

ISSN: 1979 - 6358

JURNAL KEDOKTERAN DAN KESEHATAN  
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UNIVERSITAS PATTIMURA

# MOLLUCA MEDICA

---

## Penanggung Jawab

Dr. Jacob Manuputty, MPH  
(Ketua Program Pendidikan Dokter)

## Ketua Redaksi

DR. Maria Nindatu, M.Kes

## Dewan Editor

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| Prof. Lyle E. Craker, Ph.D              | (University of Massachusetts, USA)   |
| Prof. Johnson Stanslas, M.Sc, Ph.D      | (University Putra Malaysia, Serdang) |
| Prof. Dr. Sultana M. Farazs, M.Sc, Ph.D | (Universitas Diponegoro, Semarang)   |
| Prof. DR. Dr. Suharyo H, Sp.PD-KPTI     | (Universitas Diponegoro, Semarang)   |
| Prof. DR. Paul Tahalele, dr, Sp.BTKU    | (Universitas Airlangga, Surabaya)    |
| Prof. DR. N. M. Rehata, dr, Sp.An.Kic   | (Universitas Airlangga, Surabaya)    |
| Prof. Mulyahadi Ali                     | (Universitas Brawijaya, Malang)      |
| Prof. DR. Th. Pentury, M.Si             | (Universitas Pattimura, Ambon)       |
| Prof. DR. Sri Subekti, drh, DEA         | (Universitas Airlangga, Surabaya)    |
| Prof. DR. T. G. Ratumanan, M.Pd         | (Universitas Pattimura, Ambon)       |
| DR. Subagyo Yotoprano, DAP&E            | (Universitas Airlangga, Surabaya)    |
| DR. F. Leiwakabessy, M.Pd               | (Universitas Pattimura, Ambon)       |
| Dr. Titi Savitri P, MA, M.Med.Ed, Ph.D  | (Universitas Gajah Mada, Yogyakarta) |
| Dr. Budu, Ph.D                          | (Universitas Hasanudin, Makassar)    |
| Dr. Bertha Jean Que, Sp.S, M.Kes        | (Universitas Pattimura, Ambon)       |
| Dr. Reffendi Hasanusi, Sp.THT           | (Universitas Pattimura, Ambon)       |

## Sekretaris Redaksi

Theopilus Wilhelmus W, M.Kes

## Alamat Redaksi

Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Pattimura  
Kampus Universitas Pattimura Jl. Dr. Tamaela Ambon 97112  
Telp. 0911-344982, Fax. 0911-344982, HP. 085243082128; 085231048390  
E-mail: [molluca\\_medica@yahoo.co.id](mailto:molluca_medica@yahoo.co.id)

# MODEL MATEMATIKA KEMOTERAPI KANKER DAN SIMULASINYA DENGAN *SOFTWARE* MATLAB

**Yopi Andry Lesnusa**

Jurusan Matematika, Fakultas MIPA Universitas Pattimura Ambon  
e-mail: yopi\_lesnusa@yahoo.com

Diterima 14 Januari 2012/Disetujui 23 Maret 2012

## **Abstract**

The Mathematical model is one of the models applied in mathematics that has a role to study more about the dynamism of a system. The mathematical model of cancer chemotherapy is important in studying the characteristics of the cancer and its treatment. Each of the variables used in the mathematical models of cancer chemotherapy, such as cancer cells, immune cells, lymphocytes cells and the concentration of chemotherapeutic drugs can be simulated using Matlab Software. Mathematical models of cancer chemotherapy can be changed in linear terms first and converted into Matlab variables, with assuming the variables dose of the drug as optimization variables that affecting other variables. The visualization results of each variable in Mathematical model produced in the form of a graph or trajectory can be easier to analyze the characteristics of each variable. So, it can help to facilitate decision-making in the treatment of cancer.

