

**KONTROL OPTIMAL PENGOBATAN TUMOR OTAK *GLIOMA*  
DENGAN TERAPI *ONCOLYTIC* DAN TNF- $\alpha$  INHIBITOR**

**SKRIPSI**

Oleh  
**FIRA RIAN NUGRAHENI**  
**NIM. 16610020**



**PROGRAM STUDI MATEMATIKA  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2021**

**KONTROL OPTIMAL PENGOBATAN TUMOR OTAK *GLIOMA*  
DENGAN TERAPI *ONCOLYTIC* DAN  $TNF-\alpha$  INHIBITOR**

**SKRIPSI**

**Diajukan Kepada:  
Dekan Fakultas Sains dan Teknologi  
Universitas Islam Negeri Malang  
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan Dalam  
Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)**

**Oleh  
FIRA RIAN NUGRAHANI  
NIM. 16610020**

**PROGRAM STUDI MATEMATIKA  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2021**


**KONTROL OPTIMAL PENGOBATAN TUMOR OTAK *GLIOMA*  
DENGAN TERAPI *ONCOLYTIC* DAN TNF- $\alpha$  INHIBITOR**

**SKRIPSI**

Oleh  
**FIRA RIAN NUGRAHENI**  
**NIM. 16610020**

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji  
Tanggal 30 November 2020

Dosen Pembimbing I,



Dr. Usman Pagalay, M. Si  
NIP 19650414 200312 1 001

Dosen Pembimbing II



Dr. Heni Widayani, M. Si  
NIP 19901006 20180201 2 229

Mengetahui,  
Ketua Program Studi Matematika



Dr. Usman Pagalay, M.Si  
NIP 19650414 200312 1 001

**KONTROL OPTIMAL PENGOBATAN TUMOR OTAK *GLIOMA*  
DENGAN TERAPI *ONCOLYTIC* DAN *TNF- $\alpha$*  INHIBITOR**

**SKRIPSI**

**Oleh  
FIRA RIAN NUGRAHANI  
NIM. 16610020**

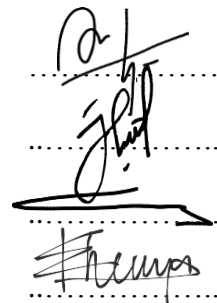
Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi  
dan Dinyatakan Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan  
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)  
Tanggal 30 November 2020

Penguji Utama : Ari Kusumastuti, M. Si, M. Pd

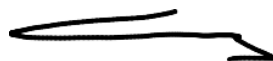
Ketua Penguji : Juhari, M. Si

Sekretaris Penguji : Dr. Usman Pagalay, M. Si

Anggota Penguji : Dr. Heni Widayani, M. Si



Mengetahui,  
Ketua Program Studi Matematika



Dr. Usman Pagalay, M.Si  
NIP 19650414 200312 1 001

## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Nama : Fira Rian Nugraheni  
NIM : 16610020  
Jurusan : Matematika  
Fakultas : Sains dan Teknologi  
Judul Skripsi : Kontrol Opimal Pengobatan Tumor Otak *glioma* dengan Terapi  
*Oncolytic* dan TNF- $\alpha$  Inhibitor

menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan data, tulisan, atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar rujukan. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 29 April 2021  
Yang membuat pernyataan

A 1000 Rupiah postage stamp with a signature over it. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text '1000', 'METERAI TEMPEL', and '9DC4DAJX005198751'. The signature is in black ink and is written over the stamp.

Fira Rian Nugraheni  
NIM. 16610020

## **MOTO**

*“Jangan Mundur Sebelum Melangkah”*

*“Setelah Melangkah, Jalani dengan Cara Terbaik”*

## **PERSEMBAHAN**

Skripsi ini penulis persembahkan kepada:

Bapak H. Slamet Riyanto, Ibu Hj. Sofiatin,  
yang telah memberikan dukungan, kasih sayang, do'a,  
serta biaya pendidikan bagi penulis.

Serta tak lupa untuk adik tercinta Da'i Nugro Krisyanto yang  
selalu memberikan semangat dan motivasi agar tidak menyerah.

Segenap keluarga penulis yang senantiasa memberikan do'a,  
semangat serta motivasi kepada penulis,

Sahabat-sahabat penulis yang senantiasa memberikan  
dukungan dan do'a.

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum Wr. Wb.*

Syukur *Alhamdulillah* penulis haturkan bagi Allah Swt. atas rahmat, taufik serta hidayah-Nya, sehingga penulis mampu menyelesaikan penyusunan skripsi ini sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana dalam bidang Matematika di Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Dalam proses penyusunan skripsi ini, penulis banyak mendapat bimbingan dan arahan dari berbagai pihak. Untuk itu ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya penulis sampaikan terutama kepada:

1. Prof. Dr. Abdul Haris, M. Ag, selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Sri Harini, M. Si, selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Usman Pagalay, M. Si, selaku ketua Program Studi Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. Usman Pagalay, M. Si, selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan arahan, nasihat, motivasi, dan berbagai pengalaman berharga.
5. Heni Widayani, M. Si, selaku dosen pembimbing II yang telah banyak memberikan arahan, saran, motivasi, serta berbagai ilmu kepada penulis.
6. Ari Kusumastuti, M. Si, M. Pd, selaku penguji utama skripsi yang telah memberikan saran dan ide kepada penulis.
7. Juhari, M. Si, selaku ketua penguji skripsi yang telah memberikan saran dan ide kepada penulis.
8. Segenap sivitas akademik Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

9. Bapak H. Slamet Riyanto dan Ibu Hj. Sofiatin yang senantiasa memberikan doa, semangat, motivasi, serta materi yang begitu besar kepada penulis.
10. Bripda Mahmud Mugi Laksono yang telah memberikan motivasi, dukungan do'a, serta materi kepada penulis.
11. Dai'I Nugro Krisyanto yang telah memberikan do'a, dukungan, dan motivasi kepada penulis.
12. Seluruh teman-teman seperjuangan program studi matematika angkatan 2016 atas kekeluargaan dan dukungannya.

Akhirnya penulis berharap semoga skripsi ini memberikan manfaat dan wawasan yang lebih luas atau bahkan hikmah bagi penulis, pembaca, dan seluruh mahasiswa.

*Wassalamu 'alaikum Wr. Wb.*

Malang, 30 November 2020

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b>	
<b>HALAMAN PENGAJUAN</b>	
<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b>	
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b>	
<b>HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN</b>	
<b>HALAMAN MOTO</b>	
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b>	
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	viii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	x
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xiii
<b>DAFTAR SIMBOL</b> .....	xiv
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xvi
<b>ABSTRAK</b> .....	xvii
<b>ABSTRACT</b> .....	xviii
<b>مستخلص</b> .....	xix
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.4 Batasan Masalah .....	5
1.5 Manfaat Penelitian .....	6
1.6 Metode Penelitian .....	6
1.7 Sistematika Penulisan .....	7
<b>BAB II KAJIAN PUSTAKA</b> .....	9
2.1. Persamaan Diferensial .....	9
2.1.1. Persamaan Diferensial Linier .....	9
2.1.2. Persamaan Diferensial Non-linier .....	9
2.2. Teori Kontrol Optimal .....	10
2.3. Indeks Performansi .....	11
2.4. Formulasi Masalah Kontrol Optimal .....	14
2.5. Fungsi Hamiltonian .....	14
2.6. Prinsip Maksimum Pontryagin .....	16
2.7. Metode Beda Hingga .....	16
2.8. Metode Runge Kutta Orde 4 .....	17

2.9. Tumor Otak.....	18
2.9.1. Tumor Otak Primer.....	19
2.9.2. Tumor Otak Sekunder.....	19
2.10. Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ).....	20
2.11. Viroterapi Oncolytic.....	21
2.12. Interpretasi Model.....	21
2.13. Pengobatan di dalam Pandangan Islam.....	25
<b>BAB III PEMBAHASAN</b> .....	27
3.1. Konstruksi model matematika Kontrol Optimal Pengobatan Tumor Otak <i>Glioma</i> dengan Viroterapi <i>Oncolytic</i> dan TNF- $\alpha$ inhibitor.....	27
3.2. Fenomena Otak dan Akal dalam Al-Qur'an.....	57
<b>BAB IV PENUTUP</b> .....	60
4.1. Kesimpulan.....	60
4.2. Saran.....	61
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	62
<b>LAMPIRAN</b>	
<b>RIWAYAT HIDUP</b>	

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Simbol dan Deskripsi Variabel pada Model .....	25
Tabel 2.2. Simbol dan Deskripsi Parameter pada Model.....	30
Tabel 3.1. Parameter yang digunakan dalam Model.....	39

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Alur Kontrol Optimal .....	13
Gambar 3.1 Alur Konstruksi Model .....	26
Gambar 3.2 Grafik perubahan sel yang tidak terinfeksi tanpa kontrol .....	49
Gambar 3.3 Grafik perubahan sel yang terinfeksi tantap kontrol .....	49
Gambar 3.4 Grafik kepadatan makrofag.....	50
Gambar 3.5 Grafik kepadatan TNF- $\alpha$ .....	51
Gambar 3.5 Grafik kepadatan virus .....	52
Gambar 3.7 Grafik perubahan sel yang tidak terinfeksi dengan kontrol .....	53
Gambar 3.8 Grafik perubahan sel yang terinfeksi dengan kontrol .....	54
Gambar 3.9 Grafik kepadatan makrofag dengan kontrol.....	55
Gambar 3.10 Grafik kepadatan TNF- $\alpha$ .....	55
Gambar 3.11 Grafik Kepadatan virus .....	56

## DAFTAR SIMBOL

Simbol-simbol yang digunakan dalam skripsi ini mempunyai makna sebagai berikut:

$x(t)$	:	Kepadatan sel batang otak yang tidak terinfeksi pada waktu $t$
$y(t)$	:	Kepadatan sel batang otak yang terinfeksi pada waktu $t$
$M(t)$	:	Kepadatan makrofag pada waktu $t$
$T(t)$	:	Kepadatan TNF- $\alpha$ pada waktu $t$
$v(t)$	:	Kepadatan virus pada waktu $t$
$\alpha$	:	Laju proliferasi sel batang otak yang tidak terinfeksi virus
$\beta$	:	Laju sel batang otak yang terinfeksi virus
$\rho$	:	Laju kehilangan virus selama infeksi
$\xi$	:	Efektivitas dari TNF- $\alpha$ inhibitor
$b$	:	Ukuran ledakan dari sel yang terinfeksi selama apoptosis
$K$	:	Daya dukung dari TNF- $\alpha$
$\omega$	:	Degradasi TNF- $\alpha$ disebabkan oleh aksi sel yang terinfeksi
$A$	:	Asal konstan dari makrofag
$s$	:	Tingkat simulasi dari makrofag oleh sel yang terinfeksi tanpa stimulus
$\delta_x$	:	Laju kehilangan virus selama terinfeksi
$\delta_y$	:	Laju kematian sel yang terinfeksi virus
$\delta_M$	:	Laju kematian makrofag
$\delta_T$	:	Laju degradasi TNF- $\alpha$ inhibitor
$\delta_v$	:	Laju lisis virus

$u_1$  : Infus dari virus  
 $u_2$  : Infus dari TNF- $\alpha$  inhibitor

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 M-File untuk Menggambarkan Simulasi Model Tumor Otak <i>glioma</i> Tanpa Kontrol .....	63
Lampiran 2 M-File untuk Menggambarkan Simulasi Model Tumor Otak <i>glioma</i> dengan Kontrol .....	65

## ABSTRAK

Nugraheni, Fira Rian, 2020. **Kontrol Optimal Pengobatan Tumor Otak *Glioma* dengan Terapi *Oncolytic* dan TNF- $\alpha$  Inhibitor.** Skripsi. Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (I) Dr. Usman Pagalay, M. Si (II) Dr. Heni Widayani, M. Si.

**Kata Kunci:** kontrol optimal, konstruksi model penyakit tumor otak *glioma*, prinsip maksimum Pontryagin, terapi *Oncolytic*, TNF- $\alpha$  Inhibitor.

Penelitian konstruksi model ini membahas tentang model matematika penyakit tumor otak *glioma*. Model matematika penyakit tumor otak *glioma* tersebut merupakan sistem persamaan nonlinier orde satu. Di dalam model matematika penyakit tumor otak *glioma* ini terdapat 5 (lima) variabel populasi, yaitu populasi sel batang otak yang tidak terinfeksi ( $x$ ), populasi sel batang otak yang terinfeksi ( $y$ ), populasi kepadatan makrofag ( $M$ ), populasi kepadatan TNF-alpha ( $T$ ), dan populasi kepadatan virus ( $v$ ). Pada penelitian ini membahas konstruksi model dari penyakit tumor otak *glioma* tersebut. Kontrol yang digunakan adalah terapi *Oncolytic* atau yang biasa disebut dengan *Virotherapy Oncolytic* dan penghambat TNF-alpha. Penyelesaian kontrol optimal ini dengan menggunakan Prinsip Pontryagin maksimum yang kemudian akan didapatkan kondisi yang optimal, persamaan *state*, dan persamaan *co-state*. Kemudian disimulasikan dengan menggunakan metode runge kutta orde 4. Hasil dari penyelesaian kontrol optimal pengobatan tumor otak *glioma* dengan menggunakan adalah terapi *Oncolytic* dan penghambat TNF-alpha efektif untuk menekan penyebaran pertumbuhan tumor yang menyerang batang otak dengan meminimalkan biaya pengobatan.

## ABSTRACT

Nugraheni, Fira Rian, 2020. **Optimal Control of Brain Tumor *Glioma* Treatment with *Oncolytic* Therapy and TNF- $\alpha$  Inhibitors.** Thesis. Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology, Maulana Malik Ibrahim State Islamic University of Malang. Advisors: (I) Dr. Usman Pagalay, M. Si (II) Dr. Heni Widayani, M. Si.

**Keywords:** optimal control, construction model of brain tumor *glioma*, Pontryagin maximum principle, *Oncolytic* Therapy, TNF- $\alpha$  Inhibitor.

This research of model construction discusses about the mathematical model of *glioma* brain tumor disease. The mathematical model of glioma brain tumor disease is a first order nonlinear system of equations. In the mathematical model of glioma brain tumor disease, there are five populations variables, namely population of uninfected brain stem cell ( $x$ ), population of infected brain stem cells ( $y$ ), density of macrophage ( $M$ ), density of TNF-alpha ( $T$ ), and density of virus ( $v$ ). This study discusses the construction model of the *glioma* brain tumor. The controls used were *Oncolytic* therapy or what is commonly known as *Virotherapy Oncolytic* and TNF-alpha inhibitor. The optimal control solution uses the maximum Pontryagin Principle which will produce the optimal conditions, state equations, and co-state equations. Then it was simulated using the Runge-Kutta order 4 method. The results of the completion of optimal control of the treatment of glioma brain tumors using *Oncolytic* therapy and TNF-alpha inhibitors were effective to suppress the spread of tumor growth that attacks the brain stem by reduce treatment cost.

## مستخلص

نوجكراحيبي، فيرا ريان. 2020. التحكم الأمثل في علاج ورم الدماغ الدبقي مع علاج *Oncolytic* و  $TNF-\alpha$  مثبط. رسالة الجامعي. قسم الرياضي، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرف: (1) الدكتور عثمان فكلاني، الماجستير (2) الدكتورة حيني وداياني، الماجستير

الكلمات المفتاحية: التحكم الأمثل، بناء نموذج لمرض الورم في المخ، مبدأ بونترياجين الأقصى، علاج *Oncolytic*،  $TNF-\alpha$  مثبط

إن بحث هذا النموذج يبحث عن النموذج الرياضي لمرض ورم الدماغ الدبقي. النموذج الرياضي لمرض ورم الدماغ الدبقي هو نظام متماثل غير خطي من الدرجة الأولى. في هذا النموذج الرياضي لمرض ورم الدماغ الدبقي، هناك خمسة متغيرات المجتمع، وهي عدد الخلايا الجذعية الدماغية غير المصابة  $(x)$ ، وعدد الخلايا الجذعية الدماغية المصابة  $(y)$ ، وكثافة البلاعم  $(M)$ ، وكثافة  $TNF-\alpha$   $(T)$ ، وكثافة الفيروس  $(v)$ . هذا البحث يبحث عن نموذج البناء لورم الدماغ الدبقي. الضوابط المستخدمة هي علاج *Oncolytic* أو المعروف بـ *Virotherapy Oncolytic* ومثبط  $TNF-\alpha$ . وحل التحكم الأمثل باستخدام مبدأ بونترياجين الأقصى وبعد ذلك سيحصل على الظروف المثلى ومتماثلات الحالة ومتماثلات الحالة المشتركة. والمحاكاة باستخدام طريقة *runge kutta* حسب الترتيب 4. النتيجة من حل التحكم الأمثل في علاج ورم الدماغ الدبقي باستخدام علاج *Oncolytic* ومثبط  $TNF-\alpha$  فعالة في قمع انتشار الورم الذي يهاجم جذع الدماغ عن طريق تقليل تكاليف العلاج.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Di zaman yang serba modern ini, perkembangan teknologi di berbagai kehidupan berkembang begitu cepat dan sangat melesat. Seiring dengan perkembangan zaman yang didukung dengan perkembangan teknologi canggih, banyak aspek kehidupan yang memanfaatkan hal tersebut agar lebih praktis dalam melakukan pekerjaan. Salah satu aspek kehidupan yang memanfaatkan perkembangan teknologi yaitu dalam bidang biologi, fisika, kesehatan, dan ekonomi. Pemodelan matematika di bidang kesehatan telah banyak digunakan untuk menganalisis dinamika penyebaran serta tingkat keefektifan strategi pencegahan suatu penyakit (Fourianita dkk, 2018). Bentuk pemanfaatan dari pemodelan matematika di bidang kesehatan yaitu menyelesaikan permasalahan tentang model matematika dari penyakit tumor otak.

Ratajczyk, dkk (2018) menyatakan bahwa model untuk pengobatan yang dikombinasi antara virus *Oncolytic* dan TNF- $\alpha$  inhibitor untuk pengobatan pada penyakit tumor otak (*glioma*) yang diformulasikan dalam analisis sebagai masalah kontrol yang optimal. Prinsip maksimum merupakan metode yang digunakan untuk optimalitas yang diperlukan, dengan menggunakan prinsip Maksimum Pontryagin bisa menentukan kandidat untuk kontrol optimal. Analisis permasalahan kontrol optimal untuk penyakit tumor otak (*glioma*) akan lebih dimengerti setelah melakukan simulasi numerik dengan menggunakan bantuan dari *software* Matlab.

Yuyun, 2017 menyatakan otak merupakan salah satu organ yang penting di dalam tubuh makhluk hidup. Otak berfungsi sebagai pengendali seluruh kegiatan yang dilakukan oleh tubuh. Apabila fungsi otak terganggu, maka seluruh koordinasi di dalam tubuh akan terhambat. Salah satu penyakit otak yang harus diwaspadai yaitu tumor otak. Terbentuknya penyakit tumor otak dikarenakan adanya pertumbuhan jaringan sel yang abnormal dimana sel tersebut terus tumbuh secara tidak terkontrol. Tumor otak glioma merupakan tumor yang diakibatkan karena adanya sesuatu yang timbul dalam sistem saraf pusat dan dapat dijumpai beberapa derajat diferensiasi glia. Beberapa faktor yang menyebabkan penyakit tumor otak diantaranya adalah radiasi, substansi karsinogenik, virus, dan gaya hidup yang tidak sehat. Pengobatan pada tumor biasanya dilakukan dengan cara operasi pengangkatan tumor menggunakan cara radiasi dan kemoterapi untuk membunuh sel tumor yang tersisa (Setiati, 2009).

