

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

Pada bab ini membahas metodologi penelitian yang digunakan untuk menyelesaikan masalah penjadwalan obat, dimulai dengan mendeskripsikan masalah, kemudian dilanjutkan dengan pembangunan model optimisasi. Selanjutnya model optimisasi akan diselesaikan menggunakan teknik metode *Non-dominated Sorting Genetic Algorithm-II* (NSGA-II).

3.1 Deskripsi Masalah

Penelitian ini membahas tentang masalah penjadwalan obat pada kemoterapi kanker di mana jadwal obat akan disusun agar mencapai tujuan yang diinginkan. Penjadwalan obat kemoterapi kanker itu sendiri 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 pada pasien kemoterapi kanker. Dalam proses penjadwalan obat ini perlu memperhatikan batasan-batasan yang diterapkan untuk menjamin keselamatan pasien serta membatasi kerusakan pada sel-sel sehat seperti dosis obat, konsentrasi obat, dan tingkat toksisitas pasien.

Tujuan penyelesaian dari masalah ini adalah untuk meminimumkan jumlah dari sel kanker yang berkembang biak dan sel kanker yang diam. Hal tersebut dilakukan karena mencegah laju pertumbuhan dan penyebaran sel kanker, terutama pada sel yang aktif berkembang biak dengan fokus utama untuk meningkatkan keberhasilan terapi. Di sisi lain, upaya pembunuhan sel kanker dapat menyebabkan efek samping berupa kerusakan pada sel normal tubuh pasien. Oleh karena itu, tujuan lain dari penyelesaian masalah ini adalah meminimumkan akumulasi kerusakan terhadap sel normal pada saat t selama 106 hari. Artinya, selama periode pengobatan, jumlah sel normal yang ada dalam tubuh pasien harus sebanyak-banyaknya untuk meminimumkan efek samping, seperti gangguan sistem kekebalan tubuh, rasa lelah, dan komplikasi lainnya yang dapat timbul akibat rusaknya sel normal. Dengan demikian, masalah tersebut dapat diklasifikasikan

sebagai masalah optimisasi multi objektif. Pada penelitian ini, masalah optimisasi penjadwalan obat akan diselesaikan dengan menggunakan algoritma NSGA-II.

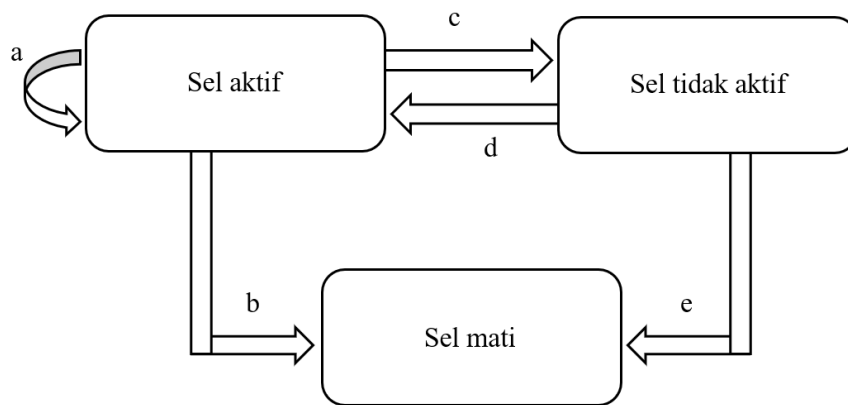
3.2 Model Optimisasi

Model matematika dibangun untuk mendefinisikan hubungan antara pertumbuhan sel kanker, sel normal, dosis obat dan toksisitas yang disebabkan oleh obat yang diinfuskan. Berdasarkan mekanisme obat, dua model kompartemen diusulkan untuk kemoterapi non spesifik siklus sel, total populasi tumor diklasifikasikan sebagai sel kanker yang aktif dan sel kanker yang tidak aktif, membentuk dua kompartemen. Kompartemen yang berkembang biak terdiri dari sel-sel yang secara aktif membelah keadaan siklus, sedangkan populasi sel diam terdiri dari sel-sel dalam keadaan tidak aktif yang dapat aktif di kemudian hari dalam siklus hidup. Kemoterapi non spesifik siklus sel kanker berarti obat kemoterapi yang diberikan menargetkan dan membunuh sel kanker yang aktif maupun yang tidak aktif secara bersamaan. Adapun asumsi-asumsi yang digunakan pada penelitian ini, diantaranya:

- (i) 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. Jenis kemoterapi ini biasanya digunakan untuk kanker stadium lanjut, populasi sel kanker dapat diklasifikasikan ke dalam dua kompartemen: sel *proliferatif* (aktif membelah) dan sel *quiescent* (tidak aktif membelah).
- (ii) 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.
- (iii) 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.

- (iv) Setiap siklus pengobatan diasumsikan mengurangi ukuran tumor secara bertahap, bukan langsung menghancurkannya.

Dinamika di antara model dua kompartemen ditunjukkan pada Gambar 3.1. Sesuai dengan studi klinis, beban tumor yang ada pada saat diagnosis adalah 10^{12} sel. Selain itu, hanya 20 % atau 2×10^{11} dari total populasi sel yang berada dalam keadaan aktif, sedangkan 80 % atau 8×10^{11} dari total populasi sel dalam keadaan tidak aktif.



Gambar 3.1 Model Dua Kompartemen Kemoterapi
(sumber: (Panjwani dkk., 2021)).

Obat yang diberikan bersifat sitotoksik yang bekerja untuk membunuh sel kanker yang tumbuh cepat, namun juga dapat membunuh sel normal. Oleh karena itu, sel sehat juga dipertimbangkan dalam penelitian ini dengan populasi awal 10^9 sel. Persamaan diferensial yang menggambarkan variasi dalam tumor dan populasi sel normal di bawah pengaruh kemoterapi non spesifik siklus sel (Panjwani dkk., 2021) dituliskan sebagai berikut:

