

**KONTROL OPTIMAL MODEL MATEMATIKA RESPON IMUN  
BAWAAN PADA MAKROFAG DI PARU-PARU YANG TERINFEKSI  
*Streptococcus pneumoniae***

**SKRIPSI**

**OLEH  
DEWI ZUMROTUL NAFISA  
NIM. 14610012**



**JURUSAN MATEMATIKA  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2018**

**KONTROL OPTIMAL MODEL MATEMATIKA RESPON IMUN  
BAWAAN PADA MAKROFAG DI PARU-PARU YANG TERINFEKSI  
*Streptococcus pneumoniae***

**SKRIPSI**

**Diajukan Kepada  
Fakultas Sains dan Teknologi  
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang  
untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam  
Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)**

**Oleh  
Dewi Zumrotul Nafisa  
NIM. 14610012**

**JURUSAN MATEMATIKA  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2018**

**KONTROL OPTIMAL MODEL MATEMATIKA RESPON IMUN  
BAWAAN PADA MAKROFAG DI PARU-PARU YANG TERINFEKSI  
*Streptococcus pneumoniae***

**SKRIPSI**

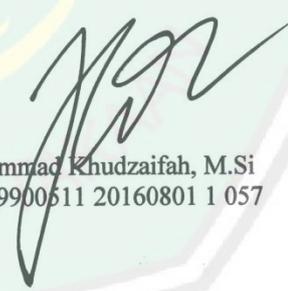
Oleh  
**Dewi Zumrotul Nafisa**  
**NIM. 14610012**

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji  
Tanggal 23 Mei 2018

Pembimbing I,

Pembimbing II,

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

  
Muhammad Khudzaifah, M.Si  
NIP. 19900611 20160801 1 057

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Matematika



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

**KONTROL OPTIMAL MODEL MATEMATIKA RESPON IMUN  
BAWAAN PADA MAKROFAG DI PARU-PARU YANG TERINFEKSI  
*Streptococcus pneumoniae***

**SKRIPSI**

Oleh  
**Dewi Zumrotul Nafisa**  
**NIM. 14610012**

Telah Dipertahankan di Depan Penguji Skripsi  
dan Dinyatakan Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan  
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)

Tanggal 16 Juli 2018

Penguji Utama : Mohammad Jamhuri, M.Si

Ketua Penguji : Hairur Rahman, M.Si

Sekretaris Penguji : Dr. Usman Pagalay, M.Si

Anggota Penguji : Muhammad Khudzaifah, M.Si



Mengetahui,  
Ketua Jurusan Matematika



**Dr. Usman Pagalay, M.Si**  
NIP. 19650414 2003 12 1 001

**PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dewi Zumrotul Nafisa

NIM : 14610012

Jurusan : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Kontrol Optimal Model Matematika Respon Imun Bawaan pada  
Makrofag di Paru-paru yang Terinfeksi *Streptococcus  
pneumoniae*

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

Malang, 16 Juli 2018

Yang membuat pernyataan,



Dewi Zumrotul Nafisa

NIM. 14610012

## MOTO

Jangan mundur sebelum melangkah. Maka, melangkahlah dengan cara terbaikmu.



## PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan kepada:

Bapak Sapuan dan Ibu Rosidah yang telah memberikan dukungan, kasih sayang, do'a, dan biaya pendidikan bagi penulis hingga mencapai tahap saat ini. Segenap keluarga penulis yang senantiasa memberikan doa, semangat, dan motivasi kepada penulis, serta sahabat-sahabat yang senantiasa mendukung penulis.



## KATA PENGANTAR

*Assalamu 'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*

Segala puji bagi Allah Swt atas rahmat, taufiq serta hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana dalam bidang matematika di Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

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

1. Prof. Dr. Abdul Haris, M.Ag, selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Sri Harini, M.Si, selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Usman Pagalay, M.Si, selaku ketua Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. Usman Pagalay, M.Si, selaku dosen pembimbing I yang telah bersedia meluangkan waktunya untuk memberikan arahan, nasihat, motivasi, dan berbagai pengalaman yang berharga kepada penulis.
5. Muhammad Khudzaifah, M.Si, selaku dosen pembimbing II yang telah banyak memberikan arahan dan berbagai ilmunya kepada penulis.
6. Evawati Alisah, M.Pd selaku dosen wali yang telah memberikan memberikan motivasi kepada penulis.

7. Segenap sivitas akademika Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang terutama seluruh dosen, terima kasih atas segala ilmu dan bimbingannya.
8. Bapak Sapuan dan Ibu Rosidah yang senantiasa memberikan doa, semangat, serta motivasi kepada penulis sampai saat ini.
9. Seluruh teman-teman mahasiswa di Jurusan Matematika angkatan 2014, terutama Nurul Anggraeni Hidayati, Farah R. Rosyadi, Nur Azlindah, Nur Azizah, Mifvatul Surya Sova N.S, Ita Purwinda, Novia Ani Sa'adah, dan Farah Aunil Haq yang berjuang bersama-sama untuk meraih impian.
10. Dimas Priambudhi Pangestu yang senantiasa memberikan do'a, semangat, motivasi, pendamping hidup, dan kenangan bersama.
11. Safrotul Millah, Anida Rachmawati, Puspita Anggriani, Uswatun Haniyah, Farhatul Aimmah, dan Balqis Khumairoh Sundus yang senantiasa memberikan semangat dan dukungannya.
12. Seluruh pihak yang ikut membantu dalam menyelesaikan skripsi ini baik moril maupun materiil.

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

*Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*

Malang, Juli 2018

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b>	
<b>HALAMAN PENGAJUAN</b>	
<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b>	
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b>	
<b>HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN</b>	
<b>HALAMAN MOTO</b>	
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b>	
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	viii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	x
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xiii
<b>ABSTRAK</b> .....	xiv
<b>ABSTRACT</b> .....	xv
<b>ملخص</b> .....	xvi
 <b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	6
1.3 Tujuan Penelitian .....	6
1.4 Batasan Masalah .....	6
1.5 Manfaat Penelitian .....	7
1.6 Metode Penelitian .....	7
1.7 Sistematika Penulisan .....	9
 <b>BAB II KAJIAN PUSTAKA</b>	
2.1 Persamaan Diferensial .....	11
2.1.1 Persamaan Diferensial Linier .....	11
2.1.2 Persamaan Diferensial Nonlinier .....	12
2.2 Masalah Kontrol Optimal .....	13

2.3 Indeks Performansi .....	14
2.4 Formulasi Masalah Kontrol Optimal .....	17
2.5 Fungsi Hamilton .....	18
2.6 Prinsip Minimum Pontryagin .....	19
2.7 Metode Beda Hingga .....	21
2.8 Metode Runge Kutta orde 4 .....	22
2.9 <i>Pneumonia</i> .....	23
2.10 Sistem Imun .....	23
2.11 Makrofag .....	24
2.12 Sitokin .....	25
2.13 Model Respon Imun Bawaan pada Makrofag di Paru-Paru yang Terinfeksi .....	26
2.14 Pengobatan dalam Perspektif Islam .....	31
 <b>BAB III PEMBAHASAN</b>	
3.1 Model Respon Imun Bawaan pada Makrofag di Paru-Paru yang Terinfeksi dengan Kontrol .....	36
3.2 Penyelesaian Kontrol Optimal Model Respon Imun Bawaan pada Makrofag di Paru-Paru yang Terinfeksi .....	40
3.3 Simulasi Numerik .....	49
3.3.1 Proses Diskritisasi Sistem Persamaan .....	49
3.3.2 Hasil Simulasi Numerik .....	55
3.4 Metode Pengobatan dalam Perspektif Islam .....	62
 <b>BAB IV PENUTUP</b>	
4.1 Kesimpulan .....	66
4.2 Saran .....	67
 <b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	 68
<b>LAMPIRAN</b>	
<b>RIWAYAT HIDUP</b>	

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Nilai Parameter pada Model .....	31
Tabel 3.1 Nilai Parameter yang Digunakan dalam Model .....	40



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Diagram Interaksi Sistem Imun dengan Pertumbuhan Makrofag yang Terinfeksi .....	26
Gambar 3.1 Dinamika Populasi Bakteri <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	56
Gambar 3.2 Dinamika Populasi Sel Makrofag Alveolar yang tidak Melepaskan Sitokin dalam Keadaan Istirahat (Nonaktif) .....	57
Gambar 3.3 Dinamika Populasi Sel Makrofag Alveolar yang Bersekresi (Aktif) .....	58
Gambar 3.4 Dinamika Populasi Bakteri <i>Streptococcus pneumoniae</i> dengan $s = 3600 \text{ sel}^{-1}\text{jam}^{-1}$ .....	59
Gambar 3.5 Dinamika Populasi Sel Makrofag Alveolar yang tidak Melepaskan Sitokin dalam Keadaan Istirahat (Nonaktif) dengan $s = 3600 \text{ sel}^{-1}\text{jam}^{-1}$ .....	60
Gambar 3.6 Dinamika Populasi Sel Makrofag Alveolar yang Bersekresi (Aktif) dengan $s = 3600 \text{ sel}^{-1}\text{jam}^{-1}$ .....	60

## ABSTRAK

Nafisa, Dewi Zumrotul. 2018. **Kontrol Optimal Model Matematika Respon Imun Bawaan pada Makrofag di Paru-Paru yang Terinfeksi *Streptococcus pneumoniae***. Skripsi. Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si (II) Muhammad Khudzaifah, M.Si

**Kata kunci:** sitokin proinflamasi, kontrol optimal, model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru, Prinsip Minimum Pontryagin, Runge Kutta orde 4.

Model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru membentuk sistem persamaan diferensial biasa nonlinier orde satu. Model ini terdiri dari populasi bakteri *streptococcus pneumoniae*, makrofag nonaktif, dan makrofag aktif. Model tersebut dilakukan kontrol optimal menggunakan Prinsip Minimum Pontryagin serta dilakukan simulasi menggunakan metode Beda Hingga dan metode Runge Kutta orde 4.

Hasil pertumbuhan bakteri *streptococcus pneumoniae* menunjukkan perbedaan antara kontrol dan tanpa kontrol. Pertumbuhan bakteri *streptococcus pneumoniae* ditekan oleh sitokin proinflamasi. Ketika individu memiliki sistem imun baik, maka waktu pertumbuhan bakteri *streptococcus pneumoniae* menjadi lebih lambat. Apabila individu memiliki sistem imun buruk, maka waktu pertumbuhan bakteri *streptococcus pneumoniae* menjadi lebih cepat.

## ABSTRACT

Nafisa, Dewi Zumrotul. 2018. **Optimal Control of Innate Immune Response Model in Macrophages of the Lung that Infected *Streptococcus pneumoniae***. Thesis. Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology, Maulana Malik Ibrahim State Islamic University of Malang. Advisor: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si (II) Muhammad Khudzaifah, M.Si

**Key words:** pro-inflammatory cytokines, optimal control, innate immune model responses to macrophages in the lungs, Pontryagin Minimum Principle, Runge Kutta order 4.

The innate immune response model in macrophages in the lung forms a system of nonlinear differential equations first order. This model consists of bacterial populations of *streptococcus pneumoniae*, inactive macrophages, and active macrophages. The model performed optimal control using Pontryagin Minimum Principle and simulated using finite difference and runge kutta order 4.

The results of bacterial growth of *streptococcus pneumoniae* show the difference between using control or not. *Streptococcus pneumoniae* bacteria growth is suppressed by proinflammatory cytokines. When the individual has a good immune system, the growth time of bacteria *streptococcus pneumoniae* becomes slower. If the individual has a bad immune system, the growth time of bacteria *streptococcus pneumoniae* becomes faster.

## ملخص

النفيسة، ديوي زمرة. ٢٠١٨. السيطرة المثلى على النموذج الرياضي لاستجابة المناعة الباطنية على الضامات في الرئة المصابة بالعدوية الرئوية *Streptococcus pneumoniae*. بحث جامعي. شعبة الرياضية، كلية العلوم والتكنولوجيا، الجامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. تحت الإشراف: (١) الدكتور عثمان فاغالي الماجستير (٢) محمد حذيفة الماجستير.

الكلمات الرئيسية: pro-inflammatory cytokines ، السيطرة الأمثل، نموذج استجابة المناعة الباطنية على الضامات في الرئة، مبدأ Minimum Pontryagin ، نظام رونج كوتا الأربع. يشكل نموذج استجابة المناعة الباطنية على الضامات في الرئة نظام معادلات تفاضلية غير خطية من الدرجة الأولى. يتكون هذا النموذج من مجموعات بكتيريا *streptococcus pneumoniae*، والضامات الحاملة، والضامات النشطة. قام النموذج بأداء التحكم الأمثل باستخدام مبدأ Minimum Pontryagin ومحاكاته باستخدام الترتيب فرق محدود ونظام رونج كوتا الأربع.

ونتيجة تنمية بكتيريا *streptococcus pneumoniae* تظهر الفرق بين السيطرة وبدونها. ويتم كبت تنمية بكتيريا *streptococcus pneumoniae* بواسطة السيتوكينات pro-inflammatory cytokines. عندما للفرد جهاز المناعة الجيد، يصبح وقت تنمية بكتيريا *streptococcus pneumoniae* أبطأ. وإذا كان للفرد جهاز المناعة السيئ، يصبح وقت تنمية بكتيريا *streptococcus pneumoniae* أسرع.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Permasalahan yang sering terjadi dalam kehidupan sehari-hari yaitu dalam bidang biologi, fisika, dan ekonomi. Salah satu permasalahan yang melibatkan matematika dalam pemodelan yaitu biologi. Smith, dkk (2011) menyatakan bahwa respon imun bawaan dapat dinyatakan secara sentral untuk menentukan arah penyakit *pneumonia* dengan dimodelkan secara luas pada sel pertahanan yang berada di paru-paru yang berupa makrofag alveolar, neutrofil, dan makrofag monosit. Model ini untuk menunjukkan pemusnahan bakteri dan pertumbuhan bakteri yang berkelanjutan. Analisis permasalahan respon imun bawaan dan penyakit *pneumonia* akan lebih dimengerti ketika dilakukan simulasi pada bantuan *software* Matlab.

*Pneumonia* atau *pneumonitis* merupakan peradangan akut parenkim paru-paru yang berasal dari suatu infeksi (Zainul & Mamik, 2015). Langke, dkk (2016) menyatakan *pneumonia* merupakan penyakit yang banyak terjadi dan telah menginfeksi kira-kira 450 juta orang per tahun di seluruh penjuru dunia. Penyakit *pneumonia* dapat menyebabkan kematian dengan angka kematian yang berjumlah jutaan kematian (7% dari kematian total dunia) setiap tahun. Angka ini paling besar terjadi pada anak-anak yang berusia kurang dari 5 tahun dan dewasa yang berusia dari 75 tahun.

Penyebab *pneumonia* adalah organisme seperti virus dan bakteri yang masuk ke dalam tubuh, sehingga kuman patogen mencapai bronkioli terminalis yang merusak sel epitel basilca dan sel goblet yang menyebabkan cairan edema dan leukosit ke alveoli. Berdasarkan hal tersebut, akan terjadi konsolidasi paru-paru yang menyebabkan kapasitas vital menurun dan permukaan membran respirasi mengalami penurunan rasio ventilasi perfusi yang mengakibatkan dampak pada oksigen tubuh terganggu (Zainul & Mamik, 2015). Pengobatan yang dilakukan secara vaksinasi dan penggunaan antibiotik telah sangat mengurangi penyakit *pneumonia*, tetapi dengan bertambahnya wabah penyakit influenza telah menambah infeksi pada penyakit *pneumonia* (Smith dkk, 2011). Dengan adanya pernyataan di atas, perlunya sel yang berupaya untuk kekebalan tubuh dengan fungsi menghancurkan *streptococcus pneumoniae* melalui fagositosis yang berupa makrofag alveolar. Makrofag alveolar akan melepaskan sitokin proinflamasi yaitu *interleukin-1 (IL-1)* dan *tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ )* untuk merespon imun yang diaktifkan ke dalam paru-paru.

