &= - \frac{\partial H}{\partial S} \\
 &= - \rho_S \lambda_1 + 2\rho_S S \lambda_1 + \delta_S \lambda_1 - \delta_S \lambda_2, \\
 \frac{d\lambda_2}{dt} &= - \frac{\partial H}{\partial A} \\
 &= - \rho_{AA} \lambda_2 + 2\rho_{AA} A \lambda_2 + \rho_{AA} L \lambda_2 + \delta_{AA} \lambda_2 - \delta_{AA} \lambda_3 + \rho_L L \lambda_4, \\
 \frac{d\lambda_3}{dt} &= - \frac{\partial H}{\partial D} \\
 &= \mu_D \lambda_3, \\
 \frac{d\lambda_4}{dt} &= - \frac{\partial H}{\partial L} \\
 &= \rho_{AA} \lambda_2 - \rho_L \lambda_4 + \rho_L A \lambda_4 + 2\rho_L L \lambda_4 + \delta_L \lambda_4 + u \lambda_4 \\
 &\quad + \frac{\alpha \gamma \lambda_4}{(\gamma + L)^2} - \delta_L \lambda_5 - 2a_2 L,
 \end{aligned}
 \tag{3.5}$$



$$\frac{d\lambda_5}{dt} = - \frac{\partial H}{\partial T} = \mu_T \lambda_5,$$

dengan kondisi transversal

$$\lambda_1(tf) = \lambda_2(tf) = \lambda_3(tf) = \lambda_4(tf) = \lambda_5(tf) = 0.$$

3.2.3 Kondisi stasioner

Kondisi stasioner digunakan untuk masalah kontrol optimal (3.2) diperoleh dengan menurunkan fungsi Hamilton (3.3) terhadap variabel kontrol u sehingga diperoleh

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0, \\ 2a_1 u - L\lambda_4 = 0,$$

diperoleh

$$u = \frac{L\lambda_4}{2a_1}.$$

Variabel kontrol pada sistem (3.1) didefinisikan pada $0 \leq u \leq 1$ sehingga diperoleh solusi u^* sebagai berikut.

$$u^* = \begin{cases} 0 & , \quad u \leq 0, \\ \frac{L\lambda_4}{2a_1} & , \quad 0 < u < 1, \\ 1 & , \quad u \geq 1. \end{cases}$$

Selanjutnya, kontrol optimal u^* dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$u^* = \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{L\lambda_4}{2a_1} \right\}, 1 \right\}.$$

Sistem yang optimal diperoleh dengan mensubstitusikan u^* ke sistem persamaan *state* dan persamaan *adjoint*, sehingga diperoleh sistem yang optimal sebagai berikut.

$$\frac{dS^*}{dt} = \frac{\partial H}{\partial \lambda_1} \\ = \rho_S S^* (1 - S^*) - \delta_S S^*,$$



$$\frac{dA^*}{dt} = \frac{\partial H}{\partial \lambda_2} = \delta_S S^* + \rho_A A^* (1 - A^* - L^*) - \delta_A A^*,$$

$$\frac{dD^*}{dt} = \frac{\partial H}{\partial \lambda_3} = \delta_A A^* - \mu_D D^*,$$

$$\frac{dL^*}{dt} = \frac{\partial H}{\partial \lambda_4} = \rho_L L^* (1 - A^* - L^*) - \delta_L L^* - \frac{\alpha L^*}{\gamma + L^*} - u^* L^*,$$

$$\frac{dT^*}{dt} = \frac{\partial H}{\partial \lambda_5} = \delta_L L^* - \mu_T T^*,$$

dan

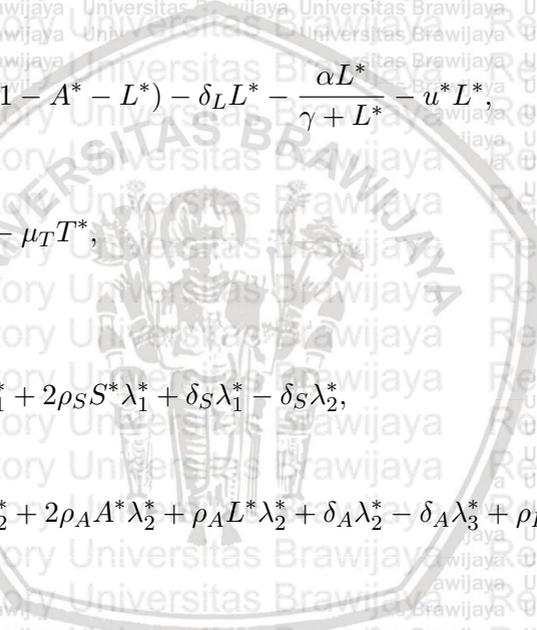
$$\frac{d\lambda_1^*}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial S} = -\rho_S \lambda_1^* + 2\rho_S S^* \lambda_1^* + \delta_S \lambda_1^* - \delta_S \lambda_2^*,$$

$$\frac{d\lambda_2^*}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial A} = -\rho_A \lambda_2^* + 2\rho_A A^* \lambda_2^* + \rho_A L^* \lambda_2^* + \delta_A \lambda_2^* - \delta_A \lambda_3^* + \rho_L L^* \lambda_4^*,$$

$$\frac{d\lambda_3^*}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial D} = \mu_D \lambda_3^*,$$

$$\frac{d\lambda_4^*}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial L} = \rho_A A^* \lambda_2^* - \rho_L \lambda_4^* + \rho_L A^* \lambda_4^* + 2\rho_L L^* \lambda_4^* + \delta_L \lambda_4^* + u^* \lambda_4^* + \frac{\alpha \gamma \lambda_4^*}{(\gamma + L^*)^2} - \delta_L \lambda_5^* - 2a_2 L^*,$$

$$\frac{d\lambda_5^*}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial T} = \mu_T \lambda_5^*.$$



3.3 Penyelesaian Masalah Kontrol Optimal Bang-Bang

Kontrol optimal pada model (3.1) bertujuan untuk meminimumkan fungsi tujuan yaitu, meminimumkan efek negatif dari kemoterapi dan efek negatif dari sel punca leukemia. Oleh karena akan menjadi kontrol optimal Bang-bang atau *singular* sehingga dibentuk suatu fungsi linear pada fungsi tujuan. Fungsi tujuan yang akan diminimumkan adalah sebagai berikut.

$$J = \int_0^{t_f} (a_1 u + a_2 L) dt, \quad (3.6)$$

dengan kendala sistem persamaan (3.1). Koefisien a_1 merupakan bobot efek negatif dari kontrol kemoterapi (u). Koefisien a_2 merupakan bobot efek negatif dari sel leukemia yang berkembang.

Masalah kontrol optimal dapat diselesaikan jika memenuhi kondisi pada prinsip minimum Pontryagin. Fungsi yang diperlukan dalam prinsip minimum Pontryagin adalah fungsi Hamilton, yaitu

$$\begin{aligned} H(t, x, u, \lambda) &= f(t, x, u) + \sum_{i=1}^5 \lambda_i(t) g_i(t, x, u), \\ &= a_1 u + a_2 L + \lambda_1 [\rho_S S(1 - S) - \delta_S S] \\ &\quad + \lambda_2 [\delta_S S + \rho_A A(1 - A - L) - \delta_A A] \\ &\quad + \lambda_3 [\delta_A A - \mu_D D] \\ &\quad + \lambda_4 [\rho_L L(1 - A - L) - \delta_L L - \frac{\alpha L}{\gamma + L} - uL] \\ &\quad + \lambda_5 [\delta_L L - \mu_T T], \end{aligned} \quad (3.7)$$

dengan $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4$, dan λ_5 adalah variabel *adjoint*.

3.3.1 Persamaan state

Persamaan *state* diperoleh dengan menurunkan fungsi Hamilton (3.3) terhadap masing-masing variabel *adjoint* sebagai berikut.



$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \frac{\partial H}{\partial \lambda_1} = \rho_S S(1 - S) - \delta_S S, \\
 \frac{dA}{dt} &= \frac{\partial H}{\partial \lambda_2} = \delta_S S + \rho_{AA}(1 - A - L) - \delta_{AA}, \\
 \frac{dD}{dt} &= \frac{\partial H}{\partial \lambda_3} = \delta_{AA} A - \mu_D D, \\
 \frac{dL}{dt} &= \frac{\partial H}{\partial \lambda_4} = \rho_L L(1 - A - L) - \delta_L L - \frac{\alpha L}{\gamma + L} - uL, \\
 \frac{dT}{dt} &= \frac{\partial H}{\partial \lambda_5} = \delta_L L - \mu_T T.
 \end{aligned}
 \tag{3.8}$$

dengan kondisi awal

$$S(0) = S_0, \quad A(0) = A_0, \quad D(0) = D_0, \quad L(0) = L_0, \quad T(0) = T_0.$$

3.3.2 Persamaan adjoint

Persamaan *Adjoint* merupakan nilai negatif dari turunan fungsi Hamilton (3.3) terhadap masing-masing variabel *state* sebagai berikut.

