

Model Matematika Penjadwalan Obat Kemoterapi Kanker secara Optimal Menggunakan *Non-dominated Sorting Genetic Algorithm-II* (NSGA-II)

Yusyifa Ashilah Azmii¹, Kartika Yulianti^{2*}, Ririn Sispiyati³

¹²³Program Studi Matematika, Fakultas Pendidikan Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pendidikan Indonesia
Jalan. Dr. Setiabudi No. 229, Bandung 40154, Indonesia

Korespondensi; Kartika Yulianti, Email: kartika.yulianti@upi.edu

Abstrak

Pada penelitian ini dikembangkan model matematika untuk penjadwalan obat kemoterapi kanker, yaitu masalah menjadwalkan obat yang diberikan kepada pasien. Model matematika yang disusun mempunyai fungsi tujuan mengurangi sel kanker sekaligus mengurangi toksisitas dalam tubuh pasien, dengan kendala-kendala berupa batasan untuk jumlah sel sehat, sel kanker, konsentrasi obat, dan toksisitas pasien. Variabel-variabel yang berpengaruh dan saling berkaitan disusun dalam sebuah system persamaan diferensial yang terdiri dari jumlah sel sehat, jumlah sel kanker, dosis obat, konsentrasi obat, toksisitas pasien dan pengaruh obat, yang menggambarkan kemoterapi kanker non spesifik siklus sel. Solusi optimal diperoleh secara numerik dengan Metode Runge-Kutta dan Non-dominated Sorting Genetic Algorithm-II (NSGA-II). Hasil penelitian menunjukkan bahwa algoritma ini mampu menghasilkan solusi dengan jadwal dosis optimal setiap 8 hari sekali selama 106 hari dengan 14 kali pemberian dosis obat. Dosis berkisar antara 20,00 hingga 29,55 mg/m² dengan rata-rata 24,28 mg/m² dan standar deviasi 3,64 mg/m² sehingga mampu meminimumkan jumlah sel kanker dan kerusakan terhadap sel sehat.

Kata Kunci: Kemoterapi Kanker, Non-dominated Sorting Genetic Algorithm-II, Non Spesifik Siklus Sel, Optimisasi Multi Objektif, Penjadwalan Obat

Abstract

In this study, a mathematical model for cancer chemotherapy drug scheduling was developed, which is the problem of scheduling drugs given to patients. The mathematical model developed has an objective function of reducing cancer cells while reducing toxicity in the patient's body, with constraints in the form of limits for the number of healthy cells, cancer cells, drug concentration, and patient toxicity. The influential and interrelated variables are arranged in a system of differential equations consisting of the number of healthy cells, number of cancer cells, drug dose, drug concentration, patient toxicity and drug effect, which describes the chemotherapy of non-specific cancer cell cycles. Optimal solution was obtain numerically using Runge-Kutta Method and Non-dominated Sorting Genetic Algorithm-II (NSGA-II). The results showed that this algorithm was able to produce a solution with an optimal dosing schedule every 8 days for 106 days with 14 drug doses. Doses ranged from 20.00 to 29.55 mg/m² with an average of 24.28 mg/m² and a standard deviation of 3.64 mg/m² so as to minimize the number of cancer cells and damage to healthy cells.

Keywords: Cancer Chemotherapy, Non-dominated Sorting Genetic Algorithm-II, Non-Cell Cycle Spesific, Multi Objective Optimization, Drug Scheduling

Pendahuluan

Perkembangan gaya hidup turut memicu peningkatan berbagai penyakit kronis, yang semakin menjadi perhatian utama dalam bidang kesehatan global. Salah satunya, penyakit kanker yang dikenal sebagai

penyebab utama kematian manusia di seluruh dunia [2]. Kanker merupakan suatu kondisi medis yang ditandai dengan pertumbuhan sel abnormal yang tidak terkendali dalam tubuh. Sel-sel ini dapat menyerang jaringan tubuh di sekitarnya dan berpotensi menyebar ke organ lain melalui proses yang disebut metastasis [1]. Metastasis adalah proses penyebaran sel kanker dari tempat asalnya ke bagian tubuh lain, membentuk tumor baru [1]. Penyebab kanker sangat kompleks, namun beberapa faktor utama yang berkontribusi antara lain mutasi genetik, paparan zat karsinogenik (seperti asap rokok, radiasi, atau bahan kimia tertentu), infeksi virus tertentu, gaya hidup tidak sehat (pola makan yang tidak seimbang, obesitas, serta tidak berolahraga), serta faktor keturunan [2].

Berbagai prosedur untuk mengobati kanker seperti pembedahan, terapi hormon, kemoterapi, radioterapi, dan imunoterapi digunakan sesuai dengan faktor yang berbeda seperti jenis, ukuran, dan stadium tumor [3]. Kemoterapi dianggap sebagai terapi utama yang digunakan untuk melawan tumor dan mengurangi beban tumor dalam beberapa siklus pengobatan tetapi dengan efek samping yang minimal secara keseluruhan. Obat anti kanker biasanya digunakan untuk menghancurkan sel-sel kanker. Tergantung pada jenis kankernya, pasien juga dapat diobati dengan obat tunggal (monoterapi) atau kombinasi obat (terapi kombinasi) [4].