Makhluk hidup terdiri dari hewan, tumbuhan, dan manusia. Manusia hidup di alam semesta tidak lepas dari yang namanya ujian hidup. Salah satu ujian hidup yang dialami oleh manusia yaitu sakit. Allah menurunkan penyakit kepada hambanya dengan beragam penyakit yang berbeda-beda. Sebagai seorang manusia harus mempunyai keyakinan bahwa Allah menurunkan penyakit pasti menurunkan pula obatnya. Sebagaimana firman Allah dalam QS. asy-Syu'ara' ayat 80 yaitu:

وَإِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ

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

Berdasarkan QS. asy-Syu'ara' ayat 80 yaitu manusia diberikan suatu ujian hidup yang berupa sakit. Maka, Allah akan menyembuhkan manusia yang mendapatkan ujian hidup tersebut. Allah akan menyembuhkan manusia dari sakitnya apabila manusia tersebut berusaha dan berdo'a memohon kesembuhan kepada Allah. Dalam HR. Muslim menjelaskan bahwa setiap penyakit yang diturunkan oleh Allah bagi hambanya akan terdapat pula obat sebagai penawar dari penyakit tersebut. Sebagaimana hadits dari HR. Muslim yaitu:

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ، فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

*“Setiap penyakit ada obatnya, jika obat itu sesuai dengan penyakitnya, akan sembuh dengan izin Allah Azza wajalla” (H.R Muslim).*

Penyakit *pneumonia* dapat menyerang kebanyakan orang. Dalam hal ini, Allah menciptakan manusia dalam bentuk yang sempurna dengan meletakkan sistem imun pada tubuh manusia yang berfungsi untuk mempertahankan keutuhan tubuh terhadap bahaya dari berbagai penyakit. Berdasarkan Q.S Al Qamar ayat 49 yaitu Allah telah menciptakan segala sesuatu di alam semesta dengan mempertimbangkan dan menyesuaikan bentuk serta fungsinya masing-masing. Sebagaimana firman Allah dalam Q.S Al Qamar ayat 49 yaitu:

إِنَّا كُلَّ شَيْءٍ خَلَقْنَاهُ بِقَدَرٍ

*“Sesungguhnya kami menciptakan segala sesuatu menurut ukuran” (Q.S Al Qamar : 49).*

Sitokin adalah protein yang dikeluarkan oleh berbagai sel imun. Sel tersebut yaitu sel dendritik dan makrofag yang dapat menyebabkan inflamasi. Sitokin berperan dalam memediasi (mediator) dan meregulasi imunitas bawaan dan adaptif (Abbas, 2012). Berdasarkan penjelasan di atas, bakteri *streptococcus*

*pneumoniae* yang terjadi pada penyakit *pneumonia* dapat di atasi dengan merespon imun bawaan pada makrofag alveolar di paru-paru, sehingga makrofag tersebut melepaskan sitokin proinflamasi yang berguna untuk kekebalan tubuh. Sehingga, peneliti akan menganalisis pengontrolan optimal pada makrofag alveolar di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* menggunakan sitokin proinflamasi dengan penyelesaian dalam bidang matematika berupa Prinsip Minimum Pontryagin.

Ayuni (2017) menyatakan bahwa Prinsip Minimum Pontryagin merupakan salah satu cara penyelesaian masalah kendali optimal dengan kendala yang terbatas. Metode tersebut digunakan untuk memperoleh kendali terbaik pada sistem dinamik dari *state* awal hingga *state* akhir dengan meminimumkan fungsi objektif. Tujuan dari pengontrolan pada pertumbuhan makrofag yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* pada penyakit *pneumonia* yaitu meminimumkan pertumbuhan bakteri *streptococcus pneumoniae* menggunakan sitokin proinflamasi yang direspon oleh imun bawaan.

Beberapa penelitian yang telah dilakukan oleh Hidayah (2016) membahas tentang model pertumbuhan tumor yang dimodifikasi dengan kontrol yang berupa imunoterapi. Penambahan kontrol imunoterapi berfungsi sebagai penghambat pertumbuhan sel tumor yang bertujuan agar sel tumor berkurang dan penderita bertahan hidup lebih lama dengan biaya yang minimal. Metode yang dilakukan dapat menyelesaikan model pertumbuhan tumor menggunakan Prinsip Maksimum Pontryagin, sehingga didapatkan fungsi kontrol. Metode tersebut disimulasikan menggunakan metode numerik yang berfungsi untuk mempermudah penyelesaian. Hottlinger, dkk (2017) membahas tentang pengobatan yang lebih efektif untuk

mencegah perkembangan penyakit oleh infeksi *streptococcus pneumoniae* dengan meminimalkan antibiotik. Pengobatan tersebut dengan memanfaatkan tiga patogen diantaranya imunologi, infeksi invasif, dan kombinasi imunologi serta infeksi invasif. Ayuni (2017) membahas tentang kendali optimal yang diperoleh dengan upaya meminimalkan individu yang terinfeksi dengan menerapkan teori kendali pada Prinsip Minimum Pontryagin yang bertujuan untuk memperoleh pengendali optimal. Smith, dkk (2011) membahas tentang respon imun bawaan dapat dinyatakan secara sentral untuk menentukan arah penyakit *pneumonia* dengan memodelkan sel pertahanan yang berada di paru-paru yaitu makrofag alveolar, neutrofil, dan makrofag monosit. Model makrofag alveolar dibentuk dalam persamaan diferensial dengan memperluas menyertakan respon neutrofil yang dibutuhkan dalam perekrutan sitokin.

Berdasarkan penelitian tersebut, penelitian ini akan membahas tentang masalah kontrol optimal model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* pada penyakit *pneumonia* menggunakan sitokin proinflamasi sebagai pengontrol yang merupakan perpaduan dari penelitian di atas. Langkah mengoptimalkan kekebalan tubuh menggunakan Prinsip Minimum Pontryagin, sehingga diharapkan pertumbuhan bakteri *streptococcus pneumoniae* dapat ditekan.

Berdasarkan uraian di atas, penulis memilih judul “Kontrol Optimal Model Matematika Respon Imun Bawaan pada Makrofag di Paru-Paru yang Terinfeksi *Streptococcus pneumoniae*”.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Bagaimana model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* dengan kontrol ?
2. Bagaimana penyelesaian model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* dengan kontrol ?
3. Bagaimana simulasi model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* dengan kontrol ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini adalah

1. Untuk mengetahui model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* dengan kontrol.
2. Untuk mengetahui penyelesaian kontrol optimal model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* dengan sitokin proinflamasi.
3. Untuk mengetahui simulasi model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* dengan kontrol.

## 1.4 Batasan Masalah

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

1. Model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* dengan kontrol dan parameter yang digunakan dalam penelitian ini diambil dari Smith, dkk (2011).
2. Penelitian ini menggunakan metode kontrol optimal dengan Prinsip Minimum Pontryagin.
3. Simulasi dapat diselesaikan menggunakan *software* Matlab.

### 1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Memperoleh model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* dengan kontrol yang dapat diterapkan pada penelitian di lapangan.
2. Memberikan informasi tentang simulasi model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* dengan kontrol dan tanpa kontrol yang dapat membantu dalam bidang kesehatan.
3. Sebagai referensi penelitian yang selanjutnya.

### 1.6 Metode Penelitian

Metode penelitian ini berdasarkan pendekatan kepustakaan yang merujuk pada beberapa studi literatur dengan pengkaitan yang dibutuhkan dalam penelitian. Pendekatan kepustakaan yakni berdampingan pada jurnal, buku, artikel atau referensi lain yang dibutuhkan dalam penelitian. Langkah-langkah yang dapat mempermudah penyelesaian masalah kontrol optimal sebagai berikut:

### Subbab 3.1 Model Respon Imun Bawaan pada Makrofag di Paru-Paru yang Terinfeksi dengan Kontrol

Subbab ini menjelaskan tentang pembentukan model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi dengan tujuan melakukan pengontrolan pada model tersebut. Pengontrolan dilakukan pada model pertumbuhan bakteri *streptococcus pneumoniae* dengan penambahan variabel  $v(t)$  sebagai pengontrol. Selanjutnya, membentuk indeks performansi yang tepat agar suatu target pengontrolan dapat optimal dan memberikan kondisi batas dalam mengontrol.

### Subbab 3.2 Penyelesaian Kontrol Optimal Model Respon Imun Bawaan pada Makrofag di Paru-Paru yang Terinfeksi

Subbab ini menjelaskan tentang penyelesaian kontrol optimal model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi diantaranya, yaitu:

1. Membentuk persamaan diferensial ke dalam fungsi Hamilton
2. Menyelesaikan fungsi Hamilton menggunakan Prinsip Minimum Pontryagin dengan memenuhi kondisi stationer, persamaan *state*, dan persamaan *co-state*.
3. Menentukan kondisi stationer yang berupa nilai kontrol.
4. Menentukan fungsi Hamilton yang optimal.
5. Menentukan nilai persamaan *state*
6. Menentukan nilai persamaan *co-state*.

### Subbab 3.3 Simulasi Numerik

Subbab ini menjelaskan tentang penyelesaian dari subbab sebelumnya bahwa persamaan *state* dan persamaan *co-state* diselesaikan menggunakan metode Beda Hingga dan Runge Kutta orde 4. Penyelesaian ini dilakukan menggunakan bantuan *software* Matlab, sehingga dapat dianalisis hasil simulasi.

### 1.7 Sistematika Penulisan

Agar penulisan skripsi ini lebih terarah, maka digunakan sistematika penulisan yang terdiri dari empat bab. Pembagian dari masing-masing bab terdiri dari subbab dengan perumusan sebagai berikut:

#### Bab I Pendahuluan

Bab pendahuluan ini berisikan tentang latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, batasan masalah, manfaat penelitian, metode penelitian, dan sistematika penulisan.

#### Bab II Kajian Pustaka

Bab kajian pustaka ini berisikan tentang kajian-kajian yang mendasari dari pokok pembahasan yang dapat mendukung dari bagian pembahasan yang memiliki hubungan dengan penelitian. Landasan masalah tersebut diantaranya yaitu tentang persamaan diferensial yang mencakup persamaan diferensial linier dan persamaan diferensial nonlinier, masalah kontrol optimal, indeks performansi, formulasi masalah kontrol optimal, fungsi Hamilton, Prinsip Minimum Pontryagin, metode Beda Hingga, metode Runge Kutta orde 4, *pneumonia*, sistem imun,

makrofag, sitokin, model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi, dan pengobatan dalam perspektif Islam.

### Bab III Pembahasan

Bab pembahasan ini berisikan tentang model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* pada penyakit *pneumonia* menggunakan sitokin proinflamasi sebagai pengontrol beserta penyelesaiannya dan disimulasikan ke dalam *software* Matlab.

### Bab IV Penutup

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



## BAB II

### KAJIAN PUSTAKA

#### 2.1 Persamaan Diferensial

Persamaan diferensial adalah persamaan yang memuat suatu fungsi yang tidak diketahui derivatif-derivatifnya. Berdasarkan jumlah variabel bebas persamaan diferensial dibagi menjadi dua yaitu persamaan diferensial biasa dan persamaan diferensial parsial. Persamaan diferensial biasa adalah sebuah persamaan yang memuat derivatif atau diferensial yang memiliki satu atau lebih variabel terikat terhadap satu atau lebih variabel bebas. Apabila hanya memuat satu variabel bebas disebut persamaan diferensial biasa (Kartono, 2012).

Bentuk umum dari persamaan diferensial biasa orde satu adalah

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y) \quad (2.1)$$

pada persamaan (2.1) terdapat fungsi  $f$  yang memuat dua variabel. Dimana untuk  $f(t, y)$  merupakan fungsi turunan dan setiap fungsi terdiferensiasi  $y = \phi(t)$  yang memenuhi persamaan tersebut untuk  $t$  dalam beberapa interval disebut solusi (Boyce dan DiPrima, 2009).

##### 2.1.1 Persamaan Diferensial Linier

Jika fungsi  $f$  dalam persamaan (2.1) bergantung secara linier pada variabel dependen  $y$ , maka persamaan (2.1) disebut persamaan differensial linier orde satu.

Contoh persamaan differensial linier yaitu

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

dimana untuk  $a$  dan  $b$  adalah koefisien konstan (Boyce dan DiPrima, 2009).

### 2.1.2 Persamaan Diferensial Nonlinier

Bentuk umum dari sistem  $n$  persamaan diferensial biasa nonlinier orde pertama yaitu:

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

dengan  $x_1, x_2, \dots, x_n$  adalah variabel bebas dan  $t$  adalah variabel terikat, sehingga

$x_1 = x_1(t), x_2 = x_2(t), \dots, x_n = x_n(t)$ , dimana  $\frac{dx_n}{dt}$  merupakan derivatif fungsi

$x_n$  terhadap  $t$  (Kartono, 2012). Persamaan diferensial nonlinier adalah persamaan diferensial yang bukan persamaan diferensial linier (Ross, 1984). Persamaan berikut adalah contoh persamaan diferensial nonlinier:

$$\frac{dI(t)}{dt} = \mu_1 I(t) + \varphi C(t) + \frac{\omega L(t) I(t)}{\zeta + I(t)}\tag{2.4}$$

persamaan (2.4) adalah persamaan diferensial biasa nonlinier karena ada variabel

terikat  $L(t)$  pada bentuk  $\frac{\omega L(t) I(t)}{\zeta + I(t)}$  yang merupakan perkalian variabel terikat

dengan variabel terikat lainnya.

Penyelesaian sistem persamaan diferensial biasa linier dan sistem persamaan diferensial nonlinier dapat menggunakan metode eksplisit yang diperluas sesuai tingkat kesukaran yang berupa metode eliminasi (metode penyelesaian sistem persamaan diferensial biasa dalam dua fungsi yang tak diketahui dengan koefisien konstan) dan metode matriks (metode penyelesaian

sistem persamaan diferensial biasa dalam  $n$  fungsi yang tak diketahui dengan koefisien konstan). Persamaan diferensial biasa nonlinier sering muncul dalam penerapan. Tetapi, hanya beberapa tipe persamaan diferensial biasa linier dan persamaan diferensial biasa nonlinier yang dapat diselesaikan secara eksplisit diantaranya yaitu persamaan diferensial biasa terpisah, homogen, dan eksak (Aliyah, 2007).

## 2.2 Masalah Kontrol Optimal

Masalah kontrol optimal adalah pengaruh variabel kontrol  $u(t)$  yang membawa sistem dari *state* awal  $x(0)$  pada waktu  $x_0$  ke *state* akhir  $x(T)$  pada waktu  $x_T$ . Tujuan dari kontrol optimal adalah menentukan signal kontrol yang akan diproses oleh *plant* dan memenuhi konstrain fisik. *Plant* merupakan suatu tempat atau keadaan dimana suatu proses dinamik terjadi, kemudian *plant* dideskripsikan sebagai sistem persamaan diferensial orde satu. Selanjutnya, dapat ditentukan nilai maksimum atau minimum pada yang sesuai dengan kriteria pada indeks performansi (Tu, 1984).