**Key words:** mathematical modeling, cancer chemotherapy, variable optimization, graphic visualization

## **Abstrak**

Model matematika merupakan salah satu terapan dalam matematika yang berperan untuk mempelajari lebih lanjut tentang kedinamikan suatu system. Salah satu penerapannya yaitu pada model matematika kemoterapi kanker, yang sangat berperan penting dalam mempelajari karakteristik penyakit kanker dan proses pengobatannya. Setiap variable-variabel yang digunakan dalam model matematika penyakit kanker, seperti sel kanker, sel immune, sel limposit dan konsentrasi obat kemoterapi dapat disimulasikan dengan menggunakan software matlab. Model matematika kemoterapi kanker yang diperoleh dapat di linearkan terlebih dahulu dan diubah ke dalam variable matlab, dengan mengandaikan variable dosis obat sebagai variable optimasi yang mempengaruhi variable lainnya. Hasil visualisasi dari setiap variable model matematika yang dihasilkan dalam bentuk grafik atau trayektori dapat mempermudah untuk menganalisa karakteristik dari setiap variable. Sehingga dapat mempermudah untuk pengambilan keputusan pada proses pengobatan penyakit kanker.

**Kata kunci:** Model matematika, Kemoterapi kanker, variable optimasi, visualisasi grafik

## **PENDAHULUAN**

Konstruksi model matematis dari suatu fenomena dalam bidang matematika kedokteran merupakan hal yang sangat penting, salah satunya dapat diaplikasikan dalam proses kemoterapi kanker. Penyakit

kanker sebagai salah satu penyakit yang mematikan disebabkan oleh pertumbuhan atau pembelahan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal, yang berkembang dengan cepat, tidak terkendali, dan akan terus membelah diri. Selanjutnya menyusup ke

jaringan sekitarnya (*invasive*) dan terus menyebar melalui jaringan ikat, darah, dan menyerang organ-organ penting serta syaraf tulang belakang. Sel-sel tersebut mampu menyerang jaringan biologis lainnya, dengan pertumbuhan langsung di jaringan yang bersebelahan (invasi) atau migrasi sel ke tempat yang jauh (*metastasis*). Pertumbuhan yang tidak terkendali tersebut, menyebabkan mutasi di gen vital yang mengontrol pembelahan sel, beberapa mutasi dapat mengubah sel normal menjadi sel kanker. Mutasi dapat terjadi secara spontan ataupun diwariskan. Penyakit kanker dapat disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain: virus, kecanduan rokok, radiasi sinar ultraviolet, zat kimia, makanan berlemak, faktor keturunan dan lain-lain (Macdonald, *dkk.*, 2005).

Penyakit kanker perlu mendapat perawatan dan pengobatan yang maksimal. Beberapa jenis pengobatan penyakit kanker, antara lain: bedah (operasi), radioterapi, kemoterapi, terapi hormon, imunoterapi dan kombinasi. Kemoterapi sebagai salah satu cara terapi kanker dengan menggunakan obat-obatan atau senyawa kimia tertentu bertujuan untuk membunuh atau meminimumkan proliferasi sel kanker. Kemoterapi bisa diberikan secara tunggal ataupun kombinasi dengan jenis pengobatan lainnya. Namun proses kemoterapi yang tidak tepat dapat merusak pembelahan sel normal atau membunuh jaringan dan sel tubuh normal, yang akhirnya berakibat buruk bagi penderita (Nani, 2000).

Dalam bidang pemodelan matematika, khususnya matematika terapan dalam bidang kedokteran, fenomena kemoterapi kanker dapat diselesaikan dengan mengkonstruksi suatu model matematis dari gejala-gejala fisis suatu proses kemoterapi kanker. Model matematis ini, kemudian dapat dianalisis dan diselesaikan secara teoritis dengan menggunakan teori-teori matematis, kemudian disimulasikan dengan menggunakan software matematika tertentu untuk mengetahui karakteristik dan pola pertumbuhan kanker. Sehingga dapat bertujuan untuk meningkatkan terapi kanker

dan sebagai perangkat untuk memahami dinamika pertumbuhan sel kanker serta respon obat dalam tubuh pasien. Model matematis dari proses kemoterapi kanker ini juga dapat membantu mempelajari lebih mendalam tentang karakteristik dan dinamika penyakit kanker, baik yang berhubungan dengan sel kanker maupun optimasi proses pengobatannya. Salah satu software matematika yang dapat menyelesaikan dan mensimulasi model matematika kemoterapi kanker yang digunakan dalam penelitian ini yaitu Matlab versi 7.8.0.347 (R2009a).