Masalah penjadwalan obat kemoterapi kanker telah banyak diteliti dengan menggunakan berbagai model matematika. Model matematika biasanya digunakan untuk menggambarkan hubungan antara sel kanker, sel sehat, dan efek obat kemoterapi. Pada penelitian Panjwani dkk. [5], model pertumbuhan sel Gompertz untuk obat non-spesifik siklus sel dan mengoptimalkan jadwal telah digunakan dengan memanfaatkan *Memetic Algorithm* dan *Adaptive Elitist Population-Based Genetic Algorithm* (AEGA). Model komputasi juga telah digunakan untuk memperhitungkan dosis obat dengan memanfaatkan *Fuzzy Expert System* (FES) [6].

Beberapa metode juga telah diterapkan dalam menyelesaikan masalah penjadwalan obat, seperti *Direct Search Optimization* [7], Metode ini disarankan untuk masalah yang banyak memiliki batasan dalam persamaan keadaan, karena dimensi yang tinggi maka diperlukan serangkaian proses untuk menetapkan kebijakan kontrol yang optimal. Metode lainnya adalah *Cycle-Wise Genetic Algorithm* (CWGA) [8]. Metode tersebut mengimplementasikan optimalisasi penjadwalan obat dengan mengeksplorasi kebijakan penjadwalan obat yang efisien dan dapat menyelesaikan berbagai masalah dengan jenis sistem dinamis nyata. Penggunaan *Multi-Objective Particle Swarm Optimization Algorithm* (MOPSO) memberikan solusi *trade-off* antara penghancuran sel dan efek samping toksik dan mencari parameter pengontrol yang sesuai [9].

Metode lainnya yang dapat digunakan untuk menyelesaikan masalah penjadwalan obat adalah *Non-Dominated Sorting Genetic Algorithm-II* (NSGA-II). Menurut penelitian Deb dkk. [10], algoritma NSGA-II ini merupakan salah satu *Evolutionary Algorithm* yang paling banyak digunakan untuk permasalahan optimisasi *Multi Objektif*. Algoritma NSGA-II akan mencari kemungkinan terbaik untuk setiap generasi, kemudian memilih solusi terbaik dengan menerapkan algoritma *pareto front*, dan membandingkan solusi terbaik antar generasi, sehingga memungkinkan untuk mengidentifikasi solusi yang bisa diterapkan. NSGA-II memiliki kompleksitas waktu yang lebih efisien, dan mengukur keragaman solusi tanpa perlu parameter tambahan yang membuat hasilnya lebih menyebar secara merata. NSGA-II juga dapat mempertahankan solusi terbaik dari generasi sebelumnya dan meningkatkan konvergensi ke solusi optimal [10]. Oleh karena itu, penelitian ini mengimplementasikan NSGA-II untuk optimisasi penjadwalan obat kemoterapi kanker, yaitu untuk mengoptimalkan waktu pemberian obat dengan meminimumkan efek samping dari obatnya.

Berbeda dengan penelitian Panjwani dkk. [5], penelitian ini memberikan pengembangan pada model optimisasi dengan menambahkan faktor pengaruh obat terhadap sel kanker yang tidak aktif. Hal ini didasari oleh Lindell dkk. [11] yang menyebutkan bahwa sel kanker yang tidak aktif sering dianggap cadangan tersembunyi yang bisa menyebabkan kekambuhan, dan pengaruh obat terhadap sel kanker yang aktif dan tidak aktif secara bersamaan dapat mengatasi resistensi pengobatan dan meningkatkan efektivitas kemoterapi. Oleh karena itu, pengembangan model dengan adanya pengaruh obat terhadap sel kanker yang tidak aktif merepresentasikan pencegahan kekambuhan kanker secara lebih efektif dan

presentatif. Penelitian ini juga merupakan studi kasus dalam menyelesaikan masalah penjadwalan dosis obat doxorubicin untuk kemoterapi kanker non spesifik siklus sel. Tujuannya adalah memperoleh jadwal dosis yang optimal dengan mempertimbangkan efektivitas pembunuhan sel kanker dan minimisasi toksisitas menggunakan pendekatan NSGA-II, sehingga diharapkan dapat membantu para pasien kemoterapi kanker untuk lebih teratur dalam minum obat dan menghasilkan kondisi kesehatan pasien yang lebih baik.

Landasan Teori

Penjadwalan Pemberian Obat Kemoterapi Kanker

Penjadwalan obat merupakan salah satu masalah optimisasi yang sering terjadi di pelayanan kesehatan. Penjadwalan obat merupakan pengalokasian kegiatan minum obat yang terdiri dari dosis obat, konsentrasi obat, dan tingkat toksisitas pasien, ke dalam tabel waktu yang terdiri dari patokan jadwal pemberian dosis mingguan yang dipertimbangkan dan dioptimalkan [5]. Dalam proses penjadwalan obat perlu memperhatikan beberapa aspek seperti dosis obat, konsentrasi obat, dan tingkat toksisitas pasien.

Dalam kasus ini akan dibahas mengenai penjadwalan pengobatan kanker, di mana kemoterapi merupakan salah satu metode pengobatan yang umum digunakan dan terbukti efektif. Obat anti kanker biasanya digunakan untuk menghancurkan sel kanker. Obat-obatan ini membunuh sel-sel kanker yang tumbuh cepat secara terencana namun juga mempengaruhi sel-sel sehat dalam tubuh pasien. Tujuan utama kemoterapi adalah untuk mengurangi beban tumor dalam beberapa siklus pengobatan namun dengan efek samping keseluruhan yang minimal. Sehingga penjadwalan pada kemoterapi harus efektif dengan keseimbangan pemberian obat antikanker yang memadai untuk mengurangi ukuran tumor serta efek samping toksisitas. Efisiensi dosis pengobatan diukur sebagai interval waktu dari awal terapi hingga akhir pengobatan [5].