$$\begin{aligned}
 \frac{d\lambda_1}{dt} &= - \frac{\partial H}{\partial S} \\
 &= - \rho_S \lambda_1 + 2\rho_S S \lambda_1 + \delta_S \lambda_1 - \delta_S \lambda_2, \\
 \frac{d\lambda_2}{dt} &= - \frac{\partial H}{\partial A} \\
 &= - \rho_{AA} \lambda_2 + 2\rho_{AA} A \lambda_2 + \rho_{AA} L \lambda_2 + \delta_{AA} \lambda_2 - \delta_{AA} \lambda_3 + \rho_L L \lambda_4, \\
 \frac{d\lambda_3}{dt} &= - \frac{\partial H}{\partial D} \\
 &= \mu_D \lambda_3, \\
 \frac{d\lambda_4}{dt} &= - \frac{\partial H}{\partial L} \\
 &= \rho_{AA} A \lambda_2 - \rho_L \lambda_4 + \rho_L A \lambda_4 + 2\rho_L L \lambda_4 + \delta_L \lambda_4 + u \lambda_4 \\
 &\quad + \frac{\alpha \gamma \lambda_4}{(\gamma + L)^2} - \delta_L \lambda_5 - a_2, \\
 \frac{d\lambda_5}{dt} &= - \frac{\partial H}{\partial T} \\
 &= \mu_T \lambda_5,
 \end{aligned}
 \tag{3.9}$$

dengan kondisi transversal

$$\lambda_1(tf) = \lambda_2(tf) = \lambda_3(tf) = \lambda_4(tf) = \lambda_5(tf) = 0.$$

3.3.3 Kondisi stasioner

Kondisi stasioner digunakan untuk masalah kontrol optimal (3.6) diperoleh dengan menurunkan fungsi Hamilton (3.7) terhadap variabel kontrol u sehingga diperoleh

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0,$$

$$a_1 - L\lambda_4 = 0,$$

tidak diperoleh unsur kontrol (u) di dalamnya. Didefinisikan *switching function* $\psi(t) = a_1 - L\lambda_4$. Diperoleh persamaan karakteristik kontrol optimal $u^*(t)$ sebagai berikut.

$$u^*(t) = \begin{cases} b_1 & , \quad \psi(t) < 0, \\ b_2 & , \quad \psi(t) > 0. \end{cases}$$

Kontrol optimal Bang-bang harus berada di batas atas atau batas bawah. Pada kontrol optimal Bang-bang, parameter bobot *pay-off* bukan menentukan pada level mana (sebesar apa) kontrol diterapkan, melainkan menentukan kapan waktu kontrol *switch* (beralih) dari suatu batas ke batas yang lain. Ketika batas atas lebih tinggi, berarti jumlah maksimum kontrol kemoterapi (yang diterapkan pada sebarang waktu yang diberikan) juga lebih tinggi, kontrol akan beralih ke batas bawah lebih awal. Pada kasus ini, batas bawah berkorespondensi dengan nilai kontrol $u = 0$ atau tidak diterapkan kontrol kemoterapi. Kontrol optimal Bang-bang menghasilkan informasi mengenai waktu yang optimal dalam pemberian kontrol kemoterapi.

3.4 Simulasi Numerik Kontrol Optimal

Metode numerik yang digunakan dalam menyelesaikan masalah kontrol optimal pada skripsi ini adalah metode *Sweep Maju-Mundur* menggunakan *software* MATLAB. Pada metode ini, dilakukan

diskritisasi interval $[t_0, t_f]$ di titik $t_i = t_0 + ih, i = 0, \dots, n$, dengan h merupakan ukuran langkah waktu. Selanjutnya, variabel $S, A, D, L, T, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5$, dan u dinyatakan sebagai $S(i), A(i), D(i), L(i), T(i), \lambda_1(i), \lambda_2(i), \lambda_3(i), \lambda_4(i), \lambda_5(i)$, dan $u(i)$. Nilai variabel *state* didekati dengan langkah maju metode Runge-Kutta orde 4 dan nilai variabel *adjoint* $\lambda_1(i), \lambda_2(i), \lambda_3(i), \lambda_4(i)$, dan $\lambda_5(i)$ didekati dengan langkah mundur metode Runge-Kutta orde 4. Langkah-langkah metode *Sweep* Maju-Mundur adalah sebagai berikut.

1. Menentukan nilai awal $S(0), A(0), D(0), L(0), T(0)$, tebakan nilai awal u dan toleransi relatif.
2. Menggunakan kondisi awal $S(0) = S_0, A(0) = A_0, D(0) = D_0, L(0) = L_0, T(0) = T_0$, dan nilai u pada iterasi sebelumnya untuk menyelesaikan persamaan *state* dengan langkah maju metode Runge-Kutta orde 4.
3. Menggunakan kondisi transversal $\lambda_1(t_f) = 0, \lambda_2(t_f) = 0, \lambda_3(t_f) = 0, \lambda_4(t_f) = 0, \lambda_5(t_f) = 0$, serta nilai S, A, D, L, T , dan u untuk menyelesaikan persamaan *adjoint* dengan langkah mundur metode Runge-Kutta orde 4.
4. Memperbarui nilai kontrol u dengan memasukkan nilai $S, A, D, L, T, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4$, dan λ_5 yang baru ke dalam persamaan karakteristik u .
5. Memeriksa konvergensi solusi. Jika nilai toleransi relatif $S, A, D, L, T, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5, u$ pada iterasi saat ini dan iterasi sebelumnya kurang dari 10^{-3} , maka proses selesai dan cetak nilai saat ini sebagai solusi. Jika tidak memenuhi, maka kembali ke langkah 2.

Simulasi numerik dilakukan untuk memberi gambaran perilaku solusi model leukemia mieloid akut dengan kontrol u menyatakan pengobatan kemoterapi. Pada simulasi ini menggunakan nilai awal yang disajikan pada Tabel 3.1 dan nilai awal parameter pada Tabel 3.2 dengan waktu awal $t_0 = 0$ dan waktu akhir $t_f = 50$.

Tabel 3.1: Nilai awal

Variabel	Nilai
$S(0)$	0.7200
$A(0)$	0.3255
$D(0)$	0.5207
$L(0)$	0.3715
$T(0)$	0.0619

Tabel 3.2: Nilai parameter

Parameter	Nilai	Parameter	Nilai
ρ_S	0.5	μ_D	0.275
ρ_A	0.43	μ_T	0.3
ρ_L	0.27	K_1	1
δ_S	0.14	K_2	1
δ_A	0.44	α	0.015
δ_L	0.05	γ	0.1

3.4.1 Simulasi A ketika tanpa kontrol

Pada simulasi A diterapkan keadaan *steady state* tanpa kontrol, keadaan *steady state* ini menyebabkan tidak ada perubahan dengan berubahnya waktu sehingga populasi sel punca hematopoietik (S), populasi sel progenitor hematopoietik (A), populasi sel darah yang berdiferensiasi (D), populasi sel punca leukemia (L) dan populasi sel leukemia yang berdiferensiasi (T) dari awal periode hingga akhir periode bernilai konstan, yaitu sesuai dengan nilai awal dari masing-masing kompartemen yang ditunjukkan pada Gambar 3.2.

3.4.2 Simulasi B ketika bobot $a_1 = a_2$

Pada simulasi B diterapkan kontrol kemoterapi (u) dengan menggunakan bobot $a_1 = 1$ dan $a_2 = 1$, $a_1 = a_2$, koefisien a_1 menyatakan efek negatif dari kemoterapi dan koefisien a_2 menyatakan efek negatif dari sel punca leukemia, hasil simulasi ini ditunjukkan pada Gambar 3.3. Pada awal periode, pemberian kontrol u digunakan secara maksimal sebesar 0.37 kemudian mengalami penurunan menuju 0 hingga akhir periode. Setelah diberikan kontrol,

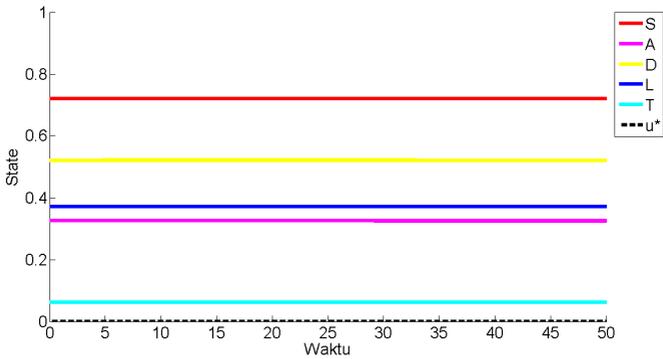
populasi sel punca hematopoietik (S) bernilai konstan karena sel punca hematopoietik ini tidak bertumbuh ataupun berkurang, populasi sel progenitor hematopoietik (A) dan populasi sel darah yang berdiferensiasi (D) mengalami peningkatan, sedangkan populasi sel punca leukemia (L) mengalami penurunan sebesar 0.0140 dan populasi sel leukemia yang berdiferensiasi (T) mengalami penurunan menuju 0. Nilai J sebesar 0.7165.