*State* dalam sistem dinamik adalah  $x(t) = (x_1(t), x_2(t) \dots, x_n(t))$  apabila diberikan nilai pada waktu  $t_0$  yaitu  $x(t_0) = x_0$ ,  $x_0 \in R^n$ . Jika dipilih peubah kontrol  $u(t) \in R^m$  yang terdefinisi untuk waktu  $t \geq t_0$ , maka diperoleh sistem persamaan diferensial orde satu peubah taktentu  $x(t)$  dan persamaan (2.5) mempunyai solusi tunggal karena nilai awal ( $x_0$ ) dengan sistem dinamik yang dinyatakan dalam model matematika oleh persamaan diferensial sebagai berikut:

$$\dot{x}(t) = g(x(t), u(t), t) \quad (2.5)$$

Keterangan:

$u(t)$  = variabel yang mempengaruhi *state* yang dapat dikendalikan, dimana untuk  $u(t) \in R^m, \forall t \in [0, T]$  (Murray, 2010).

### 2.3 Indeks Performansi

Indeks performansi adalah ukuran kuantitas dari tujuan suatu sistem. Dalam masalah kontrol optimal untuk fungsi tujuan yaitu untuk menemukan kontrol yang menyebabkan sistem dinamik mencapai target dengan beberapa bentuk sebagai berikut:

- a. Indeks performansi untuk sistem kontrol optimal waktu

Terdapatnya sistem dari *state* awal  $x(t_0)$  ke *state* akhir  $x(t_f)$  dalam waktu yang minimum. Indeks performansi yang sesuai adalah

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

- b. Indeks performansi dalam sistem kontrol optimal pembangkit

Pandang dalam masalah pesawat ruang angkasa. Diberikan  $u(t)$  sebagai mesin daya dorong roket dan diasumsikan bahwa besarnya  $|u(t)|$  sebanding dengan tingkat penggunaan pembangkit. Untuk meminimalkan penggunaan pembangkit, maka indeks performansi yang sesuai yaitu

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

Dalam beberapa kontrol dapat ditulis sebagai berikut:

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

dengan R adalah faktor bobot.

c. Indeks performansi untuk sistem kontrol energi minimum

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

$$J(x, u, t) = \int_{t_0}^{t_f} \sum_{i=1}^m u_i^2(t)R_i dt \quad (2.9)$$

Bentuk umum dari (2.9) sebagai berikut:

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

Keterangan:

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

Dalam meminimalkan integral dari *error* sistem sebagai berikut:

$$J(x, u, t) = \int_{t_0}^{t_f} x'(t)Qx(t) dt \quad (2.11)$$

dimana,

1.  $x_d(t)$  adalah nilai yang diinginkan.
2.  $x_a(t)$  adalah nilai yang sebenarnya.

3.  $x(t) = x_a(t) - x_d(t)$  adalah *error*.

$Q$  adalah matriks bobot yang berupa semi-definit positif jika  $x'Qx \geq 0$  untuk sembarang vektor  $x \neq 0$ , dimana untuk  $Q \in Q^{n \times n}$ .

d. Indeks performansi untuk sistem kontrol batas akhir

Masalah target terakhir dalam meminimalkan *error* antara posisi target yang diinginkan  $x_d(t_f)$  dan posisi target yang sebenarnya  $x_a(t_f)$  di akhir waktu  $t_f$ .

*Error* akhir adalah  $x_{(t_f)} = x_a(t_f) - x_d(t_f)$ . Cara yang dilakukan dalam menjaga nilai positif dan negatif dari *error* dan faktor bobot diperlukan fungsi biaya sebagai berikut:

$$J(x, u, t) = x'(t_f)F_x(t_f) \quad (2.12)$$

Fungsi (2.12) merupakan dengan fungsi biaya. Apabila  $F$  adalah matrik semi-definit positif jika  $x'Fx \geq 0$  untuk sembarang vektor  $x \neq 0$ , dimana untuk  $F \in F^{n \times n}$ .

e. Indeks performansi untuk sistem kontrol optimal secara umum

Bentuk umum penggabungan formulasi (2.12) dalam indeks performansi sebagai berikut:

$$J(x, u, t) = x'(t_f)F_x(t_f) \quad (2.13.a)$$

Atau

$$J(x, u, t) = S(x(t_f), t_f) \quad (2.13.b)$$

$$+ \int_{t_0}^{t_f} V(x(t), u(t), t) dt$$

Catatan:

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

- b) Pers (2.13.a) disebut kuadratik (dalam hal *state* dan kontrol). Masalah yang ditimbulkan dalam kontrol optimal diklasifikasikan dalam indeks performansi.
- c) Indeks performansi mengandung fungsi biaya akhir disebut masalah Mayer.
- d) Indeks performansi hanya memiliki biaya integral disebut masalah lagrange.
- e) Indeks performansi mengandung fungsi biaya akhir dan biaya integral disebut masalah Bolza (2.13.b).

dengan rumus kuadratik menjadikan hasil pada sistem kontrol menjadi bagus (Naidu, 2002).

#### 2.4 Formulasi Masalah Kontrol Optimal

Diberikan masalah kontrol optimal dengan fungsi tujuan yang meminimumkan atau memaksimumkan sebagai berikut:

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

dengan kendala

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

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

$$u(t) \in R^m, \quad \forall t \in [0, T] \text{ (Itik, 2016).}$$

Keterangan:

$u^*(t)$  = variabel kontrol  $u(t)$  yang optimal. Selanjutnya,  $u^*(t)$  disubstitusikan ke dalam persamaan *state* kendala dan didapatkan *state* yang optimal  $x^*(t)$ .

## 2.5 Fungsi Hamilton

Naidu (2002) menyatakan bahwa bentuk fungsi Hamilton yaitu kombinasi fungsi dari suatu masalah  $f(x, u, t)$  dan perkalian fungsi subyek berbentuk persamaan diferensial  $g(t, x, u)$  dengan suatu faktor pengali yang dinamakan pengali Lagrange  $\gamma(t)$  yang dibentuk dalam fungsi Hamilton sebagai berikut :

$$H(x, u, \gamma, t) = f(x, u, t) + \gamma(t)'g(t, x, u)$$

(') menunjukkan transpos.

Chiang (2005) menyatakan bahwa variabel *co-state* yang dilambangkan dengan  $\gamma(t)$  dilibatkan dalam masalah kontrol optimal melalui fungsi Hamilton yang didefinisikan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} H(x, u, \gamma, t) &= f(x, u, t) + \sum_{k=1}^n \gamma_k(t)g_k(t, x, u) \\ H(x, u, \gamma, t) &= f(x, u, t) + (\gamma_1(t)g_1(t, x, u) + \dots + (\gamma_n(t)g_n(t, x, u)) \\ H(x, u, \gamma, t) &= f(x, u, t) + \begin{pmatrix} \gamma_1 & \gamma_2 & \dots & \gamma_n \end{pmatrix} \begin{bmatrix} g_1(t, x, u) \\ g_2(t, x, u) \\ \vdots \\ g_n(t, x, u) \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (2.16)$$

keterangan:

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

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

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

## 2.6 Prinsip Minimum Pontryagin

Syarat perlu agar tercapai kondisi optimum dalam masalah kontrol optimum yaitu Prinsip Minimum Pontryagin terpenuhi. Kontrol optimum membawa sistem dinamik pada persamaan (2.5) dari *state* awal  $x(0)$  pada waktu  $x_0$  ke *state* akhir  $x(T)$  pada waktu  $x_T$ . Masalah kontrol optimum yaitu mengoptimalkan yang memberikan nilai maksimum atau minimum fungsi indeks performansi pada persamaan (2.14). Prinsip Minimum Pontryagin dapat dilihat dalam teorema 1 sebagai berikut:

### Teorema 1

Misalkan  $u^*(t)$  sebagai kontrol *admissible* yang membawa sistem dari *state* awal  $x(0)$  pada waktu  $x_0$  ke *state* akhir  $x(T)$  pada waktu  $x_T$ , dimana  $x(T)$  dan  $T$  secara umum tidak ditentukan. Trajektori dari sistem yang berkaitan dengan  $u^*(t)$  dimisalkan berupa  $x^*(t)$ , agar  $u^*(t)$  merupakan kontrol optimum maka perlu terdapat fungsi vektor  $\lambda^*(t) \neq 0$  sedemikian sehingga

$$i. \quad \dot{\lambda}^*(t) = \left( -\frac{\partial H}{\partial x} \right)_* (x^*(t), u^*(t), \lambda^*(t), t) \text{ (persamaan } co\text{-state)} \quad (2.17)$$

$$ii. \quad \dot{x}^*(t) = \left( \frac{\partial H}{\partial \lambda} \right)_* (x^*(t), u^*(t), \lambda^*(t), t) \text{ (persamaan } state) \quad (2.18)$$

$\dot{\lambda}^*(t)$  dan  $\dot{x}^*(t)$  merupakan solusi dari sistem kanonik.

$$iii. \quad H_u = 0 \quad (2.19)$$

Pontryagin, dkk (1962) menyatakan bahwa syarat perlu optimalitas dalam *current-valued* Hamilton bahwa  $H_u = 0$  ekuivalen dengan

$$\left( \frac{\partial H e^{-rt}}{\partial u} \right)_* = 0 \Leftrightarrow \left( \frac{\partial H}{\partial u} \right)_* = 0 \Leftrightarrow H_u = 0$$

iv.  $H(x^*(t), u^*(t), \lambda^*(t), t) \leq H(x^*(t), \lambda^*(t), u(t), t)$  atau equivalen (2.20)  
dengan  $H(x^*(t), u^*(t), \lambda^*(t), t) = H(x^*(t), \lambda^*(t), u(t), t)$

(untuk setiap  $u(t) \in R^m$  dan  $t \in [0, T]$ ) yaitu  $H$  dimaksimumkan terhadap  $u(t)$ .

Jika  $u^*(t)$  berada di daerah kontrol  $R^m$  dan jika setiap persamaan *state*  $g_n(x, u, t)$  merupakan fungsi kontinu terdiferensial pada  $u(t)$  maka kondisi (iv) mengakibatkan  $\left(\frac{\partial H}{\partial u_k}\right)_* = 0, k = 1, 2, \dots, n$

Turunan dari persamaan (i) dan (ii) yaitu untuk menentukan solusi optimum dengan diperlukan dua kondisi batas. Apabila diberikan nilai awal  $x(0) = x_0$  dan  $x(T) = x_T$  maka dapat langsung ditentukan  $x(t)$  dan  $\lambda(t)$ , tetapi apabila  $x(0) = x_0$  dan  $x(T) = x_T$  tidak diberikan, maka syarat transversalitas harus terpenuhi yaitu  $\lambda(t) = 0$  yang digunakan sebagai pengganti kondisi akhir (Tu, 1984).

### Syarat Cukup

Uji turunan kedua untuk memastikan kondisi maksimum dan kondisi minimum sebagai berikut:

a. Kondisi maksimum

$$\left(\frac{\partial^2 H}{\partial u^2}\right)_* < 0, \text{ artinya } u^* \text{ memaksimumkan permasalahan.}$$

b. Kondisi minimum

$$\left(\frac{\partial^2 H}{\partial u^2}\right)_* > 0, \text{ artinya } u^* \text{ meminimumkan permasalahan (Naidu, 2002).}$$

## 2.7 Metode Beda Hingga

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

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

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

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

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

$$D_{f_1}(t, h) = \frac{f(t + h) - f(t)}{h} \quad (2.21)$$

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

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

$$D_{g_1}(t, h) = \frac{f(t) - f(t - h)}{h} \quad (2.22)$$

Dalam penurunan rumus hampiran lain dalam turunan pertama, diambil deret Taylor dari  $f(t + h)$  dan  $f(t - h)$  sampai orde kelima:

$$f(t+h) = f(t) + hf'(t) + \frac{h^2}{2!}f''(t) + \frac{h^3}{3!}f'''(t) + \frac{h^4}{4!}f^{(4)}(t) + \frac{h^5}{5!}f^{(5)}(t)$$

+ ...

$$f(t-h) = f(t) - hf'(t) + \frac{h^2}{2!}f''(t) - \frac{h^3}{3!}f'''(t) - \frac{h^4}{4!}f^{(4)}(t) - \frac{h^5}{5!}f^{(5)}(t)$$

- ...

dan membagi selisih antara kedua persamaan dengan  $2h$  untuk mendapatkan hampiran beda pusat (*central difference approximation*) untuk  $f'(x)$ :

$$\begin{aligned} D_{f1}(t, h) &= \frac{f(t+h) - f(t-h)}{2h} \\ &= f'(t) + \frac{h^2}{3!}f'''(t) + \frac{h^3}{4!}f^{(4)}(t) + \dots \\ &= f'(t) + O(h^2) \end{aligned} \quad (2.23)$$

yang mempunyai galat sebandingn dengan  $h^2$  yang serupa dengan persamaan (2.21).

## 2.8 Metode Runge Kutta orde 4

Metode Runge Kutta merupakan metode untuk mencapai derajat ketelitian yang lebih tinggi dengan cara persamaan  $y' = f(x, y), y(x_0) = y_0$  dengan membentuk  $y_n$  terhadap  $y(x_0 + nh)$  untuk nilai  $h$  yaitu tetap dan  $n = 0, 1, 2, 3, \dots, N$  dengan rumus rekusi sebagai berikut:

$$y_{i+1} = y_n + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)h$$

dimana untuk

$$k_1 = f(x_n, y_n),$$

$$k_2 = f\left(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}k_1h\right),$$

$$k_3 = f\left(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}k_2h\right),$$

$$k_4 = f(x_n + h, y_n + k_3h) \text{ (Muhammad dkk, 2015).}$$

## 2.9 Pneumonia

*Pneumonia* adalah penyakit yang terjadi karena adanya infeksi akut pada jaringan paru-paru. *Pneumonia* disebabkan oleh bakteri, virus, dan jamur yang berupa *streptococcus pneumoniae*, *haemophilus influenzae*, *respiratory syncytial virus* (RSV), dan *pneumocystis jiravecci* (FCP). *Streptococcus pneumoniae* merupakan pathogen yang paling banyak penyebab terjadinya penyakit *pneumonia* pada semua kelompok umur (Aulia, 2017).

*Pneumonia* merupakan peradangan parenkim paru pada bagian alveoli sampai bronkus atau bronkiolus yang dapat menular dengan ditandai pada konsolidasi. Konsolidasi adalah proses patologis ketika alveoli terisi dengan campuran inflamatori eksudat, bakteri, dan sel-sel darah putih. Saat disinari dengan *x-ray* akan muncul bayangan putih yang biasanya nampak jelas pada paru-paru. Berbagai organisme dapat menyebabkan *pneumonia*, sehingga perlu adanya penerapan beberapa jenis sistem klasifikasi sampai ditentukan etiologi kasus tertentu (Walker & Whittlesea, 2012).

## 2.10 Sistem Imun

Sistem imun merupakan gabungan sel, molekul, dan jaringan yang berperan dalam resistensi terhadap infeksi. Reaksi yang dikordinasi sel-sel, molekul-molekul, dan bahan lainnya terhadap mikroba disebut respon imun. Sistem imun diperlukan tubuh untuk mempertahankan keutuhannya terhadap bahaya yang

ditimbulkan dari berbagai bahan di lingkungan hidup (Baratawidjaja dan Rengganis, 2009).

Sistem imun manusia terdiri atas populasi sel-sel limfosit yang secara kolektif mampu merepon dan membedakan makromolekul-makromolekul yang berasal dari diri sendiri maupun dari antigen. Antigen adalah molekul yang dapat menimbulkan respon imun di dalam inang dengan berinteraksi dengan reseptor spesifik antigen pada membran limfosit inang. Sistem imun merupakan bagian penting dalam resistensi terhadap infeksi, sehingga terdapat beberapa respon imun terhadap mikroba (Kresno, 2003).