Kesehatan adalah suatu hal yang penting dalam mendukung kelangsungan hidup. Pola kehidupan yang sehat akan dapat mempermudah makhluk hidup dalam menjalankan aktifitas kesehariannya. Kontrol Optimal untuk Pengobatan Tumor Otak *glioma* dengan menggunakan virus *oncolytic* adalah salah satu pengobatan menggunakan virus yang sudah teruji di beberapa penelitian dalam bidang kesehatan. Virus *oncolytic* adalah virus yang bersifat kompeten kemudian diubah secara genetis yang kemudian menginfeksi dan bereproduksi di dalam sel kanker, tetapi pada prinsipnya tidak membahayakan sel normal. Jadi dalam kata lain virus *oncolytic* berfungsi untuk melisis sel yang tumbuhnya abnormal agar tidak menular ke sel tetangga yang normal. Pengobatan dengan virus *oncolytic* disebut dengan Viroterapi *oncolytic*. Viroterapi *oncolytic* yaitu pengobatan yang

terdiri dari penggunaan virus yang kompeten untuk replikasi menginfeksi dan membunuh sel tumor tanpa merusak sel sehat. Saat suatu bagian terinfeksi, banyak virus baru yang diluncurkan dan menyebar menginfeksi sel tumor tetangga. Istilahnya, proses tersebut bisa memberantas sel tumor (Ratajczyk, 2018).

Makhluk hidup yang hidup di dunia terdiri dari manusia, hewan dan tumbuhan. Makhluk hidup tidak bisa lepas dari yang namanya ujian hidup. Manusia merasakan sakit juga merupakan salah satu ujian yang dialami oleh manusia tersebut. Dengan adanya rasa sakit Allah SWT memberikan teguran agar senantiasa bersyukur atas semua yang diberikan oleh Allah SWT. Allah SWT menurunkan penyakit kepada hambanya dengan penyakit yang berbeda-beda. Sebagai manusia harus mempunyai keyakinan bahwa jika Allah SWT menurunkan penyakit pasti juga menurunkan obatnya. Sebagaimana firman Allah dalam QS. asy-Syu'ara ayat 80 yaitu:

*“Dan jika aku sakit, Ia menyembuhkan aku” (QS. asy-Syu'ara: 80).*

Berdasarkan QS. asy-Syu'ara ayat 80 yaitu ketika manusia diberikan suatu ujian berupa sakit, maka Allah SWT-lah yang akan menyembuhkan ujian tersebut. Sebagai manusia harus berusaha dan berdo'a memohon kesembuhan kepada Allah SWT.

Selain dengan menggunakan virus *oncolytic* pengobatan tumor otak dengan menggunakan TNF- $\alpha$  inhibitor. TNF- $\alpha$  inhibitor adalah salah satu mediator inflamasi. Ketika bagian tubuh mengalami inflamasi atau peradangan, bagian tubuh tersebut akan menghasilkan banyak TNF- $\alpha$  begitu juga dengan otak. TNF- $\alpha$  inhibitor merupakan sitokin yang disekresi oleh makrofag dan innate immune sel

yang lain agar bisa memberikan peringatan ke tubuh saat mengalami inflamasi. TNF- $\alpha$  inhibitor memiliki banyak peran yang digunakan untuk metabolisme. Metabolisme yang dilakukan seperti proliferasi sel, diferensiasi, apoptosis, metabolisme lipid, serta koagulasi sel. TNF- $\alpha$  inhibitor merupakan sebuah mediator yang diproduksi oleh makrofag. TNF- $\alpha$  diaktifkan oleh sel T-limfosit, antigen, dan sel NK. TNF- $\alpha$  inhibitor bekerja terhadap leukosit dan endotel, yang berfungsi menginduksi inflamasi akut pada kadar rendah, karena pada dasarnya TNF- $\alpha$  merupakan pirogen yang kuat. Jadi ketika seseorang diberikan TNF- $\alpha$  inhibitor, artinya TNF- $\alpha$  mempunyai fungsi untuk menghambat produksi dan kinerjanya TNF- $\alpha$  sendiri agar inflamasi atau kerusakan pada sel tidak meluas (Ivander, 2015).

Pada penelitian Army, dkk (2018) tentang Kontrol Optimal Terapi Obat dan Viroterapi melalui pendekatan Linear Parameter Varying (LPV) menyatakan bahwa dengan menggunakan kombinasi antara viroterapi dan terapi obat yang ditetapkan sebagai kontrol akan meminimalkan efek samping terapi. Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Via, dkk (2016) membahas tentang analisa kestabilan model matematika untuk pertumbuhan kanker menggunakan *oncolytic virotherapy*. Pemodelan ini diperlukan untuk mengetahui perilaku antara sel tumor dan virus yang diinjeksikan ke dalam sel tumor. Pada aspek ini, pemodelan matematika dapat digunakan untuk melihat secara keseluruhan hasil dari perolehan dan perbandingan untuk mengoptimalkan penyembuhan kanker. Tujuan menggunakan *virotherapy* adalah untuk melisiskan atau mengeliminasi sel tumor. Pada modelnya, dapat diasumsikan bahwa tumor benar-benar tereliminasi ketika jumlah populasi sel tumor menurun.

Berdasarkan penelitian tersebut, penelitian ini akan membahas tentang masalah kontrol optimal pengobatan tumor otak *glioma* dengan terapi *oncolytic* dan TNF- $\alpha$  inhibitor. Kombinasi antara terapi *oncolytic* dan TNF- $\alpha$  inhibitor ini dapat diteliti karena kerjanya saling mendukung. Dengan menggunakan Prinsip Maksimum Pontryagin untuk mengoptimalkan virus *oncolytic* dan TNF- $\alpha$  inhibitor sehingga pertumbuhan sel tumor otak *glioma* dapat ditekan.

### **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana menganalisis kembali konstruksi model dari kontrol optimal pengobatan tumor otak *glioma* dengan terapi *oncolytic* dan TNF- $\alpha$  Inhibitor?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah diatas maka tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis kembali konstruksi model dari kontrol optimal pengobatan tumor otak *glioma* dengan terapi *oncolytic* dan TNF- $\alpha$  Inhibitor.

### **1.4 Batasan Masalah**

Berdasarkan penelitian di atas, peneliti membatasi permasalahan agar sesuai dengan yang dimaksudkan dalam penelitian sebagai berikut:

1. Model matematika kontrol optimal pengobatan Tumor Otak *Glioma* dengan Terapi *Oncolytic* dan TNF- $\alpha$  Inhibitor dan parameter yang digunakan dalam penelitian ini diambil dari Ratajczyk, dkk (2018).
2. Penelitian ini menggunakan metode kontrol optimal dengan Prinsip Maksimum Pontryagin.

3. Menggunakan metode Runga Kutta Orde-4 dan beda hingga.

### 1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat yang dapat diperoleh dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui pengobatan tumor otak *glioma* dengan terapi *oncolytic* dan TNF- $\alpha$  inhibitor.
2. Mengetahui bahwa penyebaran penyakit tumor otak *glioma* dapat ditekankan dengan terapi *oncolytic* dan TNF- $\alpha$  inhibitor.

### 1.6 Metode Penelitian

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah studi literatur dengan langkah-langkah penelitian sebagai berikut:

1. Menganalisis konstruksi model kontrol optimal pengobatan tumor otak *glioma* dengan terapi *oncolytic* dan TNF- $\alpha$  inhibitor.
2. Menyelesaikan masalah kontrol optimal pengobatan tumor otak *glioma* dengan terapi *oncolytic* dan TNF- $\alpha$  inhibitor.
3. Membentuk persamaan differensial ke dalam fungsi Hamiltonian.
4. Menyelesaikan fungsi Hamiltonian menggunakan Prinsip Pontryagin Maksimum dengan memenuhi kondisi stasioner, persamaan *state* dan persamaan *co-state*.
5. Menentukan fungsi Hamiltonian yang optimal.
6. Memberikan hasil kontrol yang optimal.
7. Memberikan hasil simulasi kontrol optimal model.
8. Membuat kesimpulan.

## 1.7 Sistematika Penulisan

Agar penulisan hasil penelitian lebih teratur maka digunakan sistematika penulisan yang terdiri dari empat bab. Pembagian di masing-masing bab terdiri dari subbab dengan perumusan sebagai berikut:

### BAB I            PENDAHULUAN

Bab pendahuluann berisikan tentang latar belakang penelitian, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, batasa masalah, metode penelitian, dan sistematika penulisan.

### BAB II           KAJIAN PUSTAKA

Bab kajian pustaka ini berisikan tentang kajiaan-kajian yang mendasari pokok pembahasan yang mendukung bagian pembahasan yang memiliki hubungan penelitian. Landasan teori tersebut diantaranya, persamaan diferensial, teori kontrol optimal, indeks perfrmansi, formulasi masalah kontrol optimal, fungsi hamiltonian, prinsip maksimum pontryagin, metode beda hingga, metode runge kutta orde 4, tumor, TNF- $\alpha$  inhibitor, viroterapi *oncolytic*, model matematika dari pengobatan Tumor Otak *Glioma* dengan Terapi *Oncolytic* dan TNF- $\alpha$  Inhibitor, dan pengobatan dalam perspektif Islam.

### BAB III          PEMBAHASAN

Bab pembahasan ini berisikan tentang model kontruksi model matematika dari pengobatan Tumor Otak *Glioma* dengan Terapi *Oncolytic* dan TNF- $\alpha$  Inhibitor sebagai pengontrol serta

penyelesaian kemudian disimulasikan menggunakan *software* Matlab.

#### BAB IV PENUTUP

Bab penutup ini berisikan tentang kesimpulan dan saran-saran untuk pembaca serta peneliti selanjutnya.

## BAB II

### KAJIAN PUSTAKA

#### 2.1. Persamaan Diferensial

Persamaan diferensial terbentuk sebagai suatu model matematika yang berasal dari ketertarikan dan keingintahuan seseorang tentang perilaku atau fenomena perubahan sesuatu di dunia nyata. Dengan mengamati suatu fenomena pertumbuhan, seseorang ingin mengetahui bagaimana model dari pertumbuhannya. Selain itu seseorang juga ingin mengetahui kapan tumbuhan tersebut dipanen atau bahkan akan punah (Kartono,2012).

Pada dasarnya persamaan diferensial dibagi menjadi dua macam, yaitu Persamaan Diferensial Biasa atau yang biasa disebut dengan (PDB) dan Persamaan Diferensial Parsial (PDP) (Risnawati, 2017). Turunan dari persamaan diferensial tersebut dilambangkan dengan  $\frac{dy}{dx}$  atau  $f'(x)$  atau  $y'$ . Sebagai contoh:

$$\frac{dy}{dx} = x + y \quad (2.1)$$

dimana  $x$  merupakan variabel bebas dan  $y$  adalah variabel terikat.

##### 2.1.1. Persamaan Diferensial Linier

Bentuk umum dari persamaan diferensial biasa linier orde satu didefinisikan sebagai berikut:

$$\frac{dy}{dt} = -ay + b \quad (2.2)$$

$a$  dan  $b$  merupakan koefisien konstan (Boyce dan DiPrima 2009).

##### 2.1.2. Persamaan Diferensial Non-linier

Bentuk umum dari  $n$  sistem persamaan diferensial biasa non-linier orde pertama adalah:

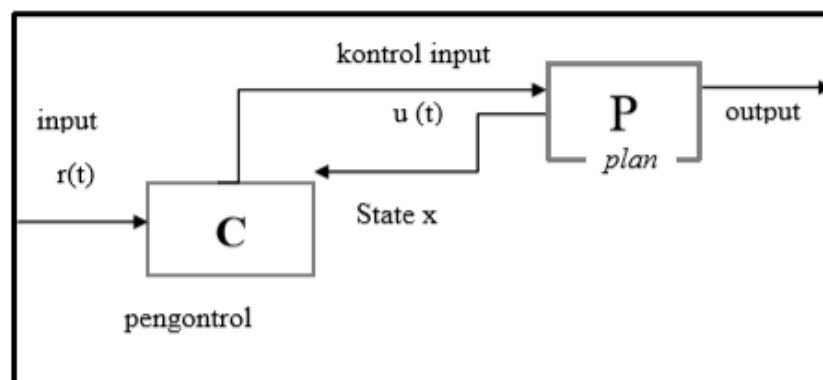
$$\begin{aligned}
 \frac{dx_1}{dt} &= f_1(x_1, x_2, \dots, x_n, t) \\
 \frac{dx_2}{dt} &= f_2(x_1, x_2, \dots, x_n, t) \\
 &\cdot \\
 &\cdot \\
 &\cdot \\
 \frac{dx_n}{dt} &= f_n(x_1, x_2, \dots, x_n, t)
 \end{aligned}
 \tag{2.3}$$

dengan  $x_1, x_2, \dots, x_n$  adalah variabel bebas dan  $t$  merupakan variabel terikat.  $\frac{dx_n}{dt}$

merupakan derivatif fungsi  $x_n$  terhadap  $t$  (Kartono, 2012).

## 2.2. Teori Kontrol Optimal

Berdasarkan prinsipnya, tujuan utama dari kontrol optimal adalah untuk menentukan signal yang akan diproses dalam plant dan memenuhi konstrain fisik. Kemudian pada waktu yang sama dapat ditentukan ekstrim (maksimum/minimum) yang sesuai dengan kriteria fungsi tujuan. Alur kontrol optimal dapat dilihat pada gambar berikut:



**Gambar 2.1** Alur Kontrol Optimal

Pada Gambar 2.3.1 Katrina (2018) menyatakan bahwa masalah kontrol optimal adalah untuk mendapatkan kontrol yang optimal ( $u^*$ ),

tanda \* menyatakan kondisi optimal yang akan mendorong dan mengatur plant P dari keadaan awal sampai keadaan akhir dengan beberapa konstrain pada kontrol dengan keadaan dan waktu yang sama. Hal itu dapat ditentukan dengan melihat keadaan ekstrim berdasarkan fungsi tujuan (performance index) yang diberikan.

$$J(u_1(t), u_2(t)) = \int_0^{t_f} \left( C_x + \frac{w_1}{2} u_1^1(t) + \frac{w_2}{2} u_2^2(t) \right) dt, \quad (2.4)$$

Dengan fungsi kendala atau tanpa kendala.

### 2.3. Indeks Performansi

Indeks performansi merupakan suatu ukuran kuantitas dari tujuan sebuah sistem. Di dalam masalah kontrol optimal, pada bagian fungsi tujuan yaitu untuk menemukan kontrol yang menyebabkan suatu sistem dinamik mencapai sebuah target dengan beberapa bentuk sebagai berikut:

- a) Indeks performansi sistem kontrol optimal waktu

Di dalam indeks performansi untuk sistem kontrol optimal waktu terdapatnya sistem dari *state* awal  $x(t_0)$  ke *state* akhir  $x(t_f)$  dalam waktu yang minimum dengan persamaan sebagai berikut:

$$J(x, u, t) = \int_{t_0}^{t_f} dt = t_f - t_0 = t^* \quad (2.5)$$

- b) Indeks performansi di dalam sistem kontrol optimal pembangkit

Pandang di dalam masalah pesawat ruang angkasa, diberikan  $u(t)$  sebagai mesin daya dorong roket yang kemudian diasumsikan bahwa besar  $|u(t)|$

sebanding dengan tingkat penggunaan pembangkit tersebut. Untuk meminimalkannya maka indeks performasinya adalah:

$$J(x, u, t) = \int_{t_0}^{t_f} |u(t)| dt \quad (2.6)$$

dalam beberapa kontrol ditulis:

$$J(x, u, t) = \int_{t_0}^{t_f} \sum_{i=1}^m R_i |u(t)| dt \quad (2.7)$$

di mana  $R$  merupakan faktor bobot.

### c) Indeks performansi sistem kontrol energi minimum

Pandang  $u_i(t)$  sebagai arus dari sebuah jaringan listrik. Kemudian  $\sum_{i=1}^m u_i^2(t)r_i$  dengan  $r_i$  merupakan daya arus listrik. Maka  $\sum_{i=1}^m u_i^2(t)r_i$  adalah seluruh kekuatan atau total dari seluruh tingkat pengeluaran energi dari jaringan tersebut. Penyelesaian dalam masalah meminimalkan pengeluaran energi yaitu sebagai berikut:

$$J(x, u, t) = \int_{t_0}^{t_f} \sum_{i=1}^m u_i^2(t)R_i dt \quad (2.8)$$

dengan bentuk umum sebagai berikut:

$$J(x, u, t) = \int_{t_0}^{t_f} u'(t)Ru(t) dt \quad (2.9)$$

Keterangan:

$R$  adalah matriks definit yang positif jika  $u' Ru > 0$  untuk sembarang vektor  $u \neq 0$ , dimana untuk  $R \in R^{m \times m}$  dan  $(\cdot)$  menunjukkan tranpos.

Meminimalkan integral dari *error* system sebagai berikut:

$$J(x, u, t) = \int_{t_0}^{t_f} x'(t)Qx(t)dt \quad (2.10)$$

dimana  $x_d(t)$  merupakan nilai yang diinginkan, sdangkan untuk  $x_a(t)$  adalah nilai yang sebenarnya, dan untuk  $x(t) = x_a(t) - x_d(t)$  adalah *error* nya.  $Q$  merupakan bobot yang berupa semi-definit positif.

d) Indeks performansi sistem kontrol batas akhir

Di dalam masalah target terakhir untuk meminimalkan *error* antara posisi target yang diinginkan  $x_d(t_f)$  dan untuk posisi target yang sebenarnya  $x_a(t_f)$  di akhir waku  $t_f$ . Hasil akhir *error* adalah  $x(t_f) = x_a(t_f) - x_d(t_f)$  untuk menjaga nilai positif dan negatif dari *error* dan faktor bobot maka disusun nilai biaya sebagai berikut:

$$J = x'(t_f)Fx(t_f) \quad (2.11)$$

yang disebut dengan fungsi biaya akhir, dan  $F$  adalah matriks semi-definit positif.

e) Indeks performansi sistem kontrol optimal secara umum

Bentuk umum penggabungan dalam indeks performansi adalah sebagai berikut:

$$J = x'(t_f)Fx(t_f) + \int_{t_0}^{t_f} [x'(t)Q(t) + u'(t)Ru(t)]dt \quad (2.12)$$

Atau

$$J(x, u, t) = S(x(t_f), t_f) + \int_{t_0}^{t_f} V(x(t), u(t), t)dt \quad (2.13)$$

dengan  $Q$  dan  $R$  adalah kemungkinan dengan waktu yang berbeda-beda.

Persamaan (2.12) disebut kuadratik (pada hal *state* dan kontrol). Maka masalah yang ditimbulkan dalam ontrol optimal diklasifikasikan dalam indeks performansi. Indek performansi yang mengandung fungsi biaya akhir disebut dengan masalah Mayer. Indeks performansi yang hanya memiliki biaya integral disebut dengan masalah Lagrange dan untuk indeks performansi yang mengandung fungsi biaya akhir dan biaya integral disebut dengan masalah Bolza (Naidu, 2002).

