

IMPLEMENTASI METODE LAGRANGE UNTUK OPTIMASI PENYAKIT KANKER HATI

Tony Yulianto¹, Kuzairi², dan Riyatun Hasanah³

¹ Universitas Islam Madura, toniyulianto65@gmail.com,

² Universitas Islam Madura, kuzairi81@gmail.com,

³ Universitas Islam Madura, AnggraenyBSG@gmail.com

Abstract. Modelling the math frequently encountered in everyday life , many things that can be modeled by mathematical modeling , one of which is the modeling of the disease. One of the diseases thoth can be modeled is liver cancer. Liver cancer is very much experienced by people, also cause a variety ranging from the spread of viruses and inveksi . Thus, in the mathematical modeling of the matter is that the modeling using Lagrange method not instant but through a few steps to get the optimal control of this modeling . Thus the optimization of liver cancer can be viewed from the optimal solution by applying the method of Lagrange. From the result of applying the method lagrange can be obtained results when tumor cells $T = 0$, immune cells $I = 0$, and addition of condition $M = 0$, that indicate a person is said to be normal $N = 1$.

Keywords: *cancer liver, mathematical models , methods of Lagrange , optimal control*

Abstrak. Pemodelan matamatika sering kita jumpai dalam kehidupan sehari-hari, banyak hal yang dapat dimodelkan dengan pemodelan matematika, salah satunya adalah pemodelan terhadap sebuah penyakit. Salah satu penyakit yang dapat dimodelkan adalah penyakit kanker hati. Penyakit kanker hati merupakan salah satu penyakit yang mematikan, penyebabnya pun bermacam-macam mulai dari penyebaran virus maupun inveksi. Sehingga dalam pemodelan matematika dalam masalah ini adalah menggunakan metode Lagrange yang pemodelannya tidaklah instan akan tetapi melalui beberapa langkah untuk mendapatkan optimal *control* dari pemodelan ini. Dengan demikian optimasi dari penyakit kanker hati dapat di lihat dari penyelesaian optimal controlnya dengan mengaplikasikan metode Lagrange. Dari hasil penerapan metode lagrange dapat diperoleh hasil yang menunjukkan ketika sel tumornya $T = 0$, sel imun $I = 0$, dan penambahan kondisi $M = 0$, maka seseorang dikatakan normal $N = 1$.

Kata Kunci: *kanker hati, model matematika, metode Lagrange, optimal control.*

1 Pendahuluan

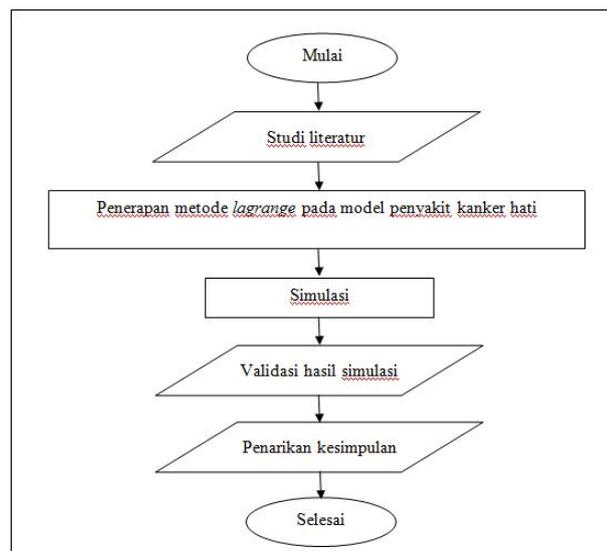
Penyakit yang menyebabkan kematian di seluruh dunia salah satunya adalah penyakit kanker. Kanker muncul akibat pertumbuhan sel abnormal di dalam tubuh manusia yang dapat berkembang dengan cepat dan membelah secara terus menerus. Kanker dimulai dari sel yang normal, sedangkan sel adalah bagian terkecil didalam tubuh [3]. Salah penyakit kanker adalah penyakit kanker hati. Penderita kanker hati umumnya anak-anak dan orang dewasa, namun lansia juga rentan terkena penyakit kanker hati. Kanker hati primer adalah kanker yang berawal di organ hati dan termasuk jenis kanker berpotensi fatal. Namun ada juga yang dikenal dengan kanker hati sekunder yang bermula

dibagian tubuh lain sebelum akhirnya menyebar ke hati [1]. Pada tahun 2012 sekitar 8,2 juta kematian di dunia yang disebabkan oleh penyakit kanker. Diperkirakan kasus kanker tahunan meningkat dari 14 juta jiwa pada tahun 2012 menjadi 22 juta dalam 2 dekade berikutnya. Oleh karena itu perlu adanya upaya pencegahan untuk meningkatkan kesadaran masyarakat dalam mengenali resiko penyakit kanker [6].