Metode Runge-Kutta orde 4

Metode Runge-Kutta adalah salah satu metode numerik yang digunakan untuk menyelesaikan masalah nilai awal atau masalah nilai batas pada persamaan diferensial linear atau nonlinear [12]. Berdasarkan [13] rumus Runge-Kutta melibatkan rata-rata yang dipertimbangkan dari nilai-nilai $f(t, y)$ pada titik-titik yang berbeda dalam interval $t_n \leq t \leq t_{n+1}$. Metode Runge-Kutta orde empat mempunyai persamaan, yaitu:

$$y_{i+1} = y_i + \phi(x_i, y_i, h)h \quad (1)$$

dengan y_i adalah nilai sebelumnya, y_{i+1} adalah nilai selanjutnya dengan ukuran langkah h , h merupakan ukuran langkah dan $\phi(x_i, y_i, h)$ disebut suatu fungsi inkremen yang dapat diinterpretasikan sebagai suatu *slope* (kemiringan) rata-rata sepanjang interval [12]. Fungsinya dapat ditulis dalam bentuk umum sebagai berikut:

$$y_{n+1} = y_n + h \left(\frac{k_{n1} + 2k_{n2} + 2k_{n3} + k_{n4}}{6} \right) \quad (2)$$

Dimana

$$k_{n1} = f(t_n, y_n) \quad (3)$$

$$k_{n2} = f \left(t_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}hk_{n1} \right) \quad (4)$$

$$k_{n3} = f \left(t_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}hk_{n2} \right) \quad (5)$$

$$k_{n4} = f(t_n + h, y_n + hk_{n3}) \quad (6)$$

dengan jumlah $(\frac{k_{n1}+2k_{n2}+2k_{n3}+k_{n4}}{6})$ dapat diinterpretasikan sebagai kemiringan rata-rata. Catatan bahwa k_{n1} adalah kemiringan pada ujung kiri interval, k_{n2} adalah kemiringan pada titik tengah dengan menggunakan rumus Euler untuk bergerak dari t_n ke $t_n + \frac{h}{2}$, k_{n3} adalah perkiraan kedua untuk kemiringan pada titik tengah, dan k_{n4} adalah kemiringan pada $t_n + h$ dengan menggunakan rumus Euler dan kemiringan k_{n3} untuk bergerak dari t_n ke $t_n + h$ [13].

Non-dominated Sorting Genetic Algorithm-II (NSGA-II)

Non-dominated Sorting Genetic Algorithm-II (NSGA-II) merupakan pengembangan dari *Genetic Algorithm* dan *Non-dominated Sorting Genetic Algorithm* (NSGA) dengan beberapa perbaikan utama. NSGA-II menggunakan *non-dominated sorting* yang lebih efisien dengan kompleksitas $O(MN^2)$, menghilangkan parameter *sharing* melalui metode *crowding distance* untuk menjaga keragaman solusi, serta menerapkan elitisme dengan menggabungkan populasi orang tua dan keturunan, sehingga solusi terbaik tetap dipertahankan [14].

NSGA-II juga merupakan kelas khusus dari algoritma evolusioner dengan menggunakan teknik yang terinspirasi oleh biologi evolusioner seperti warisan, mutasi, seleksi alam dan rekombinasi (*crossover*). NSGA-II lebih maju dan lebih baik dibandingkan dengan algoritma genetika dalam hal kompleksitas komputasi yang lebih rendah, mempertahankan solusi yang baik, dan strategi penanganan kendala yang lebih baik. Ini mengoptimalkan solusi dengan meningkatkan fungsi nilai fitness adaptif dari kumpulan populasi, untuk membentuk solusi optimal pareto berdasarkan *non-dominated sorting* dan *crowding distance* [10]. Tahapan-tahapan pada NSGA-II:

1. Inisialisasi parameter awal

Tahapan awal pada penelitian ini, yaitu menentukan ukuran populasi, generasi maksimum, probabilitas *crossover*, probabilitas mutasi, distribusi *crossover*, dan distribusi mutasi [15].

2. Bangkitkan populasi awal secara random sebanyak jumlah populasi yang ditentukan

3. Evaluasi fungsi objektif

Setiap individu dalam populasi dievaluasi terhadap satu atau lebih fungsi objektif. Fungsi objektif ini bisa berupa minimum atau maksimum beberapa tujuan, misalnya, meminimumkan biaya dan memaksimumkan performa. Hasil evaluasi menghasilkan nilai objektif yang digunakan untuk mengukur kualitas setiap solusi [15].

4. Crossover

Pembangkitan generasi penerus dalam NSGA-II ditentukan oleh sekumpulan operator yang menghasilkan dua keturunan baru dari dua *string* induk, dengan menyalin bit-bit yang dipilih dari masing-masing induk. Bit pada posisi i di setiap keturunan disalin dari bit pada posisi i di salah satu dari dua orang tua. Pilihan orang tua mana yang menyumbangkan bit untuk posisi i ditentukan oleh *string* tambahan yang disebut *crossover mask* [16].