#### 2.4. Formulasi Masalah Kontrol Optimal

Diberikan masalah kontrol optimal dengan fungsi tujuan yang befungsi untuk meminimumkan atau memkasimumkan yaitu sebagai berikut:

$$J(x,t) = \int_0^T f(x(t),u(t),t)dt \quad (2.14)$$

Dengan kendala

$$\dot{x}_1 = g(x(t),u(t),t) \quad (2.15)$$

$$x(0) = x_0 \text{ dan } x(T) = x_T$$

$$u(t) \in R^m, \quad \forall t \in [0, T].$$

Keterangan:

$u^*(t)$  merupakan variabel kontrol  $u(t)$  yang optimal. Selanjutnya,  $u^*(t)$  disubstitusikan ke persamaan *state* kendala yang kemudian didapatkan *state* yang optimal  $x^*(t)$  (Itik, 2016).

#### 2.5. Fungsi Hamiltonian

Suzanne (2007) menyatakan bahwa bentuk fungsi Hamiltonian adalah kombinasi fungsi dari suatu masalah  $f(x,u,t)$  dan perkalian fungsi subjek

berbentuk persamaan diferensial  $g(t, x, u)$  dengan suatu faktor pengalu yang dinamakan pengali Lagrange  $\gamma(t)$  yang kemudian dibentuk ke dalam fungsi Hamiltonian sebagai berikut:

$$H = f(t, x(t), u(t)) + \lambda(t) g(t, x(t), u(t)), \quad (2.16)$$

dan

$$\lambda'(t) = - \frac{\partial H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t))}{\partial x},$$

$$\lambda(t_1) = 0$$

Variabel *co-state* yang dilambangkan dengan  $\gamma(t)$  dilibatkan dalam masalah kontrol optimal melalui fungsi Hamiltonian yang didefinisikan sebagai berikut:

$$H(x, u, \gamma, t) = f(x, u, t) + \sum_{k=1}^n \gamma_k(t) g_k(t, x, u)$$

$$H(x, u, \gamma, t) = f(x, u, t) + (\gamma_1(t) g_1(t, x, u) + \dots + (\gamma_n(t) g_n(t, x, u)))$$

$$H(x, u, \gamma, t) = f(x, u, t) + \left( \begin{array}{c} \left[ \gamma_1, \gamma_2, \dots, \gamma_n \right] \begin{bmatrix} g_1(t, x, u) \\ g_2(t, x, u) \\ \cdot \\ \cdot \\ g_n(t, x, u) \end{bmatrix} \end{array} \right) \quad (2.17)$$

keterangan:

$f(x, u, t)$  merupakan fungsi tujuan yang dioptimalkan.

$(\gamma_1 \ \gamma_2 \ \dots \ \gamma_n)$  adalah variabel *co-state* yang bersifat tidak nol dan kontinu.

$\begin{bmatrix} g_1(t, x, u) \\ g_2(t, x, u) \\ \vdots \\ g_n(t, x, u) \end{bmatrix}$  adalah persamaan *state* (Chiang, 2015).

## 2.6. Prinsip Maksimum Pontryagin

Diberikan Prinsip Maksimum Pontryagin sebagai berikut. Misal diberikan masalah kontrol optimal

$$\max J(u) = S(x(T), T) + \int_0^T F(x, u, t) dt, \quad (2.18)$$

$$\text{kendala } \dot{x}(t) = f(x, u, t), x(0) = x_0$$

Syarat perlu agar suatu  $u^*$  menjadi kontrol optimal pada persamaan adalah

1.  $H(t, x^*, u^*, \lambda) \geq H(t, x, u, \lambda)$  untuk setiap  $t \in [0, T]$ ,
2.  $\frac{\partial H}{\partial u} = 0$ , (*Kondisi optimal*),
3.  $\dot{x} = \frac{\partial H}{\partial \lambda}$  (*Persamaan state*),
4.  $\dot{\lambda} = -\frac{\partial H}{\partial x}$  (*Persamaan adjoin*),
5.  $\lambda(T)$  bebas (*Kondisi transversal*), (Taufik, 2018)

## 2.7. Metode Beda Hingga

Menurut Chapra dan Canale (1985) teori sederhana dalam hampiran numerik agar dapat diperoleh melalui ekspansi deret Taylor dari  $f(t+h)$  sekitar  $x$ :

$$f(t+h) = f(t) + hf'(t) + \frac{h^2}{2!} f''(t) + \frac{h^3}{3!} f'''(t) + \dots$$

Pengurangan  $f(t)$  dari kedua sisi dan membagi kedua sisi dengan ukuran langkah  $h$  menghasilkan:

$$\begin{aligned} D_{f1}(t, h) &= \frac{f(t+h) - f(t)}{h} = f'(t) + \frac{h}{2!} f''(t) + \frac{h^2}{3!} f'''(t) + \dots \\ &= f'(t) + O(h), \end{aligned}$$

dengan  $O(h)$  menyatakan suku galat pemotongan yang sebanding dengan  $h$  untuk  $|h| < 1$ . Maka didapatkan hampiran beda maju (*forward difference approximation*) untuk  $f'(t)$

$$D_{f_1}(t, h) = \frac{f(t+h) - f(t)}{h} \quad (2.19)$$

yang memiliki galat sebanding dengan ukuran langkah  $h$  yang ekuivalen dengan orde dalam  $h$ .

Kemudian dengan mensubstitusikan  $-h$  dan  $h$  ke dalam persamaan  $D_{f_1}(t, h)$  maka diperoleh hampiran beda mundur (*backward difference approximation*) untuk  $f'(t)$

$$D_{g_1}(t, h) = \frac{f(t) - f(t-h)}{h} \quad (2.20)$$

Maka diperoleh hampiran beda pusat (*central difference approximation*) untuk  $f'(x)$ :

$$\begin{aligned} D_{f_1}(t, h) &= \frac{f(t+h) - f(t-h)}{2h} \\ &= f'(t) + \frac{h^2}{3!} f''(t) + \frac{h^3}{4!} f'''(t) \dots \\ &= f'(t) + O(h^2) \end{aligned}$$

Yang mempunyai galat sebanding dengan  $h^2$  yang serupa dengan persamaan tersebut di atas.

## 2.8. Metode Runge Kutta Orde 4

Chapra dan Canale (2007) menyatakan bahwa metode Runge Kutta adalah suatu metode penyelesaian masalah nilai awal persamaan differensial dengan pendekatan iterasi numerik, sehingga metode Runge Kutta efisien untuk menyelesaikan persamaan. Metode Runge Kutta yang populer yaitu metode

Runge-Kutta orde 4. Metode ini banyak digunakan karena mempunyai ketelitian lebih tinggi dengan bentuk:

$$y_{i+1} = y_i + \left[ \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) \right] h \quad (2.20)$$

Dengan

$$k_1 = f(x_i, y_i) \quad (2.21)$$

$$k_2 = f\left(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}hk_1\right) \quad (2.22)$$

$$k_3 = f\left(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}hk_2\right) \quad (2.23)$$

$$k_4 = f(x_i + h, y_i + hk_3) \quad (2.24)$$

## 2.9. Tumor Otak

Vinny, dkk (2014) menyatakan tumor otak adalah penyakit berbahaya kedua yang menyebabkan kematian bagi pria dewasa dan merupakan penyakit berbahaya kelima yang menyebabkan kematian bagi wanita dewasa. Pada stadium awal, gejala penyakit tumor otak sangat sulit diketahui karena batas tumor masih tidak jelas, kontrasannya rendah dan terkadang mirip seperti jaringan normal.

Gejala yang dialami penyakit ini dapat bervariasi, namun rasa sakit (nyeri) yang berkepanjangan pada kepala adalah gejala yang paling sering dialami. Gejala lain dari tumor otak meliputi sakit kepala secara bertahap menjadi semakin sering dan semakin parah, mual dan muntah tanpa sebab, gangguan ingatan, kejang, kesemutan dan mati rasa di lengan dan kaki, gangguan penglihatan seperti, penglihatan kabur, masalah yang berhubungan dengan indra pendengaran, gangguan keseimbangan, serta kesulitan bergerak.

Gejala penyakit tumor otak yang tidak spesifik seperti demam, serta denyut nadi dan laju pernafasan yang abnormal (cepat atau lambat). Dari beberapa jenis penyakit tumor otak, yang banyak terjadi yaitu tumor otak *glioma*. Tumor otak *glioma* termasuk dalam kategori tumor yang dimulai dari organ batang otak atau bisa pula tulang belakang. Dikatakan *glioma* karena tumor tersebut berasal dari sel-sel glial. *Glioma* sendiri memiliki 3 klasifikasi yang berlainan, diantaranya :

- a) *Astrocytomas*, yakni kategori yang paling umum yang mampu ditemukan terhadap anak-anak dan orang dewasa. Berasal dari sel astrosit.
- b) *Ependymomas*, yakni jenis tumor yang berasal dari sel ependymal
- c) *Oligodendrogliomas*, yakni jenis tumor yang berkembang dari sel oligodendrocytes yang menciptakan zat lemak putih menutupi saraf kepada otak yang dinamakan *myelin* (Vinny dkk, 2014).

### **2.9.1. Tumor Otak Primer**

Tumor otak primer adalah tumor otak yang tumbuh langsung dari jaringan intrakranial, baik dari otak itu sendiri, central nervous system, maupun selaput pembungkus otak (selaput meningen) (Sari, 2014). Yeni (2017) menyatakan bahwa tumor otak primer adalah tumor otak yang dimulai dari otak (*benigna*). Tumor otak primer dapat didefinisikan sebagai pertumbuhan jinak atau ganas yang muncul di jaringan intrakranial sebagai kelompok, mereka heterogen, bervariasi.

### **2.9.2. Tumor Otak Sekunder**

Tumor otak sekunder atau yang biasa disebut dengan metastasis otak adalah tumor otak sekunder yang jumlahnya empat kali melebihi jumlah tumor otak primer. Heranurweni (2018) menyatakan bahwa tumor otak sekunder lebih sering

terjadi karena tumor otak sekunder adalah tumor yang berasal dari kanker yang tumbuh di bagian tubuh lain kemudian menyebar ke otak.

### **2.10. Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ )**

*Tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) merupakan sitokin yang disekresi oleh makrofag dan innate imun sel yang lain. Infeksi yang berat dapat memicu produksi TNF dalam jumlah besar yang menimbulkan reaksi sistemik, artinya ketika tubuh mengalami peradangan atau inflamasi maka akan menghasilkan TNF- $\alpha$  yang banyak. Dikatakan TNF untuk TNF- $\alpha$  karena dasar historis dan untuk membedakannya dari TNF- $\beta$  atau limfotoksin. Sumber utama dari TNF- $\alpha$  adalah fagosit mononuklear dan sel T. IFN- $\gamma$  yang diproduksi sel T dan sel NK berfungsi untuk merangsang makrofag salah satunya meningkatkan sintesis TNF. TNF- $\alpha$  mempunyai beberapa fungsi dalam proses inflamasi, yaitu dapat meningkatkan peran pro trombotik dan merangsang molekul adhesi dari sel leukosit serta menginduksi sel endotel. TNF- $\alpha$  berperan dalam mengatur aktivitas makrofag dan respon imun dalam jaringan dengan merangsang faktor pertumbuhan dan sitokin lain, berfungsi sebagai regulator dari hematopoetik serta komitogen untuk sel T dan sel B serta aktivitas sel neutrofil dan makrofag (Ivander, 2015). Menurut Satimin (2005), kerusakan jaringan otak akibat ekspresi sitokin IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  akan mempengaruhi neuron dopaminergik, mulai dari mempengaruhi mekanisme dopamine release, dopamine reuptake, densitas dan afinitas reseptor D1 dopamin maupun reseptor D2 dopamin, serta kerusakan yang lebih parah lagi. Kerusakan yang terjadi pada neuron dopaminergik ini akan meningkatkan kandungan dopamin ekstraseluler.

### 2.11. Viroterapi Oncolytic

Glorya (2016) menyatakan viroterapi adalah salah satu terapi yang paling menjanjikan dalam pengobatan tumor yang dapat dikombinasikan dengan kemoterapi untuk mempercepat laju penyembuhan. Viroterapi *oncolytic* adalah suatu jenis pengobatan tumor yang menggunakan virus *oncolytic*. Usaha penyembuhan tumor dengan menggunakan oncolytic virotherapy telah dimulai sejak pertengahan abad ke-20. Usaha awal difokuskan pada penemuan virus dengan sifat oncolytic alami, karena belum adanya teknologi yang mampu melakukan rekayasa genetika pada virus. Beberapa penelitian telah dilakukan menggunakan berbagai macam virus, diantaranya virus Hepatitis B untuk penyembuhan kanker kelenjar getah bening, virus *Egypt* 101 untuk penyembuhan berbagai jenis kanker, adenovirus untuk penyembuhan kanker serviks, dan lain-lain (Via, 2016).

### 2.12. Interpretasi Model

Pada artikel Ratajczyk (2018) menganalisis model matematika untuk pengobatan *glioma* dengan viroterapi *Oncolytic* dan penghambat TNF- $\alpha$ . Model pengobatan penyakit tumor otak *glioma* ini tersusun dari persamaan diferensial. Di dalam artikel tersebut terdapat lima persamaan yang terdiri dari lima dimensi dengan keadaan yaitu kepadatan sel batang otak yang tidak terinfeksi tumor ( $x(t)$ ), kepadatan sel batang otak yang terinfeksi tumor ( $y(t)$ ), kepadatan virus ( $v(t)$ ), kepadatan makrofag ( $M(t)$ ), dan konsentrasi penghambat TNF- $\alpha$  ( $T(t)$ ). Kelima model tersebut dirancang untuk mengendalikan kontrol untuk mendeskripsikan dari perlakuan kedua kontrol. ( $u_1$ ) mewakili jumlah virus

*Oncolytic* yang seharusnya disuntikkan, dan yang kedua ( $u_2$ ) mewakili banyaknya konsentrasi penghambat TNF- $\alpha$ . Dinamika model dapat dituliskan secara matematis dalam sistem ODE berikut:

$$\begin{aligned}
 \frac{dx}{dt} &= \alpha x - \beta xv - \delta_x x, \\
 \frac{dy}{dt} &= \beta xv - \xi y \frac{T}{K+T} - \delta_y y, \\
 \frac{dM}{dt} &= A + syM - \delta_M M, \\
 \frac{dT}{dt} &= \frac{\eta}{1+u_2} M - \omega y \frac{T}{K+T} - \delta_T T, \\
 \frac{dv}{dt} &= b\delta_y y - \rho xv - \delta_v v + u_1,
 \end{aligned} \tag{2.22}$$

Variabel  $x(t)$  merupakan sel batang otak yang tidak terinfeksi virus pada waktu ( $t$ ) dimana  $\alpha$  menyatakan laju proliferasi sel batang otak yang tidak terinfeksi virus. Sel otak yang tidak terinfeksi akan berkurang yang dipengaruhi oleh  $\beta$ .  $\beta$  adalah laju sel batang otak yang terinfeksi virus  $v$  yang menyebabkan tumor, dan  $\delta_x$  merupakan laju kehilangan virus selama menginfeksi. Secara matematis dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x - \beta xv - \delta_x x, \tag{2.23}$$

Perubahan populasi sel batang otak yang tidak terinfeksi virus terhadap waktu dipengaruhi oleh laju  $\alpha$  yaitu laju proliferasi sel batang otak yang tidak terinfeksi virus. Proliferasi adalah fase saat mengalami pengulangan siklus sel. Saat  $\alpha$  masuk dan dipengaruhi oleh  $x$  maka interaksi  $\beta xv$  yang merupakan gambaran dari sel batang otak yang terinfeksi dari  $x$  yang dipengaruhi oleh virus dengan tingkat

infeksi tergantung dari  $\beta v$ . Saat  $\beta$  terinfeksi maka sel tersebut akan mati maka  $\delta_x$  merupakan nilai tingkat kematiannya.

Variabel  $y(t)$  menggambarkan kepadatan sel batang otak yang terinfeksi virus pada waktu  $(t)$ . Berkurangnya efektivitas dari aksi inhibitor  $\text{TNF}-\alpha$  pada saat terinfeksi  $y$  maka nekrotik sel terinfeksi yang disebabkan oleh  $\text{TNF}-\alpha$  akan mengalami kematian disimbolkan dengan  $T$ . Secara sistematis diuraikan sebagai berikut:

$$\frac{dy}{dt} = \beta xv - \xi y \frac{T}{K+T} - \delta_y y \quad (2.24)$$

Perubahan populasi sel batang otak yang terinfeksi virus terhadap waktu dipengaruhi oleh interaksi  $\beta xv$  dari persamaan sebelumnya. Saat efektivitas dari aksi inhibitor  $\text{TNF}-\alpha$  pada saat terinfeksi  $y$  berkurang maka nekrotik sel terinfeksi yang disebabkan oleh  $\text{TNF}-\alpha$  akan mengalami kematian disimbolkan dengan  $T$ . Pada saat kepadatan  $\text{TNF}-\alpha$  berbanding terbalik dengan penjumlahan antara kapasitas yang memuat  $\text{TNF}-\alpha$  dengan kepadatan  $\text{TNF}-\alpha$  maka laju kematian sel yang terinfeksi  $\delta_y$  akan berkurang.

Variabel  $M(t)$  menggambarkan kepadatan makrofag dalam waktu  $(t)$ .  $A$  menggambarkan asal konstan dari makrofag dengan  $\delta_M$  merupakan laju kematian makrofag dalam kondisi normal yang sehat. Secara sistematis dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dM}{dt} = A + syM - \delta_M M, \quad (2.25)$$

Saat  $A$  mulai masuk dan tingkat simulasi dari makrofag oleh sel yang terinfeksi tanpa stimulus  $s$  terhadap makrofag  $M$  yang dipengaruhi oleh  $y$ , maka  $\delta_M$  akan mengalami kematian dalam kondisi normal yang sehat. Istilah  $syM$

bertanggung jawab atas respon tumorigenik sistem kekebalan yang dipicu oleh sel yang terinfeksi  $y$ . Selanjutnya  $T(t)$  menggambarkan kepadatan TNF- $\alpha$  pada waktu ( $t$ ).

$$\frac{dT}{dt} = \frac{\eta}{1+u_2} M - \omega y \frac{T}{K+T} - \delta_T T, \quad (2.26)$$

$\frac{\eta}{1+u_2} M$  menggambarkan produksi dari TNF- $\alpha$  oleh makrofag.  $\eta$  merupakan laju produksi dari TNF- $\alpha$  yang berbanding terbalik dengan proporsi  $1 + u_2$ .  $u_2$  yang merupakan banyaknya infus dari TNF- $\alpha$  yang akan disuntikkan pada sel yang terinfeksi. Sedangkan  $\omega$  merupakan degradasi dari TNF- $\alpha$  yang disebabkan oleh aksi dari sel yang terinfeksi dipengaruhi oleh sel yang terinfeksi.  $\delta_T$  menggambarkan laju degradasi TNF- $\alpha$ . Artinya semakin banyak TNF- $\alpha$  yang dimasukkan maka kerusakan sel yang diakibatkan oleh  $y$  tidak meluas.  $\omega y$  juga dipengaruhi oleh laju nekrotik sel terinfeksi yang disebabkan oleh TNF- $\alpha$  yang menyebabkan laju degradasi TNF- $\alpha$  akan berkurang.