3.4.3 Simulasi C ketika bobot $a_1 > a_2$

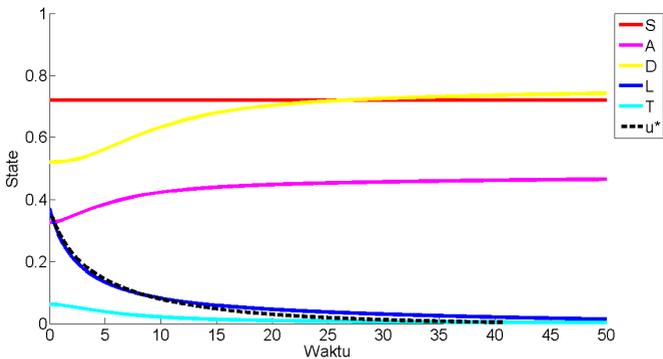
Pada simulasi C diterapkan kontrol kemoterapi (u) dengan bobot $a_1 = 1$ dan $a_2 = 0.1$, $a_1 > a_2$, yang ditunjukkan pada Gambar 3.4. Pemberian bobot a_1 dan a_2 di desain bergantung dengan fenomena yang ada. Selanjutnya, di awal periode pemberian kontrol u digunakan secara maksimal sebesar 0.11 kemudian mengalami penurunan menuju 0 hingga akhir periode. Setelah diberikan kontrol, populasi sel punca hematopoietik (S) bernilai konstan, populasi sel progenitor hematopoietik (A) dan populasi sel darah yang berdiferensiasi (D) mengalami peningkatan, sedangkan populasi sel punca leukemia (L) mengalami penurunan sebesar 0.0840 dan populasi sel leukemia yang berdiferensiasi (T) mengalami penurunan menuju 0. Nilai J sebesar 0.2261.

3.4.4 Simulasi D ketika bobot $a_1 < a_2$

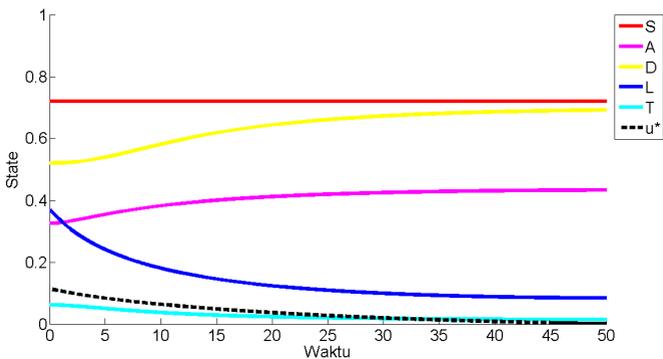
Pada simulasi D diterapkan kontrol kemoterapi (u) dengan menggunakan bobot $a_1 = 0.1$ dan $a_2 = 1$, $a_1 < a_2$, yang ditunjukkan pada Gambar 3.5. Pada awal periode, pemberian kontrol u digunakan secara maksimal sebesar 1 kemudian mengalami penurunan secara drastis menuju 0 hingga akhir periode. Setelah diberikan kontrol, populasi sel punca hematopoietik (S) bernilai konstan, populasi sel progenitor hematopoietik (A) dan populasi sel darah yang berdiferensiasi (D) mengalami peningkatan, sedangkan populasi sel punca leukemia (L) mengalami penurunan sebesar 0.0028 dan populasi sel leukemia yang berdiferensiasi (T) mengalami penurunan menuju 0. Nilai J sebesar 0.2287. Pemberian bobot $a_1 < a_2$ merupakan yang paling efektif dalam memberantas sel punca leukemia, sehingga sel punca leukemia mencapai kondisi yang paling minimum.



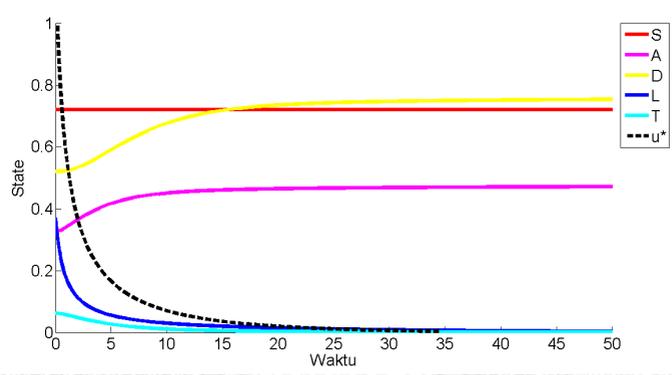
Gambar 3.2: Grafik solusi model ketika tidak diberikan kontrol u



Gambar 3.3: Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $a_1 = a_2$



Gambar 3.4: Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $a_1 > a_2$



Gambar 3.5: Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $a_1 < a_2$

Pada kasus ini nilai J tidak bisa dibandingkan satu sama lain karena bobot a_1 dan a_2 pada setiap simulasi berbeda, nilai ini secara eksplisit berkontribusi pada J . Pemberian bobot $a_1 = a_2$, $a_1 > a_2$, dan $a_1 < a_2$ di desain bergantung pada fenomena yang ada, diharapkan efek positif dari kemoterapi dapat membunuh sel kanker namun kemoterapi juga dapat membunuh sel-sel sehat. Dengan demikian, pada kasus ini di dapat strategi yang paling efektif dalam memberantas sel punca leukemia dengan pemberian kontrol kemoterapi (u) serta bobot $a_1 < a_2$ sehingga kondisi sel punca leukemia (L) mencapai kondisi yang paling minimum sebesar 0.0028.

3.5 Simulasi Numerik Kontrol Optimal Bang-Bang

Metode numerik yang digunakan dalam menyelesaikan kontrol optimal Bang-bang dengan permasalahan dua titik nilai batas pada skripsi ini adalah metode *Sweep* Maju-Mundur dengan menggunakan *software* MATLAB. Pada metode ini, dilakukan diskritisasi interval $[t_0, t_f]$ di titik $t_i = t_0 + ih, i = 0, \dots, n$, dengan h merupakan ukuran langkah waktu. Selanjutnya, variabel $S, A, D, L, T, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5$, dan u dinyatakan sebagai $S(i), A(i), D(i), L(i), T(i), \lambda_1(i), \lambda_2(i), \lambda_3(i), \lambda_4(i), \lambda_5(i)$, dan $u(i)$. Nilai variabel *state* didekati dengan langkah maju metode Runge-Kutta orde 4 dan nilai variabel *adjoint* $\lambda_1(i), \lambda_2(i), \lambda_3(i), \lambda_4(i)$, dan $\lambda_5(i)$ didekati dengan langkah mundur metode Runge-Kutta orde 4. Langkah-langkah metode *Sweep*

Maju-Mundur adalah sebagai berikut.

1. Menentukan nilai awal $S(0)$, $A(0)$, $D(0)$, $L(0)$, $T(0)$, tebakan nilai awal u dan toleransi relatif.
2. Menggunakan kondisi awal $S(0) = S_0$, $A(0) = A_0$, $D(0) = D_0$, $L(0) = L_0$, $T(0) = T_0$, dan nilai u pada iterasi sebelumnya untuk menyelesaikan persamaan *state* dengan langkah maju metode Runge-Kutta orde 4.
3. Menggunakan kondisi transversal $\lambda_1(t_f) = 0$, $\lambda_2(t_f) = 0$, $\lambda_3(t_f) = 0$, $\lambda_4(t_f) = 0$, $\lambda_5(t_f) = 0$, serta nilai S , A , D , L , T , dan u untuk menyelesaikan persamaan *adjoint* dengan langkah mundur metode Runge-Kutta orde 4.
4. Memperbarui nilai kontrol u dengan memasukkan nilai S , A , D , L , T , λ_1 , λ_2 , λ_3 , λ_4 , dan λ_5 yang baru ke dalam persamaan karakteristik u .
5. Memeriksa konvergensi solusi. Jika nilai toleransi relatif S , A , D , L , T , λ_1 , λ_2 , λ_3 , λ_4 , λ_5 , u pada iterasi saat ini dan iterasi sebelumnya kurang dari 10^{-3} , maka proses selesai dan cetak nilai saat ini sebagai solusi. Jika tidak memenuhi, maka kembali ke langkah 2.

Simulasi numerik dilakukan untuk memberi gambaran perilaku solusi model leukemia mieloid akut dengan kontrol u menyatakan pengobatan kemoterapi. Pada simulasi ini menggunakan nilai awal yang disajikan pada Tabel 3.1 dan nilai awal parameter pada Tabel 3.2 dengan waktu awal $t_0 = 0$ dan waktu akhir $t_f = 50$.

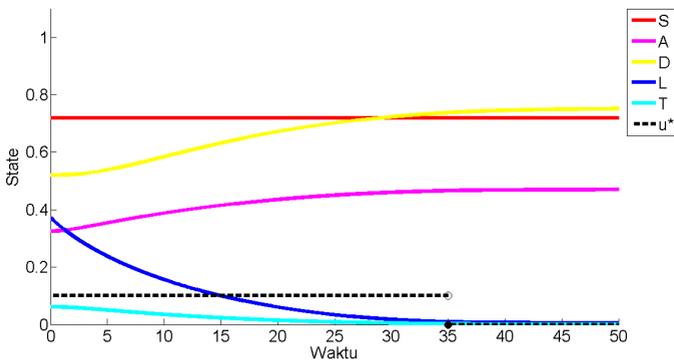
3.5.1 Simulasi A ketika $u^* = \{0, 0.1\}$

Pada simulasi ini akan dilakukan tiga kali simulasi dengan bobot a_1 dan a_2 yang berbeda-beda, dan diterapkan nilai batas yang sama pada kontrol, nilai batas bawah = 0, yang bermakna tidak dilakukan kemoterapi dan nilai batas atas = 0.1, yang bermakna jumlah maksimal kemoterapi yang dapat diterapkan sebesar 0.1, $u^* = \{0, 0.1\}$. Simulasi pertama, ketika diberikan bobot $a_1 < a_2$, $a_1 = 0.1$ dan $a_2 = 1$, yang ditunjukkan pada Gambar 3.6. Pada awal periode, pemberian kontrol u digunakan secara maksimal sebesar 0.1,

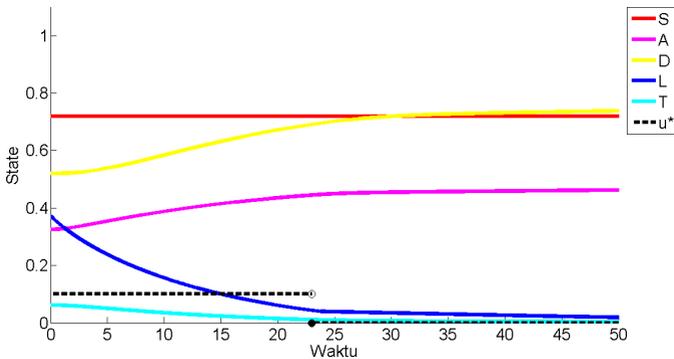
kemudian pemberian kontrol u sejak $t = 35$ mengalami peralihan secara langsung ke $u^* = 0$. Hasil simulasi setelah diberikan kontrol menunjukkan populasi sel punca leukemia (L) mengalami penurunan sebesar 0.004, dan nilai J sebesar 0.8065.