Pemodelan matematika menjadi salah satu alternatif untuk mengetahui perkembangan suatu penyakit dan populasi dari waktu ke waktu. Pemodelan matematika adalah suatu proses yang menjalani tiga tahap yaitu perumusan model matematika, analisis model matematika serta pemberian hasil ke situasi nyata [4]. Dengan menggunakan model matematika penyakit kanker hati dengan pertumbuhan tumor maka dapat dicari titik kesetimbangan dan kestabilan untuk memperoleh parameter terjangkau penyakit atau bebas penyakit. Dari parameter tersebut dapat dicari optimal kontrol untuk nilai minimum dan maksimum kendala penyakit kanker hati tersebut. Dan untuk mengetahui kendala optimal dari pemodelan penyakit kanker hati ini adalah dengan mengoptimasi *performance* indeks penyakit kanker hati dengan menggunakan metode Lagrange.

2 Kajian Teori

Dalam penelitian menggunakan windows 7 dan software pendukung komputasi yaitu MATLAB versi 7.8 2009, jaringan wifi dan koneksi internet. Metode yang digunakan dalam penelitian ini disertai dengan pustaka yang mendasari teori dalam penelitian ini, seperti penelitian sebelumnya, pengertian kanker hati, pemodelan matematika, dan metode Lagrange. Adapun untuk langkah-langkah dalam penelitian ini dapat dilihat dalam Gambar 1.

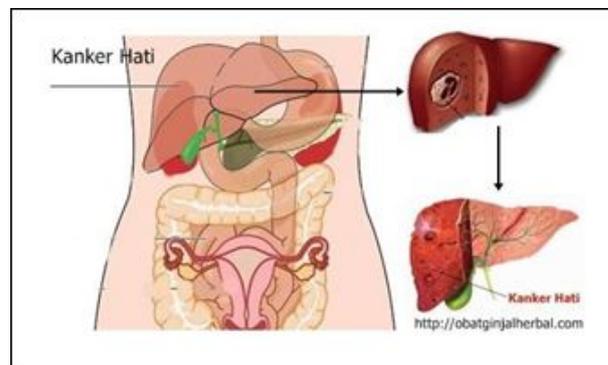


Gambar 1: *Flowchart* Penelitian

Dari penelitian sebelumnya mengenai analisis kestabilan pemodelan penyakit kanker dengan kemoterapi [2], dijelaskan mengenai populasi sel kanker akan semakin berkurang atau menurun menuju ke titik terendah atau dikatakan mencapai titik kestabilan (*equilibrium*), yaitu pada saat titik tetap $T = 0$ dan diperoleh nilai-nilai titik tetap yang stabil.

2.1 Pengertian Kanker Hati

Kanker hati primer adalah kanker yang berawal di organ hati dan termasuk jenis kanker berpotensi fatal. Namun ada juga yang dikenal dengan kanker hati sekunder yang bermula dibagian tubuh lain sebelum akhirnya menyebar ke hati [1]. *Hepatocellular Carcinoma* (HCC) atau hepatoma yang tumbuh dari sel utama hati yang disebut *hepatocytes* dan merupakan 85% dari kasus kanker hati primer. Jenis kanker hati primer yang tidak begitu umum terjadi berasal dari sel yang berada pada garis saluran empedu yang disebut *cholangiocytes*, sehingga kanker tipe ini lebih dikenal sebagai kanker *cholangio carcinoma* atau kanker saluran empedu. Organ hati juga merupakan tempat dari tumbuhnya satu tipe kanker yang disebut kanker hati sekunder (kanker metastatik). Pada kondisi ini kanker utama sebenarnya berasal dari bagian tubuh yang lain dan membentuk deposit sekunder pada hati. Untuk dapat mengetahui dengan jelas mengenai kanker hati dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2: Kanker Hati