Variabel  $v(t)$  menggambarkan kepadatan virus yang menyebabkan tumor pada waktu ( $t$ ). Sebuah ukuran ledakan dari sel yang terinfeksi selama sel mengalami apoptosis dilambangkan dengan  $b$ . Peristiwa ini dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dv}{dt} = b\delta_y y - \rho xv - \delta_v v + u_1, \quad (2.27)$$

Persamaan di atas menggambarkan perubahan populasi kepadatan virus yang menginfeksi sel batang otak yang dipengaruhi oleh waktu ( $t$ ) disebabkan oleh pasokan baru virus yang dilepaskan setelah kematian sel tumor yang terinfeksi. Saat  $\rho$  berkurang maka istilah  $-\rho xv$  menggambarkan hilangnya virus

melalui penyerapan oleh sel-sel tumor yang tidak terinfeksi. Kemudian saat laju lisis virus  $\delta_v$  berkurang maka kontrol dari  $u_1$  infus dari virus akan ditambahkan.

### 2.13. Pengobatan di dalam Pandangan Islam

Islam sebagai sebuah ajaran tidak hanya mengatur hubungan manusia dengan Tuhannya, namun juga mengatur bagaimana hubungan manusia dengan sesama manusia yang mencakup berbagai aspek kehidupan. Aspek kehidupan yang termasuk di dalamnya yaitu permasalahan tentang kesehatan. Dalam doktrin Islam, menjaga kesehatan lebih baik daripada menanggulangi/mengobati penyakit. Pelestarian kesehatan harus menjadi tujuan utama kedokteran yang diemban oleh dokter dan semua petugas dan pelayan kesehatan. Sepanjang sejarah peradaban Islam, tugas utama sistem medis adalah untuk mempertahankan kesehatan daripada menyembuhkan penyakit. Tugas itu sejalan dengan tujuan hukum Islam yang menyatakan bahwa menjaga kesehatan lebih baik daripada menanggulangi penyakit. Dengan kata lain tujuan penting ilmu kedokteran adalah untuk menyelamatkan hidup manusia dan mengurangi penderitaan makhluk hidup.

*“Tidaklah Allah menurunkan penyakit kecuali Dia juga menurunkan penawarnya.” (HR Bukhari).*

Hadist tersebut menegaskan bahwa Allah menurunkan penyakit dan juga menurunkan obatnya, baik penyakit tersebut muncul pada zaman Nabi ataupun sesudah Nabi. Segala bentuk penyakit pasti ada obatnya, tetapi semuanya tergantung kepada makhluk hidup dalam usaha untuk mencapai kesembuhan (Hawari, 2008).

Setiap penyakit yang muncul, Allah SWT pasti menciptakan obatnya, namun manusia ada yang mengetahui dan ada yang tidak mengetahui. Pada kenyataannya, manusia harus menyadari bahwa apabila Allah secara tegas memberikan petunjuk tentang pengobatan, maka petunjuk pengobatan tersebut bersifat absolut. Umat Islam menghidupkan kembali kepercayaan terhadap berbagai jenis obat dan pengobatan yang diajarkan Rasulullah SAW, seperti madu, jintan hitam, air mawar, cuka buah, kurma, air zam-zam, dan berbagai jenis makanan dan minuman yang lain. Ada juga jenis pengobatan dengan cara bekam, kompres, karantina, dan ruqyah.

Firman Allah dalam QS. Yunus: 57 yang berbunyi:

*“Hai manusia, Sesungguhnya telah datang kepadamu pelajaran dari Tuhanmu dan penyembuh bagi penyakit-penyakit (yang berada) dalam dada dan petunjuk serta rahmat bagi orang-orang yang beriman”* (QS. Yunus:57).

Pada Surat Yunus menunjukkan bahwa Al-Qur'an merupakan obat penyembuh bagi penyakit hati yaitu kebodohan, keragu-raguan, serta kebimbangan. Di samping dapat mengobati penyakit ruhani, Al-Qur'an juga dapat mengobati penyakit jasmani. Yang pertama, Al-Qur'an mengajarkan cara bernapas secara baik, kemudian yang kedua huruf-huruf dalam Al-Qur'an ketika dibaca dapat melatih organ-organ di hidung, tenggorokan, dan mulut, bahkan organ dada dan perut. Ketiga yaitu bacaan Al-Qur'an yang merdu dapat berperan sebagai terapi musik. Kemudian yang keempat sebagai penyembuhan gabungan antara dimensi ruhani, psikologi, dan fisik (Syamsuri, 2015).

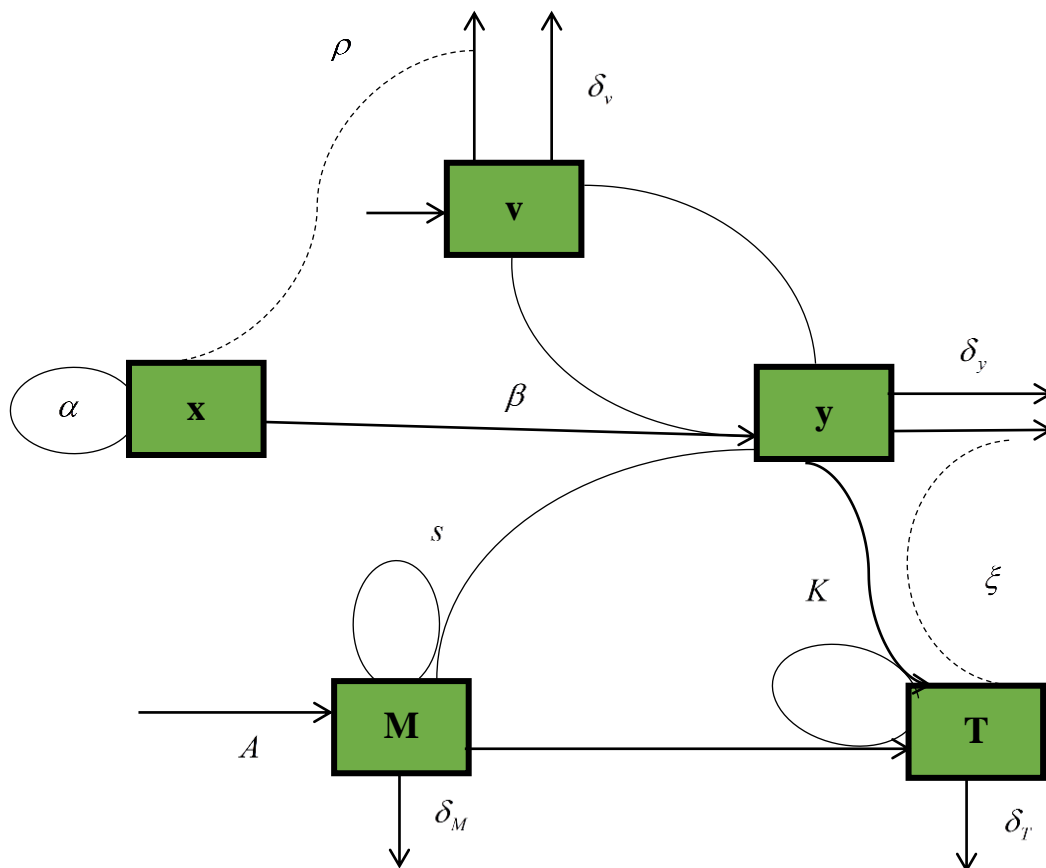
## BAB III

### PEMBAHASAN

Bab pembahasan ini akan membahas konstruksi model kontrol optimal model matematika pada penyakit tumor otak *glioma* dengan menggunakan pengobatan viroterapi *Oncolytic* dan konsentrasi penghambat TNF- $\alpha$  sebagai pengontrol. Penyelesaian kontrol optimal menggunakan metode Prinsip Maksimum Pontryagin untuk selanjutnya disimulasikan secara numerik menggunakan *software* Matlab.

#### 3.1. Konstruksi model matematika Kontrol Optimal Pengobatan Tumor

##### Otak *Glioma* dengan Viroterapi *Oncolytic* dan TNF- $\alpha$ inhibitor



Gambar 3.1 Alur Konstruksi model

## 1. Konstruksi Model

Variabel  $x(t)$  merupakan sel batang otak yang tidak terinfeksi virus pada waktu  $(t)$  dimana  $\alpha$  menyatakan laju proliferasi sel batang otak yang tidak terinfeksi virus. Sel otak yang tidak terinfeksi akan berkurang yang dipengaruhi oleh  $\beta$ .  $\beta$  adalah laju sel batang otak yang terinfeksi virus  $v$  yang menyebabkan tumor, sehingga akan berkurang karena kematian sel sebesar  $\delta_x$ ,  $\delta_x$  merupakan laju kehilangan virus selama menginfeksi.

Perubahan populasi sel batang otak yang tidak terinfeksi virus terhadap waktu dipengaruhi oleh laju  $\alpha$  yaitu laju proliferasi sel batang otak yang tidak terinfeksi virus. Proliferasi adalah fase saat mengalami pengulangan siklus sel. Saat  $\alpha$  masuk dan dipengaruhi oleh  $x$  maka interaksi  $\beta xv$  yang merupakan gambaran dari sel batang otak yang terinfeksi dari  $x$  yang dipengaruhi oleh virus dengan tingkat infeksi tergantung dari  $\beta v$ . Saat  $\beta$  terinfeksi maka sel tersebut akan mati maka  $\delta_x$  merupakan nilai tingkat kematiannya.

Variabel  $y(t)$  menggambarkan kepadatan sel batang otak yang terinfeksi virus pada waktu  $(t)$ . Berkurangnya efektivitas dari aksi inhibitor  $\text{TNF}-\alpha$  pada saat terinfeksi  $y$  maka nekrotik sel terinfeksi yang disebabkan oleh  $\text{TNF}-\alpha$  akan mengalami kematian disimbolkan dengan  $T$ . Perubahan populasi sel batang otak yang terinfeksi virus terhadap waktu dipengaruhi oleh interaksi  $\beta xv$  dari persamaan sebelumnya. Saat efektivitas dari aksi inhibitor  $\text{TNF}-\alpha$  pada saat terinfeksi  $y$  berkurang maka nekrotik sel terinfeksi yang disebabkan oleh  $\text{TNF}-\alpha$  akan mengalami kematian disimbolkan dengan  $T$ . Pada saat kepadatan  $\text{TNF}-\alpha$  berbanding terbalik dengan penjumlahan antara kapasitas yang memuat  $\text{TNF}-\alpha$

dengan kepadatan  $TNF-\alpha$  maka laju kematian sel yang terinfeksi  $\delta_y$  akan berkurang.

Variabel  $M(t)$  menggambarkan kepadatan makrofag dalam waktu  $(t)$ .  $A$  menggambarkan asal konstan dari makrofag dengan  $\delta_M$  merupakan laju kematian makrofag dalam kondisi normal yang sehat. Saat  $A$  mulai masuk dan tingkat simulasi dari makrofag oleh sel yang terinfeksi tanpa stimulus  $s$  terhadap makrofag  $M$  yang dipengaruhi oleh  $y$ , maka  $\delta_M$  akan mengalami kematian dalam kondisi normal yang sehat. Istilah  $syM$  bertanggung jawab atas respon tumorigenik sistem kekebalan yang dipicu oleh sel yang terinfeksi  $y$ . Selanjutnya  $T(t)$  menggambarkan kepadatan  $TNF-\alpha$  pada waktu  $(t)$ .

$\frac{\eta}{1+u_2}M$  menggambarkan produksi dari  $TNF-\alpha$  oleh makrofag.  $\eta$  merupakan laju produksi dari  $TNF-\alpha$  yang berbanding terbalik dengan proporsi  $1 + u_2$ .  $u_2$  yang merupakan banyaknya infus dari  $TNF-\alpha$  yang akan disuntikkan pada sel yang terinfeksi. Sedangkan  $\omega$  merupakan degradasi dari  $TNF-\alpha$  yang disebabkan oleh aksi dari sel yang terinfeksi dipengaruhi oleh sel yang terinfeksi.  $\delta_T$  menggambarkan laju degradasi  $TNF-\alpha$ . Artinya semakin banyak  $TNF-\alpha$  yang dimasukkan maka kerusakan sel yang diakibatkan oleh  $y$  tidak meluas.  $\omega y$  juga dipengaruhi oleh laju nekrotik sel terinfeksi yang disebabkan oleh  $TNF-\alpha$  yang menyebabkan laju degradasi  $TNF-\alpha$  akan berkurang.

Variabel  $v(t)$  menggambarkan kepadatan virus yang menyebabkan tumor pada waktu  $(t)$ . Sebuah ukuran ledakan dari sel yang terinfeksi selama sel mengalami apoptosis dilambangkan dengan  $b$ . Perubahan populasi kepadatan virus yang menginfeksi sel batang otak yang dipengaruhi oleh waktu  $(t)$

disebabkan oleh pasokan baru virus yang dilepaskan setelah kematian sel tumor yang terinfeksi. Saat  $\rho$  berkurang maka istilah  $-\rho xv$  menggambarkan hilangnya virus melalui penyerapan oleh sel-sel tumor yang tidak terinfeksi. Kemudian saat laju lisis virus  $\delta_v$  berkurang maka kontrol dari  $u_1$  infus dari virus akan ditambahkan.

Tujuan kontrol optimal *Oncolytic* dan TNF- $\alpha$  inhibitor pada penyakit tumor otak *glioma* yaitu meminimalkan penyakit dan memaksimalkan sel sehat (yang tidak terinfeksi). Dalam menyelesaikan kontrol optimal dari model tersebut akan digunakan Prinsip Maksimum Pontryagin. Dalam model penyakit tumor otak *glioma* dengan kontrol akan diberikan variabel kontrol  $u_1(t)$  yang berupa viroterapi *oncolytic* dan  $u_2(t)$  konsentrasi penghambat TNF- $\alpha$  inhibitor. Variabel kontrol  $u_1(t)$  dan  $u_2(t)$  akan meminimalkan sel tumor otak yang menyebar dilihat dari jumlah sel yang terinfeksi akan menangkap kontrol. Apabila sel tumor yang terinfeksi ditingkatkan maka akan menghasilkan lebih banyak virus yang akan menyerang tumor tersebut dengan tujuan agar sel-sel tumor tersebut tidak tumbuh kembali setelah diberikan kontrol tersebut.

## **2. Langkah-langkah Menyelesaikan Kontrol Optimal**

Dalam menyelesaikan masalah kontrol optimal, diperlukan langkah-langkah untuk mempermudah menyelesaikan permasalahan kontrol optimal. Adapun langkah-langkah untuk menyelesaikan masalah kontrol optimal adalah sebagai berikut:

- 1) Menentukan model dengan kontrol
- 2) Menentukan fungsi tujuan
- 3) Menentukan fungsi Hamiltonian

- 4) Mencari nilai  $u(t)$  yang optimal dengan  $\left. \frac{dH}{du} \right|_{u=u^*} = 0$
- 5) Menyelesaikan persamaan *state* dengan  $\dot{x} = \frac{dH}{d\lambda}$
- 6) Menyelesaikan persamaan *co-state* dengan  $\dot{\lambda} = -\frac{\partial H}{\partial x}$
- 7) Membuat simulasi numerik untuk mengetahui pengaruh kontrol

### 3. Penyelesaian Kontrol Optimal Pengobatan Tumor Otak *glioma* dengan Terapi *Oncolytic* dan TNF- $\alpha$ Inhibitor

Dari subbab sebelumnya telah diperoleh model kontrol optimal pengobatan tumor otak *glioma* dengan terapi *oncolytic* dan TNF- $\alpha$  inhibitor dengan kontrol beserta fungsi tujuannya. Untuk selanjutnya, parameter-parameter yang digunakan untuk memenuhi variabel-variabel tersebut berdasarkan artikel Ratajczyk, dkk (2018) sebagai berikut:

**Tabel 3.1** Parameter yang Digunakan dalam Model

Parameter	Deskripsi	Nilai	Satuan
$\alpha$	Laju proliferasi sel tumor yang tidak terinfeksi sebesar 0.2 perhari dengan laju pertumbuhan bergantung pada sel tumor yang tidak terinfeksi.	0.2	Perhari
$\beta$	Laju sel tumor yang tidak terinfeksi dengan nilai $0.0002 \frac{cm^3}{g.hari}$ dengan laju pertumbuhan dipengaruhi oleh sel yang tidak terinfeksi oleh virus <i>oncolytic</i> .	0.0002	$\frac{cm^3}{g.hari}$
$\rho$	Laju kehilangan virus selama infeksi dengan nilai $0.04 \frac{cm^3}{g.hari}$ dengan laju pertumbuhan	0.04	$\frac{cm^3}{g.hari}$

	dipengaruhi oleh sel yang tidak terinfeksi oleh virus <i>oncolytic</i> .		
$\xi$	Efektivitas dari TNF- $\alpha$ yang bernilai 0.4 perhari yang bergantung pada Kapasitas TNF- $\alpha$ dan kepadatan dari TNF- $\alpha$ tersebut.	0.4	Perhari
$\delta_y$	Laju kematian tumor yang terinfeksi dengan pengaruh ukuran ledakan sel yang terinfeksi selama apoptosis sebesar 0.2 perhari.	0.2	Perhari
$\eta$	Laju produksi TNF- $\alpha$ di makrofag yang bernilai 0.00286 perhari yang kemudian ditambahkan kontrol TNF- $\alpha$ .	0.00286	Perhari
$\delta_T$	Laju degradasi TNF- $\alpha$ sebesar 55.45 perhari dengan laju yang bergantung pada kepadatan TNF- $\alpha$ .	55.45	Perhari
$\delta_M$	Laju kematian makrofag sebesar 0.015 perhari dengan laju kematian yang bergantung pada kepadatan makrofag.	0.015	Perhari
$b$	Ukuran ledakan dari sel yang terinfeksi selama apoptosis dengan besar ledakan yang berkisar $50-150 \times 10^{-6}$ .	50 – 150	$\times 10^{-6}$
$K$	Ketika kapasitas batas yang memuat TNF- $\alpha$ sebesar $0.0000005 \frac{g}{cm^3}$ akan melakukan pertumbuhan logistik.	0.0000005	$\frac{g}{cm^3}$
$\omega$	Degradasi TNF- $\alpha$ disebabkan oleh aksi sel yang terinfeksi tumor dengan nilai 0.0000000004 perhari.	0.0000000004	Perhari
$A$	Asal konstan dari makrofag sebesar $0.000009 \frac{g}{cm^3 \cdot hari}$	0.000009	$\frac{g}{cm^3 \cdot hari}$
$s$	Tingkat simulasi dari makrofag oleh sel yang terinfeksi tanpa stimulus	0.15	$\frac{cm^3}{g \cdot hari}$
$\delta_x$	Laju kehilangan virus selama terinfeksi dengan nilai 0.1 perhari .	0.1	Perhari
$u_1$	Infus dari virus dengan kisaran nilai $0-2.5 \frac{g}{cm^3 \cdot hari} \times 10^{-6}$	0 – 2.5	$\frac{g}{cm^3 \cdot hari} \times 10^{-6}$

$u_2$	Infus dari TNF- $\alpha$ inhibitor		
-------	------------------------------------	--	--

Nilai parameter dari model kontrol optimal pengobatan tumor otak *glioma* dengan menggunakan terapi *oncolytic* dan TNF- $\alpha$  inhibitor sudah diketahui kemudian selanjutnya dilakukan substitusi dari parameter tersebut:

$$\begin{aligned}
\frac{dx}{dt} &= 0,2x(t) - 20.000x(t)v(t) - 0,1x(t), \\
\frac{dy}{dt} &= 20.000x(t)v(t) - 0,4y(t) \frac{T(t)}{0,0000005K(t) + T(t)} - 0,2y(t), \\
\frac{dM}{dt} &= 0,0000009A(t) + 0,15s(t)y(t)M(t) - 0,015\delta_M(t)M(t), \\
\frac{dT}{dt} &= \frac{0,00286\eta(t)}{1 + 2,5u_2(t)} M(t) - 0,000000004\omega(t)y(t) \frac{T(t)}{0,0000005K(t) + T(t)} \\
&\quad - 55,45\delta_T(t)T(t) + (u_2(t)T), \\
\frac{dv}{dt} &= -0,04\rho(t)x(t)v(t) - 0,5\delta_v(t)v(t) + 2,5u_1(t)100b(t)0,2\delta_y(t)y(t) + (u_1(t)v),
\end{aligned} \tag{3.3}$$

Kontrol optimal yang diterapkan pada model tersebut dimisalkan dengan:

1.  $u_1$  merupakan infus atau suntikan dari virus *oncolytic*
2.  $u_2$  merupakan konsentrasi dari TNF- $\alpha$  inhibitor

Kontrol  $u_1(t)$  menunjukkan banyaknya virus *Oncolytic* yang disuntikkan ke dalam sel yang terinfeksi oleh *glioma* sedangkan untuk  $u_2(t)$  menunjukkan banyaknya TNF- $\alpha$  yang disuntikkan untuk mengendalikan penyebaran penyakit *glioma* dengan cara menghambat produksi dari TNF- $\alpha$  itu sendiri agar peradangannya tidak meluas. Jika  $u_1(t) = u_2(t) = 1$  maka dapat dikatakan bahwa pemberian kedua control tersebut efektif. Jika sebaliknya,  $u_1(t) = u_2(t) = 0$  maka pemberian control tidak efektif. Jadi pada penelitian ini akan ditentukan bentuk dari  $u_1(t)$  dan  $u_2(t)$  yang optimal yaitu  $u_1^*(t)$  dan  $u_2^*(t)$  sehingga pemberian

kontrol diupayakan semaksimal mungkin dengan biaya yang seminimum mungkin.