## MATERI DAN METODE

Adapun beberapa metode dan tahapan penelitian yang digunakan, sebagai berikut:

- a. Mengidentifikasi dan menganalisis masalah  
Mengumpulkan dan mempelajari referensi tentang karakteristik penyakit kanker yang meliputi jenis-jenis kanker, penyebab kanker, alternatif pengobatannya seperti kemoterapi kanker dan penelitian sebelumnya yang berkaitan dengan masalah yang diteliti.
- b. Menentukan model matematika dalam kemoterapi kanker  
Setelah melakukan pengumpulan referensi serta teori pendukung dan uraian kajian pustaka, didesain atau dicari model matematika dari kemoterapi kanker yang berhubungan dengan waktu dan dosis optimum dalam pengobatan kanker dan menganalisis modelnya.
- c. Simulasi dan analisa hasil  
Mengimplementasikan model matematika kemoterapi kanker yang diteliti ke dalam program komputer atau software matlab dan mensimulasikan model matematika sehingga didapatkan hasil dalam bentuk visualisasi grafik atau trayektori dari setiap variabelnya agar dapat dilihat karakteristik model tersebut.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Model Matematika Kemoterapi Kanker

Model matematika kemoterapi kanker yang dibahas dan diteliti dalam penelitian ini yaitu salah satu model kompleks dari kemoterapi kanker yang meliputi komponen

sistem kekebalan tubuh, konsentrasi obat dan populasi sel kanker. Model dari sistem kekebalan tubuh yang dimaksud terdiri dari sel limposit dan sel *effektor-immun*. Sel limposit merupakan salah satu bagian dari leukosit (sel darah putih) yang bersirkulasi dalam darah dan limfa serta berfungsi mengawasi atau menekan peningkatan kerusakan sel akibat efek samping kemoterapi, sedangkan sel *effektor-immun* secara aktif berfungsi membunuh sel kanker (sel tumor ganas). Obat-obatan yang digunakan dalam proses kemoterapi berfungsi untuk membunuh dan menghambat pertumbuhan sel kanker dan juga diharapkan berdampak pada peningkatan sel kekebalan tubuh yang meliputi sel *effektor-immun* dan sel limosit. Model dari sel limposit dianggap mewakili ukuran kesehatan pasien yaitu sebagai pengganti populasi sel normal. Sehingga setiap komponen dari model matematika yang akan dibahas dalam penelitian ini dinotasikan sebagai berikut:

- $T(t)$  : Populasi sel kanker
- $N(t)$  : Populasi sel *effektor-immun*
- $C(t)$  : Populasi sel limposit
- $M(t)$  : Konsentrasi obat kemoterapi

Setiap komponen dari model matematika dimaksud saling mempengaruhi dan berkaitan satu sama lain dalam waktu ( $t$ ). Setiap tiap komponen dari notasi diatas merupakan suatu sistem dari persamaan differensial yang menggambarkan

pertumbuhan, kematian, dan interaksi dari masing-masing populasi sel dengan pengobatan kemoterapi yang diberikan oleh model matematika (de Phillis dkk, 2007), sebagai berikut :

$$\frac{dT}{dt} = \dot{T} = aT(1-bT) - c_1NT - K_TMT \tag{1}$$

$$\frac{dN}{dt} = \dot{N} = \alpha_1 - fN + g \frac{T}{h+T} N - pNT - K_NMN \tag{2}$$

$$\frac{dC}{dt} = \dot{C} = \alpha_2 - \beta C - K_CMC \tag{3}$$

$$\frac{dM}{dt} = \dot{M} = -\gamma M + V_M(t) \tag{4}$$

Populasi sel kanker pada persamaan 1 diasumsikan bertumbuh secara logistik, dan untuk persamaan 2 pada sel *effektor-immun* memiliki laju konstanta  $\alpha_1$ ,  $-fN$  merupakan laju kematian seimbang dengan populasi sel efektor, sel efektor juga dipengaruhi oleh sel kanker melalui persamaan Michael-Menten  $g \frac{T}{h+T}$ .