Simulasi kedua, ketika diberikan bobot $a_1 = a_2$, $a_1 = 1$ dan $a_2 = 1$, di awal periode pemberian kontrol u digunakan secara maksimal sebesar 0.1, kemudian sejak $t = 23$ mengalami peralihan secara langsung ke $u^* = 0$, artinya pemberian kemoterapi yang optimal dari $t = 0$ sampai $t = 23$, setelah itu tidak dilakukan kemoterapi. Hasil simulasi setelah diberikan kontrol yang ditunjukkan pada Gambar 3.7, populasi sel punca leukemia (L) mengalami penurunan sebesar 0.019, dan nilai J sebesar 1.0258. Hasil simulasi pertama dan simulasi kedua setelah diberikan kontrol menunjukkan populasi sel punca hematopoietik (S) bernilai konstan karena sel punca hematopoietik ini tidak bertumbuh ataupun berkurang, populasi sel progenitor hematopoietik (A) dan populasi sel darah yang berdiferensiasi (D) mengalami peningkatan, sedangkan populasi sel leukemia yang berdiferensiasi (T) mengalami penurunan menuju 0 hingga akhir periode.

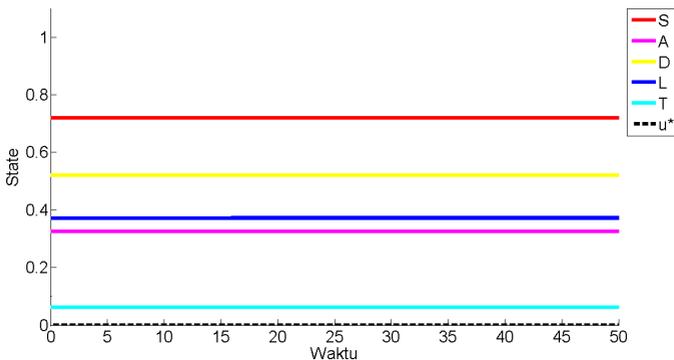
Simulasi ketiga, ketika diberikan bobot $a_1 > a_2$, $a_1 = 1$ dan $a_2 = 0.1$, yang ditunjukkan pada Gambar 3.8. Dari awal periode hingga akhir periode kontrol u bernilai konstan, yaitu $u = 0$ berarti tidak ada pengobatan kemoterapi. Hasil simulasi ini menunjukkan populasi sel punca hematopoietik (S), populasi sel progenitor hematopoietik (A), populasi sel darah yang berdiferensiasi (D), populasi sel punca leukemia (L) dan populasi sel leukemia yang berdiferensiasi (T) dari awal periode hingga akhir periode bernilai konstan atau tidak ada perubahan, yaitu sesuai dengan nilai awal dari masing-masing kompartemen, hal ini berarti ketika bobot $a_1 > a_2$ akan mencapai kondisi yang optimal saat tidak dilakukan kemoterapi. Nilai J sebesar 0.6901. Dari ketiga simulasi diatas, diperoleh informasi terkait waktu pemberian kontrol kemoterapi yang optimal.



Gambar 3.6: Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $\alpha_1 < \alpha_2$



Gambar 3.7: Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $\alpha_1 = \alpha_2$



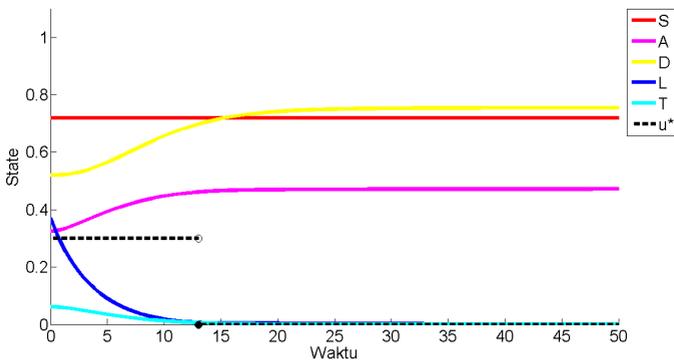
Gambar 3.8: Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $\alpha_1 > \alpha_2$

3.5.2 Simulasi B ketika $u^* = \{0, 0.3\}$

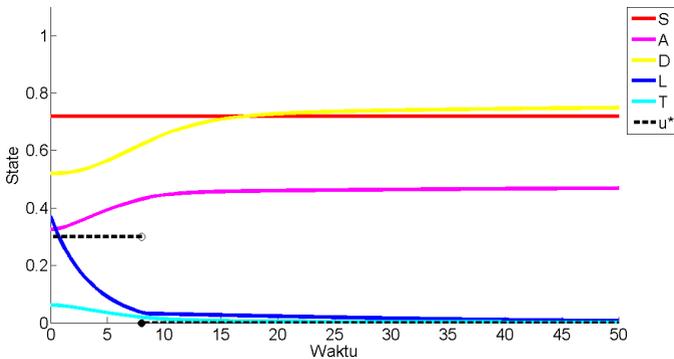
Seperti simulasi A, pada simulasi ini akan dilakukan tiga kali simulasi dengan bobot a_1 dan a_2 yang berbeda karena di desain bergantung pada fenomena yang ada, serta menggunakan nilai batas yang sama pada kontrol, nilai batas bawah = 0 dan nilai batas atas = 0.3, $u^* = \{0, 0.3\}$. Simulasi pertama, ketika diberikan bobot $a_1 < a_2$, $a_1 = 0.1$ dan $a_2 = 1$, di awal periode pemberian kontrol u digunakan secara maksimal sebesar 0.3, kemudian sejak $t = 13$ mengalami peralihan secara langsung ke $u^* = 0$, artinya pemberian kemoterapi yang optimal dari $t = 0$ sampai $t = 13$, setelah itu tidak dilakukan kemoterapi. Hasil simulasi setelah diberikan kontrol yang ditunjukkan pada Gambar 3.9, populasi sel punca leukemia (L) mengalami penurunan sebesar 0.0008, populasi S, A, D , dan T mengalami perubahan serupa seperti pada simulasi A bagian pertama, dan nilai J sebesar 0.3625.

Simulasi kedua, ketika diberikan bobot $a_1 = a_2$, $a_1 = 1$ dan $a_2 = 1$, yang ditunjukkan pada Gambar 3.10. Pada awal periode, pemberian kontrol u digunakan secara maksimal sebesar 0.3, kemudian pemberian kontrol u sejak $t = 8$ mengalami peralihan secara langsung ke $u^* = 0$, tidak dilakukan kemoterapi. Hasil simulasi setelah diberikan kontrol populasi sel punca leukemia (L) mengalami penurunan sebesar 0.0066, populasi S, A, D , dan T mengalami hal serupa seperti pada simulasi A bagian kedua, dan nilai fungsi J sebesar 1.0064.

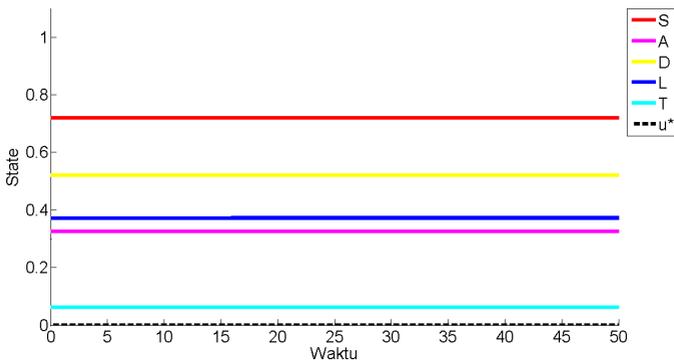
Simulasi ketiga, ketika diberikan bobot $a_1 > a_2$, $a_1 = 1$ dan $a_2 = 0.1$, yang ditunjukkan pada Gambar 3.11. Seperti simulasi A bagian ketiga, dari awal hingga akhir periode kontrol u bernilai $u = 0$ atau tidak ada pemberian kemoterapi, nilai J sebesar 0.6901. Pada simulasi ini, populasi S, A, D, L dan T dari awal periode hingga akhir periode bernilai konstan, yaitu sesuai dengan nilai awal dari masing-masing kompartemen, sehingga ketika bobot $a_1 > a_2$ akan mencapai kondisi yang optimal saat tidak diberikan kontrol kemoterapi.