Respon imun proteksi utama terhadap bakteri intraseluler adalah melalui CMI (*Cell Mediated Immunity*) atau imunitas seluler. Imunitas seluler terdiri atas dua tipe reaksi yaitu fagositosis oleh makrofag yang teraktivasi dan lisis sel terinfeksi oleh limfosit T sitolitik. Kuman yang masuk ke alveoli akan ditelan dan sering dihancurkan oleh makrofag alveolar (Pagalay, 2009).

### **2.11 Makrofag**

Makrofag merupakan fagosit profesional yang terpenting. Sel ini diproduksi langsung tulang dari sel induk melalui stadium monosit. Makrofag mempunyai peran penting dalam respon imun. Fungsi utama makrofag dalam imunitas bawaan adalah makrofag memfagositosis partikel asing seperti mikroorganisme makromolekul termasuk antigen pada sel yang mengalami kerusakan atau mati. Pengenalan makrofag terhadap substansi asing dimungkinkan adanya reseptor untuk fosfolipid (Kresno, 2003).

AAM (*Makrofag alternative aktif*) yaitu makrofag yang memiliki fenotip yang menyerupai makrofag yang diaktifkan oleh interleukin-4 (IL-4) atau IL-13

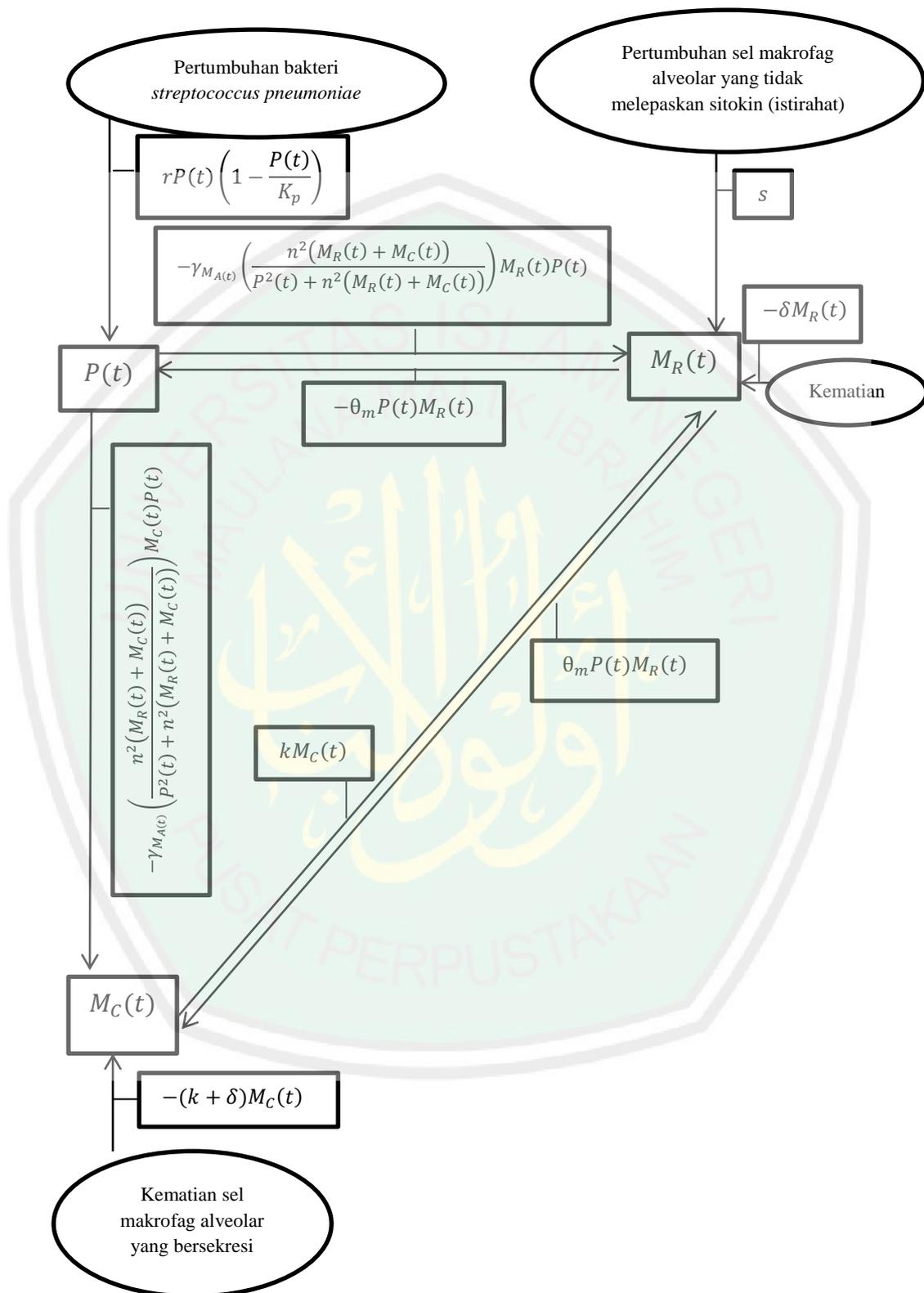
dan ditandai oleh tingginya regulasi dari *receptor scavenger* dan *receptor mannose*. AAM (*makrofag alternative aktif*) berfungsi memfasilitasi perbaikan jaringan, merangsang pertumbuhan sel, menghasilkan proinflamasi, dan antinflamasi sitokin untuk menghasilkan regulasi respon imun yang tinggi dari stimulasi dengan mikroba. CAM (*makrofag klasik aktif*) adalah kelas makrofag yang diaktifkan oleh *IFN- $\gamma$*  dan *TNF- $\alpha$*  yang memiliki respon terhadap infeksi bakteri. CAM (*makrofag klasik aktif*) lebih efektif dari pada AAM dalam membunuh pathogen intraseluler (Pagalay, 2009).

### 2.12 Sitokin

Sitokin merupakan *messenger* kimia atau perantara dalam komunikasi intraseluler. Sitokin dalam *messenger* molekuler berfungsi untuk mengawali dan meningkatkan respon imun dengan cara merekrut dan mengaktifasi sel. Sitokin dibagi menjadi empat kelompok besar sesuai fungsinya, yaitu:

- a. Mediator imuniti bawaan (*IFN* tipe 1, *TNF*, *IL-1*, *IL-6*, dan kemokin).
- b. Mengatur aktivasi, pertumbuhan dan diferensiasi limfosit (*IL-5*, *IL-10*, dan *IL-12*).
- c. Merangsang pertumbuhan dan diferensiasi leukosit imatur (*IL-3*, dan *IL-7*) (Baratawidjaya & Rengganis, 2009).

**2.13 Model Respon Imun Bawaan pada Makrofag di Paru-Paru yang Terinfeksi**



**Gambar 2.1** Diagram Interaksi Sistem Imun dengan Pertumbuhan Makrofag yang Terinfeksi

Gambar 2.1 menjelaskan interaksi sistem imun yang merespon sel makrofag alveolar dengan pertumbuhan bakteri *streptococcus pneumoniae*. Parameter  $P(t)$  merupakan jumlah bakteri *streptococcus pneumoniae* pada waktu ( $t$ ) dan  $r$  menyatakan laju pertumbuhan bakteri *streptococcus pneumoniae* yang secara umum laju pertumbuhan bergantung pada suatu populasi bakteri. Secara matematis dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dP(t)}{dt} = rP(t)$$

Model pertumbuhan logistik dapat diturunkan menggunakan asumsi sebagai berikut:

- a. Laju pertumbuhan populasi bakteri *streptococcus pneumoniae*

$$\frac{1}{P(t)} \frac{dP(t)}{dt} \text{ pada saat } P(t) = 0$$

adalah  $r$  ( dengan  $r$  konstan ).

- b. Laju pertumbuhan ini menurun secara linier dan bernilai 0 saat  $P(t) = K_p$ .

dengan  $r$  merupakan laju pertumbuhan intrinsik yang menggambarkan nilai dari daya tumbuh suatu populasi bakteri *streptococcus pneumoniae*.  $K_p$  merupakan daya tampung dari bakteri *streptococcus pneumoniae*. Dalam hal ini diasumsikan  $r > 0$  yaitu setiap populasi memiliki potensi untuk berkembang biak, sehingga dari asumsi di atas dapat diturunkan suatu model pertumbuhan populasi yang dikenal sebagai persamaan logistik sebagai berikut:

$$\frac{dP(t)}{dt} = rP(t) \left( 1 - \frac{P(t)}{K_p} \right)$$

Pembersihan bakteri *streptococcus pneumoniae* menunjukkan interaksi negatif pada fagositosis antara makrofag alveolar dan bakteri *streptococcus pneumoniae* dengan kelajuan sebesar  $\gamma_{M_A} \beta(P(t), M_A(t))$ . Setelah bakteri

*streptococcus pneumoniae* dikenali oleh sel makrofag alveolar, maka sel makrofag alveolar akan merangsang pertumbuhan sel makrofag alveolar yang tidak melepaskan sitokin dalam keadaan istirahat dan sel makrofag alveolar yang bersekresi.  $\gamma_{M_A}$  adalah laju pembersihan bakteri *streptococcus pneumoniae* oleh sel makrofag alveolar dan sel makrofag bertambah akibat merekrut adanya bakteri *streptococcus pneumoniae* melalui persamaan *Michaelis-Menten* dengan fungsi  $\beta(P(t), M_A(t)) = \frac{n^2 M_A(t)}{P(t)^2 + n^2 M_A(t)}$  dimana untuk  $M_A(t) = M_R(t) + M_C(t)$ . Fungsi  $\beta(P(t), M_A(t))$  merupakan penurunan fagositosis antara sel makrofag alveolar dengan bakteri *streptococcus pneumoniae*. Sehingga, apabila fagositosis menurun maka mengakibatkan mekanisme utama dalam pembunuhan bakteri menjadi berkurang. Bakteri *streptococcus pneumoniae* memiliki jumlah maksimum ketika berada pada paru-paru sebesar  $n$  yang mengakibatkan bakteri *streptococcus pneumoniae* mengalami kondisi jenuh akibat mengindikasikan sel makrofag alveolar yang tidak melepaskan sitokin dalam keadaan istirahat dan sel makrofag yang bersekresi. Bakteri *streptococcus pneumoniae* memberikan kekuatan dalam pertumbuhannya sebesar  $P(t)^2$  yang menginfeksi paru-paru yang ada dalam tubuh. Sehingga, model laju perubahan bakteri *streptococcus pneumoniae* terhadap waktu ( $t$ ) sebagai berikut:

$$\frac{dP(t)}{dt} = rP(t) \left( 1 - \frac{P(t)}{K_p} \right) - \gamma_{M_A} \beta(P(t), M_A(t)) M_A(t) P(t)$$

mengikuti model *Michaelis-Menten* maka laju perubahan bakteri *streptococcus pneumoniae* terhadap waktu ( $t$ ) dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dP(t)}{dt} = rP(t) \left( 1 - \frac{P(t)}{K_p} \right) - \gamma_{M_A(t)} \left( \frac{n^2 (M_R(t) + M_C(t))}{P^2(t) + n^2 (M_R(t) + M_C(t))} \right)$$

$$(M_R(t) + M_C(t))P(t)$$

Laju perubahan sel makrofag alveolar yang tidak melepaskan sitokin dalam keadaan istirahat terhadap waktu ( $t$ ) mengalami pertumbuhan secara alami sebesar  $s$  dan mengalami kematian yang sehat secara alami sebesar  $\delta$  maka dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dM_R(t)}{dt} = s - \delta M_R(t)$$

selanjutnya sel makrofag alveolar yang tidak melepaskan sitokin dalam keadaan istirahat telah mengenali adanya bakteri *streptococcus pneumoniae* dan berinteraksi dengan bakteri *streptococcus pneumoniae*. Tetapi, sel makrofag alveolar akan berusaha melakukan penghambatan pada pertumbuhan bakteri *streptococcus pneumoniae* dengan cara merespon sel makrofag alveolar menggunakan sistem imun, sehingga sel makrofag alveolar dapat melepaskan sitokin yang aktif sebesar  $\theta_m$ . Peristiwa ini menunjukkan interaksi negatif dikarenakan kondisi sel makrofag alveolar telah terinfeksi bakteri *streptococcus pneumoniae* yang dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dM_R(t)}{dt} = s - \delta M_R(t) - \theta_m P M_R(t)$$

sel makrofag alveolar yang tidak melepaskan sitokin dalam keadaan istirahat mengalami peningkatan produksi sitokin yang nonaktif sebesar  $k$  yang berinteraksi dengan sel makrofag alveolar yang bersekresi yaitu pelepasan sitokin yang masih aktif. Sehingga laju perubahan sel makrofag alveolar yang tidak melepaskan sitokin dalam keadaan istirahat terhadap waktu ( $t$ ) dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dM_R(t)}{dt} = s - \delta M_R(t) - \theta_m P M_R(t) + k M_C(t)$$

Laju perubahan sel makrofag alveolar yang bersekresi terhadap waktu ( $t$ ) mengalami peningkatan jumlah sitokin yang aktif sebesar  $\theta_m$  dengan adanya interaksi pada makrofag alveolar yang tidak melepaskan sitokin dalam keadaan istirahat dengan bakteri *streptococcus pneumoniae*. Sehingga, laju sel makrofag alveolar mengalami inaktivasi pada produksi sitokin nonaktif sebesar  $k$  dan dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dM_c(t)}{dt} = \theta_m PM_R(t) - kM_c(t)$$

kondisi sel makrofag alveolar yang bersekresi terinfeksi oleh bakteri *streptococcus pneumoniae* mengalami kematian yang sehat secara alami sebesar  $\delta$ . Sehingga laju perubahan sel makrofag alveolar yang bersekresi terhadap waktu ( $t$ ) dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dM_c(t)}{dt} = \theta_m PM_R(t) - kM_c(t) - \delta M_c(t)$$

Jadi, model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* sebagai berikut:

$$\frac{dP(t)}{dt} = rP(t) \left( 1 - \frac{P(t)}{K_p} \right) \quad (2.24. a)$$

$$- \gamma_{M_A(t)} \left( \frac{n^2 (M_R(t) + M_C(t))}{P^2(t) + n^2 (M_R(t) + M_C(t))} \right) (M_R(t) + M_C(t)) P(t)$$

$$\frac{dM_R(t)}{dt} = s - \delta M_R(t) - \theta_m PM_R(t) + kM_C(t) \quad (2.24. b)$$

$$\frac{dM_C(t)}{dt} = \theta_m PM_R(t) - kM_C(t) - \delta M_C(t) \quad (2.24. c)$$

dengan nilai parameter pada model sebagai berikut (Smith dkk, 2011):

Tabel 2.1 Nilai Parameter pada Model

Parameter	Deskripsi	Nilai	Satuan
$r$	laju pertumbuhan bakteri <i>streptococcus pneumoniae</i>	$11,3 \times 10^{-1}$	$jam^{-1}$
$K_p$	daya tampung bakteri <i>streptococcus pneumoniae</i>	$2,3 \times 10^8$	$CFU/ml$
$n$	jumlah maksimum bakteri <i>streptococcus pneumoniae</i>	5	$(CFU/ml)sel^{-1}$
$\gamma_{MA(t)}$	Pembersihan bakteri oleh sel makrofag alveolar	$5,6 \times 10^{-6}$	$sel^{-1}jam^{-1}$
$s$	tingkat pertumbuhan sel makrofag alveolar	$1,0-4,2 \times 10^3$	$sel^{-1}jam^{-1}$
$\delta$	tingkat kematian sel makrofag alveolar	$1,0-4,2 \times 10^{-3}$	$jam^{-1}$
$M_A^* = M_R + M_C$	Nilai <i>steady state</i> AM	$10^6$	Sel
$p^0$	Nilai awal bakteri <i>streptococcus pneumoniae</i>	$10^3, 10^4$ , atau $10^4$	$CFU/ml$
$\theta_m$	laju produksi sitokin yang aktif	$4,2 \times 10^{-8}$	$(CFU/ml)^{-1}jam^{-1}$
$k$	laju produksi sitokin yang nonaktif	$4,2 \times 10^{-2}$	$jam^{-1}$

## 2.14 Pengobatan dalam Perspektif Islam

Sejak dahulu dunia pengobatan selalu berjalan dalam kehidupan umat manusia. Sebagai makhluk hidup telah akrab dengan berbagai macam penyakit ringan maupun berat. Suatu keinginan agar dapat berlepas diri dari segala penyakit merupakan dorongan manusia dalam melakukan metode pengobatan. Setiap munculnya penyakit Allah pasti menciptakan pula obatnya. Manusia harus menyadari apabila Allah secara tegas memberikan petunjuk dalam pengobatan, maka petunjuk pengobatan pasti lebih bersifat dengan nilai absolut.