5. Mutasi

Selain operator rekombinasi yang menghasilkan keturunan dengan menggabungkan bagian-bagian dari dua orang tua, jenis operator kedua menghasilkan keturunan dari satu orang tua. Secara khusus, operator mutasi menghasilkan perubahan acak kecil pada string bit dengan memilih satu bit secara acak, kemudian mengubah nilainya [16].

6. Non-dominated sorting

Menurut [17] pengurutan yang tidak didominasi (*Non-Dominated Sorting*) digunakan untuk mengurutkan solusi dalam populasi menurut dominasi pareto yang memainkan peran yang sangat penting dalam operasi seleksi dari banyak algoritma evolusi multi-objektif.

7. Crowding distance

Komputasi *crowding distance* membutuhkan pengurutan populasi menurut setiap nilai fungsi objektif dalam urutan besaran. Setelah itu, untuk setiap fungsi objektif, solusi batas (solusi dengan nilai fungsi terkecil dan terbesar) diberi nilai jarak tak terbatas. Semua solusi perantara lainnya diberi nilai jarak yang sama dengan perbedaan absolut yang dinormalisasi dalam nilai fungsi dari dua solusi yang berdekatan.

8. Seleksi

Operasi seleksi adalah memilih individu-individu elitis sebagai orang tua dalam populasi saat ini, yang dapat menghasilkan keturunan. Nilai evaluasi fungsi objektif digunakan sebagai kriteria untuk menilai apakah individu-individu tersebut elitis [16].

9. Kondisi akhir terpenuhi, maka iterasi berhenti

Bahan dan Metode

Penelitian ini menggunakan metode kuantitatif dengan pendekatan deskriptif dan analitis. Penelitian ini dimulai dengan identifikasi permasalahan efisiensi dalam kemoterapi kanker, khususnya dalam pemilihan jadwal pemberian obat yang optimal agar memenuhi kriteria meminimumkan sel kanker sekaligus meminimumkan efek samping dari pengobatan kemoterapi kanker.

Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data sekunder berupa parameter untuk dinamika model kemoterapi kanker. Data mencakup informasi laju pertumbuhan sel, laju kematian sel, tingkat imigrasi, laju imigrasi, daya dukung sel, tingkat eliminasi toksisitas, efek pembunuhan sel, nilai awal populasi sel, batasan dosis obat, dan laju peluruhan obat. Seluruh data diolah menggunakan bantuan perangkat lunak Microsoft Excel, dan Python. Python digunakan untuk melakukan simulasi guna memverifikasi total sel kanker dan efek samping pengobatan hasil dari proses optimisasi.

Proses optimisasi dalam menyelesaikan masalah menggunakan NSGA-II, dibuat data dosis obat ke dalam bentuk kromosom numerik (misal: 20 mg/m², 25 mg/m² untuk mewakili dosis obat dalam rentang tertentu). Populasi awal dihasilkan dari proses pembangkitan secara acak dengan menggunakan Microsoft Excel. Pada setiap generasi, solusi dievaluasi berdasarkan fungsi objektif berupa total sel kanker dan akumulasi efek samping terhadap sel sehat, serta diberikan penalti jika melanggar kendala teknis seperti konsentrasi obat diantara 0 mg/mL sampai 50 mg/mL, toksisitas pasien < 100 sel, dan sel sehat ≥ 10⁸ sel.

Proses *crossover* dilakukan untuk mendapatkan populasi anak dilakukan dengan metode *Simulated Binary Crossover* (SBX). Populasi yang akan di *crossover*, harus dilakukan seleksi berbasis *non-dominated sorting* dan *crowding distance* yang memberikan peluang lebih besar pada solusi dengan *tournament selection* untuk dipilih. Mutasi dilakukan dengan probabilitas 1% per gen, yang diproses menggunakan *Polynomial Mutation* untuk memastikan perubahan dosis obat berjalan secara merata.

Populasi orang tua yang akan digunakan untuk generasi berikutnya, dengan menggabungkan populasi awal dan populasi anak hasil *crossover* dan mutasi. Proses *non-dominated sorting* dan *crowding distance* dilakukan untuk mengurutkan solusi yang terbaik sampai yang terburuk dimasukkan ke dalam *front-front* pada *pareto front*. Perhitungan *crowding distance*, dilakukan untuk menjaga keragaman solusi untuk mempertahankan solusi yang sudah baik kemudian akan diseleksi kembali menggunakan *tournament selection* untuk mendapatkan populasi orang tua.

Algoritma berjalan hingga generasi dan populasi yang telah ditentukan, di mana solusi terbaik selalu diperbarui dan disimpan. Evaluasi akhir dilakukan dengan membandingkan nilai evaluasi fungsi objektif dari solusi akhir dan menghitung total sel kanker dan akumulasi efek samping yang minimum.

Hasil dan Pembahasan

Variabel dan Data Penelitian

Variabel digunakan dalam model kemoterapi kanker sebagai berikut:

$P(t)$: Sel kanker yang aktif
 $Q(t)$: Sel kanker yang tidak aktif
 $M(t)$: Sel sehat
 $D(t)$: Konsentrasi obat
 $T(t)$: Toksisitas pasien
 $g(t)$: Efek pengaruh obat.