Populasi sel limposit pada persamaan 3 memiliki laju konstanta  $\alpha_2$  dan laju kematian seimbangnya  $-\beta C$ . Sedangkan  $V_M(T)$  menotasikan dosis obat yang mewakili kontrol optimum pada konsentrasi kemoterapi pada persamaan 4, dan laju penurunan konsentrasi secara seimbang dinotasikan dengan  $-\gamma M$ .

**Tabel 1. Estimasi Nilai Parameter**

| No. | Parameter | Unit                                 | Deskripsi   | Nilai Estimasi         |
|-----|-----------|--------------------------------------|---|------------------------|
| 1.  | $a$       | hari <sup>-1</sup>                   | Laju pertumbuhan kanker   | $4,31 \times 10^{-3}$  |
| 2.  | $b$       | sel <sup>-1</sup>                    | 1/b adalah kapasitas kanker                                       | $1,02 \times 10^{-14}$ |
| 3.  | $c_1$     | sel <sup>-1</sup> hari <sup>-1</sup> | Bagian sel kanker yang dibunuh oleh sel <i>effektor-immun</i>     | $3,41 \times 10^{-10}$ |
| 4.  | $f$       |                                      | Laju kematian sel <i>effektor-immun</i>                           | $4,12 \times 10^{-2}$  |
| 5.  | $g$       | hari <sup>-1</sup>                   | Laju rekrutmen sel <i>effektor-immun</i>                          |                        |
|     |           | hari <sup>-1</sup>                   | maximum oleh sel kanker   | $1,5 \times 10^{-2}$   |
| 6.  | $h$       | sel <sup>2</sup>                     | Koefisien steepnes dari kurva rekrutmen sel <i>effektor-immun</i> | $2,02 \times 10^1$     |

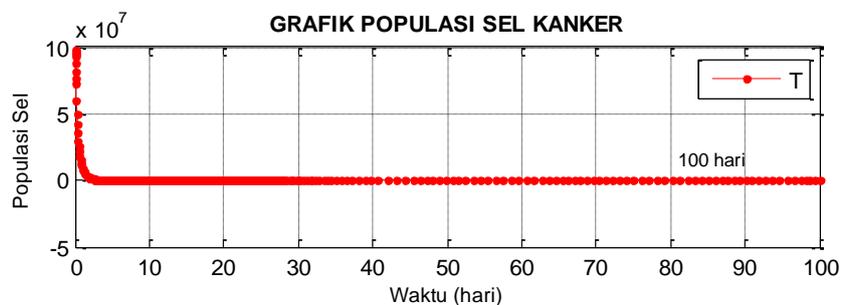
|     |            |  |   |                       |
|-----|------------|--|---|-----------------------|
| 7.  | $K_C, K_N$ | hari <sup>-1</sup>   | Bagian sel <i>effektor-immun</i> dan sel limposit yang terbunuh oleh kemoterapi | $6 \times 10^{-1}$    |
| 8.  | $K_T$      | hari <sup>-1</sup>   | Bagian sel kanker yang terbunuh oleh kemoterapi                                 | $8 \times 10^{-1}$    |
| 9.  | $p$        | sel <sup>-1</sup> hari <sup>-1</sup>                               | Laju inaktivasi sel <i>effektor-immun</i> oleh sel kanker                       | $2 \times 10^{-11}$   |
| 10. | $\alpha_1$ |  | Konstanta sumber dari sel <i>effektor-immun</i>                                 | $1,20 \times 10^4$    |
| 11. | $\alpha_2$ |  | Konstanta sumber dari sel limposit  | $7,50 \times 10^8$    |
| 12. | $\beta$    | sel hari <sup>-1</sup>   | Laju kematian dari sel limposit   | $1,20 \times 10^{-2}$ |
| 13. | $\gamma$   | sel hari <sup>-1</sup><br>hari <sup>-1</sup><br>hari <sup>-1</sup> | Laju penurunan kemoterapi   | $9 \times 10^{-1}$    |