$$\frac{dP}{dt} = (a - b - c) P(t) + d Q(t) - g(t) P(t) \quad (3.1)$$

$$\frac{dQ}{dt} = cP(t) - (d + e)Q(t) - g(t) Q(t) \quad (3.2)$$

$$\frac{dM}{dt} = \alpha M(t)(1 - M(t)/\beta) - g(t)M(t) \quad (3.3)$$

$$\frac{dD}{dt} = u(t) - \gamma D(t) \quad (3.4)$$

$$\frac{dT}{dt} = D(t) - \mu T(t) \quad (3.5)$$

$$g(t) = \delta D(t) \quad (3.6)$$

di mana, $P(t)$, $Q(t)$ dan $M(t)$ masing-masing mewakili sel yang aktif, sel yang tidak aktif, dan sel normal. Persamaan (3.1) menggambarkan laju perubahan populasi sel yang berkembang biak di lokasi tumor selama periode pengobatan, di mana persamaan (3.1) dipengaruhi oleh pertumbuhan (a), kematian (b), dan imigrasi (c) dari sel P ke sel Q dengan kontribusi dari sel Q yang bermigrasi (d) menjadi sel P . Lalu, dipengaruhi oleh pengaruh faktor eksternal ($g(t)$) terhadap populasi sel P . Persamaan (3.2) menggambarkan laju perubahan sel yang tidak aktif selama periode pengobatan, dipengaruhi dengan populasi sel Q akibat imigrasi (d) kembali ke sel P dan kematian alami (e) sel Q serta dengan pengaruh $g(t)$ terhadap sel Q . Sedangkan, untuk persamaan (3.3) menggambarkan laju perubahan populasi sel normal karena efek kemoterapi, di mana pertumbuhan sel M yang mencakup pertumbuhan eksponensial dengan penurunan laju pertumbuhan saat populasi mendekati kapasitas maksimum dengan pengaruh faktor eksternal terhadap populasi sel M . Efek obat pada sel yang aktif, sel yang tidak aktif dan populasi sel normal dihasilkan oleh parameter $g(t)$, dengan $g(t)$ merupakan fungsi yang mewakili faktor eksternal yang mempengaruhi sel P , sel Q , dan sel M , seperti pengobatan atau respon imun. Selain itu, α dan β mewakili tingkat pertumbuhan dan daya dukung dari sel normal. Farmakokinetik obat menentukan efeknya pada tumor serta populasi sel normal yang sehat.

Untuk persamaan (3.4) dan (3.5) menunjukkan laju perubahan konsentrasi obat dan toksisitas dalam tubuh pasien selama durasi pengobatan, di mana $u(t)$, $D(t)$ dan $T(t)$ masing-masing menyatakan dosis obat yang akan diinfuskan, konsentrasi obat dan toksisitas dalam tubuh pasien. Persamaan (3.6) mendefinisikan efek “membunuh” dari faktor eksternal yang dihasilkan oleh obat tergantung pada jumlah konsentrasi obat dan metabolismenya. Secara lengkap, parameter yang terdapat dalam persamaan (3.1), (3.2), (3.3), (3.4), (3.5), dan (3.6) disajikan dalam Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Parameter untuk model kemoterapi
(sumber: (Panjwani dkk., 2021))

Parameter	Keterangan
a	Laju pertumbuhan sel P
b	Laju kematian alami sel P
c	Tingkat imigrasi dari sel P ke sel Q
d	Laju imigrasi dari sel Q ke sel P
e	Laju kematian alami sel Q
α	Laju pertumbuhan sel normal
β	Daya dukung sel normal
γ	Laju peluruhan obat
μ	Tingkat eliminasi toksisitas
δ	Efek membunuh sel

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

$$\text{Tujuan 1: } Z_1 = P(t) + Q(t) \quad (3.7)$$

$$\text{Tujuan 2: } Z_2 = \int_0^{106} \{10^9 - M(t)\} dt \quad (3.8)$$

di mana persamaan (3.7) menggambarkan ukuran total populasi sel yang aktif dan sel yang tidak aktif pada suatu waktu, yang digunakan untuk tujuan mengontrol pertumbuhan sel. Sedangkan, persamaan (3.8) mengindikasikan keinginan untuk menjaga atau mengoptimalkan populasi sel normal $M(t)$, yang mendekati atau mencapai nilai target 10^9 selama periode waktu 106 hari, dengan kata lain untuk meminimumkan efek samping dari obat kemoterapi kankernya.

Dalam penelitian ini, hari ke-106 merupakan hari terakhir pengobatan, di mana pemantauan terhadap perkembangan tumor dilakukan (Huo dkk., 2024). Untuk memastikan keselamatan pasien, kendala diterapkan pada konsentrasi obat dan tingkat toksisitas. Kendala juga ditempatkan pada jumlah minimum sel normal yang tersisa selama pengobatan untuk membatasi kerusakan pada sel sehat, yaitu sebagai berikut:

$$\text{Kendala 1: } 0 \leq D(t) \leq 50 \quad (3.9)$$

$$\text{Kendala 2: } T(t) \leq 100 \quad (3.10)$$

$$\text{Kendala 3: } M(t) > 10^8 \text{ sel} \quad (3.11)$$

Oleh karena itu, masalah untuk menentukan dosis obat $u(t)$ untuk durasi pengobatan yang meminimumkan kedua tujuan sekaligus memenuhi setiap kendala dirumuskan. Dalam praktik klinis, rejimen dan jadwal standar berdasarkan uji coba dan data empiris digunakan.

Dalam penelitian ini, jadwal pemberian dosis mingguan dipertimbangkan dan dioptimalkan. Ini memberikan keuntungan tambahan untuk meningkatkan kondisi fisiologis pasien dengan penurunan toksisitas pada periode jeda antara pemberian obat secara berurutan. Selanjutnya, NSGA-II *evolutioner* diusulkan untuk menyelesaikan masalah multi objektif yang dibatasi oleh penjadwalan kemoterapi non spesifik siklus sel.

3.3 Teknik Penyelesaian Model

Pada penelitian ini, model optimisasi masalah penjadwalan obat kemoterapi kanker akan diselesaikan dengan menggunakan algoritma *Non-Dominated Sorting Genetic Algorithm-II* (NSGA-II). Dalam optimisasi model dinamis, untuk mengidentifikasi solusi yang tepat dan akurat maka diperlukan metode (NSGA-II). Tahapan penyusunan jadwal obat kemoterapi kanker dengan NSGA-II akan dijelaskan sebagai berikut:

1. Representasi Kromosom

Pada penelitian ini representasi kromosom yang digunakan adalah berbasis riil (*floating point*), yang melibatkan penentuan dosis dan waktu pemberian obat. Misalkan ada obat yang diberikan pada berbagai waktu dalam satu minggu. Kromosom bisa terlihat seperti ini:

$$\text{kromosom} = [dosis_1, waktu_1, dosis_2, waktu_2, \dots, dosis_n, waktu_n]$$

Sebagai contoh: $\text{kromosom} = [50, 1, 75, 3, 100, 5]$. Ini berarti obat pertama diberikan dengan dosis 50 mg pada hari ke-1, obat kedua dengan dosis 75 mg pada hari ke-3, dan obat ketiga dengan dosis 100 mg pada hari ke-5.

2. Inisialisasi Parameter

Pada algoritma NSGA-II, tahap awal yang dilakukan bergantung pada beberapa nilai parameter harus ditetapkan di awal proses. Parameter-parameter tersebut adalah sebagai berikut.

a. Ukuran populasi

Parameter ini menentukan banyaknya jumlah kromosom yang diproses dalam satu iterasi.

b. Jumlah maksimum iterasi (generasi)

Parameter ini menentukan berapa kali algoritma akan memperbarui populasi sebelum berhenti.

c. Probabilitas *crossover*

Parameter ini mengacu pada frekuensi pada pasangan individu yang dipilih untuk menghasilkan keturunan melalui operator *crossover*.

d. Probabilitas mutasi

Parameter ini mengacu pada frekuensi pada gen dalam individu yang dipilih untuk mengalami perubahan acak.