2.2 Model Matematika Kanker Hati

Model matematika yang digunakan adalah model matematika pertumbuhan tumor yang merupakan sistem non linier dengan efek obat terapi, efek dari terapi juga dimasukkan ke dalam model sebagai input kendali. Interaksi sel tumor dengan populasi sel normal dan sel imun tanpa pengobatan diberikan oleh sistem berikut [7].

$$\dot{N} = r_2(1 - b_2N) - c_4TN - a_3MN, \quad (1)$$

$$\dot{T} = r_1T(1 - b_1T) - c_2IT - cTN - a_2MT, \quad (2)$$

$$\dot{I} = s + \frac{\rho IT}{\alpha + T} - c_1IT - d_1I - a_1MI, \quad (3)$$

$$\dot{M} = \alpha_2 M - u(t). \quad (4)$$

2.3 Titik Ekuilibrium

Titik ekuilibrium atau titik kesetimbangan merupakan solusi dari sistem $\dot{x} = f(t)$ yang tidak mengalami perubahan terhadap waktu.

Definisi 1. Titik $\hat{x} \in \mathbf{R}^n$ disebut titik ekuilibrium dari $\dot{x} = f(x)$ jika $f(\hat{x}) = 0$.

Contoh 1. Akan dicari titik ekuilibrium dari Persamaan 5

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= x_1(t) - x_2^2(t) \\ \dot{x}_2(t) &= -x_2 + x_1(t)x_2t. \end{aligned} \quad (5)$$

Penyelesaian dari Persamaan 5 adalah :

Misalkan $\hat{x} = (\hat{x}_1, \hat{x}_2)^T$ adalah titik ekuilibrium Persamaan 5, maka untuk $\dot{x} = 0$ diperoleh

$$\begin{aligned} \hat{x}_1 - \hat{x}_2 &= 0 \\ -\hat{x}_2 + \hat{x}_1\hat{x}_2 &= 0. \end{aligned} \quad (6)$$

Dari Persamaan 6 diperoleh

$$\hat{x}_1 = \hat{x}_2^2 \quad (7)$$

Substitusikan Persamaan 7 ke 6, sehingga diperoleh:

$$\begin{aligned} -\hat{x}_2 + \hat{x}_2^3 &= 0 \\ -\hat{x}_2(1 - \hat{x}_2^2) &= 0 \\ \hat{x}_2 &= 0 \text{ atau } \hat{x}_2 \pm 1. \end{aligned} \quad (8)$$

Selanjutnya substitusikan $\hat{x}_2^2 = 0$ dari Persamaan 8 ke 7, sehingga diperoleh $\hat{x}_1 = 0$. Substitusikan $\hat{x}_2 = 1$ dan $\hat{x}_2 = -1$ dari Persamaan 8 ke 7, maka diperoleh $\hat{x}_1 = 1$. Jadi titik ekuilibrium dari Persamaan 6 adalah $(0,0)^T$, $(1,1)^T$, dan $(1,-1)^T$.

2.4 Analisa Kestabilan

Definisi 2. Diberikan sistem dinamik $\dot{x} = f(x)$ dengan $x \in \mathbf{R}^n$ yang memiliki solusi $x(t, x_0)$ dengan kondisi awal $x(0) = x_0$. Titik ekuilibrium $\hat{x} \in \mathbf{R}^n$ dari sistem $\dot{x} = f(x)$ dikatakan:

1. Stabil jika untuk setiap $\varepsilon > 0$ terdapat $\delta > 0$ sedemikian hingga jika $\|x_0 - \hat{x}\| < \delta$, maka $\|x(t, x_0) - \hat{x}\| < \varepsilon$ untuk setiap $t \geq 0$.
2. Stabil asimtotik jika titik ekuilibrium $\hat{x} \in \mathbf{R}^n$ stabil dan terdapat $\delta_0 > 0$ sedemikian hingga jika $\|x_0 - \hat{x}\| < \delta_0$ berlaku $\lim_{t \rightarrow \infty} \|x(t, x_0) - \hat{x}\| = 0$.
3. Tidak stabil jika terapat suatu $\varepsilon > 0$ sedemikian sehingga untuk sebarang $\delta > 0$ terdapat sebuah x_0 dengan $\|x_0 - \hat{x}\| < \delta$ dan $t > 0$ sedemikian sehingga $\|x(t, x_0) - \hat{x}\| > \varepsilon$.