(Sumber: de Phillis, *dkk*, 2007)

### Analisa Hasil Simulasi Model dengan Software Matlab

Analisa hasil simulasi dari model matematika ini, menggunakan *software* aplikasi matematika yaitu Matlab versi 7.8.0.347 (R2009a). Matlab (Matrix Laboratory). Untuk menyelesaikan suatu persamaan differensial atau suatu model matematika, dapat menggunakan berbagai toolbox Matlab seperti DOTcvp, Optragen, dll, ataupun fungsi-fungsi tertentu pada Matlab. Pada bagian ini, model matematika kemoterapi kanker, disimulasi dengan menggunakan perintah ODE dan perintah plot sederhana untuk melihat karakteristik dari setiap komponen model yang ada dalam bentuk grafik atau trayektori, sehingga dapat diprediksi pengaruh dari dosis atau konsentrasi obat yang diterapkan pada setiap populasi sel.

Proses simulasi untuk populasi sel kanker, populasi sel *effektor-immun*, populasi sel limposit dan konsentrasi obat dilakukan dengan waktu awal  $t_0=0$  dan  $t_f=100$ , yang berarti proses kemoterapi dilakukan selama 100 hari. Nilai variabel untuk dosis obat ( $V_M$ ) bernilai 0 atau 1, sedangkan untuk melihat hubungan dan pengaruh dari tiap komponen model dari hasil simulasi, diasumsikan jumlah populasi sel setiap komponen model sebagai berikut  $T_0=1 \times 10^8$ ,  $N_0=1 \times 10^4$ ,  $C_0=1 \times 10^5$ . Sedangkan untuk nilai konsentrasi obat kemoterapi bernilai  $M_0=0$  (diasumsikan tidak ada kemoterapi) dan  $M_0=4$  (ada kemoterapi dengan konsentrasi dan dosis tertentu).

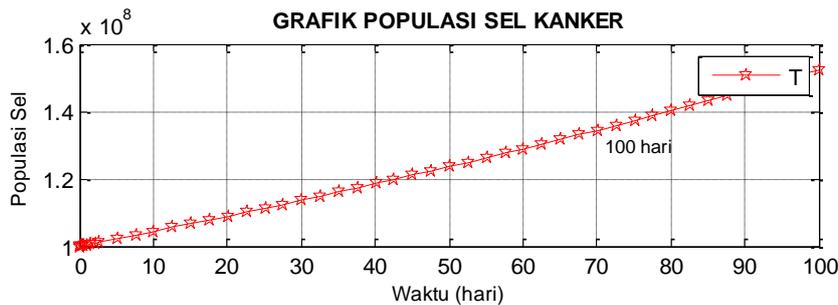


**Gambar 1. Populasi sel kanker ( $T$ ) untuk  $T_0 > N_0$ ,  $T_0 > C_0$  dan  $M_0 = 4$ .**

Dari Gambar 1. dapat dilihat bahwa trayektori populasi sel kanker akan berkurang drastis menuju ke titik stabil

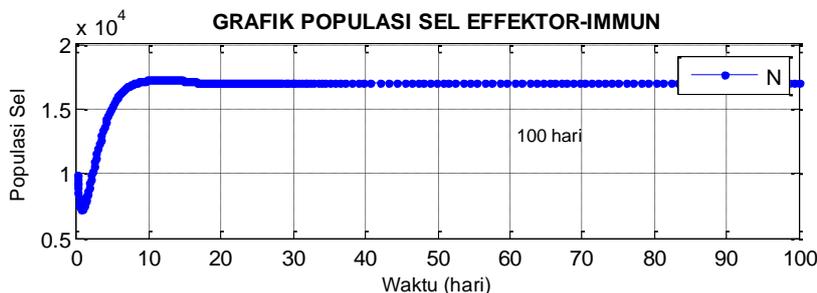
$T^* = 0$  dari jumlah populasi awal setelah proses pengobatan kemoterapi diterapkan

( $M^* = 4$ ) dengan dosis maksimum tertentu pada awal pengobatan.