3. Pembangkitan populasi awal

Pada generasi awal atau generasi ke-0, dilakukan pembangkitan kromosom secara acak sebanyak ukuran populasi. Populasi ini terdiri dari sejumlah individu (solusi) yang diacak dalam ruang pencarian. Pada setiap pembentukan kromosom, dosis obat dan waktu dipilih secara acak untuk ditempatkan pada gen yang tersedia.

4. Evaluasi fungsi objektif

- a. Dalam tahap ini, nilai sel kanker setiap 8 hari yang dinyatakan pada persamaan (3.1) dan (3.2) serta nilai sel normal yang dinyatakan pada persamaan (3.3) akan diaproksimasi dengan menggunakan metode Runge Kutta orde 4, yaitu:

$$\bullet \quad f(P, Q, t) = (a - b - c)P + dQ - g(t_n)P$$

$$g(P, Q, t) = cP - (d + e)Q - g(t_n)Q$$

$$j(M, t) = \alpha M(1 - M/\beta) - g(t_n)M$$

$$\bullet \quad k_1^P = hf(P_n, Q_n, t_n)$$

$$k_1^Q = hg(P_n, Q_n, t_n)$$

$$\begin{aligned}
k_1^M &= hj(M_n, t_n) \\
\bullet \quad k_2^P &= hf(P_n + \frac{k_1^P}{2}, Q_n + \frac{k_1^Q}{2}, t_n + \frac{h}{2}) \\
k_2^Q &= hg(P_n + \frac{k_1^P}{2}, Q_n + \frac{k_1^Q}{2}, t_n + \frac{h}{2}) \\
k_2^M &= hj(M_n + \frac{k_1^M}{2}, t_n + \frac{h}{2}) \\
\bullet \quad k_3^P &= hf(P_n + \frac{k_2^P}{2}, Q_n + \frac{k_2^Q}{2}, t_n + \frac{h}{2}) \\
k_3^Q &= hg(P_n + \frac{k_2^P}{2}, Q_n + \frac{k_2^Q}{2}, t_n + \frac{h}{2}) \\
k_3^M &= hj(M_n + \frac{k_2^M}{2}, t_n + \frac{h}{2}) \\
\bullet \quad k_4^P &= hf(P_n + k_3^P, Q_n + k_3^Q, t_n + h) \\
k_4^Q &= hg(P_n + k_3^P, Q_n + k_3^Q, t_n + h) \\
k_4^M &= hj(M_n + k_3^M, t_n + h) \\
\bullet \quad P_{n+1} &= P_n + \frac{1}{6}(k_1^P + 2k_2^P + 2k_3^P + k_4^P) \\
Q_{n+1} &= Q_n + \frac{1}{6}(k_1^Q + 2k_2^Q + 2k_3^Q + k_4^Q) \\
M_{n+1} &= M_n + \frac{1}{6}(k_1^M + 2k_2^M + 2k_3^M + k_4^M)
\end{aligned}$$

b. Untuk menghitung nilai konsentrasi obat ($D(t)$) pada persamaan (3.4), toksisitas dalam tubuh pasien ($T(t)$) pada persamaan (3.5), dan pengaruh obat setiap 8 hari ($g(t)$) diaproksimasi dengan menggunakan metode Runge Kutta orde 4, diperoleh rumus:

$$\begin{aligned}
\bullet \quad y(D, T, t) &= u(t_n) - \gamma D \\
z(D, T, t) &= D - \mu T \\
\bullet \quad k_1^D &= hy(u(t_n) - \gamma \cdot D_n) \\
k_2^D &= hy\left(\left(u(t_n) + \frac{h}{2}\right) - \gamma\left(D_n + \frac{k_1^D}{2}\right)\right) \\
k_3^D &= hy\left(\left(u(t_n) + \frac{h}{2}\right) - \gamma\left(D_n + \frac{k_2^D}{2}\right)\right) \\
k_4^D &= hy\left((u(t_n) + h) - \gamma(D_n + k_3^D)\right) \\
D_{n+1} &= D_n + \frac{1}{6}(k_1^D + 2k_2^D + 2k_3^D + k_4^D) \\
\bullet \quad k_1^T &= hz(D_n - \mu T_n)
\end{aligned}$$

$$k_2^T = hz \left(D_n + \frac{k_1^D}{2} - \mu \left(T_n + \frac{k_1^T}{2} \right) \right)$$

$$k_3^T = hz \left(D_n + \frac{k_2^D}{2} - \mu \left(T_n + \frac{k_2^T}{2} \right) \right)$$

$$k_4^T = hz \left(D_n + k_3^D - \mu (T_n + k_3^T) \right)$$

$$T_{n+1} = T_n + \frac{1}{6} (k_1^T + 2k_2^T + 2k_3^T + k_4^T)$$

$$\bullet \quad g(t_n) = \delta(D_n)$$

- c. Kemudian, dicari nilai *fitness* (fungsi tujuan) dengan menggunakan persamaan (3.7) dan (3.8) yang di aproksimasi menjadi bentuk trapezoid:

$$Z_2 = \frac{\Delta t}{2} \left((10^9 - M_0) + 2 \sum_{i=1}^{n-1} (10^9 - M_i) + (10^9 - M_n) \right) \quad (3.9)$$

5. Set perhitungan iterasi

Tahapan selanjutnya, menetapkan $i = 0$ untuk perhitungan iterasi yang bertujuan untuk menandai awal dari siklus evolusi dan iterasi dalam algoritma NSGA-II. Ini memastikan bahwa semua variabel dan struktur data yang diperlukan diinisialisasi dengan benar. Menggunakan hitungan iterasi i , algoritma dapat dengan mudah memeriksa kapan harus berhenti berdasarkan jumlah iterasi maksimum yang telah ditentukan.

6. Crossover dan Mutasi

Dalam algoritma NSGA-II, setelah populasi awal dievaluasi langkah berikutnya adalah menghasilkan populasi anak (*offspring population*). Untuk melakukan ini, dua operator genetik utama digunakan: SBX (*Simulated Binary Crossover*) dan mutasi polinomial (*Polynomial Mutation*).

a. SBX (*Simulated Binary Crossover*)

SBX adalah metode *crossover* yang mensimulasikan proses *crossover* biner pada representasi *real-valued*. SBX bertujuan untuk mempertahankan keragaman solusi dan mengeksplorasi ruang pencarian dengan cara yang mirip dengan *crossover* biner pada representasi biner. SBX digunakan untuk melakukan *crossover* antara dua kromosom dan menghasilkan dua anak baru. Langkah-langkah:

- 1) Pilih pasangan orang tua: Dari populasi induk, pilih pasangan individu secara acak atau menggunakan seleksi tertentu (misalnya, seleksi turnamen).