Data penelitian yang digunakan terdiri dari data laju pertumbuhan sel, data laju kematian sel, data tingkat imigrasi, data laju imigrasi, data daya dukung sel, data tingkat eliminasi toksisitas, data efek pembunuhan sel, data nilai awal populasi sel, data batasan dosis obat, dan data laju peluruhan obat. Berdasarkan penelitian Misiak [18], obat yang digunakan dalam kemoterapi kanker dengan non spesifik siklus sel bernama Doxorubicin. Obat tersebut berdasarkan penelitian Douedi [19], batasan dosis yang harus diberikan kepada pasien kemoterapi kanker antara $20 \text{ mg/m}^2 - 30 \text{ mg/m}^2$ per minggunya. Untuk nilai parameter-parameter, pada penelitian ini digunakan data sekunder di mana datanya diperoleh dari penelitian Panjwani [5] dan Huo [20] yang disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1 Data untuk model pada kemoterapi non spesifik siklus sel (sumber: [21])

Parameter	Keterangan	Nilai
a	Laju pertumbuhan sel P	0,5 sel per hari
b	Laju kematian alami sel P	0,477 sel per hari
c	Tingkat imigrasi dari sel P ke sel Q	0,218 sel per hari
d	Laju imigrasi dari sel Q ke sel P	0,05 sel per hari
e	Laju kematian alami sel Q	0,010 sel per hari
α	Laju pertumbuhan sel sehat	0,1 per hari
β	Daya dukung sel sehat	10^9 sel
γ	Laju peluruhan obat	0,27 per hari
μ	Tingkat eliminasi toksisitas	0,4 per hari
δ	Efek membunuh sel	0,0074

Pada saat pemberian obat, konsentrasi pada obat tidak boleh melebihi 50 mg/mL dan toksisitas dalam tubuh pasiennya tidak melebihi 100 sel. Selain itu, sel sehat pada tubuh pasien setelah pemberian obat tidak boleh kurang dari 10^8 sel, dengan data nilai awal setiap populasinya disajikan pada Tabel 2 [5].

Tabel 2 Data untuk nilai awal setiap populasi (sumber: [5])

Keterangan	Nilai
Nilai awal populasi sel kanker yang aktif (P_0)	2×10^{11} sel
Nilai awal populasi sel kanker yang tidak aktif (Q_0)	8×10^{11} sel
Nilai awal populasi sel sehat (M_0)	1×10^9 sel
Nilai awal konsentrasi obat (D_0)	0 mg/mL
Nilai awal toksisitas pasien (T_0)	0 sel

Asumsi Model

Asumsi pembentukan model matematika dari kemoterapi kanker adalah sebagai berikut:

1. Penelitian ini berfokus pada kemoterapi yang bersifat non spesifik terhadap siklus sel, yaitu jenis kemoterapi yang bekerja pada sel-sel kanker yang aktif membelah maupun yang tidak aktif.
2. Durasi setiap siklus pengobatan dan jeda antar siklus ditetapkan secara tetap dan konsisten selama periode dengan pemberian obat setiap 8 hari sekali selama 106 hari dikarenakan obat yang digunakan lebih efektif untuk 14 kali pengobatan.
3. Pemberian obat itu bukan hanya bergantung pada dosis saja, namun waktu juga menjadi hal utama dalam pemberian obat sehingga, dosis yang berubah setiap pengobatan dalam pembatasan pada rentang dosis obat yang tetap diberikan dalam waktu tertentu untuk menjaga keseimbangan antara efek terapi dan efek samping.
4. Setiap siklus pengobatan diasumsikan mengurangi ukuran tumor secara bertahap, bukan langsung menghancurkannya.

Model Matematika

Persamaan diferensial yang menggambarkan variasi dalam sel kanker dan populasi sel sehat di bawah pengaruh kemoterapi non spesifik siklus sel [5] dituliskan sebagai berikut:

$$\frac{dP}{dt} = (a - b - c)P(t) + dQ(t) - g(t)P(t) \quad (7)$$

$$\frac{dQ}{dt} = cP(t) - (d + e)Q(t) - g(t)Q(t) \quad (8)$$

$$\frac{dM}{dt} = \alpha M(t) \left(1 - \frac{M(t)}{\beta}\right) - g(t)M(t) \quad (9)$$

$$\frac{dD}{dt} = u(t) - \gamma D(t) \quad (10)$$

$$\frac{dT}{dt} = D(t) - \mu T(t) \quad (11)$$

$$g(t) = \delta D(t) \quad (12)$$

Model persamaan ini perlu untuk disimulasikan, supaya bisa menghasilkan model sel kanker aktif ($P(t)$), sel kanker tidak aktif ($Q(t)$), dan sel sehat ($M(t)$) untuk digunakan pada model tujuan yang ingin dicapai. Fungsi tujuannya untuk meminimumkan:

$$Z_1 = P(t) + Q(t) \quad (13)$$

$$Z_2 = \int_0^{106} \{10^9 - M(t)\} dt \quad (14)$$

Dalam penelitian ini, hari ke-106 merupakan hari terakhir pengobatan, di mana pemantauan terhadap perkembangan tumor dilakukan [20]. Untuk memastikan keselamatan pasien, kendala diterapkan pada konsentrasi obat ($D(t)$) dan tingkat toksisitas ($T(t)$). Kendala juga ditempatkan pada jumlah minimum sel sehat ($M(t)$) yang tersisa selama pengobatan untuk membatasi kerusakan pada sel sehat, yaitu sebagai berikut:

$$0 \leq D(t) \leq 50 \quad (15)$$

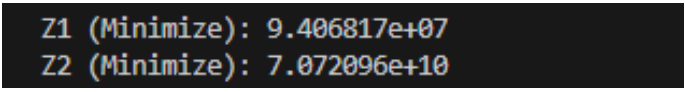
$$T(t) \leq 100 \quad (16)$$

$$M(t) > 10^8 \text{ sel} \quad (17)$$

Oleh karena itu, masalah untuk menentukan dosis obat ($u(t)$) untuk durasi pengobatan yang meminimumkan kedua tujuan sekaligus memenuhi setiap kendala dirumuskan, sehingga sistem dapat beroperasi dengan optimal dan efisien.

Simulasi Model

Penelitian ini berfokus pada penjadwalan obat yang optimal dengan algoritma NSGA-II untuk kemoterapi non spesifik siklus sel. Dinamika pertumbuhan sel kanker di bawah pengaruh obat non spesifik siklus disimulasikan dalam *Coding* Python. Masalah optimisasi kemudian diformulasikan dengan mempertimbangkan tujuan dan kendala yang ditentukan dalam Persamaan (7) - (17), yang diselesaikan dengan menggunakan NSGA-II. Untuk menghitung nilai fitness yang melibatkan variabel-variabel $P(t)$, $Q(t)$ dan $M(t)$ digunakan metode Runge-Kutta. Parameter yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu 50 populasi, 100 generasi maksimum, probabilitas *crossover* sebesar 90%, probabilitas mutasi 1%, distribusi *crossover* 15, dan distribusi mutasi 20. *Polynomial Mutation* dan metode *Simulated Binary Crossover* (SBX) digunakan dalam simulasi ini, yang diawali dengan memberikan input dosis obat yang dioptimalkan dari hari ke-1 hingga 106 setiap 8 hari sekali dengan dosis yang terbatas pada kisaran ($20 \text{ mg/m}^2 - 30 \text{ mg/m}^2$). Kemudian di evaluasi menggunakan fungsi objektif yang mempertimbangkan pengurangan sel kanker secara maksimum sekaligus meminimumkan akumulasi kerusakan pada sel sehat. Selanjutnya, dilakukan proses reproduksi menggunakan *Simulated Binary Crossover* (SBX) dan *Polynomial Mutation*. Dilanjutkan dengan proses *non-dominated sorting*, *crowding distance*, dan seleksi orang tua untuk generasi berikutnya menggunakan *tournament selection*. Seluruh proses dilakukan sebanyak jumlah dari generasi maksimum sampai mendapatkan jadwal yang optimal dengan akhir siklus pengobatan dipertimbangkan pada hari ke-106 di mana sel kanker dipantau.



Z1 (Minimize): 9.406817e+07
Z2 (Minimize): 7.072096e+10

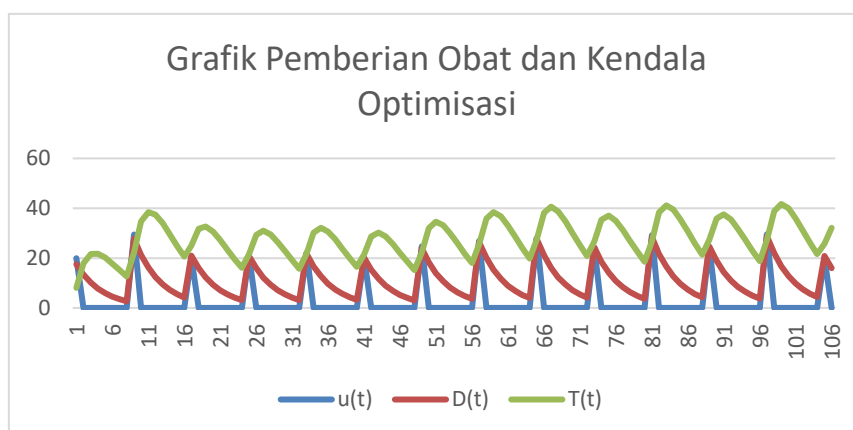
Gambar 1. Hasil simulasi dengan fungsi objektif minimum

Berdasarkan hasil implementasi NSGA-II pada Gambar 1, diperoleh jadwal obat yang optimal memberikan total sel kanker minimum sebesar 79 juta sel dan akumulasi efek samping terhadap sel sehat minimum sebesar 71 milyar sel. Setiap individu dalam populasi mewakili kombinasi obat untuk seluruh penjadwalan pengobatan kemoterapi kanker dan solusi terbaik berdasarkan nilai evaluasi fungsi objektif terendah. Hasil menunjukkan bahwa seluruh jadwal obat memenuhi kendala-kendala yaitu konsentrasi obat, toksisitas pasien, dan sel sehat. Penjadwalan obat yang dihasilkan diberikan setiap 8 hari sekali selama 106 hari, yang terdiri dari 14 kali pengobatan dengan dosis minimum $20,00 \text{ mg/m}^2$ dan dosis maksimumnya $29,55 \text{ mg/m}^2$ dengan jadwal lengkapnya disajikan pada Tabel 3.