2.5 Optimal Control

Fungsi yang digunakan adalah [5]:

$$J = \int V dt,$$

dengan kondisi (persamaan *plant* atau sistem):

$$g(x_1(t), x_2(t), x_3(t), x_4(t), \dot{x}_1(t), \dot{x}_2(t), \dot{x}_3(t), \dot{x}_4(t)) = 0.$$

3 Hasil dan Pembahasan

Dengan menggunakan model matematika pada Persamaan 1 sampai 4 diperoleh titik kesetimbangan bebas penyakit $(N^*, T^*, I^*, M^*) = (0, 0, 0, 0)$. Dan dari hasil analisis kestabilan dengan menggunakan matrik Jacobian diperoleh hasil:

$$\dot{X} = Ax + Bu$$

$$\begin{bmatrix} \dot{N} \\ \dot{T} \\ \dot{I} \\ \dot{M} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial N} & \frac{\partial f_1}{\partial T} & \frac{\partial f_1}{\partial I} & \frac{\partial f_1}{\partial M} \\ \frac{\partial f_2}{\partial N} & \frac{\partial f_2}{\partial T} & \frac{\partial f_2}{\partial I} & \frac{\partial f_2}{\partial M} \\ \frac{\partial f_3}{\partial N} & \frac{\partial f_3}{\partial T} & \frac{\partial f_3}{\partial I} & \frac{\partial f_3}{\partial M} \\ \frac{\partial f_4}{\partial N} & \frac{\partial f_4}{\partial T} & \frac{\partial f_4}{\partial I} & \frac{\partial f_4}{\partial M} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} N \\ T \\ I \\ M \end{bmatrix} + u(t)$$

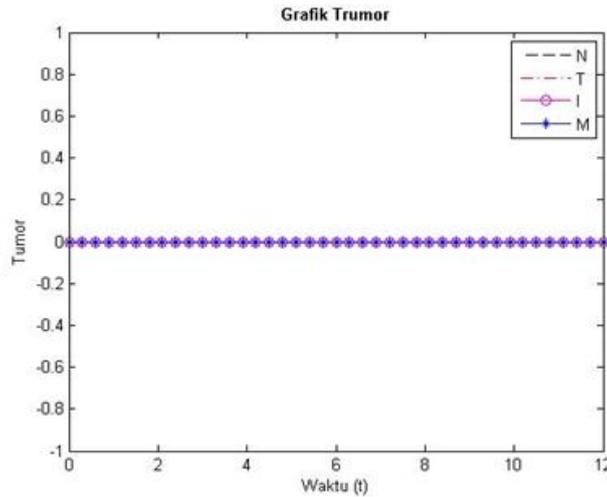
$$\begin{bmatrix} \dot{N} \\ \dot{T} \\ \dot{I} \\ \dot{M} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} r_2 - 2r_2b_2N - c_4T - a_3M & -c_4M & 0 & -a_3N \\ -c_3T & r_1 - 2r_1b_1T - c_2I - c_3N - a_2M & -c_2T & -a_2T \\ 0 & \frac{\rho Ia}{(a+T)^2} - c_1I & \frac{\rho aT + \rho T^2 - \rho IT}{(a+T)^2} & -a_1I \\ 0 & 0 & 0 & -d_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} N \\ T \\ I \\ M \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ -1 \end{bmatrix} \quad (9)$$