Berdasarkan tujuan pada masalah kontrol optimal akan dimodelkan suatu fungsi tujuan yang menyatakan banyaknya sel batang otak yang tidak terinfeksi  $x(t)$ , banyaknya sel batang otak yang terinfeksi  $y(t)$ , kepadatan makrofag  $M(t)$ , kepadatan TNF- $\alpha$  inhibitor  $T(t)$ , dan banyaknya virus  $v(t)$  serta biaya untuk terapi pengobatan penyakit *glioma*. Tujuan dari kontrol optimal ini yaitu untuk meminimalisir ukuran tumor (penyakit) dan memaksimalkan sel yang sehat (tidak terinfeksi). Hubungan antara biaya yang akan dikeluarkan untuk variabel kontrol  $(u_i(t))$  dengan sel batang otak yang tidak terinfeksi, banyaknya sel batang otak yang terinfeksi, kepadatan makrofag, kepadatan TNF- $\alpha$  inhibitor, dan banyaknya virus memiliki hubungan yang tidak linier sehingga fungsi biaya dibentuk ke dalam model nonlinier dan fungsi kuadratik  $(u(t))^2$ .

Berdasarkan uraian sebelumnya, diformulasikan fungsi biaya yaitu  $\sigma_1 u_1^2(t)$  dan  $\sigma_2 u_2^2(t)$  dengan  $\sigma_1$  dan  $\sigma_2$  merupakan bobot biaya untuk variabel-variabel kontrol. Fungsi tujuan yang diperoleh yaitu:

$$J = \int_0^{t_f} \gamma_1 x(t) - \gamma_2 y(t) + \frac{1}{2} [\sigma_1 u_1^2(t) + \sigma_2 u_2^2(t)] dt + \gamma_1 x(t_f) + \gamma_2 y(t_f) \quad (3.4)$$

Fungsi tersebut merupakan fungsi tujuan berbentuk Bolza. Fungsi berbentuk Bolza merupakan gabungan dari bentuk Mayer dan Lagrange. Fungsi Mayer pada fungsi tujuan tersebut yaitu  $\gamma_1 x(t_f) + \gamma_2 y(t_f)$  sebagai masalah mengoptimalkan waktu akhir sehingga penurunan pertumbuhan sel nya dilihat pada waktu akhir. Kemudian fungsi Lagrange pada fungsi tujuan tersebut yaitu

$$\int_0^{t_f} \gamma_1 x(t) - \gamma_2 y(t) + \frac{1}{2} [\sigma_1 u_1^2(t) + \sigma_2 u_2^2(t)] dt$$
 dengan tujuan memaksimalkan sel sehat dan meminimalisir penyebaran penyakit *glioma* dengan biaya kontrol seminimal mungkin pada interval waktu  $[t_0, t_f]$ . Kemudian untuk nilai  $\frac{1}{2}$  pada fungsi Lagrange menunjukkan bobot yang menyatakan kepentingan dari biaya-biaya yang bersangkutan bernilai sama. Koefisien  $\gamma_i$  merupakan koefisien bobot dan penyeimbang dari pertumbuhan sel yang tidak terinfeksi. Adapun untuk  $\sigma_1$  merupakan bobot yang berkorelasi dengan biaya banyaknya infus virus *Oncolytic* yang diberikan pada populasi kepadatan virus, sedangkan untuk  $\sigma_2$  merupakan bobot yang berkorelasi dengan biaya banyaknya infus dari TNF- $\alpha$  inhibitor yang diberikan kepada kepadatan TNF- $\alpha$  itu sendiri. Asumsi untuk nilai awal dari keseluruhan populasi bernilai positif  $x(t_0), y(t_0), M(t_0), T(t_0), v(t_0) \geq 0$ . Kondisi batas yang diberikan adalah  $t_0 < t < t_f$ . Kondisi batas untuk variabel kontrol yaitu  $u_1(t) \in [0, 1]$  dan  $u_2(t) \in [0, 1]$ .

Selanjutnya akan diselesaikan dengan menggunakan masalah kontrol optimal menggunakan metode Prinsip Pontryagin Maksium yang kemudian akan dibentuk

fungsi Hamiltonian. Untuk variabel *co-state*  $\lambda = \begin{bmatrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \\ \lambda_3 \\ \lambda_4 \\ \lambda_5 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \lambda_x \\ \lambda_y \\ \lambda_M \\ \lambda_T \\ \lambda_v \end{bmatrix}$  dan variabel *state*

nya adalah  $z = \begin{bmatrix} x(t) \\ y(t) \\ M(t) \\ T(t) \\ v(t) \end{bmatrix}$  sehingga dapat dimisalkan

$$\frac{dx(t)}{dt} = g_1(x, t, u)$$

$$g_1(x, t, u) = \alpha x(t) - \beta x(t)v(t) - \delta_x x(t)$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = g_2(x, t, u)$$

$$g_2(x, t, u) = \beta x(t)v(t) - \xi y(t) \frac{T(t)}{K(t) + T(t)} - \delta_y y(t)$$

$$\frac{dM(t)}{dt} = g_3(x, t, u)$$

$$g_3(x, t, u) = A + sy(t)M(t) - \delta_M M(t)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = g_4(x, t, u)$$

$$g_4(x, t, u) = \frac{\eta}{1 + u_2(t)} M(t) - \omega y(t) \frac{T(t)}{K(t) + T(t)} - \delta_T T(t)$$

$$\frac{dv(t)}{dt} = g_5(x, t, u)$$

$$g_5(x, t, u) = -\rho x(t)v(t) - \delta_v v(t) + u_1(t)b\delta_y y(t)$$

Sehingga dapat dibentuk ke dalam fungsi Hamilton sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
H(x(t), u(t), \lambda(t), t) &= f(x, t, u, \lambda) + \sum_{k=1}^5 \lambda_k(t) g_k(x, t, u) \\
&= f(x, t, u, \lambda) + \lambda_1(t) g_1(x, t, u) + \lambda_2(t) g_2(x, t, u) + \lambda_3(t) g_3(x, t, u) \\
&\quad + \lambda_4(t) g_4(x, t, u) + \lambda_5(t) g_5(x, t, u)
\end{aligned}$$

dengan

$$f(x, t, u) = \gamma_1 x(t) - \gamma_2 y(t) + \frac{1}{2} [\sigma_1 u_1^2(t) + \sigma_2 u_2^2(t)] dt + \gamma_1 x(t_f) + \gamma_2 y(t_f)$$

$$H(x(t), u(t), \lambda(t), t) = f(x, t, u) + \left[ \begin{array}{ccccc} \lambda_x(t) & \lambda_y(t) & \lambda_M(t) & \lambda_T(t) & \lambda_v(t) \end{array} \right] \left[ \begin{array}{c} g_1(x, t, u) \\ g_2(x, t, u) \\ g_3(x, t, u) \\ g_4(x, t, u) \\ g_5(x, t, u) \end{array} \right]$$

$$\begin{aligned}
&= f(x, t, u) + \lambda_x(t) g_1(x, t, u) + \lambda_y(t) g_2(x, t, u) \\
&\quad + \lambda_M(t) g_3(x, t, u) + \lambda_T(t) g_4(x, t, u) + \lambda_v(t) g_5(x, t, u)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
H(x, t, u, \lambda) &= \gamma_1 x(t) - \gamma_2 y(t) + \frac{1}{2} [\sigma_1 u_1^2(t) + \sigma_2 u_2^2(t)] dt + \gamma_1 x(t_f) + \gamma_2 y(t_f) \\
&\quad + \lambda_1 (\alpha x(t) - \beta x(t)v(t) - \delta_x x(t)) \\
&\quad + \lambda_2 \left( \beta x(t)v(t) - \xi y(t) \frac{T(t)}{K(t) + T(t)} - \delta_y y(t) \right) \\
&\quad + \lambda_3 (A + sy(t)M(t) - \delta_M M(t)) \\
&\quad + \lambda_4 \left( \frac{\eta}{1 + u_2(t)} M(t) - \omega y(t) \frac{T(t)}{K(t) + T(t)} - \delta_T T(t) \right) \\
&\quad + \lambda_5 (-\rho x(t)v(t) - \delta_v v(t) + u_1(t)b\delta_y y(t))
\end{aligned} \tag{3.5}$$

Kemudian untuk mendapatkan kondisi yang optimal dari  $H(x(t), u(t), \lambda(t), t)$ , maka harus memenuhi kondisi stasioner yaitu dengan menyelesaikan persamaan *state*, *co-state*, dan kondisi stasionernya.

#### I. Kondisi Stasioner

$$\begin{aligned}
\frac{\partial H}{\partial u_2(t)} &= 0 \\
\frac{\eta \lambda_4 M(t)}{(u_2 + 1)^2} &= 0 \\
u_2^* &= \frac{\eta \lambda_4(t) M(t)}{\sigma_2}
\end{aligned}$$

Diketahui untuk batas  $u_2$  adalah  $0 \leq u_2 \leq 1$ , sehingga diperoleh beberapa kemungkinan yaitu:

$$u_2^*(t) = \begin{cases} 0, & \text{jika } \eta\lambda_4(t)M(t) \leq 0 \\ \eta\lambda_4(t)M(t) - 1, & \text{jika } \eta\lambda_4(t)M(t) \leq (u_2 + 1)^2 \\ 1, & \text{jika } (u_2 + 1)^2 \leq \eta\lambda_4(t)M(t) \end{cases}$$

Jadi kendala optimal  $u_2(t)$  dicirikan sebagai:

$$u_2^*(t) = \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{\eta\lambda_4(t)M(t)}{\sigma_2} \right\}, u_{2,\max} \right\}$$

$$\frac{\partial H}{\partial u_1} = 0$$

$$\sigma_1 u_1(t) + \lambda_5 b \delta_y y(t) = 0$$

$$u_1^*(t) = \frac{\lambda_5 b \delta_y y(t)}{\sigma_1}$$

Diketahui untuk batas  $u_1$  adalah  $0 \leq u_1 \leq 1$ , sehingga diperoleh beberapa kemungkinan yaitu:

$$u_1^*(t) = \begin{cases} 0 & , u_1(t) \leq 0 \\ u_1(t) & , 0 < u_1(t) < 1 \\ 1 & , u_1(t) \geq 1 \end{cases}$$

Jadi kendali optimal  $u_1(t)$  dicirikan sebagai:

$$u_1(t) = \min \{1, \max \{0, u_1(t)\}\}$$

Atau

$$u_1^*(t) = \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{\lambda_5 b \delta_y y(t)}{\sigma_1} \right\}, u_{1\max} \right\}$$

II. Persamaan *state*

$$\begin{aligned}
\frac{\partial H}{\partial \lambda_1} &= \alpha x - \beta xv - \delta_x x \\
\frac{\partial H}{\partial \lambda_2} &= \beta xv - \xi y \frac{T}{K+T} - \delta_y y \\
\frac{\partial H}{\partial \lambda_3} &= A + syM - \delta_M M \\
\frac{\partial H}{\partial \lambda_4} &= \frac{\eta}{1+u_2} M - \omega y \frac{T}{K+T} - \delta_T T + \sigma_2(t)T \\
\frac{\partial H}{\partial \lambda_5} &= -\rho xv - \delta_v v + u_1 b \delta_y y + \sigma_1(t)v
\end{aligned} \tag{3.6}$$

III. Persamaan *co-state*

$$\begin{aligned}
\frac{d\lambda_1}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial x} = -\lambda_0 \gamma_1 - \lambda_1 (\alpha - \beta v - \delta_x) - (\lambda_2 \beta - \lambda_5 \rho)v, \\
\frac{d\lambda_2}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial y} = (\lambda_2 \xi + \lambda_4 \omega) \frac{T}{K+T} - \lambda_3 sM + (\lambda_2 - \lambda_5 b) \delta_y, \\
\frac{d\lambda_3}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial M} = \lambda_3 (\delta_M - sy) - \lambda_4 \eta, \\
\frac{d\lambda_4}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial T} = (\lambda_2 \xi + \lambda_4 \omega) \frac{yK}{(K+T)^2} + \lambda_3 \eta \frac{u_2}{1+u_2} + \lambda_4 \delta_T, \\
\frac{d\lambda_5}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial v} = (\lambda_1 - \lambda_2) \beta x + \lambda_5 (\rho x + \delta_v) + u_1.
\end{aligned} \tag{3.7}$$

Dengan kondisi transversalnya yaitu  $\lambda_i(t_f) = 0$  untuk  $i = 1, \dots, 5$

Untuk mendapatkan solusi yang optimal maka kita substitusikan  $u_1^*(t)$

dan  $u_2^*(t)$  yang telah diperoleh ke dalam persamaan *state* dan *co-state*.

Berikut hasil yang diperoleh:

$$\begin{aligned}
\frac{d\lambda_1^*}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial x} = -\lambda_0\gamma_1 - \lambda_1(\alpha - \beta v - \delta_x) - (\lambda_2\beta - \lambda_5\rho)v, \\
\frac{d\lambda_2^*}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial y} = (\lambda_2\xi + \lambda_4\omega)\frac{T}{K+T} - \lambda_3sM + (\lambda_2 - \lambda_5b)\delta_y, \\
\frac{d\lambda_3^*}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial M} = \lambda_3(\delta_M - sy) - \lambda_4\eta, \\
\frac{d\lambda_4^*}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial T} = (\lambda_2\xi + \lambda_4\omega)\frac{yK}{(K+T)^2} \\
&\quad + \lambda_3\eta \frac{\min\left\{\max\left\{0, \frac{\eta\lambda_4(t)M(t)}{\sigma_2}\right\}, u_{2,\max}\right\}}{1 + \min\left\{\max\left\{0, \frac{\eta\lambda_4(t)M(t)}{\sigma_2}\right\}, u_{2,\max}\right\}} + \lambda_4\delta_T, \\
\frac{d\lambda_5^*}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial v} = (\lambda_1 - \lambda_2)\beta x + \lambda_5(\rho x + \delta_v) \\
&\quad + \min\left\{\max\left\{0, \frac{\lambda_5b\delta_y y(t)}{\sigma_1}\right\}, u_{1,\max}\right\}.
\end{aligned} \tag{3.8}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial H}{\partial \lambda_1^*} &= \frac{dx^*(t)}{dt} = \alpha x^*(t) - \beta x^*(t)v^*(t) - \delta_x x^*(t) \\
\frac{\partial H}{\partial \lambda_2^*} &= \frac{dy^*(t)}{dt} = \beta x^*(t)v^*(t) - \xi y^*(t)\frac{T^*(t)}{K+T^*(t)} - \delta_y y^*(t) \\
\frac{\partial H}{\partial \lambda_3^*} &= \frac{dM^*(t)}{dt} = A + syM - \delta_M M \\
\frac{\partial H}{\partial \lambda_4^*} &= \frac{dT^*(t)}{dt} = \frac{\eta}{1+u_2^*(t)}M^*(t) - \omega y^*(t)\frac{T^*(t)}{K+T^*(t)} - \delta_T T^*(t) \\
\frac{\partial H}{\partial \lambda_5^*} &= \frac{dv^*(t)}{dt} = -\rho x^*(t)v^*(t) - \delta_v v^*(t) + u_1^*(t)b\delta_y y^*(t)
\end{aligned} \tag{3.9}$$

Dengan kondisi transversal  $\lambda_1(t_f) = \lambda_2(t_f) = \lambda_3(t_f) = \lambda_4(t_f) = \lambda_5(t_f) = 0$

control optimal  $u_1^*(t)$  dan  $u_2^*(t)$  diperoleh sebagai berikut:

$$u_1^*(t) = \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{\lambda_5 b \delta_y y(t)}{\sigma_1} \right\}, u_{1,\max} \right\}$$

$$u_2^*(t) = \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{\eta \lambda_4(t) M(t)}{\sigma_2} \right\}, u_{2,\max} \right\}$$

#### 4. Simulasi Numerik

Uraian di atas telah menjelaskan bahwa persamaan *state* dan *co-state* diselesaikan secara numerik dikarenakan sistem tersebut berbentuk sistem *diferensial non-linier*. Penyelesaian persamaan *state* akan disimulasikan menggunakan skema maju Runge-Kutta orde 4. Sedangkan untuk persamaan *co-state* akan disimulasikan menggunakan skema mundur Runge-Kutta orde 4