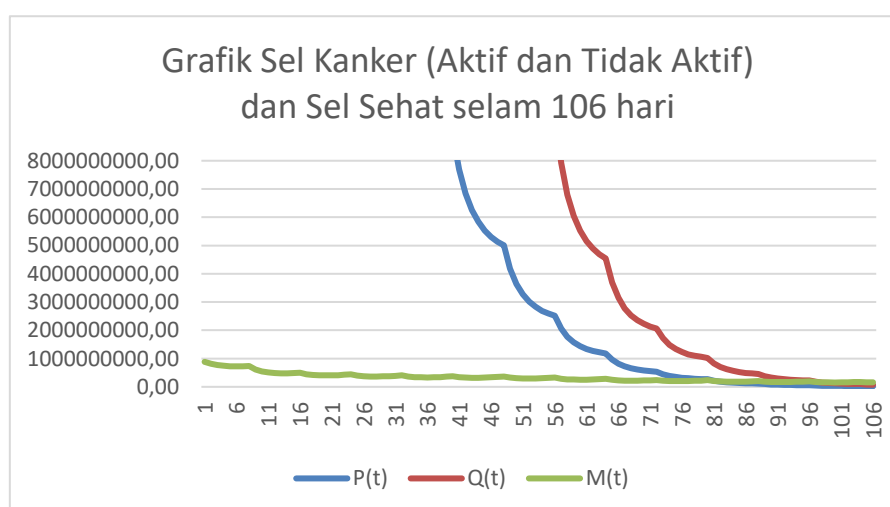
Tabel 3 Hasil jadwal pemberian obat yang optimal

Hari	Dosis Obat
Hari 1	$20,00 \text{ mg/m}^2$
Hari 9	$29,41 \text{ mg/m}^2$
Hari 17	$20,23 \text{ mg/m}^2$
Hari 25	$21,01 \text{ mg/m}^2$
Hari 33	$22,13 \text{ mg/m}^2$

Hari 41	20,03 mg/m ²
Hari 49	24,67 mg/m ²
Hari 57	26,93 mg/m ²
Hari 65	28,02 mg/m ²
Hari 73	24,16 mg/m ²
Hari 81	29,19 mg/m ²
Hari 89	24,47 mg/m ²
Hari 97	29,55 mg/m ²
Hari 105	20,06 mg/m ²



Gambar 2. Grafik hubungan antara pemberian obat $u(t)$, konsentrasi obat $D(t)$, dan toksisitas pasien $T(t)$ dalam model optimisasi pengobatan.



Gambar 3. Grafik perubahan jumlah sel kanker aktif $P(t)$, sel kanker tidak aktif $Q(t)$, dan sel sehat $M(t)$ selama 106 hari masa pengobatan.

Gambar 2 menampilkan hasil simulasi dinamika sistem selama 106 hari, di mana pemberian dosis obat $u(t)$ diberikan secara diskrit, konsentrasi obat dalam tubuh $D(t)$ serta toksisitas $T(t)$ meluruh kemudian naik secara tajam ketika pemberian obat. Berdasarkan Gambar 3, jumlah sel kanker aktif $P(t)$ dan sel kanker tidak aktif $Q(t)$ terus mengalami penurunan, dan jumlah sel sehat $M(t)$ masih dalam batas yang ditentukan. Oleh karena itu, dapat dinyatakan bahwa model matematika yang disusun dan dioptimalkan oleh NSGA-II cukup representatif dalam hal pengurangan sel kanker sekaligus menyelamatkan sel sehat secara maksimal.

Jika dibandingkan dengan praktik klinis nyata, pemberian obat kemoterapi seperti doxorubicin umumnya dilakukan setiap 21 hingga 28 hari dalam regimen siklik, dengan dosis yang disesuaikan berat badan atau luas permukaan tubuh pasien, serta tergantung pada kombinasi regimen. Dalam pola standar ini, dosis tunggal besar diberikan per siklus, kemudian disertai masa jeda untuk pemulihan sel sehat. Namun, pada simulasi ini, dosis diberikan lebih sering dan dalam jumlah yang lebih kecil, serta terdistribusi secara bertahap berdasarkan hasil optimisasi, dengan tujuan untuk menghindari puncak toksisitas akut, meminimumkan kerusakan sel normal, dan meningkatkan efektivitas akumulatif terhadap sel kanker. Hal ini menunjukkan bahwa strategi optimisasi berbasis simulasi dapat mengeksplorasi pola pemberian alternatif yang secara teoritis lebih efektif dibandingkan pola standar (klinis), karena mempertimbangkan dinamika biologis mingguan secara lebih rinci. Dengan demikian, strategi optimisasi dosis tidak hanya harus mempertimbangkan besar dosis, tetapi juga frekuensi dan waktu pemberiannya untuk menyeimbangkan efektivitas terapi dan toksisitas secara optimal.