Gambar 3.9: Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $\alpha_1 < \alpha_2$



Gambar 3.10: Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $\alpha_1 = \alpha_2$



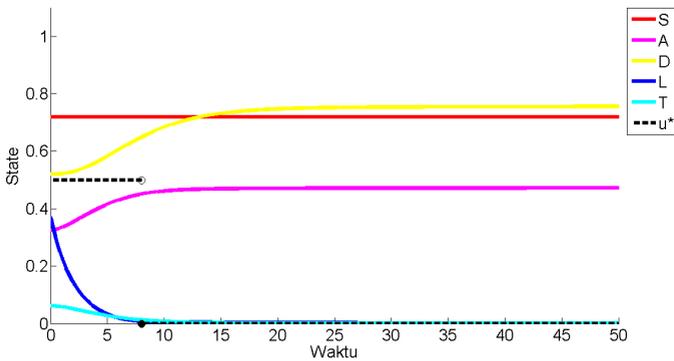
Gambar 3.11: Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $\alpha_1 > \alpha_2$

3.5.3 Simulasi C ketika $u^* = \{0, 0.5\}$

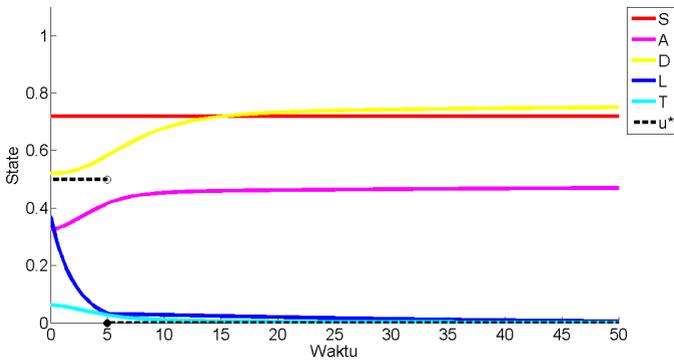
Seperti simulasi A dan B, akan dilakukan tiga kali simulasi dengan bobot a_1 dan a_2 yang berbeda, dengan nilai batas yang sama pada kontrol, nilai batas bawah = 0 dan nilai batas atas = 0.5, $u^* = \{0, 0.5\}$. Simulasi pertama, ketika diberikan bobot $a_1 < a_2$, $a_1 = 0.1$ dan $a_2 = 1$, di awal periode pemberian kontrol u digunakan secara maksimal sebesar 0.5, kemudian sejak $t = 8$ mengalami peralihan secara langsung ke $u^* = 0$, artinya pemberian kemoterapi yang optimal dari $t = 0$ sampai $t = 8$, setelah itu tidak dilakukan kemoterapi. Selanjutnya, hasil simulasi setelah diberikan kontrol yang ditunjukkan pada Gambar 3.12, populasi sel punca leukemia (L) mengalami penurunan sebesar 0.0006, populasi S, A, D , dan T mengalami perubahan serupa seperti pada simulasi A bagian pertama, dan nilai J sebesar 0.3491.

Simulasi kedua, ketika diberikan bobot $a_1 = a_2$, $a_1 = 1$ dan $a_2 = 1$, dan jumlah maksimal kemoterapi yang diterapkan sebesar 0.5 mencapai kondisi yang optimal dari $t = 0$ sampai $t = 5$, setelah itu tidak dilakukan kemoterapi hingga akhir periode. Selanjutnya, hasil simulasi setelah diberikan kontrol yang ditunjukkan pada Gambar 3.13, populasi sel punca leukemia (L) mengalami penurunan sebesar 0.0053, populasi S, A, D , dan T mengalami perubahan serupa seperti pada simulasi A bagian kedua, dan nilai J sebesar 1.4186.

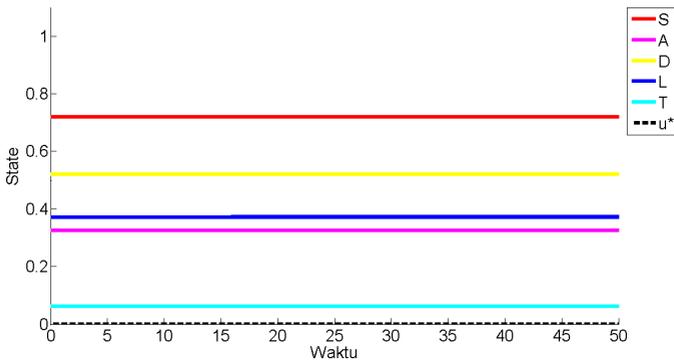
Simulasi ketiga, ketika diberikan bobot $a_1 > a_2$, $a_1 = 1$ dan $a_2 = 0.1$, yang ditunjukkan pada Gambar 3.14. Pada awal periode hingga akhir periode kontrol u bernilai konstan, yaitu $u = 0$. Pada simulasi ini menghasilkan populasi S, A, D, L dan T dari awal periode hingga akhir periode bernilai konstan, yaitu sesuai dengan nilai awal dari masing-masing kompartemen, sehingga pada kondisi ini akan mencapai keadaan yang optimal ketika tidak diberikan kemoterapi, dan nilai J sebesar 0.6901.



Gambar 3.12: Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $\alpha_1 < \alpha_2$



Gambar 3.13: Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $\alpha_1 = \alpha_2$



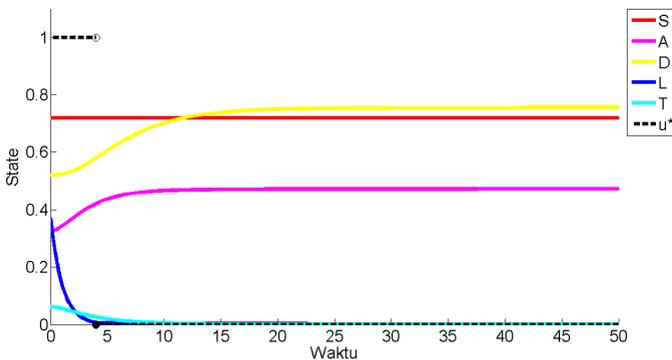
Gambar 3.14: Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $\alpha_1 > \alpha_2$

3.5.4 Simulasi D ketika $u^* = \{0, 1\}$

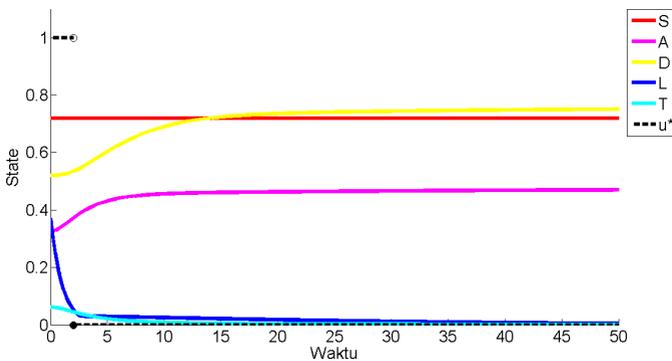
Seperti simulasi sebelumnya, akan dilakukan tiga kali simulasi karena di desain dari fenomena yang ada, serta menggunakan nilai batas yang sama pada kontrol, nilai batas bawah = 0 dan nilai batas atas = 1, $u^* = \{0, 1\}$. Simulasi pertama, ketika diberikan bobot $a_1 < a_2$, $a_1 = 0.1$ dan $a_2 = 1$, dari awal periode pemberian kontrol u digunakan secara maksimal sebesar 1, kemudian sejak $t = 4$ mengalami peralihan secara langsung ke $u^* = 0$, tidak dilakukan kemoterapi hingga akhir periode. Hasil simulasi setelah diberikan kontrol yang ditunjukkan pada Gambar 3.15, populasi sel punca leukemia (L) mengalami penurunan sebesar 0.0004, populasi S, A, D , dan T mengalami perubahan serupa seperti pada simulasi sebelumnya bagian pertama, dan nilai J sebesar 0.4920.

Simulasi kedua, ketika diberikan bobot $a_1 = a_2$, $a_1 = 1$ dan $a_2 = 1$, yang ditunjukkan pada Gambar 3.16. Kontrol kemoterapi digunakan secara maksimal sebesar 1 dari awal periode sampai $t = 2$, setelah itu tidak dilakukan kemoterapi hingga akhir periode. Hasil simulasi setelah diberikan kontrol, populasi sel punca leukemia (L) mengalami penurunan sebesar 0.0045, populasi S, A, D , dan T mengalami perubahan serupa seperti pada simulasi sebelumnya bagian kedua, dan nilai J sebesar 2.6199.

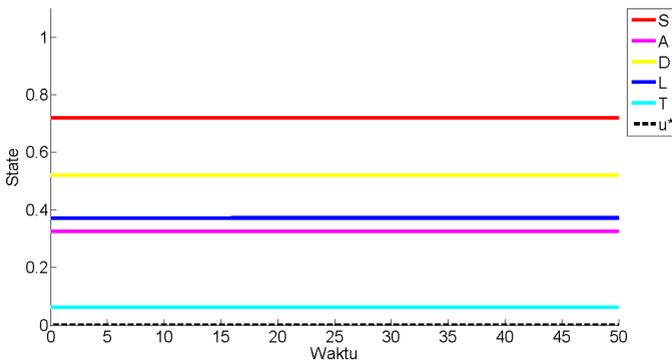
Simulasi ketiga ketika diberikan bobot $a_1 > a_2$, $a_1 = 1$ dan $a_2 = 0.1$, yang ditunjukkan pada Gambar 3.17. Dari awal hingga akhir periode kontrol u bernilai konstan, yaitu $u = 0$, yang bermakna tidak dilakukan kemoterapi. Hasil simulasi ini, populasi S, A, D, L dan T dari awal hingga akhir periode bernilai konstan, hal ini berarti dengan kondisi bobot $a_1 > a_2$ lebih baik tidak dilakukan kemoterapi agar mencapai kondisi yang optimal, dan nilai J sebesar 0.6901.