- 2) Parameter SBX: Menentukan nilai parameter η_c (distribusi indeks *crossover*), yang mengontrol distribusi anak-anak. Nilai umum untuk η_c adalah antara 2 atau 20. Probabilitas *crossover* (p_c) biasanya 0,9 atau nilai dekat 1.
- 3) Lakukan *crossover*: Untuk setiap pasangan orang tua (P_1, P_2), hitung nilai beta (β).

$$\beta_1 = (2u)^{\frac{1}{\eta_c+1}} \text{ jika } u \leq 0,5$$

$$\beta_2 = \left(\frac{1}{2(1-u)}\right)^{\frac{1}{\eta_c+1}} \text{ jika } u > 0,5$$

di mana u adalah bilangan acak antara 0 dan 1. Buat dua anak (C_1, C_2) dari orang tua (P_1, P_2).

$$C_1 = 0,5[(1 + \beta)P_1 + (1 - \beta)P_2]$$

$$C_2 = 0,5[(1 - \beta)P_1 + (1 + \beta)P_2]$$

Ulangi proses ini untuk seluruh pasangan orang tua hingga populasi anak terbentuk.

b. Mutasi polinomial (*Polynomial Mutation*)

Mutasi polinomial adalah metode mutasi yang mengubah nilai gen dalam kromosom berdasarkan distribusi polinomial. Operator ini membantu dalam memperkenalkan variasi baru dan mencegah konvergensi prematur. Langkah-langkah:

- 1) Parameter mutasi: Menentukan nilai parameter η_m (distribusi indeks mutasi) dan probabilitas mutasi (p_m). Nilai umum untuk η_m adalah antara 20 dan 100 untuk hasil yang mirip dengan induknya dan nilai antara 0 dan 19 untuk hasil yang jauh berbeda dengan induk, dan p_m biasanya dipilih dengan rumus $p_m = \frac{1}{n}$ dengan n adalah jumlah gen.
- 2) Lakukan mutasi: Untuk setiap gen dalam setiap individu dalam populasi anak, lakukan mutasi dengan nilai parameter η_m :

$$\delta_i = (2u_i)^{\frac{1}{\eta_m+1}} - 1 \text{ jika } u_i \leq 0,5$$

$$\delta_i = 1 - (2(1 - u_i))^{\frac{1}{\eta_m+1}} \text{ jika } u_i > 0,5$$

di mana δ_i adalah perubahan yang diterapkan pada gen, dan u adalah bilangan acak antara 0 dan 1. Terapkan perubahan ini pada gen:

$$x'_i = x_i + \delta_i(x_i^{max} - x_i^{min})$$

di mana x_i adalah nilai gen sebelum mutasi, x'_i adalah gen setelah mutasi, dan x_i^{max} dan x_i^{min} adalah batas atas dan bawah dari nilai gen tersebut.

7. *Non-dominated Sorting*

Dalam algoritma NSGA-II langkah "*Perform non-dominated sorting for combined parent population and offspring population*" adalah salah satu tahap kunci yang memastikan bahwa individu dalam populasi diprioritaskan dan dipilih berdasarkan kualitas mereka dalam hal dominasi *pareto*. Langkah-langkah *Non-dominated Sorting* pada populasi gabungan:

- a. Gabungkan populasi induk (orang tua) P dengan anak (*offspring population*) Q untuk membentuk populasi gabungan R : $R = P \cup Q$. Jika ukuran populasi induk P adalah N dan populasi anak Q juga N , maka ukuran populasi gabungan R adalah $2N$.
- b. Melakukan *Non-dominated sorting*:
 - 1) Inisialisasi: Untuk setiap individu p dalam R , catat jumlah individu n_p yang mendominasi p . Buat daftar S_p untuk setiap individu p , yang berisi individu-individu yang didominasi oleh p . Siapkan daftar untuk menyimpan *front-front* ke dalam *pareto front*.
 - 2) Penentuan *front* pertama: Tempatkan semua individu yang tidak didominasi oleh individu lainnya yaitu $n_p = 0$ ke dalam *front* pertama F_1 . Atur $n_p = 0$ untuk individu-individu ini.
 - 3) Pengelompokan *front* berikutnya:
 - Untuk setiap individu p dalam *front* F_i , lakukan: untuk setiap individu q dalam S_p , kurangi n_q dengan 1 karena berada dalam *front* sebelumnya. Jika n_q menjadi 0, berarti q tidak lagi didominasi oleh individu-individu lain dalam populasi dan dimasukkan ke dalam *front* berikutnya F_{i+1} .
 - Lanjutkan proses sampai semua individu telah dikelompokkan ke dalam *pareto front*.

8. Crowding Distance

Setelah pengurutan *non-dominated* pada populasi gabungan dari populasi induk dan anak selesai dilakukan, kemudian langkah berikutnya adalah menghasilkan populasi untuk generasi berikutnya. Proses ini menggunakan *crowding distance* untuk menjaga keragaman dalam populasi dan memastikan bahwa solusi tersebar merata di sepanjang *pareto front*. *Crowding distance* dihitung untuk memperkirakan kepadatan dari solusi-solusi yang mengelilingi solusi tertentu. Ini adalah jarak rata-rata dari dua solusi di kedua sisi solusi di sepanjang masing-masing tujuan. Semakin besar *crowding distance*, semakin terisolasi solusi tersebut dari solusi lainnya.

Proses perhitungannya, untuk setiap *front* F_i , urutkan individu dalam F_i berdasarkan setiap fungsi tujuan $f_1, f_2, \dots, f_m$. Untuk setiap fungsi tujuan, hitung *crowding distance* dengan menetapkan nilai *crowding distance* individu pada tepi menjadi tak terhingga (*infinity*) karena tidak memiliki tetangga di satu sisi. Kemudian, untuk individu lainnya *crowding distance* individu ke- i didefinisikan sebagai jumlah jarak rata-rata antara nilai fungsi tujuan dari dua solusi terdekat di kedua sisi, seperti yang diberikan dalam persamaan berikut.

$$cd(i) = \sum_{j=1}^k \frac{f_j^{i+1} - f_j^{i-1}}{f_j^{max} - f_j^{min}}$$

di mana k adalah jumlah fungsi objektif, f_j^{i+1} dan f_j^{i-1} adalah nilai fungsi tujuan dari individu setelah dan sebelum individu ke- i , f_j^{max} dan f_j^{min} adalah nilai maksimum dan minimum masing-masing dari fungsi objektif ke- j di antara semua individu.

9. Seleksi Orang Tua Berdasarkan Metode *Tournament Selection*

Metode *Tournament Selection* adalah salah satu teknik yang umum digunakan dalam algoritma genetika untuk memilih individu-individu terbaik dalam sebuah populasi. Dalam konteks seleksi orang tua menggunakan metode ini, langkah-langkahnya adalah sebagai berikut:

- a. Inisialisasi Populasi Awal: Mulai dengan sebuah populasi awal yang terdiri dari individu-individu yang secara acak atau berdasarkan aturan tertentu dihasilkan.