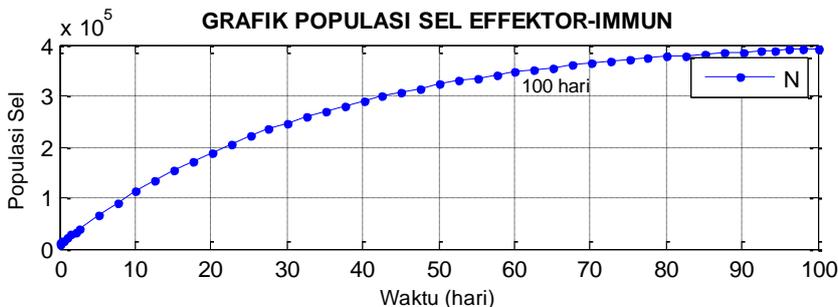
**Gambar 2.** Populasi sel kanker ( $T$ ) untuk  $T_0 > N_0$ ,  $T_0 > C_0$  dan  $M_0 = 0$

Sedangkan untuk Gambar 2. menunjukkan bahwa populasi sel kanker akan semakin meningkat menuju ke titik maksimum tertentu karena tidak ada proses kemoterapi  $M_0 = 0$ .



**Gambar 3.** Populasi sel efektor-immun ( $N$ ) untuk  $N_0 < T_0$ ,  $N_0 \leq C_0$  dan  $M_0 = 4$

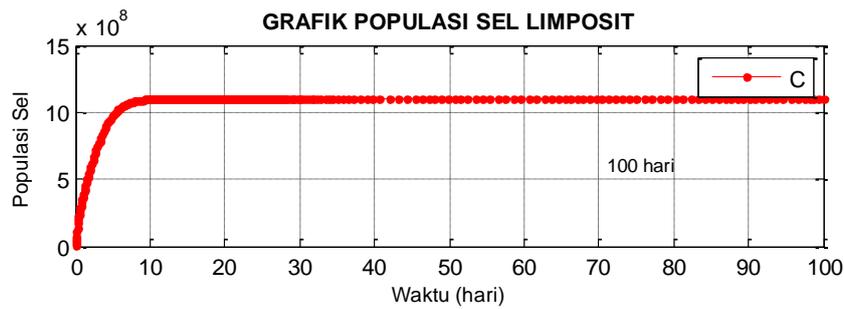
Dari Gambar 3. menunjukkan bahwa populasi sel efektor-immun akan mengalami penurunan di awal proses pengobatan disebabkan karena ditekan oleh pertumbuhan sel kanker yang cukup tinggi, namun setelah diterapkan proses kemoterapi, populasi sel kanker akan berkurang sedangkan populasi sel efektor-immun akan meningkat akibat kerja obat atau terus diproduksi oleh tubuh sampai pada titik tertentu dan stabil sampai akhir proses pengobatan.



**Gambar 4.** Populasi sel efektor-immun ( $N$ ) untuk  $N_0 < T_0$ ,  $N_0 \leq C_0$  dan  $M_0 = 0$ .

Pada Gambar 4. menunjukkan bahwa jumlah populasi sel efektor-immun akan terus dihasilkan secara alami oleh tubuh sebagai salah satu komponen imun untuk