Gambar 3.15: Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $\alpha_1 < \alpha_2$



Gambar 3.16: Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $\alpha_1 = \alpha_2$



Gambar 3.17: Grafik solusi model ketika diberikan kontrol dengan bobot $\alpha_1 > \alpha_2$



Pada kasus ini nilai J tidak bisa dibandingkan satu sama lain karena bobot a_1 dan a_2 pada setiap simulasi berbeda karena di desain bergantung pada fenomena yang ada, dan bobot a_1 dan a_2 secara eksplisit berkontribusi pada J . Dari hasil simulasi numerik kontrol optimal Bang-bang diperoleh informasi terkait waktu pemberian kontrol kemoterapi yang optimal, serta paling efektif dalam memberantas sel punca leukemia (L) sehingga mencapai kondisi yang paling minimum.



BAB IV PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan pada skripsi ini, dapat disimpulkan sebagai berikut.

1. Diperoleh model kontrol optimal model penyakit leukemia mieloid akut dengan melibatkan satu variabel kontrol, yaitu kontrol kemoterapi.
2. Penyelesaian kontrol optimal pada model penyakit leukemia mieloid akut menggunakan prinsip minimum Pontryagin dan menentukan solusi numerik model dengan menggunakan metode *Sweep* Maju-Mundur yang akan menghasilkan strategi kontrol yang optimal.
3. Penyelesaian kontrol optimal Bang-bang pada model penyakit leukemia mieloid akut menggunakan prinsip minimum Pontryagin dan menentukan solusi numerik model dengan menggunakan metode *Sweep* Maju-Mundur yang akan menghasilkan strategi yang optimal dan pemilihan waktu yang optimal.
4. Hasil simulasi numerik pada kontrol optimal menunjukkan bahwa pemberian kontrol kemoterapi dengan menggunakan bobot $a_1 < a_2$ yang paling efektif dalam memberantas sel punca leukemia (L). Hasil simulasi numerik pada kontrol optimal Bang-bang menunjukkan bahwa dengan pemberian kontrol kemoterapi diperoleh informasi terkait waktu yang optimal, serta paling efektif dalam memberantas sel punca leukemia (L) dengan menggunakan bobot $a_1 < a_2$.

4.2 Saran

Pada skripsi ini diterapkan kontrol kemoterapi pada pasien leukemia mieloid akut. Untuk skripsi selanjutnya dapat dipelajari lebih lanjut bagaimana pengaruhnya jika ditambahkan pemberian



kontrol seperti transfusi darah dan meningkatkan imunitas pada pasien.



DAFTAR PUSTAKA

- American Cancer Society. 2018. <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/>. Diakses pada November 2018
- American Cancer Society. 2019. <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/about/key-statistics.html> . Diakses pada November 2019.
- Australian. 2014. Institute of health and welfare. *Cancer in Australia : An overview 2014*. AIHW, Canberra.
- Boyce, W. E. dan R. C. DiPrima. 2012. *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems*. Tenth Edition. John Wiley & Sons, Inc. United State of America.
- Byrne, H.M. 2010. Dissecting Cancer Through Mathematics: from The Cell to The Animal Model. *Nature Review Cancer*. Vol. 10(3) : 221-230.
- Crowell, H.L., A.L. MacLean, dan M.P.H. Stumpf. 2016. Feedback Mechanisms Control Coexistence in a Stem Cell Model of Acute Myeloid Leukaemia. *Journal of Theoretical Biology*. Vol. 401: 4353.
- Dohner, H., D.J. Weisdorf, dan C.D. Bloomfield. 2015. Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. Vol. 373(12) : 1136-1152.
- Kasper, D., A. Fauci, S. Hauser, D. Longo, J. Jameson, dan J. Loscalzo. 2015. *Harrisons Principles of Internal Medicine*. Nineteenth Edition. McGraw-Hill Education. New York.
- Lenhart, S., dan J.T. Workman. 2007. *Optimal Control Applied to Biological Models*. Chapman and Hall, CRC Press. New York.
- Lesnussa, Y.A. 2010. *Aplikasi Kendali Optimum Dalam Penentuan Interval Waktu dan Dosis Optimal Pada Kemoterapi Kanker*.

Tesis Jurusan Matematika, FMIPA ITS, Surabaya.

Ledzewicz, U., dan H. Schattler. 2002. Optimal Bang-Bang Controls for a Two-Compartment Model in Cancer Chemotherapy. *Journal of Optimization Theory and Applications*. Vol. 114(3) : 609637.

MacLean, A.L., C.L. Celso, dan M.P.H. Stumpf. 2013. Population dynamics of normal and leukaemia stem cells in the haematopoietic stem cell niche show distinct regimes where leukaemia will be controlled. *Journal of The Royal Society Interface*. Vol. 10(81) : 20120968.

Nelson, D.L., M.M. Cox. 2008. *Lehninger Principles of Biochemistry*. Fifth Edition. WH Freeman, New York.

Setiawan, S.D. 2015. The Effect of Chemotherapy in Cancer Patient to Anxiety. *Jurnal Majority*. Vol. 4(4) : 94-99.

Sharp, J.A., A.P. Browning, T. Mapder, K. Burrage, dan M.J. Simpson. 2019. Optimal Control of Acute Myeloid Leukaemia. *Journal of Theoretical Biology*. Vol. 470 : 30-42.

Swan, G.W. 1990. Role of Optimal Control Theory in Cancer Chemotherapy. *Mathematical Biosciences*. Vol. 101(2) : 237284.

Wiernik, P.H., J.P. Dutcher, J.M. Goldman, dan R.A. Kyle. 2013. *Neoplastic Disease of the Blood*. Springer, New York.

LAMPIRAN**Lampiran 1. Program MATLAB kontrol optimal pada model leukemia myeloid akut tanpa kontrol**

```
function
dy=staml(y,ps,pa,pl,ds,da,dl,md,mt,K1,K2,alpha,
gamma,U)

x(1)=ps*y(1)*(K1-y(1))-ds*y(1);
x(2)=ds*y(1)+pa*y(2)*(K2-(y(2)+y(4)))-da*y(2);
x(3)=da*y(2)-md*y(3);
x(4)=pl*y(4)*(K2-(y(2)+y(4)))-dl*y(4)-
alpha*y(4)/(gamma+y(4))-U*y(4);
x(5)=dl*y(4)-mt*y(5);

dy=[x(1) x(2) x(3) x(4) x(5)];
```

```
clear all;
clc;
tic
ps=0.5; pa=0.43; pl=0.27;
ds=0.14; da=0.44; dl=0.05;
md=0.275; mt=0.3;
K1=1; K2=1;
alpha = 0.015; gamma = 0.1;
S0=1-ds/ps; A0=0.3255; D0=0.5207; L0=0.3715;
T0=0.0619;
h=0.001;
Tfinal=50;
t=0:h:Tfinal;
N=length(t);
t_y=linspace(0,Tfinal,N);

U=zeros(1,N);
S=zeros(N,1); So=zeros(N,1);
A=zeros(N,1); Ao=zeros(N,1);
```

```
D=zeros(N,1); Do=zeros(N,1);
L=zeros(N,1); Lo=zeros(N,1);
T=zeros(N,1); To=zeros(N,1);

So=S; Ao=A; Do=D; Lo=L; To=T;
S(1)=S0; A(1)=A0; D(1)=D0; L(1)=L0; T(1)=T0;
Uold=U;
for i=1:N-1
y=[S(i) A(i) D(i) L(i) T(i)];
k1=h*state(y,Uold(i),ps,pa,pl,ds,da,dl,md,mt,K1,K2,
alpha,gamma);
k2=h*state(y+0.5*k1,Uold(i),ps,pa,pl,ds,da,dl,md,
mt,K1,K2,alpha,gamma);
k3=h*state(y+0.5*k2,Uold(i),ps,pa,pl,ds,da,dl,md,
mt,K1,K2,alpha,gamma);
k4=h*state(y+k3,Uold(i),ps,pa,pl,ds,da,dl,md,mt,K1,
K2,alpha,gamma);
y=y+(1/6)*(k1+2*k2+2*k3+k4);
S(i+1)=y(1);
A(i+1)=y(2);
D(i+1)=y(3);
L(i+1)=y(4);
T(i+1)=y(5);
end
%plot grafik
figure
hold on
line1 = plot(t_y,S,'r','LineWidth',5);
line2 = plot(t_y,A,'m','LineWidth',5);
line3 = plot(t_y,D,'y','LineWidth',5);
line4 = plot(t_y,L,'b','LineWidth',5);
line5 = plot(t_y,T,'c','LineWidth',5);
line6 = plot(t_y,U,'k--','LineWidth',5);
pg =
legend([line1,line2,line3,line4,line5,line6],{'S',
'A','D','L','T','u*'},-1);
ylabel('State','fontSize',20);
xlabel('Waktu','fontSize',20);
axis([0,Tfinal,0,1]);
xt = get(gca,'XTick');
set(gca,'FontSize',20);
toc
```