Kesimpulan

Penelitian ini berhasil membangun model optimisasi penjadwalan obat pada kemoterapi kanker yang kemudian diselesaikan dengan *Non-dominated Sorting Genetic Algorithm-II* (NSGA-II) dengan pendekatan numerik dan fungsi objektif berbasis total sel kanker, efek samping serta kendala-kendala. Representasi numerik, *non-dominated sorting*, dan *crowding distance* menjaga kestabilan eksplorasi solusi. Implementasi pada penjadwalan obat kemoterapi kanker menghasilkan solusi yang layak dan efisien, pada kombinasi pemberian obat setiap 8 hari sekali selama 106 hari dengan total sel kanker minimum sebanyak 94 juta sel dan akumulasi efek samping minimum sebanyak 71 milyar sel. Secara keseluruhan NSGA-II menunjukkan adaptasi terhadap kendala-kendala teknik yang layak dipertimbangkan sebagai pendekatan ringan, adaptif, dan efektif untuk optimisasi penjadwalan obat kemoterapi kanker.

Referensi

- [1] J. S. Brown et al., "Updating the Definition of Cancer," *Molecular Cancer Research*, vol. 21, no. 11, pp. 1142–1147, Nov. 2023.
- [2] F. Marino et al., "Healthy Lifestyle and Cancer Risk: Modifiable Risk Factors to Prevent Cancer," *Nutrients*, vol. 16, no. 6, p. 800, Mar. 2024.
- [3] N. A. I. Dhieb, G. H. G. Abdul-Kader, and M. Y. Shams, "Optimized drug regimen and chemotherapy scheduling for cancer treatment using swarm intelligence," *Annals of Operations Research*, vol. 320, no. 2, pp. 757–770, Jan. 2023.
- [4] P. Liu et al., "Optimization of drug scheduling for cancer chemotherapy with considering reducing cumulative drug toxicity," *Heliyon*, vol. 9, no. 6, p. e17140, Jun. 2023.
- [5] B. S. Panjwani, V. R. Ahmedabad, and M. V. Joshi, "Optimizing Drug Schedule for Cell-Cycle Specific Cancer Chemotherapy," in *Advances in Intelligent Systems and Computing*, vol. 1172, Springer, 2021, pp. 71–81.
- [6] R. Faisal et al., "A modular fuzzy expert system for chemotherapy drug dose scheduling," *Healthcare Analytics*, vol. 3, p. 100179, Aug. 2023.
- [7] F. J. Keil, L. M. R. Rios, and F. H. R. Hoffmann, "Optimal drug scheduling of cancer chemotherapy by direct search optimization," *Hungarian Journal of Industrial Chemistry*, vol. 23, pp. 55–58, 1995.
- [8] Y. Liang, K. S. Leung, and T. S. K. Mok, "Fast drug scheduling optimization approach for cancer chemotherapy," in *Lecture Notes in Computer Science*, vol. 4492 LNCS, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2007, pp. 1126–1137.
- [9] M. S. Alam, M. A. A. Abdullah, A. S. H. M. Abdullah, and F. A. A. Razak, "Multi-objective particle swarm optimisation for phase specific cancer drug scheduling," in *Communications in Computer and Information Science*, vol. 115, 2010, pp. 180–192.
- [10] K. Deb, P. Agrawal, A. Pratap, and T. Meyarivan, "A fast and elitist multiobjective genetic algorithm: NSGA-II," *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, vol. 6, no. 2, pp. 182–197, Apr. 2002.

- [11] E. Z. Lindell, "Quiescent Cancer Cells – A Potential Therapeutic Target to Overcome Tumor Resistance and Relapse," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 4, p. 3762, Feb. 2023.
- [12] H. Wijayanti and M. W., "Metode Runge Kutta Dalam Penyelesaian Model Radang Akut," *Ekologia*, vol. 11, no. 2, pp. 56-62, 2011.
- [13] W. E. Boyce and R. C. DiPrima, *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems*, 9th ed. John Wiley & Sons, 2008.
- [14] T. P. Bagchi, "The Nondominated Sorting Genetic Algorithm: NSGA," in *Multiobjective Scheduling by Genetic Algorithms*, Springer US, 1999, pp. 171–202.
- [15] M. Rajkumar, M. K. Kumar, and B. S. Karthi, "NSGA-II technique for multi-objective generation dispatch of thermal generators with nonsmooth fuel cost functions," *Journal of Electrical Engineering and Technology*, vol. 9, no. 2, pp. 423–432, Mar. 2014.
- [16] L. Haldurai, M. T. Madhubala, and R. Rajalakshmi, "A Study on Genetic Algorithm and Its Applications," *International Research Journal of Modernization in Engineering Technology and Science*, vol. 5, no. 10, pp. 139–143, Oct. 2023.
- [17] C. Bao, X. Li, G. Li, E. Dong, and C. Li, "A novel non-dominated sorting algorithm for evolutionary multi-objective optimization," *Journal of Computational Science*, vol. 23, pp. 31–43, Nov. 2017.
- [18] P. Misiak et al., "Doxorubicin-loaded polymeric nanoparticles containing ketoester-based block and cholesterol moiety as specific vehicles to fight estrogen-dependent breast cancer," *Cancer Nanotechnology*, vol. 14, no. 1, p. 23, Dec. 2023.
- [19] S. C. Douedi and M. P. B. Douedi, "Anthracycline Medications," in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
- [20] L. Huo, L. Xue, and D. He, "Chemotherapy Regimen Optimization Using a Two-Archive Multi-Objective Squirrel Search Algorithm," *Applied Sciences*, vol. 14, no. 11, p. 4478, May 2024.
- [21] J. D. Hainsworth, "Practical Aspects of Weekly Docetaxel Administration Schedules," *The Oncologist*, vol. 9, no. 5, pp. 538–545, Sep. 2004.