- b. Pemilihan Turnamen: Pilih secara acak sejumlah individu dari populasi awal untuk berpartisipasi dalam turnamen. Besarnya jumlah peserta dalam setiap turnamen biasanya disesuaikan dengan ukuran populasi dan tingkat persaingan yang diinginkan.
- c. Penilaian: Evaluasi setiap individu yang berpartisipasi dalam turnamen berdasarkan pada kinerja atau nilai evaluasi mereka. Nilai evaluasi bisa diukur berdasarkan seberapa baik individu tersebut sesuai dengan tujuan optimasi yang ditetapkan dalam NSGA-II.
- d. Seleksi Pemenang: Dari peserta turnamen, pilih individu dengan kinerja terbaik atau nilai fitness tertinggi sebagai salah satu orang tua. Proses ini diulang beberapa kali untuk memilih sejumlah orang tua yang akan digunakan dalam operasi genetika berikutnya.
- e. Reproduksi: Orang tua-orang tua yang terpilih kemudian digunakan untuk memproduksi keturunan baru melalui operasi seperti *crossover* (penyilangan) dan mutasi.

10. Hasil Algoritma

Kesimpulan hasil dapat diambil, ketika sudah menetapkan batas iterasi maksimum untuk mencapai solusi yang optimal. Setelah menentukan i dan i_{max} , lakukan langkah-langkah dalam algoritma NSGA-II dari i mencapai i_{max} . Setelah melakukan setiap langkah algoritma, tingkatkan i sebesar 1 ($i = i + 1$). Kemudian, cek kondisi stop pada akhir iterasi. Jika i mencapai atau melebihi i_{max} , maka algoritma berhenti. Jika tidak atau dalam kondisi $i < i_{max}$, maka kembali ke langkah awal dengan iterasi $i = i + 1$.

Misalkan akan dilakukan iterasi dengan $i_{max} = 2$, untuk ilustrasi nya sebagai berikut:

- a. Mulai dengan $i = 0$
Populasi awal dihasilkan dan seleksi dilakukan. Populasi ini dapat terdiri dari beberapa kromosom (individu) yang diwakili oleh nilai Z_1 dan Z_2 .
- b. Iterasi 1 ($i = 1$)
Hasilkan populasi anak menggunakan operator *crossover* dan mutasi. Gabungkan populasi orang tua dan anak, lalu lakukan *non-dominated*

sorting dan hitung *crowding distance*. Pilih individu terbaik untuk populasi generasi berikutnya. Tingkatkan i sebesar 1 ($i = 1$).

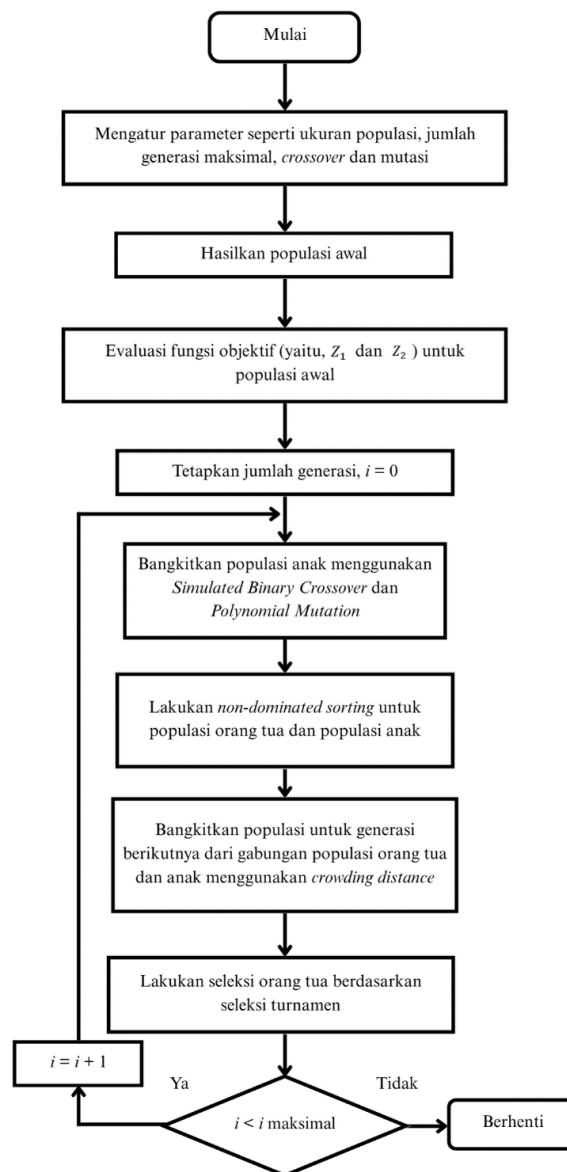
c. Iterasi 2 ($i = 2$)

Ulangi proses yang sama: menghasilkan anak, menggabungkan populasi, *non-dominated sorting*, *crowding distance*, dan seleksi. Tingkatkan i sebesar 1 ($i = 2$).

d. Cek kondisi stop

Sekarang, $i = 2$. Bandingkan dengan i_{max} : Jika $i < i_{max}$, maka lanjutkan ke iterasi berikutnya. Dalam contoh ini $i = 2$, jadi sudah mencapai batas maksimum $i_{max} = 2$, maka kita berhenti. Jika $i \geq i_{max}$, maka kita menghentikan iterasi. Dalam hal ini $i = 2$ dan $i_{max} = 2$, jadi kita mencapai batas dan algoritma berhenti.

Secara lengkap tahapan-tahapan NSGA-II dapat dilihat pada Gambar 3.2.



Gambar 3.2 Flowchart Algoritma NSGA-II (sumber: (Rajkumar dkk., 2014))

3.4 Contoh Kasus

Pada bagian ini, akan dilakukan penyelesaian contoh kasus pada penjadwalan obat kemoterapi kanker dengan menggunakan NSGA-II. Periode penjadwalan disusun untuk digunakan dalam waktu lima hari. Batas dosis obat setiap hari nya dalam rentang (10-20) pada satuan mg/m^2 . Berikut penjelasan contoh kasusnya:

1. Representasi Kromosom

Setiap gen mewakili dosis obat yang berbeda. Panjang kromosom ditentukan oleh periode pengobatan dalam pemberian dosis obat. Misalkan terdapat 5 ukuran

waktu yang berbeda, setiap gen dapat menyimpan nilai antara 10 - 20 dengan 10 (dosis minimum) dan 20 (dosis maksimum) dalam satuan mg/m^2 . Salah satu kromosom dari permasalahan yaitu [12, 1, 13, 2, 15, 3, 19, 4, 11, 5].

2. Inisialisasi Parameter

Parameter-parameter tersebut adalah sebagai berikut:

- Ukuran populasi = 3
- Jumlah maksimum iterasi (generasi) = 1
- Probabilitas *crossover* = 0,9 dan probabilitas mutasi = 0,5
- Distribusi *crossover* = 2 dan distribusi mutasi = 5
- $a = 0,5$ sel per hari
- $b = 0,477$ sel per hari
- $c = 0,218$ sel per hari
- $d = 0,05$ sel per hari
- $e = 0,0173$ sel per hari
- $\alpha = 0,1$ per hari
- $\beta = 10^9$ sel
- $\gamma = 0,27$ per hari
- $\mu = 0,4$ per hari
- $\delta = 0,0084$

3. Pembangkitan Populasi Awal

NSGA-II secara acak akan menghasilkan populasi awal dalam bentuk bilangan bulat non negatif dibatasi dalam rentang 10 – 20 mg/m^2 yang mewakili solusi dosis obat sebanyak 3 kromosom. Misalkan dibangkitkan 3 kromosom dengan 5 gen masing-masing yang tertera pada Tabel 3.2.