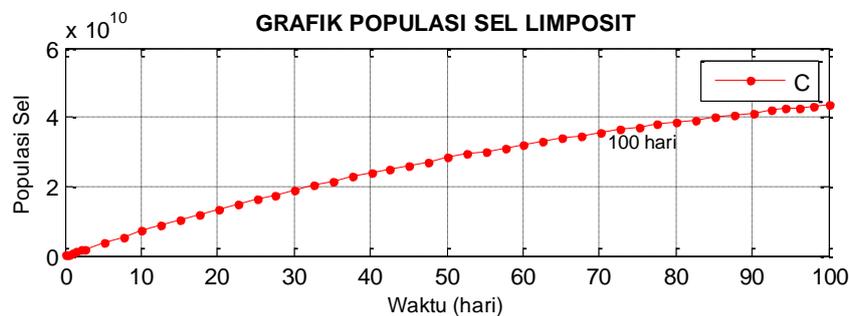
melindungi tubuh dari sel kanker, meskipun tanpa adanya pengobatan kemoterapi.



**Gambar 5. Populasi sel limposit ( $C$ ) untuk  $C_0 < T_0$ ,  $C_0 \geq N_0$  dan  $M_0 = 4$**

Untuk Gambar 5. dapat dilihat bahwa trayektori populasi sel limposit akan mengalami peningkatan dari awal proses kemoterapi sampai akhir pengobatan. Peningkatan jumlah populasi sel limposit

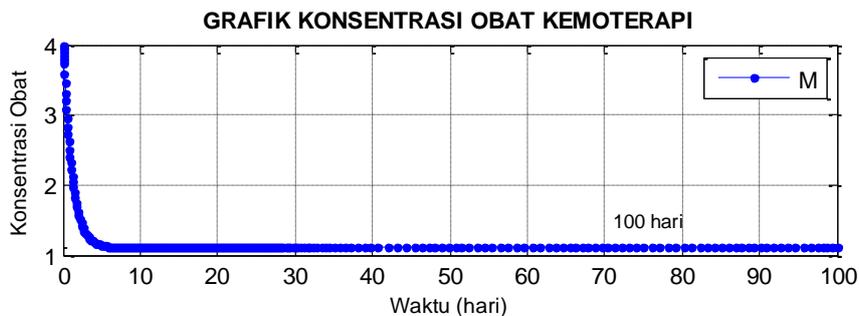
dalam tubuh menandakan bahwa hormon dalam tubuh secara alami maupun dirangsang oleh kerja obat tertentu untuk menghasilkan sel *immun*.



**Gambar 6. Populasi sel limposit ( $C$ ) untuk  $C_0 < T_0$ ,  $C_0 \geq N_0$  dan  $M_0 = 0$**

Pada Gambar 4. menunjukkan bahwa jumlah populasi sel limposit akan terus diproduksi secara alami oleh tubuh sebagai salah satu bagian dari sel darah putih

(leukosit) yang berfungsi sebagai komponen *immun* untuk melindungi tubuh dari sel kanker, meskipun tanpa adanya pengobatan kemoterapi.



**Gambar 7. Konsentrasi obat kemoterapi ( $M$ ) untuk  $M_0 = 4$  dan  $V_M = 1$**

Gambar 7. menunjukkan jumlah konsentrasi obat kemoterapi yang semakin

dikurangi dari awal proses kemoterapi dengan berkurangnya populasi sel kanker. sampai pada akhir pengobatan, seiring



**Gambar 8. Konsentrasi obat kemoterapi ( $M$ ) untuk  $M_0 = 0$  dan  $V_M = 0$**

Sebaliknya pada Gambar 8. menunjukkan bahwa konsentrasi kemoterapi bernilai nol dari awal sampai akhir (100 hari) karena tidak adanya proses pengobatan.