Lampiran 2. Program MATLAB kontrol optimal pada model leukemia myeloid akut dengan kontrol

```
function
dy=staml(y,ps,pa,pl,ds,da,dl,md,mt,K1,K2,alpha,
gamma,U)

x(1)=ps*y(1)*(K1-y(1))-ds*y(1);
x(2)=ds*y(1)+pa*y(2)*(K2-(y(2)+y(4)))-da*y(2);
x(3)=da*y(2)-md*y(3);
x(4)=pl*y(4)*(K2-(y(2)+y(4)))-dl*y(4)-
alpha*y(4)/(gamma+y(4))-U*y(4);
x(5)=dl*y(4)-mt*y(5);

dy=[x(1) x(2) x(3) x(4) x(5)];
```

```
function
dg=coaml(y,S,A,L,ps,pa,pl,ds,da,dl,md,mt,alpha,
gamma,a2,U)
g1=y(1); g2=y(2); g3=y(3); g4=y(4); g5=y(5);

x(1)=-ps*g1+2*ps*S*g1+ds*g1-ds*g2;
x(2)=-pa*g2+2*pa*A*g2+pa*L*g2+da*g2-da*g3+pl*L*g4;
x(3)=md*g3;
x(4)=pa*A*g2-
pl*g4+pl*A*g4+2*pl*L*g4+dl*g4+U*g4+alpha*gamma*g4
/(gamma+L)^2-dl*g5-2*a2*L;
x(5)=mt*g5;

dg=[x(1) x(2) x(3) x(4) x(5)];
end
```

```
clear all;
clc;
tic

ps=0.5; pa=0.43; pl=0.27;
ds=0.14; da=0.44; dl=0.05;
md=0.275; mt=0.3;
K1=1; K2=1;
alpha= 0.015; gamma=0.1;

S0=1-ds/ps; A0=0.3255; D0=0.5207; L0=0.3715;
T0=0.0619;
%bobot biaya dari kemo dan sel leukemia
a1=1; a2=1;
%a1=0.1; a2=1;
%a1=1; a2=0.1;

h=0.001;
Tf=50;
t=0:h:50;
N=length(t);
t_y=linspace(0,Tf,N);
it=0;
maxit=250;
omega=0.9;
rt=1e-3;
mc=[];

U=zeros(N,1);
S=zeros(N,1); So=zeros(N,1);
A=zeros(N,1); Ao=zeros(N,1);
D=zeros(N,1); Do=zeros(N,1);
L=zeros(N,1); Lo=zeros(N,1);
T=zeros(N,1); To=zeros(N,1);
g1=zeros(N,1); g1o=zeros(N,1);
g2=zeros(N,1); g2o=zeros(N,1);
g3=zeros(N,1); g3o=zeros(N,1);
g4=zeros(N,1); g4o=zeros(N,1);
g5=zeros(N,1); g5o=zeros(N,1);
while it<maxit
    Uold=U;
    So=S; Ao=A; Do=D; Lo=L; To=T;
```



```

g1o=g1; g2o=g2; g3o=g3; g4o=g4; g5o=g5;
S(1)=S0; A(1)=A0; D(1)=D0; L(1)=L0; T(1)=T0;
J=0;

```

```

for i=1:N-1
    y=[S(i) A(i) D(i) L(i) T(i)];

```

```

k1=h*staml(y,ps,pa,pl,ds,da,dl,md,mt,K1,K2,alpha,
gamma,Uold(i));

```

```

k2=h*staml(y+0.5*k1,ps,pa,pl,ds,da,dl,md,mt,K1,K2,
alpha,gamma,Uold(i));

```

```

k3=h*staml(y+0.5*k2,ps,pa,pl,ds,da,dl,md,mt,K1,K2,
alpha,gamma,Uold(i));

```

```

k4=h*staml(y+k3,ps,pa,pl,ds,da,dl,md,mt,K1,K2,
alpha,gamma,Uold(i));

```

```

    y=y+(1/6)*(k1+2*k2+2*k3+k4);

```

```

    S(i+1)=y(1);

```

```

    A(i+1)=y(2);

```

```

    D(i+1)=y(3);

```

```

    L(i+1)=y(4);

```

```

    T(i+1)=y(5);

```

```

end

```

```

g1(N)=0; g2(N)=0; g3(N)=0; g4(N)=0; g5(N)=0;
U(N)=0;

```

```

for i=1:N-1

```

```

    j=N-i;

```

```

    y=[g1(j+1) g2(j+1) g3(j+1) g4(j+1)
g5(j+1)];

```

```

k1=h*coaml(y,S(j+1),A(j+1),L(j+1),ps,pa,pl,ds,da,
dl,md,mt,alpha,gamma,a2,Uold(j+1));

```

```

    k2=h*coaml(y-

```

```

0.5*k1,S(j+1),A(j+1),L(j+1),ps,pa,pl,ds,da,dl,md,
mt,alpha,gamma,a2,Uold(j+1));

```

```

    k3=h*coaml(y-

```

```

0.5*k2,S(j+1),A(j+1),L(j+1),ps,pa,pl,ds,da,dl,md,
mt,alpha,gamma,a2,Uold(j+1));

```

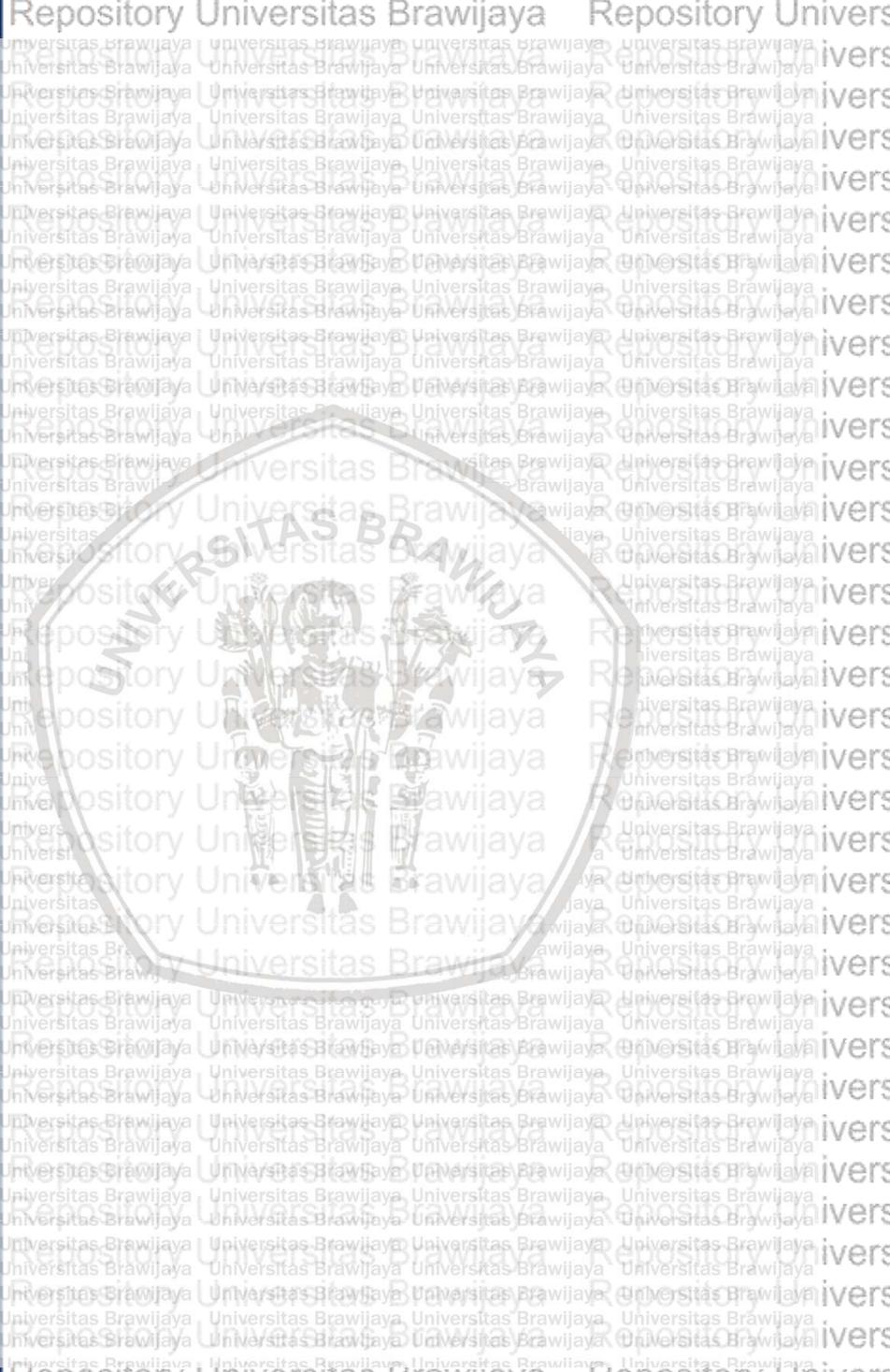
```
k4=h*coaml(y-
k3,S(j+1),A(j+1),L(j+1),ps,pa,pl,ds,da,dl,md,mt,
alpha,gamma,a2,Uold(j+1));
y=y-(1/6)*(k1+2*k2+2*k3+k4);
g1(j)=y(1);
g2(j)=y(2);
g3(j)=y(3);
g4(j)=y(4);
g5(j)=y(5);
end

Ubintang=L.*g4/(2*a1);
U=omega*U+(1-omega)*Ubintang;
tes=rt*norm(U)-norm(U-Uold);
mc=[mc tes];
if tes>0
    fprintf('toleransi relatif sebesar %g
telah dipenuhi \n\r',rt)
    break
end
it=it+1
end

for i=1:N
    tujuan(i)=a1*U(i)^2+a2*L(i)^2;
end
biaya=0;
for i=1:N-1
    biaya=biaya+(tujuan(i+1)+tujuan(i))*h/2;
end
fprintf('biaya kontrol sebesar %g \n\r',biaya)

%plot grafik
figure
hold on
line1 = plot(t_y,S,'r','LineWidth',5);
line2 = plot(t_y,A,'m','LineWidth',5);

line3 = plot(t_y,D,'y','LineWidth',5);
line4 = plot(t_y,L,'b','LineWidth',5);
line5 = plot(t_y,T,'c','LineWidth',5);
line6 = plot(t_y,U,'k--','LineWidth',5);
```