Tabel 3.2 Populasi awal dengan 3 kromosom (dalam mg/m^2)

Kromosom	Hari 1	Hari 2	Hari 3	Hari 4	Hari 5
1	12	13	15	19	11
2	10	14	12	17	13
3	16	12	19	16	10

4. Evaluasi Fungsi Objektif

Langkah selanjutnya, perhitungan model optimisasi dengan menggunakan metode Runge-Kutta untuk kromosom 1 yang disajikan dalam Tabel 3.3, kromosom 2 dalam Tabel 3.4, dan kromosom 3 Tabel 3.5.

Tabel 3.3 Perhitungan evaluasi fungsi objektif untuk kromosom 1

t	$u(t)$	$D(t)$	$T(t)$	$g(t)$	$P(t)$	$Q(t)$	$M(t)$
1	12	10,97	4,97	0,09	$1,83 \times 10^{11}$	$7,21 \times 10^{11}$	$9,16 \times 10^8$
2	13	20,23	16,55	0,17	$1,55 \times 10^{11}$	$6,01 \times 10^{11}$	$7,85 \times 10^8$
3	15	29,04	31,74	0,24	$1,21 \times 10^{11}$	$4,66 \times 10^{11}$	$6,33 \times 10^8$
4	19	39,28	49,84	0,33	$8,66 \times 10^{10}$	$3,31 \times 10^{11}$	$4,76 \times 10^8$
5	11	40,08	66,08	0,34	$6,16 \times 10^{10}$	$2,34 \times 10^{11}$	$3,61 \times 10^8$

Tabel 3.4 Perhitungan evaluasi fungsi objektif untuk kromosom 2

t	$u(t)$	$D(t)$	$T(t)$	$g(t)$	$P(t)$	$Q(t)$	$M(t)$
1	10	9,22	4,16	0,08	$1,86 \times 10^{11}$	$7,31 \times 10^{11}$	$9,29 \times 10^8$
2	14	19,77	15,16	0,17	$1,57 \times 10^{11}$	$6,12 \times 10^{11}$	$7,98 \times 10^8$
3	12	26,06	29,27	0,22	$1,26 \times 10^{11}$	$4,87 \times 10^{11}$	$6,59 \times 10^8$
4	17	35,25	45,25	0,30	$9,36 \times 10^{10}$	$3,58 \times 10^{11}$	$5,11 \times 10^8$
5	13	38,76	60,92	0,33	$6,73 \times 10^{10}$	$2,56 \times 10^{11}$	$3,90 \times 10^8$

Tabel 3.5 Perhitungan evaluasi fungsi objektif untuk kromosom 3

t	$u(t)$	$D(t)$	$T(t)$	$g(t)$	$P(t)$	$Q(t)$	$M(t)$
1	16	14,48	6,58	0,12	$1,78 \times 10^{11}$	$7,00 \times 10^{11}$	$8,91 \times 10^8$
2	12	22,03	19,74	0,19	$1,48 \times 10^{11}$	$5,75 \times 10^{11}$	$7,54 \times 10^8$
3	19	33,92	36,78	0,28	$1,11 \times 10^{11}$	$4,28 \times 10^{11}$	$5,86 \times 10^8$
4	14	38,62	54,69	0,32	$8,00 \times 10^{10}$	$3,06 \times 10^{11}$	$4,45 \times 10^8$
5	10	38,71	68,46	0,33	$5,75 \times 10^{10}$	$2,19 \times 10^{11}$	$3,42 \times 10^8$

Setelah perhitungan kromosom-kromosom, selanjutnya akan dihitung untuk fungsi objektif yang hasilnya terdapat dalam Tabel 3.6.

Tabel 3.6 Hasil perhitungan fungsi objektif

Kromosom	Z_1	Z_2
1	$2,9587 \times 10^{11}$	$1,4678 \times 10^9$
2	$3,2327 \times 10^{11}$	$1,3731 \times 10^9$
3	$2,7630 \times 10^{11}$	$1,5995 \times 10^9$

5. Crossover dan Mutasi

a. *Simulated Binary Crossover* (SBX)

Akan diambil kromosom 2 dan kromosom 3 untuk dijadikan sebagai pasangan orang tua yang akan dilakukan *crossover*. Parameter yang digunakan batasan untuk u harus distribusi seragam yaitu $[0, 1]$, distribusi *crossover* (η_c) = 2.

Tabel 3.7 Pasangan kromosom yang akan di *crossover* (dalam mg/m²)

Kromosom	Hari 1	Hari 2	Hari 3	Hari 4	Hari 5
2	10	14	12	17	13
3	16	12	19	16	10

Sebelum perhitungan mencari anak dengan *Simulated Binary Crossover* (SBX), akan dilakukan perhitungan untuk mencari nilai β_q di mana harus mencari u terlebih dahulu secara random antara 0 dan 1.

Tabel 3.8 Perhitungan nilai β_q

Hari	u	β_q
1	0,3	$\beta_q = (2 \times 0,3)^{\frac{1}{2+1}} = 0,84$
2	0,1	$\beta_q = (2 \times 0,1)^{\frac{1}{2+1}} = 0,59$
3	0,6	$\beta_q = \left(\frac{1}{2(1 - 0,6)}\right)^{\frac{1}{2+1}} = 1,08$
4	0,2	$\beta_q = (2 \times 0,2)^{\frac{1}{2+1}} = 0,74$
5	0,8	$\beta_q = \left(\frac{1}{2(1 - 0,8)}\right)^{\frac{1}{2+1}} = 1,36$

Hasil perhitungan untuk nilai β_q yang terdapat pada Tabel 3.8, akan digunakan dalam perhitungan mencari anak dari pasangan orang tua dalam Tabel 3.7 yang hasilnya disajikan dalam Tabel 3.9.

