

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

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 (Marino dkk., 2024). 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. Metastasis adalah proses penyebaran sel kanker dari tempat asalnya ke bagian tubuh lain, membentuk tumor baru (Brown dkk., 2023). 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 (Marino dkk., 2024).

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 (Dhieb dkk., 2023). Kemoterapi dianggap sebagai terapi utama yang digunakan untuk melawan tumor dan mengurangi beban tumor dalam beberapa siklus pengobatan tetapi dengan efek samping yang minimum 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) (Liu dkk., 2023). Banyak jenis obat anti kanker memiliki efek samping yang jelas, yang akan menyebabkan toksisitas jantung pada pasien dan masalah ini telah menarik banyak perhatian peneliti dalam beberapa tahun terakhir (Liu dkk., 2023). Pada proses pengobatan kanker, pemberian obat pada dasarnya bergantung pada pengalaman dokter. Dengan perkembangan ilmu komputasi, beberapa pengobatan yang dioptimalkan melalui pemodelan matematika dan optimisasi yang

sesuai telah ditetapkan oleh Liu dkk. (2023). Oleh karena itu, pemberian obat perlu dirancang dengan hati-hati dengan mengoptimalkan jadwal obat untuk mencapai keseimbangan antara pembunuhan sel kanker dan efek sampingnya. Optimisasi jadwal pemberian obat dapat menghasilkan kondisi kesehatan pasien yang lebih baik sekaligus menghemat uang dan waktu (Panjwani dkk., 2021).

Masalah penjadwalan obat kemoterapi kanker telah banyak diteliti dengan menggunakan berbagai model matematika. Model matematika biasanya digunakan untuk menggambarkan hubungan antara sel kanker, sel normal, dan efek obat kemoterapi. Pada penelitian Panjwani dkk. (2021), model pertumbuhan sel Gompertz untuk obat 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) (Faisal dkk., 2023). Model lainnya adalah model kontrol optimal penjadwalan obat yang ditingkatkan dengan menggunakan dua variabel kontrol untuk mengurangi ukuran tumor dan toksisitas obat secara bersamaan (Liu dkk., 2023) dan model *Markov Decision Process* (MDP) untuk perencanaan pengobatan kemoterapi dengan kebijakan optimal untuk regimen kemoterapi (Dhieb dkk., 2023).

Beberapa metode juga telah diterapkan dalam menyelesaikan masalah penjadwalan obat, seperti *Direct Search Optimization* (Keil dkk., 1995). 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) (Liang dkk., 2007). Metode tersebut mengimplementasikan optimisasi 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) (Alam dkk., 2010), memberikan solusi *trade-off* antara pembunuhan sel dan efek samping toksik dan mencari parameter pengontrol yang sesuai. Evawani dkk. (2020) membandingkan *Greedy Algorithm* dan *Firefly Algorithm*, setelah dibandingkan didapat hasil yang paling optimum

dalam penjadwalan obat yaitu dengan *Greedy Algorithm* karena tingkat akurasinya lebih tinggi dibandingkan *Firefly Algorithm*. *Gauss Pseudospectral Method* (GPM) digunakan oleh Liu dkk. (2023) untuk menguji kinerja model yang diusulkan dalam tingkat yang berbeda dan struktur implementasi optimisasi penjadwalan obat yang diberikan secara rinci.

Metode lainnya yang dapat digunakan untuk menyelesaikan masalah penjadwalan obat adalah *Non-Dominated Sorting Genetic Algorithm-II* (NSGA-II). Menurut Deb dkk. (2002) 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 dapat memberikan hasil yang lebih baik dengan kriteria yang lebih diskriminatif, aturan *elitist* yang sedikit lebih ketat, dan penghitungan parameter yang lebih sedikit.

Penggunaan algoritma NSGA-II dapat diterapkan pada masalah-masalah optimisasi, seperti optimisasi penjadwalan mesin produksi dengan *type flow shop* (Sonata dkk., 2016). Hasil dari penerapan NSGA-II mampu memberikan solusi penjadwalan mesin produksi *flow shop* yang efisien berupa solusi *pareto* optimal yang dapat memberikan sekumpulan solusi alternatif. Selain itu, terdapat optimisasi ruang operasi rumah sakit (Mahariani, 2023) metode NSGA-II mampu menghasilkan himpunan *pareto* optimal dengan tingkat *diversity* terbaik. Hal ini menunjukkan bahwa metode NSGA-II mampu menghasilkan jadwal-jadwal operasi pasien yang beragam dengan berbagai kombinasi.

Berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya, *Non-Dominated Sorting Genetic Algorithm-II* (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 (Deb dkk., 2002). Oleh karena itu, penelitian ini akan mengimplementasikan NSGA-II untuk optimisasi penjadwalan obat kemoterapi kanker, yaitu untuk mengoptimalkan waktu pemberian obat dengan

meminimumkan efek samping dari obatnya. Namun berbeda dengan penelitian Panjwani dkk. (2021), penelitian ini memberikan pengembangan pada model optimisasi dengan menambahkan variabel pengaruh obat terhadap sel kanker yang tidak aktif. Hal ini didasari oleh Lindell dkk. (2023) 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. 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 hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu para pasien kemoterapi kanker untuk lebih teratur dalam minum obat dan menghasilkan kondisi kesehatan pasien yang lebih baik.

1.2 Rumusan Masalah

Dengan mempertimbangkan latar belakang yang telah diberikan di atas, berikut adalah masalah-masalah yang dibahas dalam penelitian ini:

1. Bagaimana model optimisasi masalah penjadwalan pemberian obat secara optimal pada kemoterapi kanker?
2. Bagaimana mengimplementasikan metode *Non-dominated Sorting Genetic Algorithm-II* (NSGA-II) untuk menyelesaikan masalah penjadwalan pemberian obat pada kemoterapi kanker?
3. Bagaimana hasil penjadwalan pemberian obat non spesifik siklus sel pada kemoterapi kanker?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan model optimisasi dalam penjadwalan pemberian obat pada kemoterapi kanker, dengan berbasis kemoterapi

non spesifik siklus sel. Model ini dirancang untuk menyelesaikan masalah penjadwalan dosis secara optimal dengan mempertimbangkan berbagai kendala biologis dan klinis, seperti meminimumkan jumlah sel kanker, menjaga jumlah sel normal dalam tubuh pasien, serta mengurangi efek toksisitas akibat pengobatan. Selain itu, penelitian ini juga bertujuan untuk mengimplementasikan metode *Non-dominated Sorting Genetic Algorithm-II* (NSGA-II) sebagai pendekatan optimisasi multi objektif dalam menentukan jadwal pemberian obat yang optimal. Evaluasi dilakukan terhadap hasil penjadwalan yang dihasilkan untuk menilai efektivitas model dalam mendukung pengambilan keputusan terapi yang seimbang antara efektivitas pengobatan dan keamanan pasien.

1.4 Batasan Masalah

Agar penelitian ini lebih terarah dan tidak melebar dari fokus utama, maka ditetapkan beberapa batasan masalah sebagai berikut:

1. Fokus penelitian hanya terbatas pada kemoterapi berbasis non spesifik siklus sel (*cell cycle non specific chemotherapy*), yaitu jenis kemoterapi yang bekerja membunuh sel kanker tanpa bergantung pada fase tertentu dalam siklus pembelahan sel, sehingga dapat menyerang sel kanker kapanpun, termasuk saat sel kanker yang tidak aktif.
2. Model yang digunakan dalam penelitian ini dibangun dengan pendekatan matematika untuk merepresentasikan dinamika populasi sel kanker dan efek kemoterapi terhadap siklus sel. Validasi model bersifat teoritis dan numerik, tanpa uji klinis langsung.
3. Penelitian difokuskan pada evaluasi efektivitas jadwal pemberian dosis kemoterapi untuk meminimumkan jumlah sel kanker dan efek toksik (dampak merugikan yang ditimbulkan oleh obat kemoterapi terhadap sel atau jaringan sehat tubuh), berdasarkan simulasi terhadap model yang telah dibangun.

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan bermanfaat bagi masyarakat umum, karena memberikan informasi berharga serta komprehensif mengenai masalah penjadwalan obat pada kemoterapi kanker, yaitu:

1. Manfaat dari penelitian ini, khususnya untuk penulis berupa pemahaman mendalam tentang kemoterapi kanker, peningkatan keterampilan pemodelan dan optimisasi serta kontribusi terhadap pengembangan strategi pengobatan yang lebih efektif.
2. Menyediakan referensi bagi pihak kesehatan.
3. Sebagai alat bantu, dalam pengambilan keputusan untuk mengoptimalkan penjadwalan obat dan mengoptimalkan sel sehat dalam tubuh pasien.
4. Sebagai referensi dalam implementasi algoritma metaheuristik multi objektif pada masalah penjadwalan obat pada kemoterapi kanker.