Ajaran Islam yang telah terkandung dalam al-Qur'an dan sunnah dapat diuraikan sebagai berikut:

- a. Ketundukan terhadap ajaran Islam serta moralitas Islam.
- b. Bersikap logis dan rasional.

- c. Dapat memahami secara komprehensif dengan menyeimbang fisik, akal, dan jiwa.
- d. Memiliki sifat global dalam praktik penanganan dengan mempertimbangkan sumber kemanfaatannya.
- e. Memiliki sifat ilmiah dalam metodologi yang mendasarkan konklusi-konklusi logis pada hasil observasi yang valid.
- f. Memiliki sifat unik dan istimewa dengan memberikan solusi terhadap masalah yang tidak dapat diselesaikan oleh pengobatan yang lain (Al-Hafidz, 2007).

Rasulullah memberikan petunjuk tentang pri kehidupan dan tata cara dalam beribadah kepada Allah agar selamat dunia dan akhirat. Selain memberikan petunjuk tersebut, Rasulullah memberikan petunjuk lain yakni memberikan formula-formula umum untuk menjaga keselamatan lahir dan batin termasuk dalam sistem terapi atau pengobatan. Petunjuk praktis dan kaidah-kaidah medis banyak sekali dipergunakan oleh Rasulullah serta diajarkan kepada para sahabat Rasulullah. Apabila semua formula dan kaidah praktis dapat dipelajari secara seksama, maka kaum muslimim dapat mengembangkan menjadi sebuah sistem dan metode pengobatan yang tidak ada duanya. Maka, sistem pengobatan manusia dan sistem pengobatan Ilahi memiliki hubungan yang sangat erat. Selayaknya umat Islam yaitu menghidupkan kembali kepercayaan terhadap berbagai jenis obat dan pengobatan yang diajarkan oleh Rasulullah dengan metode terbaik dalam mengatasi berbagai macam penyakit (Ali, 2015).

Segala bentuk penyakit datangnya dari Allah, maka Allah juga dapat menyembuhkan penyakit tersebut. Makhluk hidup yang telah diberikan ujian dari

Allah berupa penyakit tersebut tentunya harus berusaha secara maksimal untuk mencapai kesembuhan dari penyakit yang dideritanya. Sesungguhnya Allah mendatangkan penyakit serta mendatangkan pula obatnya. Rasulullah SAW bersabda:

عَنْ أَبِي هُرَيْرَةَ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهُ عَنِ النَّبِيِّ صَلَّى اللَّهُ وَسَلَّمَ قَالَ: مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

Diriwayatkan dari Hurairah r.a bahwa Nabi SAW bersabda: “ Allah tidaklah menurunkan suatu penyakit melainkan dia juga menurunkan obatnya (penawarnya)” ( H.R Al-Bukhari).

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

Penyakit dan seluruh hal-hal yang inginkan atau hal yang disenangi merupakan *sunnatullah* yang menyimpan hikmah di belakangnya. Bagi seorang makhluk Allah yang mukmin akan menganggap segala hal sesuatu yang terjadi pada diri sendiri merupakan ujian dari Allah. Salah satu bentuk ujian yang menimpa makhluk hidup yakni penyakit. Secara garis besar penyakit terdiri dari penyakit jasmani, penyakit rohani, dan penyakit jiwa. Segala bentuk penyakit harus dihadapi dengan kesabaran, harapan, dan sandaran kepada Allah dengan cara berdo'a dan dzikir untuk menghilangkan dan menyembuhkan penyakit yang dideritanya (Masyah, 2013). Selain itu, sebagai umat Allah harus selalu bersyukur atas apa yang telah terjadi karena Allah akan memiliki cara tersendiri dalam mengobatinya. Allah berfirman dalam QS. al-Hijr ayat 19, yaitu:

وَالْأَرْضِ مَدَدًا نَاهَا أَلْقَيْنَاهَا رَوَاسِيَ وَأَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ شَيْءٍ مَّوْزُونٍ

*“Kami telah menghemparkan bumi dan menjadikan padanya gunung-gunung dan Kami tumbuhkan padanya segala sesuatu menurut sesuatu ukuran” (Q.S al-Hijr :19).*

Surat al-Hijr ayat 19 menjelaskan tentang kebesaran alam semesta. Kata *buruuj* yang berarti megah dan mengisyaratkan tumbuhan yang memberikan sifat “sesuai ukuran”. Kata *mauzun* yang berarti setiap tumbuhan yang ada di bumi adalah ciptaan yang amat rapi, teliti, dan tepat. Allah telah menciptakan segala sesuatu di muka bumi ini sesuai dengan ukuran yang rapi dan teliti, sehingga dari ukuran tersebut dapat digunakan dengan tepat dan bijak (Quthb, 2003). Segala bentuk obat yang dipergunakan untuk penyembuhan penyakit haruslah memiliki takaran atau ukuran yang tepat agar proses pengobatan dapat berjalan secara maksimal dan lancar. Dalam mempertegaskan masalah tersebut maka Allah berfirman dalam QS. Al-An’am ayat 101, yaitu:

يَدْنِعُ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ أَنِّي يَكُونُ لَهُ، وَلَدٌ وَمَ تَكُنْ لَهُ، صَحْبَةٌ وَخَلَقَ كُلَّ شَيْءٍ ۖ وَهُوَ بِكُلِّ شَيْءٍ ۖ عَلِيمٌ

*“Dia menciptakan langit dan bumi. Bagaimana Dia mempunyai anak padahal Dia tidak mempunyai istri. Dia menciptakan segala sesuatu, dan Dia mengetahui segala sesuatu” (QS. Al-An’an:101).*

Surat QS. Al-An’am ayat 101 menjelaskan tentang zat yang menciptakan wujud adanya ketiadaan yang tidak memerlukan pendamping yang membantunya karena dalam menggunakan tenaga pembantu adalah cara makhluk-makhluk yang fana, penolong bagi orang-orang lemah, dan kenikmatan bagi zat yang sama sekali tidak menciptakan. Dalam suatu konsep perkembangbiakan yakni suatu makhluk hidup memiliki pendamping wanita dari spesies yang sama dengan dirinya (Quthb, 2001). Berdasarkan kata *“Dia menciptakan segala sesuatu, dan Dia mengetahui segala sesuatu”* yakni Allah telah menciptakan segala sesuatu

yang diisyaratkan dalam penyakit tetapi didalam tubuh makhluk hidup terdapat pula sistem imum yang berfungsi dalam pertahanan kekebalan tubuh terhadap infeksi dari segala bentuk penyakit.



## BAB III

### PEMBAHASAN

Bab ini akan membahas penyelesaian kontrol optimal model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* dengan kontrol pada penyakit *pneumonia* yang merespon imun bawaan menggunakan sitokin proinflamasi sebagai pengontrol. Pada penyelesaian kontrol optimal menggunakan metode Prinsip Minimum Pontryagin dan selanjutnya dapat disimulasikan menggunakan *software* Matlab.

#### **3.1 Model Respon Imun Bawaan pada Makrofag di Paru-Paru yang Terinfeksi dengan Kontrol**

Tujuan kontrol optimal respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* pada penyakit *pneumonia* yaitu meminimumkan pertumbuhan bakteri *streptococcus pneumoniae* menggunakan sitokin proinflamasi yang direspon oleh imun bawaan. Dalam menyelesaikan kontrol optimal dari model tersebut akan digunakan Prinsip Minimum Pontryagin. Dalam model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* dengan kontrol akan menambahkan variabel kontrol  $v(t)$  yang berupa sitokin proinflamasi di bagian model pertumbuhan bakteri *streptococcus pneumoniae*. Variabel kontrol  $v(t)$  akan meminimalkan jumlah bakteri *streptococcus pneumoniae* yang bertujuan agar bakteri tersebut tidak tumbuh kembali. Berdasarkan hal tersebut, maka model matematika respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* sebagai berikut (Smith dkk, 2011):

$$\beta(P(t), M_A(t)) = \frac{n^2 M_A(t)}{P(t)^2 + n^2 M_A(t)} \quad (3.1)$$

$$\frac{dP(t)}{dt} = rP(t) \left( 1 - \frac{P(t)}{K_p} \right) - \gamma_{M_A} \beta(P(t), M_A(t)) \quad (3.2. a)$$

$$M_A(t)P(t)$$

$$\frac{dM_R(t)}{dt} = s - \delta M_R(t) - \theta_m P M_R(t) + k M_C(t) \quad (3.2. b)$$

$$\frac{dM_C(t)}{dt} = \theta_m P(t) M_R(t) - k M_C(t) - \delta M_C(t) \quad (3.2. c)$$

dimana  $M_A(t) = M_R(t) + M_C(t)$

berdasarkan persamaan tersebut, maka dilakukan sistem substitusi pada persamaan (3.1) ke dalam persamaan (3.2. a) pada model matematika respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* dengan penambahan variabel kontrol  $v(t)$  sebagai berikut:

$$\frac{dP(t)}{dt} = rv(t)P(t) \left( 1 - \frac{P(t)}{K_p} \right) \quad (3.3. a)$$

$$- \gamma_{M_A(t)} \left( \frac{n^2 (M_R(t) + M_C(t))}{P^2(t) + n^2 (M_R(t) + M_C(t))} \right) (M_R(t) + M_C(t))P(t) \quad (3.3. b)$$

$$\frac{dM_R(t)}{dt} = s - \delta M_R(t) - \theta_m P(t) M_R(t) + k M_C(t) \quad (3.3. c)$$

$$\frac{dM_C(t)}{dt} = \theta_m P(t) M_R(t) - k M_C(t) - \delta M_C(t)$$

dengan keterangan variabel-variabel yang digunakan pada model matematika respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* dengan kontrol yaitu:

1. Laju pertumbuhan bakteri *streptococcus pneumoniae* ( $r$ ).

2. Daya tampung bakteri *streptococcus pneumoniae* ( $K_p$ ).
3. Jumlah maksimum bakteri *streptococcus pneumoniae* yang berada di dalam paru-paru ( $n$ ).
4. Laju pembersihan bakteri *streptococcus pneumoniae* oleh sel makrofag alveolar ( $\gamma_{M_{A(t)}}$ ).
5. Laju pertumbuhan sel makrofag alveolar yang sehat ( $s$ ).
6. Laju kematian sel pada sel makrofag alveolar yang sehat secara alami ( $\delta$ ).
7. Laju produksi sitokin yang aktif ( $\theta_m$ ).
8. Laju produksi sitokin yang nonaktif ( $k$ ).
9. Sitokin proinflamasi yang dilepaskan oleh sel makrofag alveolar ( $v(t)$ ).
10. Banyaknya bakteri *streptococcus pneumoniae* terhadap waktu ( $t$ ) ( $P(t)$ ).
11. Banyaknya sel makrofag alveolar yang tidak melepaskan sitokin terhadap waktu ( $t$ ) ( $M_R(t)$ ).
12. Banyaknya sel makrofag alveolar yang secara aktif mensekresi sitokin terhadap waktu ( $t$ ) ( $M_C(t)$ ).

Selanjutnya, akan dimodelkan suatu fungsi tujuan (*performance index*) yang menyatakan laju banyaknya bakteri *streptococcus pneumoniae*  $P(t)$  dan kekuatan dalam mengontrol yang berupa sitokin proinflamasi yang dilepaskan oleh makrofag alveolar di paru-paru yang direspon oleh imun bawaan  $(v(t))^2$ . Fungsi kuadrat tersebut yaitu kekuatan sitokin proinflamasi dalam proses pemusnahan bakteri *streptococcus pneumoniae*. Tujuan dari pelepasan sitokin proinflamasi dari makrofag alveolar yaitu untuk membantu manusia dalam sistem kekebalan tubuh untuk pembunuhan bakteri yang telah terinfeksi di dalam paru-

paru. Tujuan tersebut yaitu untuk meningkatkan respon imun dengan cara merekrut dan mengaktivasi sel tersebut.

Berdasarkan hubungan antara sitokin yang dilepaskan oleh makrofag alveolar dengan bakteri *streptococcus pneumoniae* memiliki hubungan nonlinier dan dipilih fungsi kuadrat  $(v(t))^2$  sebagai kekuatan sitokin proinflamasi yang dilepaskan oleh makrofag alveolar di paru-paru yang merespon imun bawaan dan  $P(t)$  merupakan laju pertumbuhan bakteri *streptococcus pneumoniae* yang terinfeksi pada tubuh manusia. Sehingga dalam penjelasan di atas, dapat dirumuskan fungsi sitokin proinflamasi yang berfungsi kekebalan tubuh adalah  $R(v(t))^2$  dengan  $R$  merupakan variabel bobot dan penyeimbangan kondisi tubuh pada makrofag di paru-paru yang melepaskan sitokin proinflamasi. Dari pembahasan di atas dapat diperoleh fungsi tujuan sebagai berikut:

$$f(x, v, t) = P(t) + R(v(t))^2 \quad (3.4)$$

$$J(x, v, t) = \int_{t_0}^{t_f} f(x, v, t) dt$$

$$J(x, v, t) = \int_{t_0}^{t_f} (P(t) + R(v(t))^2) dt \quad (3.5)$$

dengan keterangan bahwa  $P(t)$  adalah laju banyaknya bakteri *streptococcus pneumoniae* pada paru-paru,  $R(v(t))^2$  adalah variabel bobot yang berupa kekuatan sitokin yang dilepaskan oleh makrofag alveolar,  $v(t)$  adalah variabel

kontrol dan variabel keadaannya adalah  $\mathbf{x} = \begin{bmatrix} P(t) \\ M_R(t) \\ M_C(t) \end{bmatrix}$ .

Diasumsikan bahwa nilai awal seluruh populasi bernilai positif  $P(t)(t_0), M_R(t)(t_0), M_C(t)(t_0) \geq 0$  dan kondisi batas pada model respon imun

bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* dengan kontrol yaitu  $t_0 < t < t_f$  dan  $0 \leq v(t) \leq 1$ . Batas tersebut menandakan bahwa waktu awal dari pemberian pengontrol ( $t_0$ ) sampai waktu akhir pengontrol ( $t_f$ ).