Tabel 3.9 Perhitungan mencari anak 1 dan anak 2

Hari	Hasil Anak 1 dan Anak 2
1	$C_1^1 = 0,5 \times [(1 + 0,84) \times 10 + (1 - 0,84) \times 16] = 10,47$ $C_2^1 = 0,5 \times [(1 - 0,84) \times 10 + (1 + 0,84) \times 16] = 15,53$
2	$C_1^2 = 0,5 \times [(1 + 0,59) \times 14 + (1 - 0,59) \times 12] = 13,58$ $C_2^2 = 0,5 \times [(1 - 0,59) \times 14 + (1 + 0,59) \times 12] = 12,42$
3	$C_1^3 = 0,5 \times [(1 + 1,08) \times 12 + (1 - 1,08) \times 19] = 11,73$ $C_2^3 = 0,5 \times [(1 - 1,08) \times 12 + (1 + 1,08) \times 19] = 19,27$
4	$C_1^4 = 0,5 \times [(1 + 0,74) \times 17 + (1 - 0,74) \times 14] = 16,61$ $C_2^4 = 0,5 \times [(1 - 0,74) \times 17 + (1 + 0,74) \times 14] = 14,39$
5	$C_1^5 = 0,5 \times [(1 + 1,36) \times 13 + (1 - 1,36) \times 10] = 13,54$ $C_2^5 = 0,5 \times [(1 - 1,36) \times 13 + (1 + 1,36) \times 10] = 9,46$

Tabel 3.10 Hasil perhitungan SBX (dalam mg/m²)

Kromosom	Hari 1	Hari 2	Hari 3	Hari 4	Hari 5
Anak 1	10,47	13,58	11,73	16,61	13,54
Anak 2	15,53	12,42	19,27	14,39	9,46

b. *Polynomial Mutation*

Hasil perhitungan SBX pada Tabel 3.10 akan dipilih Anak 1 Hari 4 yang akan di mutasi. Parameter yang digunakan batas *min* dosis = 10 mg/m², batas *max* dosis = 20 mg/m², dan distribusi mutasi (η_m) = 5. Untuk Anak 1, Hari 4 dengan angka acak $u_1 = 0,42$:

$$\delta_1 = (2 \times 0,42)^{\frac{1}{5+1}} - 1 = -0,0275$$

$$x'_1 = 16,61 + (-0,0275 \times (20 - 10)) = 16,32$$

Perhitungan mutasi telah dilakukan dari hasil pemilihan pada hasil perhitungan SBX dan hasilnya disajikan dalam Tabel 3.11.

Tabel 3.11 Hasil perhitungan *Polynomial Mutation* (dalam mg/m^2)

Kromosom	Hari 1	Hari 2	Hari 3	Hari 4	Hari 5
Anak 1	10,47	13,58	11,73	16,32	13,54

6. Gabungkan populasi Orang Tua dan anak

Setelah mendapatkan populasi anak, selanjutnya gabungkan populasi anak dengan populasi orang tua yang merupakan representasi awal (solusi awal) yang terdapat dalam Tabel 3.12.

Tabel 3.12 Gabungan populasi orang tua dan anak (dalam mg/m^2)

Kromosom	Hari 1	Hari 2	Hari 3	Hari 4	Hari 5
1	12	13	15	19	11
2	10	14	12	17	13
3	16	12	19	16	10
Anak 1	10,47	13,58	11,73	16,32	13,54
Anak 2	15,53	12,42	19,27	14,39	9,46

Selanjutnya, akan dilakukan perhitungan untuk mendapatkan nilai Z_1 dan Z_2 dari populasi anak dan mutasi yang didapat dari hasil persilangan dengan menggunakan SBX serta hasil rekombinasi dengan *polynomial mutation* yang disajikan dalam Tabel 3.13 untuk anak 1, dan Tabel 3.14 untuk anak 2.

Tabel 3.13 Perhitungan evaluasi pada anak 1

t	$u(t)$	$D(t)$	$T(t)$	$g(t)$	$P(t)$	$Q(t)$	$M(t)$
1	10,47	9,63	4,35	0,08	$1,85 \times 10^{11}$	$7,29 \times 10^{11}$	$9,26 \times 10^8$
2	13,58	19,72	15,42	0,17	$1,57 \times 10^{11}$	$6,10 \times 10^{11}$	$7,96 \times 10^8$
3	11,73	25,79	29,30	0,22	$1,26 \times 10^{11}$	$4,86 \times 10^{11}$	$6,59 \times 10^8$
4	16,32	34,45	44,80	0,29	$9,42 \times 10^{10}$	$3,60 \times 10^{11}$	$5,14 \times 10^8$
5	13,54	38,62	60,26	0,32	$6,78 \times 10^{10}$	$2,58 \times 10^{11}$	$3,93 \times 10^8$

Tabel 3.14 Perhitungan evaluasi pada anak 2

t	$u(t)$	$D(t)$	$T(t)$	$g(t)$	$P(t)$	$Q(t)$	$M(t)$
1	15,52	14,06	6,39	0,12	$1,78 \times 10^{11}$	$7,02 \times 10^{11}$	$8,94 \times 10^8$
2	12,48	22,13	19,50	0,19	$1,48 \times 10^{11}$	$5,76 \times 10^{11}$	$7,56 \times 10^8$
3	19,28	34,25	36,80	0,29	$1,11 \times 10^{11}$	$4,28 \times 10^{11}$	$5,86 \times 10^8$
4	14,39	39,21	55,10	0,33	$7,96 \times 10^{10}$	$3,04 \times 10^{11}$	$4,43 \times 10^8$
5	9,46	38,68	68,93	0,32	$5,73 \times 10^{10}$	$2,18 \times 10^{11}$	$3,40 \times 10^8$

Selanjutnya, dilakukan perhitungan pada fungsi objektif dari populasi gabungan yang disajikan dalam Tabel 3.15.

Tabel 3.15 Hasil perhitungan fungsi objektif pada populasi gabungan

Kromosom	Z_1	Z_2
1	$2,9587 \times 10^{11}$	$1,4678 \times 10^9$
2	$3,2327 \times 10^{11}$	$1,3731 \times 10^9$
3	$2,7630 \times 10^{11}$	$1,5995 \times 10^9$
Anak 1	$3,2563 \times 10^{11}$	$1,3722 \times 10^9$
Anak 2	$2,7532 \times 10^{11}$	$1,5984 \times 10^9$

7. *Non-dominated Sorting* dan *Crowding Distance*

a. *Non-dominated Sorting*

1) Identifikasi Dominasi

- Nilai Z_2 pada kromosom 3 lebih besar dari anak 2 sehingga anak 2 lebih baik. Pada nilai Z_1 kromosom 3 juga lebih besar dari anak 2 sehingga anak 2 mendominasi kromosom 3.
- Nilai Z_1 pada kromosom 1 dan anak 2 lebih kecil dari kromosom 2 dan anak 1 sehingga kromosom 1 dan anak 2 lebih baik. Namun, pada nilai Z_2 kromosom 1 dan anak 2 lebih besar dari kromosom 2 dan anak 1 sehingga tidak mendominasi dan didominasi satu sama lain.
- Nilai Z_1 pada kromosom 2 lebih kecil dari anak 1 sehingga kromosom 2 lebih baik. Namun, pada nilai Z_2 kromosom 2 lebih besar dari anak 1 sehingga tidak mendominasi dan didominasi satu sama lain.

2) Pengelompokkan ke dalam *front*

Karena kromosom 1, kromosom 2, anak 1 dan anak 2 tidak didominasi maupun mendominasi satu sama lain, maka kromosom 1, kromosom 2, anak 1 dan anak 2 masuk ke dalam *front* 1. Sedangkan, kromosom 3 didominasi oleh anak 2 maka kromosom 3 masuk ke dalam *front* 2 yang disajikan dalam Tabel 3.16.