Kemudian dari Persamaan 9 dicari nilai eigen dengan menggunakan rumus determinan $|A - \lambda I| = 0$. Dengan begitu diperoleh nilai eigen $\lambda = (\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4) = (-1, -0.325, -0.2, -1)$. Karena nilai $\lambda < 0$ maka dikatakan stabil asimtotik. Setelah itu dengan menggunakan metode Lagrange diperoleh hasil:

$$\begin{aligned} \mathcal{L} &= V + \lambda g \\ &= V + \lambda_1 g_1 + \lambda_2 g_2 + \lambda_3 g_3 + \lambda_4 g_4 \\ &= \frac{1}{2}(x^T Q x + Rcu^2) + \lambda_1(-r_2x_1 - r_2b_2x_1^2 - c_4x_1x_2 - \frac{c_4}{b_2}x_2 - a_3x_1x_4 - \frac{a_3}{b_2}x_4) \\ &\quad + \lambda_2(r_1x_2 - r_1b_1x_2^2 - c_2x_2x_3 - \frac{c_2s}{d_1}x_2 - c_3x_1x_2 - \frac{c_3}{b_2}x_2 - a_2x_2x_4) + \lambda_3 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & \left(-\frac{c_1 s}{d_1} x_2 - d_1 x_3 - \frac{a_1 s}{d_1} x_4 + \frac{\rho s}{d_1} \frac{x_2}{a+x_2} + \rho \frac{x_2 x_3}{a+x_2} - c_1 x_2 x_3 - a_1 x_3 x_4\right) + \lambda_4 \\
 & (-d_2 x_4 + u(t)) \\
 = & \frac{1}{2} (x_1 p_1 + x_2 p_2 + x_3 p_3 + x_4 p_4 + Rcu^2) + \lambda_1 (-r_2 x_1 - r_2 b_2 x_1^2 - c_4 x_1 x_2 - \\
 & \frac{c_4}{b_2} x_2 - a_3 x_1 x_4 - \frac{a_3}{b_2} x_4) + \lambda (r_1 x_2 - r_1 b_1 x_2^2 - c_2 x_2 x_3 - \frac{c_2 s}{d_1} x_2 - c_3 x_1 x_2 \\
 & \frac{c_3}{b_2} x_2 - a_2 x_2 x_4) + \lambda_3 \left(-\frac{c_1 s}{d_1} x_2 - d_1 x_3 - \frac{a_1 s}{d_1} x_4 + \frac{\rho s}{d_1} \frac{x_2}{a+x_2} + \rho \frac{x_2 x_3}{a+x_2} \right. \\
 & \left. - c_1 x_2 x_3 - a_1 x_3 x_4\right) + \lambda_4 (-d_2 x_4 + u(t)). \tag{10}
 \end{aligned}$$

Dari Persamaan 10 dilakukan penerapan Euler-Lagrange, sehingga diperoleh hasil akhir $N = 1, T = 0, I = 0$ dan $M = 0$. Dari Persamaan 1 sampai 4 setelah dilakukan simulasi menggunakan Matlab dapat digambarkan seperti dalam Gambar 3



Gambar 3: Grafik Pertumbuhan Tumor

4 Kesimpulan

Dari hasil penelitian di atas dapat disimpulkan bahwa dari penyelesaian analitik diperoleh hasil yang sama dengan penyelesaian metode Lagrange yaitu nilai $N = 0, T = 0, I = 0, M = 0$. Karena sel tumor (T) sama dengan nol, maka tidak perlu adanya penambahan sel imun ataupun kendali lainnya, sehingga $N = 1$ dapat dikatakan berada dalam keadaan normal.

5 Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dekan MIPA UIM, Kajor Matematika UIM, dosen-dosen serta beberapa mahasiswa Matematika UIM yang

telah memberikan dukungan baik secara finansial (materiil) maupun moril dalam pengembangan penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] Departemen Kesehatan RI. 2007. *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Hati*.
- [2] Lesnussa, Y. A. 2013. *Analisis Kestabilan pada Pemodelan Penyakit Kanker dengan Kemoterapi*. Skripsi. Universitas Pattimura. Ambon.
- [3] Lestari, D. 2013. *Model Matematika Terapi Gen untuk Perawatan Penyakit Kanker*. Skripsi. Universitas Negeri Yogyakarta. Yogyakarta.
- [4] Murtiningsih, D. 2015. *Analisis Kestabilan dan Solusi Numerik dengan Metode Adam Moulton pada Model Penyakit Kanker Serviks*. Skripsi. Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga. Yogyakarta.
- [5] Naidu, D. S. 1940. *Optimal Control System*. CRC press. New York.
- [6] Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2015. *Kanker*.
- [7] Uymaz, M. 2010. Optimal Control of Drugs Administration in Cancer Treatment. *Turk J Elec Eng dan Comp Sci*. 719-723.