Dari hasil simulasi dapat dianalisis bahwa jumlah populasi sel kanker akan semakin berkurang setelah diterapkan proses pengobatan melalui kemoterapi, seiring dengan berkurangnya populasi sel kanker maka konsentrasi obat yang dipakai dalam kemoterapi juga akan dikurangi, sebaliknya jumlah populasi sel *effektor-immun* dan populasi sel limposit akan meningkat secara alami untuk menambah daya immun atau kekebalan tubuh. Peranan sel *effektor-immun* dengan pertumbuhan populasi yang cukup besar juga berpengaruh dalam membunuh dan menekan populasi sel kanker. Oleh karena itu, jenis obat yang dipakai dalam proses kemoterapi, selain berfungsi untuk membunuh dan menekan pertumbuhan sel kanker juga diharapkan dapat merangsang pertumbuhan populasi sel *effektor-immun* dan sel limposit. Penggunaan konsentrasi obat dalam proses kemoterapi kanker juga bergantung kepada berbagai hal seperti kondisi kesehatan penderita, ketahanan tubuh untuk menyerap obat, umur, jenis kelamin dan lain-lain.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang telah diuraikan pada bab sebelumnya maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Variabel atau komponen-komponen dalam model matematika kemoterapi kanker yang meliputi populasi sel kanker ( $T^*$ ), populasi sel *effektor-immun* ( $N^*$ ), populasi sel limposit ( $C^*$ ) dan konsentrasi obat kemoterapi ( $M^*$ ) saling mempengaruhi satu dengan yang lain.
2. Karakteristik dari setiap komponen model matematika dipengaruhi oleh konsentrasi obat kemoterapi. Semakin berkurangnya populasi sel kanker saat kemoterapi juga disesuaikan dengan semakin dikurangnya konsentrasi kemoterapi obat atau dosis obat dan sebaliknya populasi sel *effektor-immun* dan sel limposit akan semakin banyak diproduksi oleh tubuh penderita kanker untuk mempertahankan sistem kekebalan tubuh. Sedangkan saat konsentrasi kemoterapi tidak diterapkan atau bernilai nol ( $M_0 = 0$ ) maka populasi sel kanker akan meningkat, demikian juga sel *effektor-immun* dan sel limposit akan meningkat dikarenakan kerja hormon dalam tubuh untuk memproduksi sel *immun*.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Afenya E., (1996), *Mathematical Model of Cancer and their Relevant Insights*, Mathematical Biology and Medicine, Vol. 9, hal. 173-223.
- de Phillis L.G., Gu W., Fister K.R, Head T., Maples K., Murugan A., Neal T., dan Yoshida K., (2007), *Chemoterapy for Tumors : an Analysis of the Dynamics and a Study of Quadratic and Linear Optimal Control*, Mathematical Biosciences, No.29, hal. 292-315.
- de Pinho M.R., Ferreira M.M., Ledzewicz U., dan Schaettler H., (2005), *A Model for Cancer Chemoterapy with State-Space Constrains*, Nonlinear Analysis, No.63, hal. e2591-e2602.
- Harold J.M., dan Parker R.S., (2009), *Clinically Relevant Cancer Chemoterapy Dose Scheduling via Mixed Integer Optimization*, Computer and Chemical Engineering, No.33, hal.2042-2054.
- Itik M., Salamci M.U., dan Banks, S.P. (2009), *Optimal Control of Drug Therapy in Cancer Treatment*, Nonlinear Analysis 71 (1) hal. e1473-e1486.
- Macdonald, F., Ford, C.H.J, dan Casson, A.G., (2005), *Molecular Biology of Cancer*, Second Edition, Garland Science/BIOS Scientific Publishers, London.
- Martin, R.B. (1992), *Optimal Control Drug Scheduling of Cancer Chemoterapy*, Pergamon Press Ltd, Automatica, Vol. 28, No. hal. 1113-1123
- Matveev A.S., dan Savkin A.V., (2002), *Application of Optimal Control Theory to Analysis of Cancer Chemoterapy Regimens*, Systems & Control Letters, No.46, hal.311-321.
- Pinky D., Vivek D., dan Pistikopoulos, E.N., (2008), *Optimal Delivery of Chemotherapeutic Agents in Cancer*, Computers and chemical engineering, Vol.32, hal. 99-107.
- Preziosi, L., (2003), *Cancer Modeling and Simulation*, Chapman & Hall / CRC Mathematical Biology and Medicine, New York.
- Swan, G.W. (1990), *Role of Optimal Control Theory in Cancer Chemoterapy*, Mathematical Biosciences, No. 101, hal. 237-284.