- Proses Diskritisasi Sistem Persamaan

Pada proses diskritisasi persamaan *state* akan diselesaikan menggunakan skema maju Runge-Kutta orde 4:

$$x_{i+1} = x_i + \frac{h}{6} (m_{1,x} + 2m_{2,x} + 2m_{3,x} + m_{4,x})$$

$$y_{i+1} = y_i + \frac{h}{6} (m_{1,y} + 2m_{2,y} + 2m_{3,y} + m_{4,y})$$

$$M_{i+1} = M_i + \frac{h}{6} (m_{1,M} + 2m_{2,M} + 2m_{3,M} + m_{4,M})$$

$$T_{i+1} = T_i + \frac{h}{6} (m_{1,T} + 2m_{2,T} + 2m_{3,T} + m_{4,T})$$

$$v_{i+1} = v_i + \frac{h}{6} (m_{1,v} + 2m_{2,v} + 2m_{3,v} + m_{4,v}) \quad (1.1)$$

dengan

$$i = 0, 1, 2, \dots, n$$

$$\begin{aligned} m_{1,x} &= f(t_i, x_i) \\ &= \alpha x_i - \beta x_i v_i - \delta_x x_i \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} m_{1,y} &= f(t_i, y_i) \\ &= \beta x_i v_i - \xi y_i \frac{T_i}{K + T_i} - \delta_{yi} y_i \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} m_{1,M} &= f(t_i, M_i) \\ &= A + s y_i M_i - \delta_{Mi} M_i \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} m_{1,T} &= f(t_i, T_i) \\ &= \frac{\eta}{1 + \sigma_2} M_i - \omega y_i \frac{T_i}{K + T_i} - \delta_{Ti} T_i \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} m_{1,v} &= f(t_i, v_i) \\ &= -\rho x_i v_i - \delta_{vi} v_i + \sigma_1 b \delta_{yi} y_i \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} m_{2,x} &= f\left(t_i + \frac{1}{2}h, x_i + \frac{1}{2}hm_{1,x}\right) \\ &= \alpha\left(x_i + \frac{1}{2}hm_{1,x}\right) - \left(\beta\left(x_i + \frac{1}{2}hm_{1,x}\right)\left(v_i + \frac{1}{2}hm_{1,v}\right)\right) - \left(\delta_{x+1}\left(x_i + \frac{1}{2}hm_{1,x}\right)\right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} m_{2,y} &= f\left(t_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}hm_{1,y}\right) \\ &= \left(\beta\left(x_i + \frac{1}{2}hm_{1,x}\right)\left(v_i + \frac{1}{2}hm_{1,v}\right)\right) - \left(\xi\left(y_i + \frac{1}{2}hm_{1,y}\right)\frac{\left(T_i + \frac{1}{2}hm_{1,T}\right)}{K + \left(T_i + \frac{1}{2}hm_{1,T}\right)}\right) \\ &\quad - \left(\delta_{yi+1}\left(y_i + \frac{1}{2}hm_{1,y}\right)\right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} m_{2,M} &= f\left(t_i + \frac{1}{2}h, M_i + \frac{1}{2}hm_{1,M}\right) \\ &= A + \left(s\left(\left(y_i + \frac{1}{2}hm_{1,y}\right)\left(M_i + \frac{1}{2}hm_{1,M}\right) - \left(\delta_{Mi+1}\left(M_i + \frac{1}{2}hm_{1,M}\right)\right)\right)\right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{2,T} &= f\left(t_i + \frac{1}{2}h, T_i + \frac{1}{2}hm_{1,T}\right) \\
&= \frac{\eta}{1+\sigma_2}\left(M_i + \frac{1}{2}hm_{1,M}\right) - \omega\left(y_i + \frac{1}{2}hm_{1,y}\right) \frac{\left(T_i + \frac{1}{2}hm_{1,T}\right)}{K + \left(T_i + \frac{1}{2}hm_{1,T}\right)} - \delta_{T_i+1}\left(T_i + \frac{1}{2}hm_{1,T}\right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{2,v} &= f\left(t_i + \frac{1}{2}h, v_i + \frac{1}{2}hm_{1,v}\right) \\
&= -\rho\left(x_i + \frac{1}{2}hm_{1,x}\right)\left(v_i + \frac{1}{2}hm_{1,v}\right) - \left(\delta_{v_i+1}\left(v_i + \frac{1}{2}hm_{1,v}\right) + \left(\sigma_1 b \delta_{y_i+1}\left(y_i + \frac{1}{2}hm_{1,y}\right)\right)\right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{3,x} &= f\left(t_i + \frac{1}{2}h, x_i + \frac{1}{2}hm_{2,x}\right) \\
&= \alpha\left(x_i + \frac{1}{2}hm_{2,x}\right) - \left(\beta\left(x_i + \frac{1}{2}hm_{2,x}\right)\left(v_i + \frac{1}{2}hm_{2,v}\right)\right) - \left(\delta_{x_i+1}\left(x_i + \frac{1}{2}hm_{2,x}\right)\right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{3,y} &= f\left(t_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}hm_{2,y}\right) \\
&= \left(\beta\left(x_i + \frac{1}{2}hm_{2,x}\right)\left(v_i + \frac{1}{2}hm_{2,v}\right)\right) - \left(\xi\left(y_i + \frac{1}{2}hm_{2,y}\right) \frac{\left(T_i + \frac{1}{2}hm_{2,T}\right)}{K + \left(T_i + \frac{1}{2}hm_{2,T}\right)}\right) \\
&\quad - \left(\delta_{y_i+1}\left(y_i + \frac{1}{2}hm_{2,y}\right)\right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{3,M} &= f\left(t_i + \frac{1}{2}h, M_i + \frac{1}{2}hm_{3,M}\right) \\
&= A + \left(s\left(\left(y_i + \frac{1}{2}hm_{2,y}\right)\left(M_i + \frac{1}{2}hm_{2,M}\right) - \left(\delta_{M_i+1}\left(M_i + \frac{1}{2}hm_{2,M}\right)\right)\right)\right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{3,T} &= f\left(t_i + \frac{1}{2}h, T_i + \frac{1}{2}hm_{2,T}\right) \\
&= \frac{\eta}{1+\sigma_2}\left(M_i + \frac{1}{2}hm_{2,M}\right) - \omega\left(y_i + \frac{1}{2}hm_{2,y}\right) \frac{\left(T_i + \frac{1}{2}hm_{2,T}\right)}{K + \left(T_i + \frac{1}{2}hm_{2,T}\right)} - \delta_{T_i+1}\left(T_i + \frac{1}{2}hm_{2,T}\right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{3,v} &= f\left(t_i + \frac{1}{2}h, v_i + \frac{1}{2}hm_{2,v}\right) \\
&= \left(-\rho\left(x_i + \frac{1}{2}hm_{2,x}\right)\left(v_i + \frac{1}{2}hm_{2,v}\right)\right) - \left(\delta_{vi+1}\left(v_i + \frac{1}{2}hm_{2,v}\right) + \left(\sigma_1 b \delta_{yi+1}\left(y_i + \frac{1}{2}hm_{2,y}\right)\right)\right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{4,x} &= f\left(t_i + \frac{1}{2}h, x_i + \frac{1}{2}hm_{3,x}\right) \\
&= \alpha\left(x_i + \frac{1}{2}hm_{3,x}\right) - \left(\beta\left(x_i + \frac{1}{2}hm_{3,x}\right)\left(v_i + \frac{1}{2}hm_{3,v}\right)\right) - \left(\delta_{x+1}\left(x_i + \frac{1}{2}hm_{3,x}\right)\right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{4,y} &= f\left(t_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}hm_{4,y}\right) \\
&= \left(\beta\left(x_i + \frac{1}{2}hm_{3,x}\right)\left(v_i + \frac{1}{2}hm_{3,v}\right)\right) - \left(\xi\left(y_i + \frac{1}{2}hm_{3,y}\right)\frac{\left(T_i + \frac{1}{2}hm_{3,T}\right)}{K + \left(T_i + \frac{1}{2}hm_{3,T}\right)}\right) \\
&\quad - \left(\delta_{yi+1}\left(y_i + \frac{1}{2}hm_{3,y}\right)\right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{4,M} &= f\left(t_i + \frac{1}{2}h, M_i + \frac{1}{2}hm_{3,M}\right) \\
&= A + \left(s\left(\left(y_i + \frac{1}{2}hm_{3,y}\right)\left(M_i + \frac{1}{2}hm_{3,M}\right) - \left(\delta_{Mi+1}\left(M_i + \frac{1}{2}hm_{3,M}\right)\right)\right)\right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{4,T} &= f\left(t_i + \frac{1}{2}h, T_i + \frac{1}{2}hm_{3,T}\right) \\
&= \frac{\eta}{1+u_2}\left(M_i + \frac{1}{2}hm_{3,M}\right) - \omega\left(y_i + \frac{1}{2}hm_{3,y}\right)\frac{\left(T_i + \frac{1}{2}hm_{3,T}\right)}{K + \left(T_i + \frac{1}{2}hm_{3,T}\right)} - \delta_{Ti+1}\left(T_i + \frac{1}{2}hm_{3,T}\right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{4,v} &= f\left(t_i + \frac{1}{2}h, v_i + \frac{1}{2}hm_{3,v}\right) \\
&= \left(-\rho\left(x_i + \frac{1}{2}hm_{3,x}\right)\left(v_i + \frac{1}{2}hm_{3,v}\right)\right) - \left(\delta_{vi+1}\left(v_i + \frac{1}{2}hm_{3,v}\right) + \left(u_1 b \delta_{yi+1}\left(y_i + \frac{1}{2}hm_{3,y}\right)\right)\right)
\end{aligned}$$

Pada persamaan *co-state* diselesaikan menggunakan skema mundur Runge-Kutta orde 4. Pada penulisannya digunakan permisalan untuk proses diskritisasi persamaan *co-state*. Penyelesaian persamaan *co-state* menggunakan skema mundur Runge-Kutta orde 4 sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
\lambda_x^j &= \lambda_x^{j-1} + \frac{h}{6}(m_{1,x} + 2m_{2,x} + 2m_{3,x} + m_{4,x}) \\
\lambda_y^j &= \lambda_y^{j-1} + \frac{h}{6}(m_{1,y} + 2m_{2,y} + 2m_{3,y} + m_{4,y}) \\
\lambda_M^j &= \lambda_M^{j-1} + \frac{h}{6}(m_{1,M} + 2m_{2,M} + 2m_{3,M} + m_{4,M}) \quad (1.2) \\
\lambda_T^j &= \lambda_T^{j-1} + \frac{h}{6}(m_{1,T} + 2m_{2,T} + 2m_{3,T} + m_{4,T}) \\
\lambda_v^j &= \lambda_v^{j-1} + \frac{h}{6}(m_{1,v} + 2m_{2,v} + 2m_{3,v} + m_{4,v})
\end{aligned}$$

Dengan

$$j = (n + 2 - i)$$

$$\begin{aligned}
m_{1,x} &= f(t_i, \lambda_1^j) \\
&= -\lambda_0 \theta - (\lambda_1^j (\alpha - \beta v - \delta_x)) - ((\lambda_2^j) \beta - (\lambda_5^j) \rho) v
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{1,y} &= f(t_i, \lambda_2^j) \\
&= \left( ((\lambda_2^j) \xi + (\lambda_4^j) \omega) \frac{T}{K+T} \right) - ((\lambda_3^j) sM) + (((\lambda_2^j - \lambda_5^j) b) \delta_y)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{1,M} &= f(t_i, \lambda_3^j) \\
&= (\lambda_3^j (\delta_M - sy)) - (\lambda_4^j) \eta
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{1,T} &= f(t_i, \lambda_4^j) \\
&= \left( ((\lambda_2^j) \xi + (\lambda_4^j) \omega) \frac{yK}{(K+T)^2} \right) - \left( (\lambda_3^j) \eta \frac{u_2}{1+u_2} \right) + (\lambda_4^j) \delta_T
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{1,v} &= f(t_i, \lambda_5^j) \\
&= ((\lambda_1^j - \lambda_2^j) \beta x) + (\lambda_5^j (\rho x + \delta_v))
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{2,x} &= f\left(t_i \frac{1}{2} h, \lambda_1^j - \frac{1}{2} h m_{1,x}\right) \\
&= -\lambda_0 \theta - \left(\lambda_1^j - \frac{1}{2} h m_{1,x} (\alpha - \beta v - \delta_x)\right) - \left(\left(\lambda_2^j - \frac{1}{2} h m_{1,y}\right) \beta - \left(\lambda_5^j - \frac{1}{2} h m_{1,v}\right) \rho\right) v
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{2,y} &= f\left(t_i \frac{1}{2} h, \lambda_2^j - \frac{1}{2} h m_{1,y}\right) \\
&= \left(\left(\left(\lambda_2^j - \frac{1}{2} h m_{1,y}\right) \xi + \left(\lambda_4^j - \frac{1}{2} h m_{1,T}\right) \omega\right) \frac{T}{K+T}\right) - \left(\left(\lambda_3^j - \frac{1}{2} h m_{1,M}\right) sM\right) \\
&\quad + \left(\left(\lambda_2^j - \frac{1}{2} h m_{1,y} - \lambda_5^j - \frac{1}{2} h m_{1,v}\right) b\right) \delta_y
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{2,M} &= f\left(t_i \frac{1}{2} h, \lambda_3^j - \frac{1}{2} h m_{1,M}\right) \\
&= \left(\lambda_3^j - \frac{1}{2} h m_{1,M} (\delta_M - sy)\right) - \left(\lambda_4^j - \frac{1}{2} h m_{1,T}\right) \eta
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{2,T} &= f\left(t_i \frac{1}{2} h, \lambda_4^j - \frac{1}{2} h m_{1,T}\right) \\
&= \left(\left(\left(\lambda_2^j - \frac{1}{2} h m_{1,y}\right) \xi + \left(\lambda_4^j - \frac{1}{2} h m_{1,T}\right) \omega\right) \frac{yK}{(K+T)^2}\right) \\
&\quad - \left(\left(\lambda_3^j - \frac{1}{2} h m_{1,M}\right) \eta \frac{u_2}{1+u_2}\right) + \left(\lambda_4^j - \frac{1}{2} h m_{1,T}\right) \delta_T
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{2,v} &= f\left(t_i \frac{1}{2} h, \lambda_5^j - \frac{1}{2} h m_{1,v}\right) \\
&= \left(\left(\lambda_1^j - \frac{1}{2} h m_{1,x} - \lambda_2^j - \frac{1}{2} h m_{1,y}\right) \beta x\right) + \left(\left(\lambda_1^j - \frac{1}{2} h m_{1,x} - \lambda_2^j - \frac{1}{2} h m_{1,y}\right) \beta x\right) \\
&\quad + \left(\lambda_5^j - \frac{1}{2} h m_{1,v} (\rho x + \delta_v)\right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{3,x} &= f\left(t_i \frac{1}{2} h, \lambda_2^j - \frac{1}{2} h m_{2,x}\right) \\
&= -\lambda_0 \gamma_1 - \left(\lambda_1^j - \frac{1}{2} h m_{2,x} (\alpha - \beta v - \delta_x)\right) - \left(\left(\lambda_2^j - \frac{1}{2} h m_{2,y}\right) \beta - \left(\lambda_5^j - \frac{1}{2} h m_{2,v}\right) \rho\right) v
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{3,y} &= f\left(t_i \frac{1}{2}h, \lambda_2^j - \frac{1}{2}hm_{2,y}\right) \\
&= \left(\left(\left(\lambda_2^j - \frac{1}{2}hm_{2,y}\right)\xi + \left(\lambda_4^j - \frac{1}{2}hm_{2,T}\right)\omega\right)\frac{T}{K+T}\right) - \left(\left(\lambda_3^j - \frac{1}{2}hm_{2,M}\right)sM\right) \\
&\quad + \left(\left(\lambda_2^j - \frac{1}{2}hm_{2,y} - \lambda_5^j - \frac{1}{2}hm_{2,v}\right)b\right)\delta_y
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{3,M} &= f\left(t_i \frac{1}{2}h, \lambda_3^j - \frac{1}{2}hm_{2,M}\right) \\
&= \left(\lambda_3^j - \frac{1}{2}hm_{2,M}(\delta_M - sy)\right) - \left(\lambda_4^j - \frac{1}{2}hm_{2,T}\right)\eta
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{3,T} &= f\left(t_i \frac{1}{2}h, \lambda_4^j - \frac{1}{2}hm_{2,T}\right) \\
&= \left(\left(\left(\lambda_2^j - \frac{1}{2}hm_{2,y}\right)\xi + \left(\lambda_4^j - \frac{1}{2}hm_{2,T}\right)\omega\right)\frac{yK}{(K+T)^2}\right) \\
&\quad - \left(\left(\lambda_3^j - \frac{1}{2}hm_{2,M}\right)\eta\frac{u_2}{1+u_2}\right) + \left(\lambda_4^j - \frac{1}{2}hm_{2,T}\right)\delta_T
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{3,v} &= f\left(t_i \frac{1}{2}h, \lambda_5^j - \frac{1}{2}hm_{2,v}\right) \\
&= \left(\left(\lambda_1^j - \frac{1}{2}hm_{2,x} - \lambda_2^j - \frac{1}{2}hm_{2,y}\right)\beta x\right) + \left(\left(\lambda_1^j - \frac{1}{2}hm_{2,x} - \lambda_2^j - \frac{1}{2}hm_{2,y}\right)\beta x\right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{4,x} &= f\left(t_i \frac{1}{2}h, \lambda_1^j - \frac{1}{2}hm_{3,x}\right) \\
&= -\lambda_0\theta - \left(\lambda_1^j - \frac{1}{2}hm_{3,x}(\alpha - \beta v - \delta_x)\right) - \left(\left(\lambda_2^j - \frac{1}{2}hm_{3,y}\right)\beta - \left(\lambda_5^j - \frac{1}{2}hm_{3,v}\right)\rho\right)v
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{4,y} &= f\left(t_i \frac{1}{2}h, \lambda_2^j - \frac{1}{2}hm_{3,y}\right) \\
&= \left(\left(\left(\lambda_2^j - \frac{1}{2}hm_{3,y}\right)\xi + \left(\lambda_4^j - \frac{1}{2}hm_{3,T}\right)\omega\right)\frac{T}{K+T}\right) - \left(\left(\lambda_3^j - \frac{1}{2}hm_{3,M}\right)sM\right) \\
&\quad + \left(\left(\lambda_2^j - \frac{1}{2}hm_{3,y} - \lambda_5^j - \frac{1}{2}hm_{3,v}\right)b\right)\delta_y
\end{aligned}$$

$$m_{4,M} = f\left(t_i \frac{1}{2} h, \lambda_3^j - \frac{1}{2} hm_{3,M}\right) \\ = \left(\lambda_3^j - \frac{1}{2} hm_{3,M} (\delta_M - sy)\right) - \left(\lambda_4^j - \frac{1}{2} hm_{3,T}\right) \eta$$

$$m_{4,T} = f\left(t_i \frac{1}{2} h, \lambda_4^j - \frac{1}{2} hm_{3,T}\right) \\ = \left(\left(\left(\lambda_2^j - \frac{1}{2} hm_{3,y}\right) \xi + \left(\lambda_4^j - \frac{1}{2} hm_{3,T}\right) \omega\right) \frac{yK}{(K+T)^2}\right) \\ - \left(\left(\lambda_3^j - \frac{1}{2} hm_{3,M}\right) \eta \frac{u_2}{1+u_2}\right) + \left(\lambda_4^j - \frac{1}{2} hm_{3,T}\right) \delta_T$$

$$m_{4,v} = f\left(t_i \frac{1}{2} h, \lambda_5^j - \frac{1}{2} hm_{3,v}\right) \\ = \left(\left(\lambda_1^j - \frac{1}{2} hm_{3,x} - \lambda_2^j - \frac{1}{2} hm_{3,y}\right) \beta x\right) \\ + \left(\left(\lambda_1^j - \frac{1}{2} hm_{3,x} - \lambda_2^j - \frac{1}{2} hm_{3,y}\right) \beta x\right) + \left(\lambda_5^j - \frac{1}{2} hm_{3,v} (\rho x + \delta_v)\right)$$