Tabel 3.16 Pengelompokkan solusi ke dalam *pareto front*

Kromosom	<i>front</i>
1	1
2	1
Anak 1	1
Anak 2	1
3	2

b. Perhitungan *Crowding Distance*

1) Urutkan berdasarkan Z_1

Sebelum perhitungan *crowding distance*, akan diurutkan terlebih dahulu nilai dari yang terkecil berdasarkan hasil nilai Z_1 yang disajikan dalam Tabel 3.17 dan Tabel 3.18.

Tabel 3.17 Urutan nilai Z_1 dari yang terkecil di *front* 1

Kromosom	Z_1
Anak 2	$2,7532 \times 10^{11}$
1	$2,9587 \times 10^{11}$
2	$3,2327 \times 10^{11}$
Anak 1	$3,2563 \times 10^{11}$

- Anak 2 dan anak 1 adalah batas ekstrem sehingga *crowding distancenya* yaitu ∞ .
- Kromosom 1 dihitung dengan rumus:

$$d_1^{Z_1} = \frac{3,2327 \times 10^{11} - 2,7532 \times 10^{11}}{3,2563 \times 10^{11} - 2,7532 \times 10^{11}} = \frac{0,4795}{0,5031} = 0,953$$

- Kromosom 2 dihitung dengan rumus:

$$d_2^{Z_1} = \frac{3,2563 \times 10^{11} - 2,9587 \times 10^{11}}{3,2563 \times 10^{11} - 2,7532 \times 10^{11}} = \frac{0,2976}{0,5031} = 0,5914$$

Tabel 3.18 Urutan nilai Z_1 dari yang terkecil di *front* 2

Kromosom	Z_1
3	$2,7630 \times 10^{11}$

Kromosom 3 adalah batas ekstrem sehingga *crowding distancenya* yaitu ∞ .

2) Urutkan berdasarkan Z_2

Setelah nilai Z_1 diurutkan, akan diurutkan juga nilai dari yang terkecil berdasarkan hasil nilai Z_2 yang disajikan dalam Tabel 3.19 dan Tabel 3.20.

Tabel 3.19 Urutan nilai Z_2 dari yang terkecil *front* 1

Kromosom	Z_2
Anak 1	$1,3722 \times 10^9$
2	$1,3731 \times 10^9$
1	$1,4678 \times 10^9$
Anak 2	$1,5984 \times 10^9$

- Anak 1 dan anak 2 adalah batas ekstrem sehingga *crowding distancenya* yaitu ∞ .

- Kromosom 2 dihitung dengan rumus:

$$d_2^{Z_2} = \frac{1,4678 \times 10^9 - 1,3722 \times 10^9}{1,5984 \times 10^9 - 1,3722 \times 10^9} = \frac{0,0956}{0,2262} = 0,4226$$

- Kromosom 1 dihitung dengan rumus:

$$d_1^{Z_2} = \frac{1,5984 \times 10^9 - 1,3731 \times 10^9}{1,5984 \times 10^9 - 1,3722 \times 10^9} = \frac{0,2253}{0,2262} = 0,996$$

Tabel 3.20 Urutan nilai Z_2 dari yang terkecil di *front* 2

Kromosom	Z_2
3	$1,5995 \times 10^9$

Kromosom 3 adalah batas ekstrem sehingga *crowding distance*-nya yaitu ∞ .

3) Hitung total *Crowding Distance*

Hasilnya dilakukan perhitungan total terhadap *crowding distance* dan *non-dominated sorting* yang terdapat dalam Tabel 3.21.

Tabel 3.21 Total perhitungan *Crowding Distance*

Kromosom	<i>Rank pareto</i>	CD (Z_1)	CD (Z_2)	Total CD
1	1	0,953	0,996	1,949
2	1	0,5914	0,4226	1,014
3	2	∞	∞	∞
Anak 1	1	∞	∞	∞
Anak 2	1	∞	∞	∞

Dari hasil *non-dominated sorting* kromosom 1, kromosom 2, anak 1 dan anak 2 sebagai solusi terbaik karena berada di *front* 1 yang mampu meminimumkan jumlah sel kanker dan efek samping secara bersamaan. Setelah dihitung *crowding distance*-nya, anak 1 dan anak 2 menonjol karena berada di posisi ekstrem yang menjaga keragaman solusi. Secara keseluruhan, Anak 1 dan anak 2 adalah pilihan paling optimal untuk diteruskan ke generasi berikutnya.

8. Seleksi Orang Tua Dengan Metode *Tournament Selection*

Populasi yang akan dipilih yaitu dari *front* 1, karena semua solusi tidak mendominasi maupun didominasi, maka pemilihan sepenuhnya bergantung pada hasil *crowding distance* yang hasil akhir populasi orang tuanya dapat dilihat pada Tabel 3.22.

- Turnamen 1: Pemilihan pertama, dengan dua individu dipilih secara acak.
Misal: anak 1 (*front* 1) vs anak 2 (*front* 1) $\rightarrow$ Karena keduanya berada di *front* yang sama, maka dilihat dari nilai *crowding distance*. Nilai *crowding*

distance anak 2 juga sama dengan anak 1, maka akan dipilih 1 yaitu anak 1 yang menang dan masuk ke populasi orang tua.

- b. Turnamen 2: Pemilihan kedua, dengan dua individu dipilih secara acak. Misal: anak 2 (*front* 1) vs kromosom 2 (*front* 1) → Karena keduanya berada di *front* yang sama, maka dilihat dari nilai *crowding distance*. Nilai *crowding distance* anak 2 lebih besar maka anak 2 menang dan masuk ke populasi orang tua.
- c. Turnamen 3: Pemilihan ketiga, dengan dua individu dipilih secara acak. Misal: kromosom 1 (*front* 1) vs kromosom 2 (*front* 1) → Karena keduanya berada di *front* yang sama, maka dilihat dari nilai *crowding distance*. Nilai *crowding distance* kromosom 1 lebih besar maka kromosom 1 menang dan masuk ke populasi orang tua.

Tabel 3.22 Hasil Akhir populasi orang tua

Orang tua	Kromosom
1	Anak 1
2	Anak 2
3	1

Tabel 3.23 Populasi orang tua untuk generasi kedua (dalam mg/m²)

Kromosom	Hari 1	Hari 2	Hari 3	Hari 4	Hari 5
1	10,47	13,58	11,73	16,32	13,54
2	15,53	12,42	19,27	14,39	9,46
3	12	13	15	19	11

Selanjutnya akan dilakukan generasi $i = 2$ dengan populasi orang tua yang terpilih pada Tabel 3.23 untuk generasi berikutnya, sampai mencapai $i = i_{max}$ yang telah ditentukan.

Jika ingin mendapatkan jadwal obat kemoterapi kanker yang optimal pada generasi 1, dapat disimpulkan jadwal dosis setiap harinya terdapat pada Anak 1 yang disajikan dalam Tabel 3.24.

Tabel 3.24 Hasil jadwal dosis obat pada generasi 1 (dalam mg/m²)

Kromosom	Hari 1	Hari 2	Hari 3	Hari 4	Hari 5
Anak 1	10,47	13,58	11,73	16,32	13,54