### 3.2 Penyelesaian Kontrol Optimal Model Respon Imun Bawaan pada Makrofag di Paru-Paru yang Terinfeksi

Pada Subbab sebelumnya telah mendapatkan model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* dengan kontrol beserta fungsi tujuannya. Selanjutnya, parameter-parameter yang digunakan untuk memenuhi variabel-variabel tersebut berdasarkan tulisan Smith, dkk (2011) sebagai berikut:

**Tabel 3.1** Nilai Parameter yang Digunakan dalam Model

Parameter	Nilai	Deskripsi	Satuan
$r$	$11,3 \times 10^{-1}$	Laju pertumbuhan bakteri <i>streptococcus pneumoniae</i> sebesar 1,13 perjam dengan laju pertumbuhan bergantung pada suatu populasi bakteri.	$jam^{-1}$
$K_p$	$2,3 \times 10^8$	Pada saat daya tampung bakteri <i>streptococcus pneumoniae</i> bernilai $2,3 \times 10^8$ $CFU/ml$ akan melakukan pertumbuhan secara logistik.	$CFU/ml$
$n$	5	Pada saat bakteri <i>streptococcus pneumoniae</i> menyerang paru-paru dengan jumlah maksimum sebesar $5 (CFU/ml)sel^{-1}$ yang dipengaruhi oleh sel makrofag alveolar.	$(CFU/ml)sel^{-1}$
$Y_{M_A(t)}$	$5,6 \times 10^{-6}$	Pada saat bakteri <i>streptococcus pneumoniae</i> menyerang paru-paru maka sel makrofag alveolar akan melakukan pembersihan pada bakteri <i>streptococcus pneumoniae</i> sebesar $5,6 \times 10^{-6} sel^{-1}jam^{-1}$ .	$sel^{-1}jam^{-1}$

Parameter	Nilai	Deskripsi	Satuan
$s$	$3,5 \times 10^3$	Laju pertumbuhan sel makrofag alveolar yang tumbuh secara alami sebesar $3,5 \times 10^3 \text{ sel}^{-1}\text{jam}^{-1}$ .	$\text{sel}^{-1}\text{jam}^{-1}$
$\delta$	$2,8 \times 10^{-3}$	Pada saat nilai $2,8 \times 10^{-3}$ perjam sel makrofag alveolar mengalami kematian yang sehat secara alami.	$\text{jam}^{-1}$
$\theta_m$	$4,2 \times 10^{-8}$	Laju produksi sitokin yang aktif bernilai $4,2 \times 10^{-8} (\text{CFU}/\text{ml})^{-1} \text{jam}^{-1}$ akan berinteraksi dengan makrofag alveolar dan bakteri <i>streptococcus pneumoniae</i> .	$(\text{CFU}/\text{ml})^{-1} \text{jam}^{-1}$
$k$	$4,2 \times 10^{-2}$	Laju produksi sitokin yang nonaktif bernilai $4,2 \times 10^{-2}$ perjam ketika sel makrofag alveolar bersekreasi.	$\text{jam}^{-1}$
$P(0)$	1000	Pada saat $P(0) = 1000 \text{ CFU}/\text{ml}$ merupakan kondisi awal dari bakteri <i>streptococcus pneumoniae</i> terhadap waktu ( $t$ ).	$\text{CFU}/\text{ml}$
$M_R(0)$	1000	Pada saat $M_R(0) = 1000$ sel merupakan kondisi awal dari sel makrofag alveolar yang tidak melepaskan sitokin dalam keadaan istirahat terhadap waktu ( $t$ ).	$\text{sel}$
$M_C(0)$	5000	Pada saat $M_C(0) = 5000$ sel merupakan kondisi awal dari sel makrofag alveolar yang bersekreasi terhadap waktu ( $t$ ).	$\text{sel}$

Apabila nilai parameter dari model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi bakteri *streptococcus pneumoniae* sudah diketahui, maka dilakukan sistem substitusi dari parameter tersebut.

$$\begin{aligned} \frac{dP(t)}{dt} &= 1,13v(t)P(t) \left( 1 - \frac{P(t)}{2,3 \times 10^8} \right) & (3.6. a) \\ &- 5,6 \times 10^{-6} \left( \frac{25(M_R(t) + M_C(t))}{P^2(t) + 25(M_R(t) + M_C(t))} \right) \\ &(M_R(t) + M_C(t))P(t) \end{aligned}$$

$$\frac{dM_R(t)}{dt} = 3500 - 0,0028M_R(t) - 4,2 \times 10^{-8}P(t)M_R(t) \quad (3.6. b)$$

$$+0,042M_C(t)$$

$$\frac{dM_C(t)}{dt} = 4,2 \times 10^{-8}P(t)M_R(t) - 0,0448 M_C(t) \quad (3.6. c)$$

Selanjutnya persamaan (3.6) akan diselesaikan menggunakan masalah kontrol optimal dengan metode Prinsip Minimum Pontryagin yang akan dibentuk fungsi Hamilton dengan mengikuti definisi (2.16) untuk variabel *co-state*

$$\lambda = \begin{bmatrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \\ \lambda_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \lambda_P(t) \\ \lambda_{M_R}(t) \\ \lambda_{M_C}(t) \end{bmatrix} \text{ dan variabel } state \text{ adalah } \mathbf{x} = \begin{bmatrix} P(t) \\ M_R(t) \\ M_C(t) \end{bmatrix}. \text{ Maka, dapat}$$

dimisalkan yaitu

$$\frac{dP(t)}{dt} = g_1(x, v, t) \quad (3.7.a)$$

$$g_1(x, v, t) = 1,13v(t)P(t) \left( 1 - \frac{P(t)}{2,3 \times 10^8} \right) - 5,6 \times 10^{-6} \left( \frac{25(M_R(t) + M_C(t))}{P^2(t) + 25(M_R(t) + M_C(t))} \right) (M_R(t) + M_C(t))P(t)$$

$$\frac{dM_R(t)}{dt} = g_2(x, v, t) \quad (3.7.b)$$

$$g_2(x, v, t) = 3500 - 0,0028M_R(t) - 4,2 \times 10^{-8}P(t)M_R(t) + 0,042M_C(t)$$

$$\frac{dM_C(t)}{dt} = g_3(x, v, t) \quad (3.7.c)$$

$$g_3(x, v, t) = 4,2 \times 10^{-8}P(t)M_R(t) - 0,0448 M_C(t)$$

Sehingga dari persamaan (3.4) dan (3.7) dapat dibentuk ke dalam fungsi Hamilton sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
 H(x(t), v(t), \lambda(t), t) &= f(x, v, t) + \sum_{k=1}^3 \lambda_k(t) g_k(t, x, v) \\
 H(x(t), v(t), \lambda(t), t) &= f(x, v, t) + \begin{pmatrix} [\lambda_P(t) & \lambda_{M_R}(t) & \lambda_{M_C}(t)] \begin{bmatrix} g_1(t, x, v) \\ g_2(t, x, v) \\ g_3(t, x, v) \end{bmatrix} \end{pmatrix} \\
 &= f(x, v, t) + \lambda_P(t) g_1(t, x, v) + \lambda_{M_R}(t) g_2(t, x, v) \\
 &\quad + \lambda_{M_C}(t) g_3(t, x, v) \\
 H(x(t), v(t), \lambda(t), t) &= P(t) + R(v(t))^2 \\
 &\quad + \lambda_P(t) (1,13v(t)P(t) \left(1 - \frac{P(t)}{2,3 \times 10^8}\right) \\
 &\quad - 5,6 \times 10^{-6} \left(\frac{25(M_R(t) + M_C(t))}{P^2(t) + 25(M_R(t) + M_C(t))}\right) \\
 &\quad (M_R(t) + M_C(t))P(t) + \lambda_{M_R}(t) (3500 \\
 &\quad - 0,0028M_R(t) - 4,2 \times 10^{-8}P(t)M_R(t) \\
 &\quad + 0,042M_C(t) + \lambda_{M_C}(t) (4,2 \times 10^{-8}P(t)M_R(t) \\
 &\quad - 0,0448 M_C(t))
 \end{aligned} \tag{3.8}$$

Selanjutnya untuk mendapatkan kondisi yang optimal dari fungsi  $H(x(t), v(t), \lambda(t), t)$  maka harus memenuhi kondisi stationer dengan menyelesaikan persamaan *state* dan *co-state*. Persamaan *state* merupakan persamaan yang menjadi kendala dalam menyelesaikan masalah kontrol optimal. Persamaan *co-state* merupakan nilai negatif dari fungsi Hamilton yang diturunkan terhadap variabel-variabel *state*. Kondisi stationer adalah kondisi dimana kontrol optimal  $v(t)$  harus dapat meminimumkan bentuk Hamilton pada setiap waktu

sebagaimana terlampir pada Lampiran 1. Bentuk kondisi stationer yang harus dipenuhi yaitu:

$$\left(\frac{\partial H}{\partial v(t)}\right)_* = 0$$

$$\left(\frac{\partial H}{\partial v(t)}\right)_* = 0 \Leftrightarrow 2Rv(t) + \lambda_p(t)1,13P(t)\left(1 - \frac{P(t)}{2,3 \times 10^8}\right) = 0$$

$$v(t) = \frac{1}{2R} \left( -\lambda_p(t)1,13P(t) \left(1 - \frac{P(t)}{2,3 \times 10^8}\right) \right)$$

karena nilai kontrolnya terbatas, dimana  $0 \leq v(t) \leq 1$  maka terdapat 3 kasus yaitu:

$$v_1^*(t) = \begin{cases} v(t), & 0 < v(t) < 1 \\ 0, & v(t) \leq 0 \\ 1, & v(t) \geq 1 \end{cases} \quad (3.9)$$

Nilai kontrol yang optimal di atas dapat dituliskan dalam bentuk

$$v^*(t) = \min(1, \max(0, v(t)))$$

$$v^*(t) = \min \left( 1, \max \left( 0, \frac{1}{2R^*} \left( -\lambda_p^*(t)1,13P^*(t) \left(1 - \frac{P^*(t)}{2,3 \times 10^8}\right) \right) \right) \right) \quad (3.10)$$

Selanjutnya dilakukan uji turunan kedua untuk menunjukkan bahwa  $H(x, v, \lambda, t)$  mempunyai nilai minimum di  $v(t)$ .

$$\left(\frac{\partial^2 H}{\partial v(t)^2}\right)_* = 2R > 0$$

karena turunan kedua  $H(x, v, \lambda, t)$  terhadap kontrol  $v(t)$  bernilai positif, maka uji turunan kedua terpenuhi. Sehingga  $H(x, v, \lambda, t)$  mempunyai nilai minimum di  $v(t)$ .

Apabila nilai kontrol optimal  $v^*(t)$  telah diperoleh, maka dapat menentukan fungsi Hamilton  $H^*$  yang optimal dengan cara mensubstitusikan nilai kontrol optimal  $v^*(t)$  yang didapatkan pada persamaan (3.10).

$$H^*(x^*(t), v^*(t), \lambda^*(t), t) = H^*(x^*(t), \lambda^*(t), v(t), t)$$

$$H^* = P^*(t) + R^*$$

$$\left( \min \left( 1, \max \left( 0, \frac{1}{2R^*} \left( -\lambda_P^*(t) 1,13P^*(t) \left( 1 - \frac{P^*(t)}{2,3 \times 10^8} \right) \right) \right) \right) \right)^2$$

$$+ \lambda_P^*(t) (1,13v^*(t)P^*(t) \left( 1 - \frac{P^*(t)}{2,3 \times 10^8} \right) - 5,6 \times 10^{-6}$$

$$\left( \frac{25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}{P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))} \right) (M_R^*(t) + M_C^*(t))P^*(t)$$

$$+ \lambda_{M_R}^*(t) (3500 - 0,0028M_R^*(t) - 4,2 \times 10^{-8}P^*(t)M_R^*(t)$$

$$+ 0,042M_C^*(t) + \lambda_{M_C}^*(t) (4,2 \times 10^{-8}P^*(t)M_R^*(t) - 0,0448 M_C^*(t))$$

Persamaan *state* pada fungsi Hamilton dapat ditentukan menggunakan teorema (1) Prinsip Minimum Pontryagin yang menghasilkan kendala pada masalah kontrol optimum sebagaimana terlampir pada Lampiran 2 yang menghasilkan sebagai berikut:

$$\dot{P}^*(t) = \left( \frac{\partial H}{\partial \lambda_P(t)} \right)_* \quad (3.12.a)$$

$$\dot{P}^*(t) = 1,13v^*(t)P^*(t) \left( 1 - \frac{P^*(t)}{2,3 \times 10^8} \right) - 5,6 \times 10^{-6}$$

$$\left( \frac{25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}{P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))} \right)$$

$$(M_R^*(t) + M_C^*(t))P^*(t)$$

$$\dot{M}_R^*(t) = \left( \frac{\partial H}{\partial \lambda_{M_R}(t)} \right)_* \quad (3.12.b)$$

$$\begin{aligned} \dot{M}_R^*(t) &= 3500 - 0,0028M_R^*(t) - 4,2 \times 10^{-8}P^*(t)M_R^*(t) \\ &\quad + 0,042M_C^*(t) \end{aligned}$$

$$\dot{M}_C^*(t) = \left( \frac{\partial H}{\partial \lambda_{M_C}(t)} \right)_* \quad (3.12.c)$$

$$\dot{M}_C^*(t) = 4,2 \times 10^{-8}P^*(t)M_R^*(t) - 0,0448 M_C^*(t)$$

Apabila persamaan *state* telah diperoleh, maka dapat mensubstitusikan nilai kontrol optimal  $v^*(t)$  ke dalam persamaan (3.12).

$$\begin{aligned} \dot{P}^*(t) &= \\ &1,13 \left( \min \left( 1, \max \left( 0, \frac{1}{2R^*} \left( -\lambda_P^*(t) 1,13P^*(t) \left( 1 - \frac{P^*(t)}{2,3 \times 10^8} \right) \right) \right) \right) \right) \\ &P^*(t) \left( 1 - \frac{P^*(t)}{2,3 \times 10^8} \right) - 5,6 \times 10^{-6} \\ &\left( \frac{25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}{P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))} \right) (M_R^*(t) + M_C^*(t))P^*(t) \end{aligned}$$

$$\dot{M}_R^*(t) = 3500 - 0,0028M_R^*(t) - 4,2 \times 10^{-8}P^*(t)M_R^*(t) + 0,042M_C^*(t)$$

$$\dot{M}_C^*(t) = 4,2 \times 10^{-8}P^*(t)M_R^*(t) - 0,0448 M_C^*(t)$$

Persamaan *co-state* pada fungsi Hamilton dapat ditentukan menggunakan teorema (1) Prinsip Minimum Pontryagin yang diturunkan terhadap variabel *state* sebagaimana terlampir pada Lampiran 3 yang menghasilkan sebagai berikut:

$$\dot{\lambda}_P^*(t) = \left( -\frac{\partial H}{\partial P(t)} \right)_* \quad (3.13.a)$$

$$\dot{\lambda}_P^*(t) = - \left( 1 + \lambda_P^*(t)\Gamma_{P_1(t)} + \lambda_{M_R}^*(t)\Gamma_{M_{R_1}(t)} + \lambda_{M_C}^*(t)\Gamma_{M_{C_1}(t)} \right)$$

$$\dot{\lambda}_{M_R}^*(t) = \left( -\frac{\partial H}{\partial M_R(t)} \right)_* \quad (3.13.b)$$

$$\dot{\lambda}_{M_R}^*(t) = - \left( \lambda_P^*(t)\Gamma_{P_2(t)} + \lambda_{M_R}^*(t)\Gamma_{M_{R_2}(t)} + \lambda_{M_C}^*(t)\Gamma_{M_{C_2}(t)} \right)$$

$$\dot{\lambda}_{M_C}^*(t) = \left( -\frac{\partial H}{\partial M_C(t)} \right)_* \quad (3.13.c)$$

$$\dot{\lambda}_{M_C}^*(t) = - \left( \lambda_P^*(t)\Gamma_{P_2(t)} + \lambda_{M_R}^*(t)\Gamma_{M_{R_3}(t)} + \lambda_{M_C}^*(t)\Gamma_{M_{C_3}(t)} \right)$$