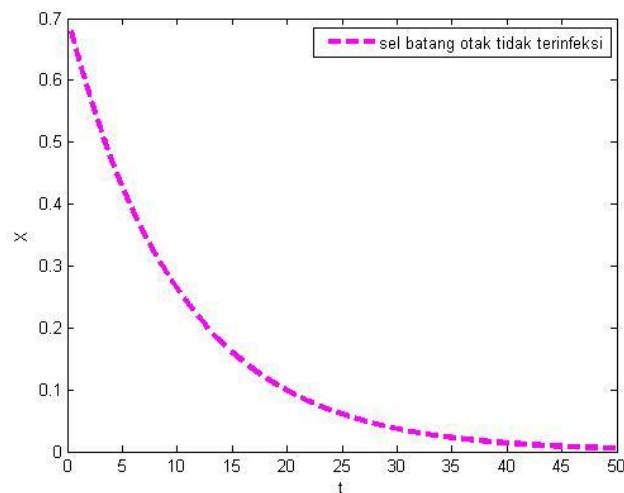
## 5. Grafik Perubahan Penyebaran Tumor Otak *glioma* tanpa Kontrol

Berikut merupakan grafik dari persamaan model kontrol optimal pengobatan tumor otak *glioma* tanpa terapi *oncolytic* dan TNF- $\alpha$  inhibitor menggunakan software MATLAB tanpa menggunakan kontrol pada waktu  $T=50$  hari. Nilai parameter yang digunakan dalam simulasi numerik diberikan pada tabel berikut:

**Tabel 3.1** Parameter yang digunakan dalam simulasi

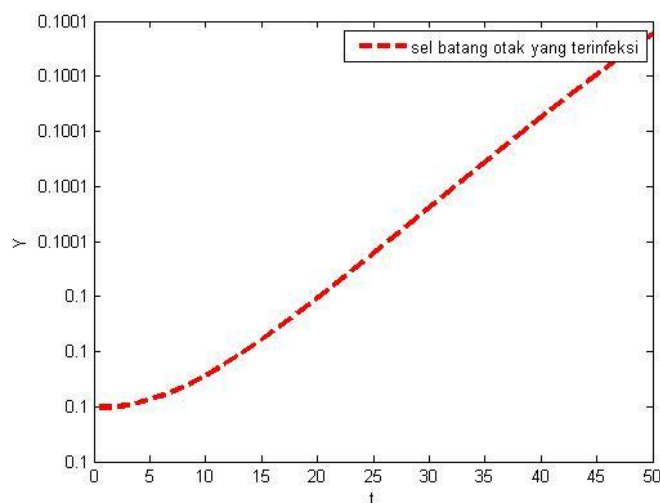
Parameter	Deskripsi	Nilai	Satuan
$\alpha$	Laju proliferasi sel batang otak yang tidak terinfeksi virus	0.002	Perhari
$\beta$	Laju sel batang otak yang terinfeksi virus	0.2	$\frac{cm^3}{g.hari}$

$\rho$	Laju kehilangan virus selama infeksi	0.04	$\frac{cm^3}{g.hari}$
$\xi$	Efektivitas dari TNF- $\alpha$	0.04	Perhari
$\delta_y$	Laju kematian sel yang terinfeksi virus	0.2	Perhari
$\eta$	Laju produksi TNF- $\alpha$	0.00286	Perhari
$\delta_T$	Laju degradasi TNF- $\alpha$	55.45	Perhari
$\delta_M$	Laju kematian makrofag	0.0015	Perhari
$b$	Ukuran ledakan dari sel yang terinfeksi selama apoptosis	0.00015	
$K$	Daya dukung dari TNF- $\alpha$	0.0000005	$\frac{g}{cm^3}$
$\omega$	Degradasi TNF- $\alpha$ disebabkan oleh aksi sel yang terinfeksi	0.00004	Perhari
$\delta_v$	Laju lisis virus	0.05	Perhari
$A$	Asal konstan dari makrofag	0.000009	$\frac{g}{cm^3.hari}$
$s$	Tingkat simulasi dari makrofag oleh sel yang terinfeksi tanpa stimulus	0.15	$\frac{cm^3}{g.hari}$
$\delta_x$	Laju kehilangan virus selama terinfeksi	0.01	Perhari



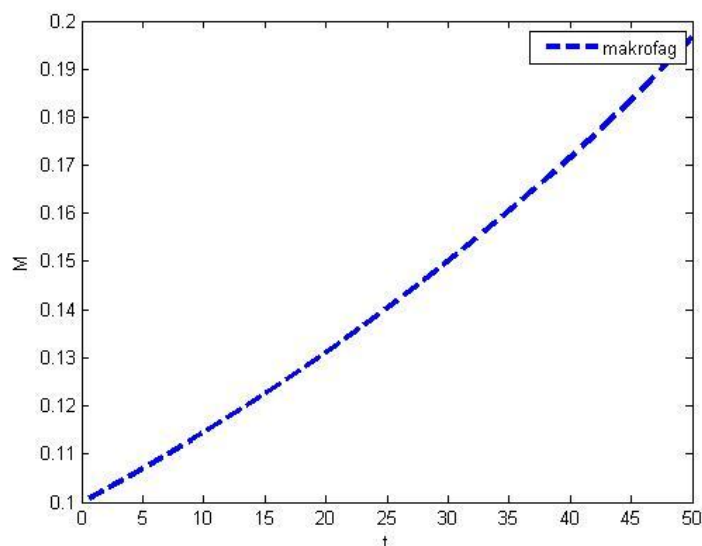
**Gambar 3.2** Grafik perubahan Sel yang tidak Terinfeksi tanpa kontrol  $x(t)$

Gambar 3.2 merupakan grafik perubahan pertumbuhan sel otak yang tidak terinfeksi oleh *glioma* tanpa diberikan terapi *oncolytic* dan TNF- $\alpha$  inhibitor. Pada grafik diatas dengan selang waktu 50 hari, ketika sel otak yang tidak terinfeksi oleh *glioma* tidak diberikan terapi *oncolytic* dan TNF- $\alpha$  inhibitor dengan nilai awal 0,7 akan mengalami penurunan yang drastis, hal ini dikarenakan sel sehat telah diserang oleh *glioma*. Grafik tersebut akan terus menerus menurun hingga di hari ke 50 menuju nilai 0.



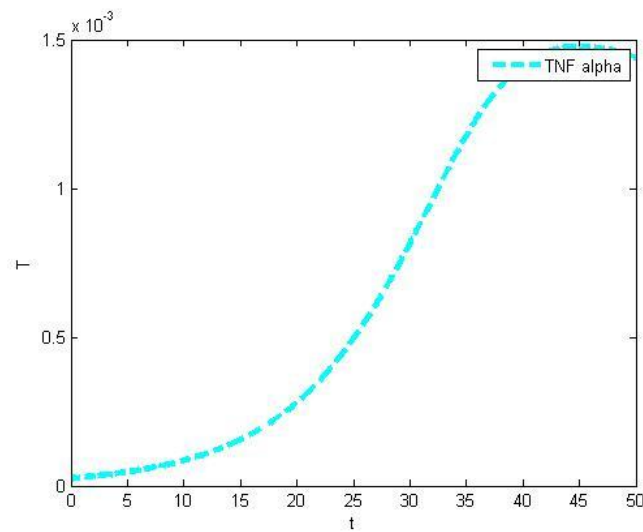
**Gambar 3.3** Grafik perubahan sel yang terinfeksi tanpa kontrol  $y(t)$

Gambar 3.3 merupakan grafik perubahan pertumbuhan sel batang otak yang terinfeksi *glioma* selama selang waktu 50 hari tanpa terapi *oncolytic* dan TNF- $\alpha$  inhibitor. Pada grafik perubahan sel batang otak yang terinfeksi *glioma* dapat dilihat bahwa dari tahun pertama dengan nilai awal  $0.1 \text{ g/cm}^3$  dan akan terus mengalami peningkatan. Berbeda dengan sel sehat, sel yang terinfeksi oleh *glioma* akan terus menurun dikarenakan belum diberikan t $\alpha$  erapi apapun, sehingga sel yang terinfeksi akan terus menerus menyerang sel sehat selama belum diberikan terapi apapun.



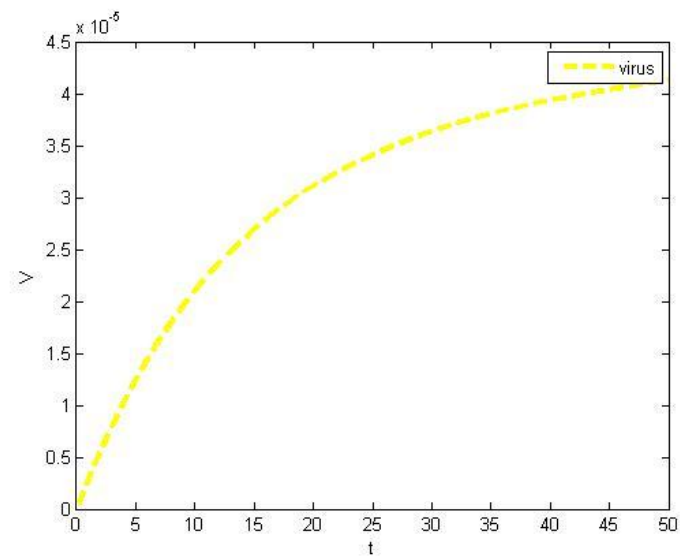
**Gambar 3.4** Grafik Kepadatan Makrofag tanpa kontrol  $M(t)$

Pada gambar 3.4 merupakan grafik perubahan kepadatan makrofag tanpa terapi *oncolytic* dan TNF- $\alpha$  inhibitor. Seperti halnya sel yang terinfeksi oleh *glioma*, makrofag juga akan terus meningkatkan dari nilai awal di hari pertama  $0,1 \text{ g/cm}^3$  dan akan terus mengalami peningkatan hingga di hari ke 50 sebesar  $0,198 \text{ g/cm}^3$ . Jadi sebelum diberikan terapi apapun kepadatan makrofag akan terus mengalami peningkatan karena fungsi makrofag sendiri adalah untuk pertahanan sel sehat.



**Gambar 3.5** Grafik Kepadatan TNF- $\alpha$  tanpa kontrol  $T(t)$

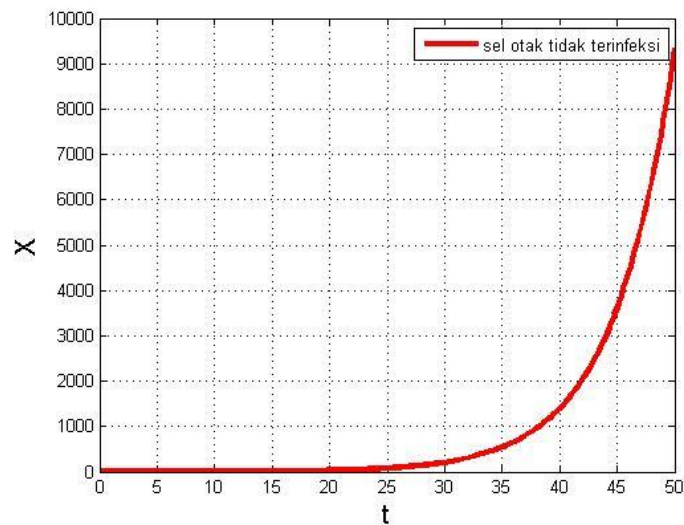
Gambar 3.5 merupakan grafik perubahan TNF- $\alpha$  sebelum diberikan terapi *Oncolytic* dan TNF- $\alpha$  inhibitor. Grafik tersebut menunjukkan perubahan terus meningkat dimulai dari hari pertama dengan nilai awal 0 akan terus meningkat hingga hari ke 50 sebesar  $1,5 \times 10^{-3} \text{ g/cm}^3$ . TNF- $\alpha$  akan terus mengalami peningkatan dikarenakan TNF- $\alpha$  merupakan alarm bagi sel batang otak bahwa otak tersebut sedang mengalami peradangan atau inflamasi. Semakin besar sel batang otak yang terinfeksi, maka inflamasi atau peradangan pada otak juga semakin meluas, itulah yang menyebabkan kadar TNF- $\alpha$  akan terus mengalami peningkatan.



**Gambar 3.6** Grafik Kepadatan Virus tanpa kontrol  $v(t)$

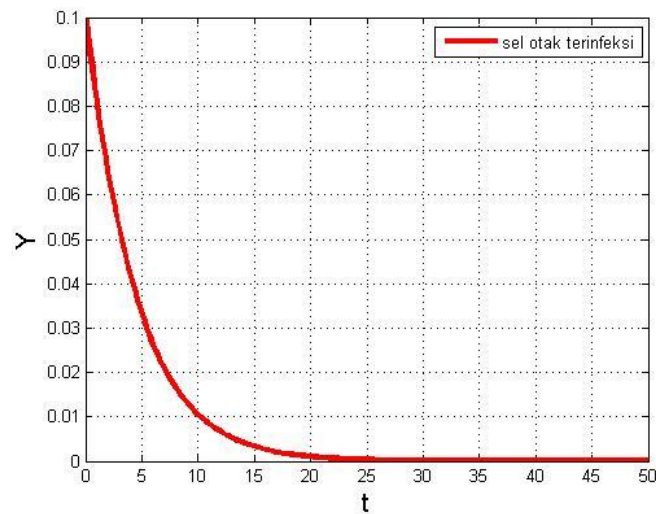
Gambar 3.6 merupakan grafik perubahan kepadatan Virus. Sama halnya dengan  $\text{TNF-}\alpha$ , sebelum diberikan terapi *Oncolytic* dan  $\text{TNF-}\alpha$  inhibitor, kepadatan virus akan terus menerus mengalami peningkatan dimulai dari hari pertama dengan nilai awal 0 sampai di hari ke 50 nilainya menjadi  $4,1 \times 10^{-5} \text{ g/cm}^3$ . Virus akan terus menerus mengalami peningkatan jika terapi *Oncolytic* dan  $\text{TNF-}\alpha$  inhibitor belum diberikan.

## 6. Grafik Perubahan Penyebaran Tumor Otak *glioma* dengan Kontrol



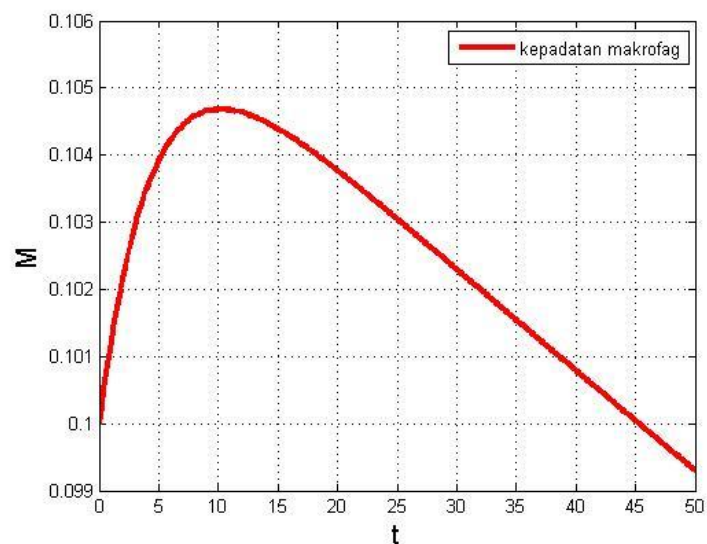
**Gambar 3.7** Grafik perubahan sel yang tidak terinfeksi dengan kontrol  $x(t)$

Gambar 3.7 merupakan grafik perubahan sel batang otak yang tidak terinfeksi *glioma*. Gambar tersebut menunjukkan perubahan dimulai pada hari ke-25. Dimulai pada hari ke-25 sel yang awalnya tidak terinfeksi *glioma* dan kemudian terinfeksi sebelum diberikan terapi, kemudian setelah terapi sel sehat akan mengalami peningkatan yang drastis. Itu artinya, terapi dengan menggunakan *Oncolytic* dan penghambat  $TNF-\alpha$  bekerja dengan baik. Sel sehat akan terus mengalami kenaikan sehingga seorang pasien yang terserang tumor otak *glioma* ada harapan untuk bisa sembuh. Dengan nilai awal 0, sel sehat akan terus meningkat hingga di hari ke-50 di angkat  $9000 \text{ g/cm}^3$ .



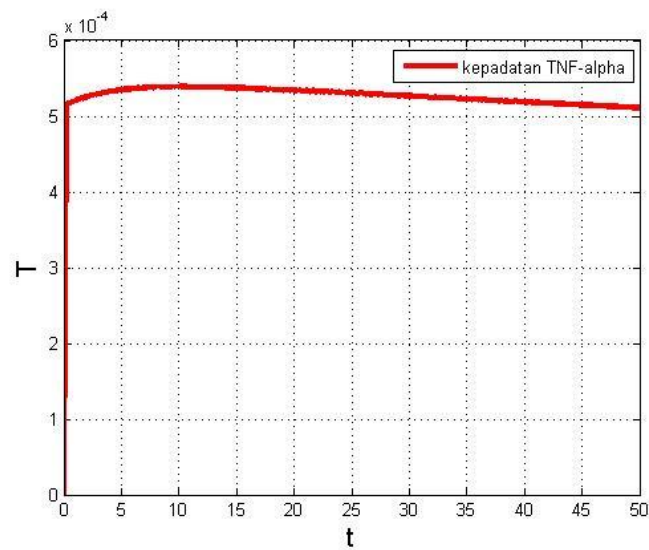
**Gambar 3.8** Grafik perubahan sel yang terinfeksi dengan kontrol  $y(t)$

Gambar 3.8 merupakan grafik perubahan sel batang otak yang terinfeksi oleh *glioma*. Gambar tersebut menunjukkan penurunan yang drastis. Dimulai pada hari ke-0 dengan nilai  $0,1 \text{ g/cm}^3$  sebelum diberikan terapi, sel batang otak yang terinfeksi akan mendekati nilai 0. Itu artinya di hari ke-25 hingga hari ke-50 grafik konstan pada nilai  $0 \text{ g/cm}^3$ .



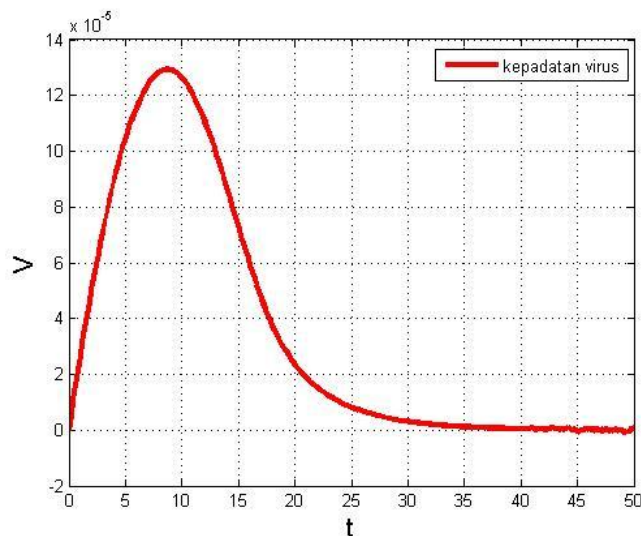
**Gambar 3.9** Grafik perubahan makrofag dengan kontrol  $M(t)$

Gambar 3.9 merupakan grafik kepadatan makrofag yang mengalami puncak kenaikan di hari ke-10 kemudian perlahan akan mengalami penurunan karena diberikan terapi. Setelah hari ke-10 hingga hari ke-50 makrofag terus menerus hingga nilai  $0.099 \text{ g/cm}^3$ . Hal itu dikarenakan sel batang otak yang terserang *glioma* semakin berkurang. Akibatnya, grafik tersebut mengalami penurunan yang drastis.