Lampiran 3. Program MATLAB kontrol optimal pada model leukemia myeloid akut dengan kontrol Bang-Bang

```
function  
dy=staml(y,ps,pa,pl,ds,da,dl,md,mt,K1,K2,alpha,  
gamma,U)
```

```
x(1)=ps*y(1)*(K1-y(1))-ds*y(1);  
x(2)=ds*y(1)+pa*y(2)*(K2-(y(2)+y(4)))-da*y(2);  
x(3)=da*y(2)-md*y(3);  
x(4)=pl*y(4)*(K2-(y(2)+y(4)))-dl*y(4)-  
alpha*y(4)/(gamma+y(4))-U*y(4);  
x(5)=dl*y(4)-mt*y(5);
```

```
dy=[x(1) x(2) x(3) x(4) x(5)];
```

```
function  
dg=bangco(y,S,A,L,ps,pa,pl,ds,da,dl,md,mt,alpha,  
gamma,a2,U)  
g1=y(1); g2=y(2); g3=y(3); g4=y(4); g5=y(5);  
  
x(1)=-ps*g1+2*ps*S*g1+ds*g1-ds*g2;  
x(2)=-pa*g2+2*pa*A*g2+pa*L*g2+da*g2-da*g3+pl*L*g4;  
x(3)=md*g3;  
x(4)=pa*A*g2-  
pl*g4+pl*A*g4+2*pl*L*g4+dl*g4+U*g4+alpha*gamma*  
g4/(gamma+L)^2-dl*g5-a2;  
x(5)=mt*g5;  
  
dg=[x(1) x(2) x(3) x(4) x(5)];  
end
```

```
clear all;
clc;
tic
ps=0.5; pa=0.43; pl=0.27;
ds=0.14; da=0.44; dl=0.05;
md=0.275; mt=0.3;
K1=1; K2=1;
alpha= 0.015; gamma=0.1;

S0=1-ds/ps; A0=0.3255; D0=0.5207; L0=0.3715;
T0=0.0619;

a1=0.1; a2=1; Uba=1; Ubb=0; wkt=4;
%a1=1; a2=1; Uba=1; Ubb=0; wkt=2;
%a1=1; a2=0.1; Uba=1; Ubb=0; wkt=0;

%a1=0.1; a2=1; Uba=0.5; Ubb=0; wkt=8;
%a1=1; a2=1; Uba=0.5; Ubb=0; wkt=5;
%a1=1; a2=0.1; Uba=0.5; Ubb=0; wkt=0;

%a1=0.1; a2=1; Uba=0.3; Ubb=0; wkt=13;
%a1=1; a2=1; Uba=0.3; Ubb=0; wkt=8;
%a1=1; a2=0.1; Uba=0.3; Ubb=0; wkt=0;

%a1=0.1; a2=1; Uba=0.1; Ubb=0; wkt=35;
%a1=1; a2=1; Uba=0.1; Ubb=0; wkt=23;
%a1=1; a2=0.1; Uba=0.1; Ubb=0; wkt=0;

h=0.001;
Tf=50;
t=0:h:50;
N=length(t);
t_y=linspace(0,Tf,N);
it=0;
maxit=250; omega=0.9;
rt=1e-3;
mc=[];

U=zeros(N,1);
S=zeros(N,1); So=zeros(N,1);
A=zeros(N,1); Ao=zeros(N,1);
D=zeros(N,1); Do=zeros(N,1);
```

```
L=zeros(N,1); Lo=zeros(N,1);  
T=zeros(N,1); To=zeros(N,1);  
g1=zeros(N,1); g1o=zeros(N,1);  
g2=zeros(N,1); g2o=zeros(N,1);  
g3=zeros(N,1); g3o=zeros(N,1);  
g4=zeros(N,1); g4o=zeros(N,1);  
g5=zeros(N,1); g5o=zeros(N,1);
```

```
while it<maxit  
    Uold=U;  
    So=S; Ao=A; Do=D; Lo=L; To=T;  
    g1o=g1; g2o=g2; g3o=g3; g4o=g4; g5o=g5;  
    S(1)=S0; A(1)=A0; D(1)=D0; L(1)=L0; T(1)=T0;
```

```
    for i=1:N-1  
        y=[S(i) A(i) D(i) L(i) T(i)];
```

```
        k1=h*staml(y,ps,pa,pl,ds,da,dl,md,mt,K1,K2,alpha,  
gamma,Uold(i));
```

```
        k2=h*staml(y+0.5*k1,ps,pa,pl,ds,da,dl,md,mt,K1,K2,  
alpha,gamma,Uold(i));
```

```
        k3=h*staml(y+0.5*k2,ps,pa,pl,ds,da,dl,md,mt,K1,K2,  
alpha,gamma,Uold(i));
```

```
        k4=h*staml(y+k3,ps,pa,pl,ds,da,dl,md,mt,K1,K2,  
alpha,gamma,Uold(i));
```

```
        y=y+(1/6)*(k1+2*k2+2*k3+k4);
```

```
        S(i+1)=y(1);
```

```
        A(i+1)=y(2);
```

```
        D(i+1)=y(3);
```

```
        L(i+1)=y(4);
```

```
        T(i+1)=y(5);
```

```
    end
```

```
    g1(N)=0; g2(N)=0; g3(N)=0; g4(N)=0; g5(N)=0;
```

```
    U(N)=0;
```

```
    for i=1:N-1
```

```
        j=N-i;
```

```
        y=[g1(j+1) g2(j+1) g3(j+1) g4(j+1)
```

```
g5(j+1)];
```

```
k1=h*bangco(y,S(j+1),A(j+1),L(j+1),ps,pa,pl,ds,da,
dl,md,mt,alpha,gamma,a2,Uold(j+1));
    k2=h*bangco(y-
0.5*k1,S(j+1),A(j+1),L(j+1),ps,pa,pl,ds,da,dl,md,
mt,alpha,gamma,a2,Uold(j+1));
    k3=h*bangco(y-
0.5*k2,S(j+1),A(j+1),L(j+1),ps,pa,pl,ds,da,dl,md,
mt,alpha,gamma,a2,Uold(j+1));
    k4=h*bangco(y-
k3,S(j+1),A(j+1),L(j+1),ps,pa,pl,ds,da,dl,md,mt,
alpha,gamma,a2,Uold(j+1));
    y=y-(1/6)*(k1+2*k2+2*k3+k4);
    g1(j)=y(1);
    g2(j)=y(2);
    g3(j)=y(3);
    g4(j)=y(4);
    g5(j)=y(5);

    end

    Ubintang=max(Uba*((sign(-L.*g4+a1)-1)/(-
2)),Ubb*((sign(-L.*g4+a1)+1)/(2)));
    U=omega*U+(1-omega)*Ubintang;
    tes=rt*norm(U)-norm(U-Uold);
    mc=[mc tes];
    if tes>0
        fprintf('toleransi relatif sebesar %g
telah dipenuhi \n\r',rt)
        break
    end
    it=it+1
end

for i=1:N
    tujuan(i)=a1*U(i)^2+a2*L(i)^2;
end
biaya=0;
for i=1:N-1
    biaya=biaya+(tujuan(i+1)+tujuan(i))*h/2;
end
fprintf('biaya kontrol sebesar %g \n\r',biaya)
%plot grafik
```



```
figure()
hold on
line1 = plot(t_y,S,'r','LineWidth',5);
line2 = plot(t_y,A,'m','LineWidth',5);
line3 = plot(t_y,D,'y','LineWidth',5);
line4 = plot(t_y,L,'b','LineWidth',5);
line5 = plot(t_y,T,'c','LineWidth',5);
line6 = plot(x,Uba*ones(size(x)),'--k','LineWidth',5);
line7 = plot(x1,Uba,'ko','markersize',2);
line8 = plot(x1,0,'ko','markersize',2,
'markerfacecolor','k');
line9 = plot(x2,Ubb*ones(size(x2)),'--k',
'LineWidth',5);
pg =
legend([line1,line2,line3,line4,line5,line6],{'S',
'A','D','L','T','u*'},-1);
ylabel('State','fontsize',20);
xlabel('Waktu','fontsize',20);
axis([0,Tf,0,1.1]);
xt = get(gca,'XTick');
set(gca,'FontSize',20);
hold on;

toc
```