dengan

$$\begin{aligned} \Gamma_{P_1(t)} = & 1,13v^*(t) \left( 1 - \frac{P^*(t)}{2,3 \times 10^8} \right) - \left( \frac{1,13v^*(t)P^*(t)}{2,3 \times 10^8} \right) \\ & + \frac{\left( (5,6 \times 10^{-6})2P^*(t)25(M_R^*(t) + M_C^*(t)) \right)}{\left( P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))^2 \right)} \\ & (M_R^*(t) + M_C^*(t))P^*(t) \\ & - \left( 5,6 \times 10^{-6} \left( \frac{25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}{P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))^2} \right) \right) \\ & (M_R^*(t) + M_C^*(t)) \end{aligned}$$

$$\Gamma_{P_2(t)} =$$

$$\frac{-5,6 \times 10^{-6} (25)(P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))) + (5,6 \times 10^{-6} (25(M_R^*(t) + M_C^*(t))))25}{(P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t)))^2}$$

$$(M_R^*(t) + M_C^*(t))P^*(t) - 5,6 \times 10^{-6}$$

$$\left( \frac{25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}{P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))} \right) P^*(t)$$

$$\Gamma_{M_{R_1}(t)} = -4,2 \times 10^{-8} M_R^*(t)$$

$$\Gamma_{M_{R_2}(t)} = -(0,0028 + 4,2 \times 10^{-8} P^*(t))$$

$$\Gamma_{M_{R_3}(t)} = 0,042$$

$$\Gamma_{M_{C_1}(t)} = 4,2 \times 10^{-8} M_R^*(t)$$

$$\Gamma_{M_{C_2}(t)} = 4,2 \times 10^{-8} P^*(t)$$

$$\Gamma_{M_{C_3}(t)} = -0,0448$$

Apabila pada persamaan *co-state* tersebut yang mengandung variabel  $v^*(t)$  ada pada persamaan  $\Gamma_{P_1(t)}$ , maka dapat mensubstitusikan nilai kontrol optimal  $v^*(t)$  ke dalam persamaan  $\Gamma_{P_1(t)}$  sebagai berikut:

$$\Gamma_{P_1(t)} = 1,13 \left( \min \left( 1, \max \left( 0, \frac{1}{2R^*} \left( -\lambda_{P^*}(t) 1,13 P^*(t) \left( 1 - \frac{P^*(t)}{2,3 \times 10^8} \right) \right) \right) \right) \right) \left( 1 - \frac{P^*(t)}{2,3 \times 10^8} \right) - \left( \frac{1,13 v^*(t) P^*(t)}{2,3 \times 10^8} \right) \frac{\left( (5,6 \times 10^{-6}) 2 P^*(t) 25 (M_R^*(t) + M_C^*(t)) \right)}{(P^*(t)^2 + 25 (M_R^*(t) + M_C^*(t)))^2} (M_R^*(t) + M_C^*(t)) P^*(t) - \left( 5,6 \times 10^{-6} \left( \frac{25 (M_R^*(t) + M_C^*(t))}{P^*(t)^2 + 25 (M_R^*(t) + M_C^*(t))} \right) \right) (M_R^*(t) + M_C^*(t))$$

Berdasarkan persamaan *state* dan *co-state* yang diperoleh berbentuk sistem persamaan diferensial nonlinier. Persamaan diferensial nonlinier sulit diselesaikan dengan analitik, sehingga akan diselesaikan secara numerik.

### 3.3 Simulasi Numerik

Pada pembahasan sebelumnya yaitu persamaan *state* dan *co-state* akan diselesaikan secara numerik karena sistem tersebut berbentuk sistem persamaan diferensial nonlinier. Penyelesaian numerik ini menggunakan metode Runge Kutta orde 4. Metode ini mempunyai suatu galat pemotongan  $h$ , dimana  $h$  adalah langkah waktu (*step size*). Persamaan *state* pada persamaan (3.12) diketahui nilai awal, maka akan disimulasikan menggunakan skema maju Runge Kutta orde 4. Persamaan *co-state* pada persamaan (3.13) akan disimulasikan menggunakan skema mundur Runge Kutta orde 4.

#### 3.3.1 Proses Diskritisasi Sistem Persamaan

Penyelesaian persamaan *state* pada persamaan (3.12) menggunakan skema maju Runge Kutta orde 4 sebagai berikut:

$$P_{i+1} = P_i + \frac{h}{6}(k_{1,P} + 2k_{2,P} + 2k_{3,P} + k_{4,P})$$

$$M_{R_{i+1}} = M_{R_i} + \frac{h}{6}(k_{1,M_R} + 2k_{2,M_R} + 2k_{3,M_R} + k_{4,M_R})$$

$$M_{C_{i+1}} = M_{C_i} + \frac{h}{6}(k_{1,M_C} + 2k_{2,M_C} + 2k_{3,M_C} + k_{4,M_C})$$

dengan  $i = 0, 1, 2, 3, \dots, m$

$$m = 1000$$

#### Tahap 1 proses diskritisasi sistem persamaan untuk $k_1$

$$k_{1,P} = f(t_i, P_i)$$

$$= 1,13v_i P_i \left(1 - \frac{P_i}{2,3 \times 10^8}\right) - 5,6 \times 10^{-6} \left(\frac{25(M_{R_i} + M_{C_i})}{P_i^2 + 25(M_{R_i} + M_{C_i})}\right) (M_{R_i} + M_{C_i}) P_i$$

$$k_{1,M_R} = f(t_i, M_{R_i})$$

$$= 3500 - 0,0028M_{Ri} - 4,2 \times 10^{-8}P_iM_{Ri} + 4,2 \times 10^{-2}M_{Ci}$$

$$k_{1,M_C} = f(t_i, M_{Ci})$$

$$= 4,2 \times 10^{-8}P_iM_{Ri} - 0,0448M_{Ci}$$

**Tahap 2 proses diskritisasi sistem persamaan untuk  $k_2$**

$$k_{2,P} = f\left(t_i + \frac{1}{2}h, P_i + \frac{1}{2}h k_{1,P}\right)$$

$$= 1,13 \left(\frac{1}{2}(v_i + v_{i+1})\right) \left(P_i + \frac{1}{2}h k_{1,P}\right) \left(1 - \frac{(P_i + \frac{1}{2}h k_{1,P})}{2,3 \times 10^8}\right)$$

$$-5,6 \times 10^{-6}$$

$$\left(\frac{25 \left(\left(M_{Ri} + \frac{1}{2}h k_{1,M_R}\right) + \left(M_{Ci} + \frac{1}{2}h k_{1,M_C}\right)\right)}{\left(P_i + \frac{1}{2}h k_{1,P}\right)^2 + 25 \left(\left(M_{Ri} + \frac{1}{2}h k_{1,M_R}\right) + \left(M_{Ci} + \frac{1}{2}h k_{1,M_C}\right)\right)}\right)$$

$$\left(\left(M_{Ri} + \frac{1}{2}h k_{1,M_R}\right) + \left(M_{Ci} + \frac{1}{2}h k_{1,M_C}\right)\right) \left(P_i + \frac{1}{2}h k_{1,P}\right)$$

$$k_{2,M_R} = f\left(t_i + \frac{1}{2}h, M_{Ri} + \frac{1}{2}h k_{1,M_R}\right)$$

$$= 3500 - 0,0028 \left(M_{Ri} + \frac{1}{2}h k_{1,M_R}\right) - 4,2 \times 10^{-8} \left(P_i + \frac{1}{2}h k_{1,P}\right)$$

$$\left(M_{Ri} + \frac{1}{2}h k_{1,M_R}\right) + 4,2 \times 10^{-2} \left(M_{Ci} + \frac{1}{2}h k_{1,M_C}\right)$$

$$k_{2,M_C} = f\left(t_i + \frac{1}{2}h, M_{Ci} + \frac{1}{2}h k_{1,M_C}\right)$$

$$= 4,2 \times 10^{-8} \left(P_i + \frac{1}{2}h k_{1,P}\right) \left(M_{Ri} + \frac{1}{2}h k_{1,M_R}\right)$$

$$-0,0448 \left(M_{Ci} + \frac{1}{2}h k_{1,M_C}\right)$$

**Tahap 3 proses diskritisasi sistem persamaan untuk  $k_3$**

$$k_{3,P} = f\left(t_i + \frac{1}{2}h, P_i + \frac{1}{2}h k_{2,P}\right)$$

$$= 1,13 \left( \frac{1}{2} (v_i + v_{i+1}) \right) \left( P_i + \frac{1}{2} h k_{2,P} \right) \left( 1 - \frac{(P_i + \frac{1}{2} h k_{2,P})}{2,3 \times 10^8} \right) - 5,6 \times 10^{-6}$$

$$\left( \frac{n^2 \left( (M_{R_i} + \frac{1}{2} h k_{2,M_R}) + (M_{C_i} + \frac{1}{2} h k_{2,M_C}) \right)}{\left( (P_i + \frac{1}{2} h k_{2,P})^2 + n^2 \left( (M_{R_i} + \frac{1}{2} h k_{2,M_R}) + (M_{C_i} + \frac{1}{2} h k_{2,M_C}) \right) \right)} \right) \left( (M_{R_i} + \frac{1}{2} h k_{2,M_R}) + \right.$$

$$\left. (M_{C_i} + \frac{1}{2} h k_{2,M_C}) \right) \left( P_i + \frac{1}{2} h k_{2,P} \right)$$

$$k_{3,M_R} = f \left( t_i + \frac{1}{2} h, M_{R_i} + \frac{1}{2} h k_{2,M_R} \right)$$

$$= 3500 - 0,0028 \left( M_{R_i} + \frac{1}{2} h k_{2,M_R} \right) - 4,2 \times 10^{-8} \left( P_i + \frac{1}{2} h k_{2,P} \right)$$

$$\left( M_{R_i} + \frac{1}{2} h k_{2,M_R} \right) + 0,042 \left( M_{C_i} + \frac{1}{2} h k_{2,M_C} \right)$$

$$k_{3,M_C} = f \left( t_i + \frac{1}{2} h, M_{C_i} + \frac{1}{2} h k_{2,M_C} \right)$$

$$= 4,2 \times 10^{-8} \left( P_i + \frac{1}{2} h k_{2,P} \right) \left( M_{R_i} + \frac{1}{2} h k_{2,M_R} \right) - 0,0448$$

$$\left( M_{C_i} + \frac{1}{2} h k_{2,M_C} \right)$$

**Tahap 4 proses diskritisasi sistem persamaan untuk  $k_4$**

$$k_{4,P} = f(t_i + h, P_i + h k_{3,P})$$

$$= 1,13 v_{i+1} (P_i + h k_{3,P}) \left( 1 - \frac{(P_i + h k_{3,P})}{2,3 \times 10^8} \right) - 5,6 \times 10^{-6}$$

$$\left( \frac{25 \left( (M_{R_i} + h k_{3,M_R}) + (M_{C_i} + h k_{3,M_C}) \right)}{\left( (P_i + h k_{3,P})^2 + 25 \left( (M_{R_i} + h k_{3,M_R}) + (M_{C_i} + h k_{3,M_C}) \right) \right)} \right)$$

$$\left( (M_{R_i} + h k_{3,M_R}) + (M_{C_i} + h k_{3,M_C}) \right) (P_i + h k_{3,P})$$

$$k_{4,M_R} = f(t_i + h, M_{R_i} + h k_{3,M_R})$$

$$= 3500 - 0,0028 (M_{R_i} + h k_{3,M_R}) - 4,2 \times 10^{-8} (P_i + h k_{3,P})$$

$$(M_{R_i} + h k_{3,M_R}) + 0,042 (M_{C_i} + h k_{3,M_C})$$

$$k_{4,M_C} = f(t_i + h, M_{C_i} + h k_{3,M_C})$$

$$= 4,2 \times 10^{-8}(P_i + h k_{3,P})(M_{R_i} + h k_{3,M_R}) - 0,0448(M_{C_i} + h k_{3,M_C})$$

Selanjutnya persamaan *co-state* pada persamaan (3.13) akan diselesaikan menggunakan skema mundur Runge Kutta orde 4 sebagai berikut:

$$\lambda_P^j = \lambda_P^{j-1} - \frac{h}{6}(k_{1,P} + 2k_{2,P} + 2k_{3,P} + k_{4,P})$$

$$\lambda_{M_R}^j = \lambda_{M_R}^{j-1} - \frac{h}{6}(k_{1,M_R} + 2k_{2,M_R} + 2k_{3,M_R} + k_{4,M_R})$$

$$\lambda_{M_C}^j = \lambda_{M_C}^{j-1} - \frac{h}{6}(k_{1,M_C} + 2k_{2,M_C} + 2k_{3,M_C} + k_{4,M_C})$$

untuk  $j = (m + 2 - i)$

**Tahap 1 proses diskritisasi sistem persamaan untuk  $k_1$**

$$\begin{aligned} k_{1,P} &= f(t_i, \lambda_P^j) \\ &= -(1 + \lambda_P^j \Gamma_{P_1} + \lambda_{M_R}^j \Gamma_{M_{R_1}} + \lambda_{M_C}^j \Gamma_{M_{C_1}}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} k_{1,M_R} &= f(t_i, \lambda_{M_R}^j) \\ &= -(\lambda_P^j \Gamma_{P_2} + \lambda_{M_R}^j \Gamma_{M_{R_2}} + \lambda_{M_C}^j \Gamma_{M_{C_2}}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} k_{1,M_C} &= f(t_i, \lambda_{M_C}^j) \\ &= -(\lambda_P^j \Gamma_{P_2} + \lambda_{M_R}^j \Gamma_{M_{R_3}} + \lambda_{M_C}^j \Gamma_{M_{C_3}}) \end{aligned}$$

**Tahap 2 proses diskritisasi sistem persamaan untuk  $k_2$**

$$\begin{aligned} k_{2,P} &= f\left(t_i - \frac{1}{2}h, \lambda_P^j - \frac{1}{2}h k_{1,P}\right) \\ &= -(1 + \left(\lambda_P^j - \frac{1}{2}h k_{1,P}\right) \Gamma_{P_1} + \left(\lambda_{M_R}^j - \frac{1}{2}h k_{1,M_R}\right) \Gamma_{M_{R_1}} \\ &\quad + \left(\lambda_{M_C}^j - \frac{1}{2}h k_{1,M_C}\right) \Gamma_{M_{C_1}}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} k_{2,M_R} &= f\left(t_i - \frac{1}{2}h, \lambda_{M_R}^j - \frac{1}{2}h k_{1,M_R}\right) \\ &= -\left(\left(\lambda_P^j - \frac{1}{2}h k_{1,P}\right) \Gamma_{P_2} + \left(\lambda_{M_R}^j - \frac{1}{2}h k_{1,M_R}\right) \Gamma_{M_{R_2}}\right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + \left( \lambda_{M_C}^j - \frac{1}{2} h k_{1,M_C} \right) \Gamma_{M_C2} \\
k_{2,M_C} & = f \left( t_i - \frac{1}{2} h, \lambda_{M_C}^j - \frac{1}{2} h k_{1,M_C} \right) \\
& = - \left( \lambda_P^j - \frac{1}{2} h k_{1,P} \right) \Gamma_{P_2} + \left( \lambda_{M_R}^j - \frac{1}{2} h k_{1,M_R} \right) \Gamma_{M_R3} \\
& \quad + \left( \lambda_{M_C}^j - \frac{1}{2} h k_{1,M_C} \right) \Gamma_{M_C3}
\end{aligned}$$