**Gambar 3.10** Grafik kepadatan TNF- $\alpha$  dengan kontrol  $T(t)$

Gambar 3.10 merupakan grafik kepadatan TNF- $\alpha$  dengan kontrol. Pada hari ke-0 diberikan terapi, akan mengalami kenaikan yang drastis hingga ke nilai  $0.0005 \text{ g/cm}^3$  kemudian secara perlahan akan mengalami penurunan hingga hari ke-50.



**Gambar 3.11** Grafik kepadatan virus dengan kontrol  $v(t)$

Gambar 3.11 merupakan grafik kepadatan virus setelah diberikan terapi berupa kontrol. Gambar tersebut menunjukkan kenaikan dimulai dari hari ke-0 hingga hari ke 9 sebesar  $14 \times 10^{-5} \text{ g/cm}^3$ . Kemudian akan perlahan turun hingga mencapai nilai 0 dan konstan hingga hari ke 50.

### 3.2. Fenomena Otak dan Akal dalam Al-Qur'an

Kontrol optimal pengobatan tumor otak *glioma* dengan menggunakan terapi *Onclytic* dan  $\text{TNF-}\alpha$  inhibitor merupakan upaya untuk meminimalisir penyakit tumor otak *glioma* dan memaksimalkan jumlah sel sehat. Otak adalah organ tubuh manusia yang posisinya ditempatkan Tuhan secara terhormat di bagian atas tubuh manusia dan terlindungi dengan kokoh di bagian dalam tengkorak (batok) kepala. Posisi otak ini merupakan simbol yang menunjukkan bahwa manusia lebih mulia terhadap makhluk ciptaan Tuhan lainnya, misalnya hewan yang lokasi dan posisi otaknya sejajar dengan bagian tubuh terendah dan tempat menyimpan dan mengeluarkan kotorannya (perut dan dubur atau

tumbuhan yang tidak mempunyai otak dan tidak diketahui dimana posisi otaknya jika ada. Pada penelitian konstruksi model kontrol optimal pengobatan tumor otak *glioma*, bagian otak yang diserang oleh tumor yaitu batang otak. Batang otak (*brainstem*) berada di dalam tulang tengkorak yang terletak di bagian dasar yang terhubung sampai ke saraf tulang belakang. Batang otak (*brainstem*) memiliki fungsi yang dapat mengatur seluruh kehidupan yang mendasar pada manusia, misalnya mengatur sistem pernapasan, mengatur proses pencernaan, mengatur suhu tubuh serta sebagai sumber insting dasar manusia pada saat mengalami kondisi yang buruk.

Otak adalah organ tubuh yang bukan hanya manusia, binatangpun memilikinya. Ketika otak bekerja dan salah satu kerja otak itu adalah berpikir, maka otak yang bekerja atau berfungsi tersebut disebut akal. Orang yang tidak berotak adalah orang yang tidak menggunakan otaknya berfungsi atau berpikir. Ayat yang berkaitan dengan otak adalah ubun-ubun. Terdapat dalam QS. al-Alaq ayat 15-16:

*“Ketahuilah, sungguh jika dia tidak berhenti (berbuat demikian) nicaya Kami tarik ubun-ubunnya. (yaitu) ubun-ubun orang yang mendustakan lagi durhaka”.*

Menurut Allah SWT kelebihan manusia dengan binatang, tumbuhan dan manusia lainnya adalah terletak pada berfungsi atau tidaknya otak untuk berpikir (Asti, 2018).

Apabila otak diserang oleh penyakit, maka seluruh kegiatan tubuh akan terhambat. Namun, menurut H.R Bukhari Muslim, tidak ada penyakit yang tidak ada obatnya. Di dalam hadist tersebut menjelaskan bahwa Allah

menurunkan penyakit dan juga menurunkan obatnya, baik penyakit tersebut muncul pada zaman Nabi ataupun sesudah Nabi. Segala bentuk penyakit pasti ada obatnya, tetapi semuanya tergantung kepada makhluk hidup dalam usaha untuk mencapai kesembuhan.

## BAB IV

### PENUTUP

#### 4.1. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan sebelumnya, dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

Penyelesaian kontrol optimal model pertumbuhan penyakit tumor otak *glioma* diselesaikan dengan menggunakan Prinsip Maksimum Pontryagin sehingga diperoleh kondisi yang optimal pada model matematika

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \alpha x - \beta xv - \delta_x x, \\ \frac{dy}{dt} &= \beta xv - \xi y \frac{T}{K+T} - \delta_y y \\ \frac{dM}{dt} &= A + syM - \delta_M M, \\ \frac{dT}{dt} &= \frac{\eta}{1+u_2} M - \omega y \frac{T}{K+T} - \delta_T T, \\ \frac{dv}{dt} &= -\rho xv - \delta_v v + u_1 b \delta_y y,\end{aligned}$$

Menghasilkan kondisi yang optimal

$$\begin{aligned}u_1^*(t) &= \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{\lambda_5 b \delta_y y(t)}{\sigma_1} \right\}, u_{1,\max} \right\} \\ u_2^*(t) &= \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{\eta \lambda_4(t) M(t)}{\sigma_2} \right\}, u_{2,\max} \right\}\end{aligned}$$

Terapi dengan virus *Oncolytic* dan penghambat TNF- $\alpha$  efektif dalam menekan pertumbuhan tumor otak *glioma* dilihat dari perubahan grafik penderita *glioma* setelah diberikan kontrol.

#### 4.2. Saran

Pada penelitian ini telah dibahas mengenai kontrol optimal model tumor otak *glioma* dengan kontrol dan tanpa kontrol. Penelitian selanjutnya dapat dikembangkan dengan menganalisis kestabilan pengobatan model dinamik penyakit tumor otak *glioma*.

## DAFTAR PUSTAKA

- Army, dkk. 2018. *Optimal Control of Drug Therapy and Virotherapy via Linear Parameter Varying (LPV) Approach*. Jurnal Matematika dan Sains.
- Boice W.E & DiPrima R.C. 2009. *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems. America: United States of America*.
- Chapra, S.C dan Canale, R.P. 1985. *Numerical Method for Engineers*. New York: McGraw-Hill Book Company.
- Chiang, A.C. 2005. *Fundamental Method of Mathematical Economics Fourth Edition*. New York: The McGraw-Hill.
- Dewi, Makassar, 2018, *Sebaran Kanker di Indonesia, Riset Kesehatan Dasar 2007*. Indonesian Journal of Cancer. No. 1. Vol. 11.
- Edy, Sari, dkk. 2014. *Clinical Characteristics and Histopathology of Brain Tumor at Two Hospitals in Bandar Lampung*. Journal of Faculty of Medicine Lampung University.
- Hadiwidjaja, Satimin. 2005. *Perubahan Kadar Dopamin, Homovanilic Acid (HVA) serta Interleukin- $1\beta$  (IL -  $1\beta$ ) dan Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) pada Cerebral Palsy*. Biodiversitas. No. 3. Vol. 6.
- Hawari, D. 2008. *Manajemen Stres, Cemas, dan Depresi*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Heranurweni, Sri, dkk. 2018. *Klarifikasi Pola Image pada Pasien Tumor Otak Berbasis Jaringan Syaraf Tiruan (Studi Kasus Penanganan Kuratif Pasien Tumor Otak)*. eLEKTRIKAL. No. 2. Vol. 10.
- Hidayat, Taufik, dkk. 2018. *Aplikasi Prinsip Maksimum Pontryagin dan Metode Runge-Kutta dalam Masalah Kontrol Optimal*. Jurnal Matematika UNAND. No. 2. Vol. VII.
- Ibnas, Risnawati. 2017. *Persamaan Differensial Eksak Dengan Faktor Integrasi*. Jurnal MSA. No. 2. Vol. 5.
- Itik, M. 2016. *Optimal Control of Nonlinear Systems with Input Constraints using Linear Time Varying Approximation*. *Nonlinear Analysis: Modelling and Control* Volumr 21 No 3 400-41.
- Kartono. 2012. *Persamaan Diferensial Biasa (Model Matematika Fenomena Perubahan)*. Graha Ilmu: Jogjakarta.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Panduan Penatalaksanaan Tumor Otak*. Komite Penanggulangan Kanker nasional.

- Lenhart, Suzanne dan Workman, T John. 2007. *Optimal Control Applied to Biological Models*. Taylor & Francis Group: New York.
- Lestari, Yeni. 2017. *Sistem Pakar untuk Mendiagnosis Penyakit Tumor Otak Menggunakan Metode Certainty Factor (CF)*. Jurnal INFOTEK. No. 1. Vol. 2.
- Malorung, Fourianita, dkk. 2018. *Analisis Sensitivitas Model Matematika Penyebaran Penyakit dengan Vaksinasi*. Jurnal Matematika Integratif. No. 1. Vol. 14.
- Marita, Vinny, dkk. 2014. *Identifikasi Tumor Otak Menggunakan Jaringan Syaraf Tiruan Propagasi Balik pada Citra CT-Scan Otak*. Prisma Fisika. No.3. Vol. V.
- Naidu, D.S. 2002. *Optimal Control Systems*. New York : CRC Press.
- Novellina, Via. 2016. *Analisa Kestabilan Model Matematika Untuk Penyembuhan Kanker Menggunakan Oncolytic Virotherapy*. Departemen Matematika UNDIP.
- Nurjanah, Asti. 2018. *Konsep 'Aql dalam Al-Qur'an dan Neurosains*. Jurnal Pendidikan Islam. No. 2. Vol. 1.
- Ontah, Glorya, dkk. 2016. *Dynamic Analysis of a Tumor Treatment Model Using Oncolytic Virus and Chemotherapy with Saturated Infection Rate*. BaSIC. 2019. Brawijaya University.
- Patrallo, Katrina. 2018. *Kontrol Optimal pada Model Epidemik SIR Penyakit Demam Berdarah*. Indonesian Journal of Fundamental Sciences. No. 2. Vol. 4.
- Ratajczyk, Elzbieta, dkk. 2018. *Optimal Control for a Mathematical Model of Glioma Treatment with Oncolytic Therapy and TNF- $\alpha$  Inhibitors*. J Optim Theory Appl. Springer.
- Syamsuri, Ali. 2015. *Pengobatan Alternatif dalam Perspektif Hukum Islam*. Al-'Adalah. No. 4. Vol. 12.
- Supit, A Ivander, dkk. 2015. *Profil Tumor Necrosis Factor (TNF- $\alpha$ ) Berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Unsrat Angkatan 2014*. Jurnal e-Biomedik (eBm). No. 2. Vol. 3.
- Yuniewati, Yuyun. 2017. *Pencitraan pada Tumor Otak*. Malang: UB Press.

## LAMPIRAN

### Lampiran 1 M-File untuk Menggambarkan Simulasi Model Tumor Otak *glioma* Tanpa Kontrol

```
function kontinu
t=0:0.0001:50; %Waktu
initial_X=0.7; %Nilai awal Parameter
initial_Y=0.1;
initial_M=0.1;
initial_T=0;
initial_V=0;

figure(1)
[t,x]=ode45(@kk,t,[initial_X;initial_Y;initial_M;initial_T;initial
_V]);
plot(t,x(:,1),'m--','linewidth',3);
legend('sel batang otak tidak terinfeksi');
xlabel('t');ylabel('X');
hold on
figure(2)
[t,x]=ode45(@kk,t,[initial_X;initial_Y;initial_M;initial_T;initial
_V]);
plot(t,x(:,2),'r--','linewidth',3);
legend('sel batang otak yang terinfeksi');
xlabel('t');ylabel('Y');
hold on
figure(3)
[t,x]=ode45(@kk,t,[initial_X;initial_Y;initial_M;initial_T;initial
_V]);
plot(t,x(:,3),'b--','linewidth',3);
legend('makrofag');
xlabel('t');ylabel('M');
hold on
figure(4)
[t,x]=ode45(@kk,t,[initial_X;initial_Y;initial_M;initial_T;initial
_V]);
plot(t,x(:,4),'c--','linewidth',3);
legend('TNF alpha');
xlabel('t');ylabel('T');
hold on
figure(5)
[t,x]=ode45(@kk,t,[initial_X;initial_Y;initial_M;initial_T;initial
_V]);
plot(t,x(:,5),'y--','linewidth',3);
legend('virus');
xlabel('t');ylabel('V');
hold on

function dxdt=kk(t,x)
dxdt_X=0.002*x(1)-0.2*x(1)*x(5)-0.01*x(1);
```

```
dxdt_Y=0.2*x(1)*x(5)-0.04*x(2)*(x(4)/0.0000005*x(4))-  
0.000002*x(2);  
dxdt_M=0.9e-6+0.15*x(2)*x(3)-0.0015*x(3);  
dxdt_T=(0.00286/(1))*x(3)-4e-5*x(2)*(x(4)/0.0000005*x(4))-  
55.45*x(4);  
dxdt_V=0.00015*0.2*x(2)-0.04*x(1)*x(5)-0.05*x(5);  
  
dxdt=[dxdt_X;dxdt_Y;dxdt_M;dxdt_T;dxdt_V];  
end  
end
```

## Lampiran 2 M-File untuk Menggambarkan Simulasi Model Tumor Otak *glioma* Dengan Kontrol

```
function kontinu
t=0:0.2:50;
initial_X=0.7;
initial_Y=0.1;
initial_M=0.1;
initial_T=0;
initial_V=0;

figure(1)
[t,x]=ode45(@kk,t,[initial_X;initial_Y;initial_M;initial_T;initial
_V]);
plot(t,x(:,1),'r-','linewidth',3);
legend('sel otak tidak terinfeksi');
xlabel('t','FontSize',15);ylabel('X','FontSize',15);
grid on
figure(2)
[t,x]=ode45(@kk,t,[initial_X;initial_Y;initial_M;initial_T;initial
_V]);
plot(t,x(:,2),'r-','linewidth',3);
legend('sel otak terinfeksi');
xlabel('t','FontSize',15);ylabel('Y','FontSize',15);
grid on
figure(3)
[t,x]=ode45(@kk,t,[initial_X;initial_Y;initial_M;initial_T;initial
_V]);
plot(t,x(:,3),'r-','linewidth',3);
legend('kepadatan makrofag');
xlabel('t','FontSize',15);ylabel('M','FontSize',15);
grid on
figure(4)
[t,x]=ode45(@kk,t,[initial_X;initial_Y;initial_M;initial_T;initial
_V]);
plot(t,x(:,4),'r-','linewidth',3);
legend('kepadatan TNF-alpha');
xlabel('t','FontSize',15);ylabel('T','FontSize',15);
grid on
figure(5)
[t,x]=ode45(@kk,t,[initial_X;initial_Y;initial_M;initial_T;initial
_V]);
plot(t,x(:,5),'r-','linewidth',3);
legend('kepadatan virus');
xlabel('t','FontSize',15);ylabel('V','FontSize',15);
grid on

function dxdt=kk(t,x)
dxdt_X=(0.2*x(1))-(0.2*x(1))*x(5)-(0.01*x(1));
dxdt_Y=0.002*x(1)*x(5)-0.04*x(2)*(x(4)/0.00000005*x(4))-
0.0002*x(2);
dxdt_M=0.9e-6+0.15*x(2)*x(3)-0.0015*x(3);
dxdt_T=(0.286/(1+0.0025))*x(3)-4e-5*x(2)*(x(4)/0.00000005*x(4))-
55.45*x(4);
dxdt_V=0.00015*0.2*x(2)-0.04*x(1)*x(5)-0.05*x(5)+0.000025;
dxdt=[dxdt_X;dxdt_Y;dxdt_M;dxdt_T;dxdt_V];
end
end
```

## RIWAYAT HIDUP



Fira Rian Nugraheni dilahirkan di Trenggalek pada tanggal 25 Juni 1997, biasa dipanggil Fira. Anak sulung dari Bapak H. Slamet Riyanto dan Ibu Hj. Sopiatin yang tinggal di Dusun Manggis RT 18/RW 07, Desa Wonoanti, Kecamatan Gandusari, Kabupaten Trenggalek.

Kakak dari Da'i Nugro Krisyanto ini menempuh pendidikan dasarnya di SDN 2 Wonoanti dan lulus pada tahun 2010. Selama menempuh pendidikan aktif pada kegiatan pramuka dan sering mengikuti lomba paduan suara, atau lomba penyanyi Solo. Setelah itu melanjutkan pendidikan di MTsN 1 Trenggalek dan lulus pada tahun 2013, kemudian melanjutkan masa pendidikan di MAN 2 Tulungagung dan lulus pada tahun 2016, selanjutnya pada tahun 2016 menempuh kuliah perguruan tinggi negeri Universitas Islam Maulana Malik Ibrahim Malang dengan mengambil jurusan Matematika.






**KEMENTERIAN AGAMA RI UNIVERSITAS ISLAM NEGERI  
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG FAKULTAS SAINS  
DAN TEKNOLOGI**

**Jl. Gajayana No. 50 Dinoyo Malang 65144 Telp. / Fax. (0341) 558933**

**BUKTI KONSULTASI  
SKRIPSI**

Nama : Fira Rian Nugraheni  
NIM : 16610020  
Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi/ Matematika  
Judul Skripsi : Kontrol Optimal Pengobatan Tumor Otak *Glioma*  
dengan Terapi *Oncolytic* dan TNF-alpha Inhibitor  
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si  
Pembimbing II : Dr. Heni Widayani, M.Si

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	23 Januari 2020	Konsultasi Bab I	1.
2.	25 Januari 2020	Konsultasi Bab I, Bab II	2.
3.	28 Februari 2020	Konsultasi Bab II	3.
4.	5 Maret 2020	Revisi Draft Seminar Proposal	
5.	10 Maret 2020	Revisi Draft Seminar Proposal	5.
6.	30 Maret 2020	ACC Draft Seminar Proposal	6.
7.	2 April 2020	ACC Draft Seminar Proposal	7.
8.	20 April 2020	Konsultasi Bab III	8.
9.	23 April 2020	Konsultasi Bab III	9.
10.	26 April 2020	Konsultasi & Revisi Bab III	10.
11.	27 April 2020	ACC Bab III	11.
12.	28 April 2020	Revisi Bab IV	
13.	29 April 2020	Konsultasi & Revisi Bab III	13.
14.	16 Mei 2020	Konsultasi Bab III	

15.	18 November 2020	ACC Bab III	<del>15.</del> <i>Usman</i>
16.	21 Maret 2021	Konsultasi & Revisi Bab IV	16. 
17.	22 Maret 2021	ACC Keagamaan	17. 
18.	23 Maret 2021	ACC Bab IV	18. <i>Usman</i>
19.	26 Maret 2021	ACC Keseluruhan	19. 

Malang, 26 Maret 2021  
Mengetahui,  
Ketua Program Studi Matematika



Dr. Usman Pagalay, M.Si  
NIP. 19650414 200312 1 001