**Tahap 3 proses diskritisasi sistem persamaan untuk  $k_3$**

$$\begin{aligned}
k_{3,P} & = f \left( t_i - \frac{1}{2} h, \lambda_P^j - \frac{1}{2} h k_{2,P} \right) \\
& = - \left( 1 + \left( \lambda_P^j - \frac{1}{2} h k_{2,P} \right) \Gamma_{P_1} + \left( \lambda_{M_R}^j - \frac{1}{2} h k_{2,M_R} \right) \Gamma_{M_R1} \right. \\
& \quad \left. + \left( \lambda_{M_C}^j - \frac{1}{2} h k_{2,M_C} \right) \Gamma_{M_C1} \right) \\
k_{3,M_R} & = f \left( t_i - \frac{1}{2} h, \lambda_{M_R}^j - \frac{1}{2} h k_{2,M_R} \right) \\
& = - \left( \left( \lambda_P^j - \frac{1}{2} h k_{2,P} \right) \Gamma_{P_2} + \left( \lambda_{M_R}^j - \frac{1}{2} h k_{2,M_R} \right) \Gamma_{M_R2} \right. \\
& \quad \left. + \left( \lambda_{M_C}^j - \frac{1}{2} h k_{2,M_C} \right) \Gamma_{M_C2} \right) \\
k_{3,M_C} & = f \left( t_i - \frac{1}{2} h, \lambda_{M_C}^j - \frac{1}{2} h k_{2,M_C} \right) \\
& = - \left( \left( \lambda_P^j - \frac{1}{2} h k_{2,P} \right) \Gamma_{P_2} + \left( \lambda_{M_R}^j - \frac{1}{2} h k_{2,M_R} \right) \Gamma_{M_R3} \right. \\
& \quad \left. + \left( \lambda_{M_C}^j - \frac{1}{2} h k_{2,M_C} \right) \Gamma_{M_C3} \right)
\end{aligned}$$

**Tahap 4 proses diskritisasi sistem persamaan untuk  $k_4$**

$$\begin{aligned}
k_{4,P} & = f \left( t_i - h, \lambda_P^j - h k_{3,P} \right) \\
& = - \left( 1 + \left( \lambda_P^j - h k_{3,P} \right) \Gamma_{P_1} + \left( \lambda_{M_R}^j - h k_{3,M_R} \right) \Gamma_{M_R1} \right. \\
& \quad \left. + \left( \lambda_{M_C}^j - h k_{3,M_C} \right) \Gamma_{M_C1} \right) \\
k_{4,M_R} & = f \left( t_i - h, \lambda_{M_R}^j - h k_{3,M_R} \right)
\end{aligned}$$

$$= -\left((\lambda_P^j - h k_{3,P})\Gamma_{P_2} + (\lambda_{M_R}^j - h k_{3,M_R})\Gamma_{M_{R_2}} + (\lambda_{M_C}^j - h k_{3,M_C})\Gamma_{M_{C_2}}\right)$$

$$k_{4,M_C} = f(t_i - h, \lambda_{M_C}^j - h k_{3,M_C})$$

$$= -\left((\lambda_P^j - h k_{3,P})\Gamma_{P_2} + (\lambda_{M_R}^j - h k_{3,M_R})\Gamma_{M_{R_3}} + (\lambda_{M_C}^j - h k_{3,M_C})\Gamma_{M_{C_3}}\right)$$

dimana untuk

$$\begin{aligned} \Gamma_{P_1} &= 1,13v(t) \left(1 - \frac{P(t)}{2,3 \times 10^8}\right) - \left(\frac{1,13v(t)P(t)}{2,3 \times 10^8}\right) \\ &+ \frac{\left((5,6 \times 10^{-6})2P(t) 25(M_R(t) + M_C(t))\right)}{(P^2(t) + 25(M_R(t) + M_C(t)))^2} (M_R(t) + M_C(t))P(t) \\ &- \left(5,6 \times 10^{-6} \left(\frac{25(M_R(t) + M_C(t))}{P^2(t) + 25(M_R(t) + M_C(t))}\right)\right) (M_R(t) + M_C(t)) \\ \Gamma_{P_2} &= \frac{-5,6 \times 10^{-6} (25)(P^2(t) + 25(M_R(t) + M_C(t))) + (5,6 \times 10^{-6} (25(M_R(t) + M_C(t)))) 25}{(P^2(t) + 25(M_R(t) + M_C(t)))^2} \\ &(M_R(t) + M_C(t))P(t) - 5,6 \times 10^{-6} \\ &\left(\frac{25(M_R(t) + M_C(t))}{P^2(t) + 25(M_R(t) + M_C(t))}\right) P(t) \end{aligned}$$

$$\Gamma_{M_{R_1}} = -4,2 \times 10^{-8} M_R(t)$$

$$\Gamma_{M_{R_2}} = -(0,0028 + 4,2 \times 10^{-8} P(t))$$

$$\Gamma_{M_{R_3}} = 0,042$$

$$\Gamma_{M_{C_1}} = 4,2 \times 10^{-8} M_R(t)$$

$$\Gamma_{M_{C_2}} = 4,2 \times 10^{-8} P(t)$$

$$\Gamma_{M_{C_3}} = -0,0448$$

dan,

$$v(t) = \min \left( 1, \max \left( 0, \frac{1}{2R} \left( -\lambda_p(t) 1,13P(t) \left( 1 - \frac{P(t)}{2,3 \times 10^8} \right) \right) \right) \right)$$

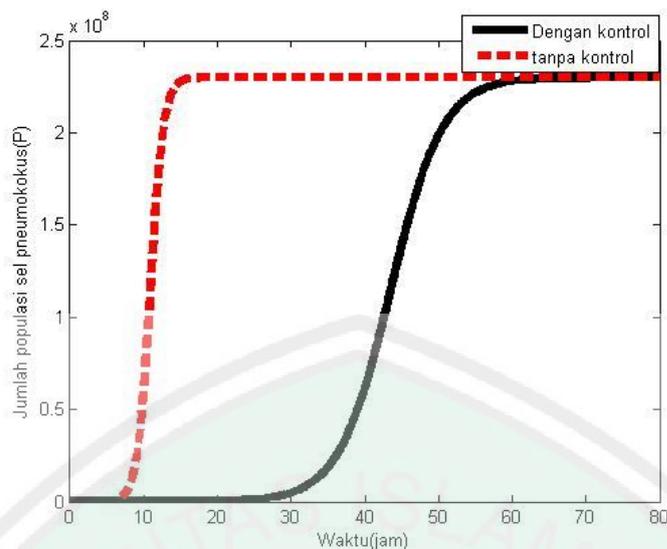
Selanjutnya hasil diskritisasi dari persamaan *state*, *co-state*, dan kondisi stationer akan diterjemahkan menggunakan *software* Matlab.

### 3.3.2 Hasil Simulasi Numerik

Hasil simulasi numerik tentang model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* dengan pengoptimuman dari sistem persamaan *state*, *co-state*, dan kondisi stationer. Simulasi numerik pada model tersebut menggunakan parameter sebagai berikut:

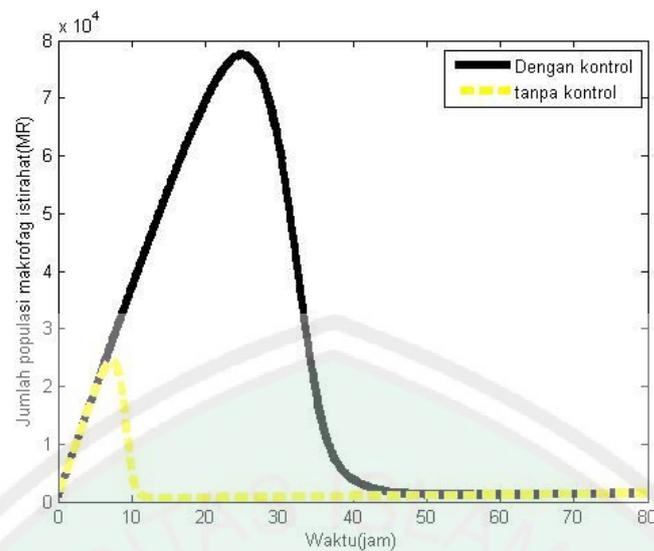
- $r = 11,3 \times 10^{-1} \text{ jam}^{-1}$
- $K_p = 2,3 \times 10^8 \text{ CFU/ml}$
- $\gamma_{M_A(t)} = 5,6 \times 10^{-6} \text{ sel}^{-1} \text{ jam}^{-1}$
- $n = 5 \left( \text{CFU/ml} \right) \text{ sel}^{-1}$
- $s = 3,5 \times 10^3 \text{ sel}^{-1} \text{ jam}^{-1}$
- $\delta = 2,8 \times 10^{-3} \text{ jam}^{-1}$
- $\theta_m = 4,2 \times 10^{-8} \left( \text{CFU/ml} \right)^{-1} \text{ jam}^{-1}$
- $k = 4,2 \times 10^{-2} \text{ jam}^{-1}$
- $P(0) = 1000 \text{ CFU/ml}$
- $M_R(0) = 1000 \text{ sel}$
- $M_C(0) = 5000 \text{ sel}$

berikut ini merupakan simulasi mengenai bakteri *streptococcus pneumoniae* yang dikontrol menggunakan sitokin proinflamasi.



**Gambar 3.1** Dinamika Populasi Bakteri *Streptococcus pneumoniae*

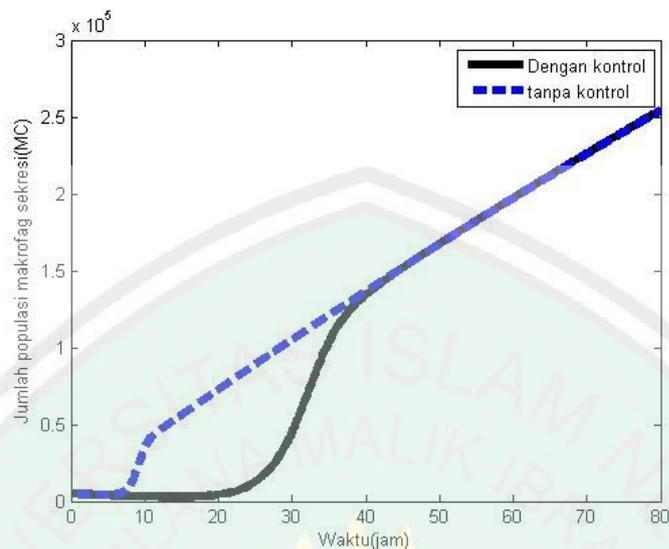
Gambar 3.1 menunjukkan simulasi bakteri *streptococcus pneumoniae* dengan kontrol dan tanpa kontrol. Plot yang berwarna merah menunjukkan bakteri *streptococcus pneumoniae* tanpa kontrol dan plot yang berwarna hitam menunjukkan bakteri *streptococcus pneumoniae* dengan kontrol. Hasil dari Gambar 3.1 apabila bakteri *streptococcus pneumoniae* tanpa kontrol yaitu populasi sel *streptococcus pneumoniae* tumbuh dengan cepat dengan peningkatan pada jam ke-7 dan terus berkembang hingga jam ke-80. Hal tersebut terjadi karena sistem imun yang baik dengan peningkatan bakteri *streptococcus pneumoniae* yang semakin terus berkembang. Pernyataan ini berbeda ketika dinamika populasi sel *streptococcus pneumoniae* diberikan pengontrol, maka sel *streptococcus pneumoniae* mengalami pertumbuhan dengan cepat dengan peningkatan pada jam ke-27 dan terus berkembang hingga jam ke-80. Kemudian perbandingan dari dinamika sel makrofag alveolar yang tidak melepaskan sitokin dalam keadaan istirahat yang dikontrol menggunakan sitokin proinflamasi sebagai berikut:



**Gambar 3.2** Dinamika Populasi Sel Makrofag Alveolar yang tidak Melepaskan Sitokin dalam Keadaan Istirahat (Nonaktif)

Gambar 3.2 menunjukkan simulasi sel makrofag alveolar yang tidak melepaskan sitokin dalam keadaan istirahat dengan kontrol dan tanpa kontrol. Plot yang berwarna kuning menunjukkan sel makrofag yang tidak melepaskan sitokin dalam keadaan istirahat tanpa kontrol dan plot yang berwarna hitam menunjukkan sel makrofag yang tidak melepaskan sitokin dalam keadaan istirahat dengan kontrol. Berdasarkan hasil Gambar 3.2 pada sel makrofag alveolar yang tidak melepaskan sitokin dalam keadaan istirahat tanpa kontrol yaitu dinamika populasi sel makrofag alveolar yang tidak melepaskan sitokin dalam keadaan istirahat mengalami peningkatan hingga jam ke-7 dan mengalami penurunan sampai jam ke-80. Hal tersebut terjadi karena titik jenuh sel makrofag alveolar yang tidak melepaskan sitokin dalam keadaan istirahat melawan sel *streptococcus pneumoniae* sehingga sel tersebut mengalami penurunan. Pernyataan tersebut berbeda ketika adanya pengontrol yaitu mengalami peningkatan pada jam ke-27 dan mengalami penurunan hingga jam ke-80 dikarenakan sistem imun yang baik dan sel *streptococcus pneumoniae* yang terus berkembang pesat. Kemudian

perbandingan dari dinamika populasi sel makrofag alveolar yang bersekresi yang dikontrol menggunakan sitokin proinflamasi sebagai berikut:

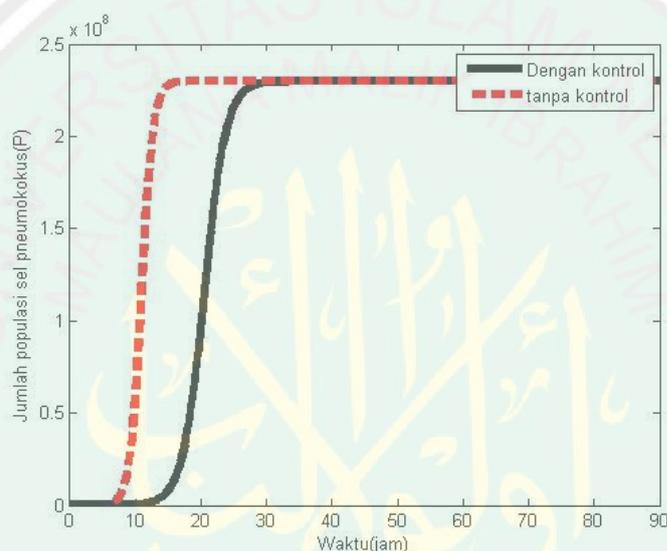


**Gambar 3.3** Dinamika Populasi Sel Makrofag Alveolar yang Bersekresi (Aktif)

Gambar 3.3 menunjukkan simulasi dari sel makrofag alveolar yang bersekresi dengan kontrol dan tanpa kontrol. Plot yang berwarna biru menunjukkan sel makrofag alveolar yang bersekresi tanpa kontrol dan plot yang berwarna hitam menunjukkan sel makrofag alveolar yang bersekresi dengan kontrol. Berdasarkan hasil Gambar 3.3 pada sel makrofag alveolar yang bersekresi tanpa kontrol yaitu dinamika populasi sel makrofag alveolar yang bersekresi mengalami peningkatan pada jam ke-9 hingga jam ke-80. Hal tersebut karena sel makrofag alveolar telah bersekresi dengan melepaskan sitokin-sitokin yang masih aktif berguna untuk melawan sel *streptococcus pneumoniae*. Pernyataan tersebut berbeda ketika adanya pengontrol, sel makrofag alveolar yang bersekresi mengalami peningkatan pada jam ke-23 hingga jam ke-80. Hal ini sangatlah berbeda karena sel makrofag alveolar mulai aktif kembali setelah diberikan

pengontrol sehingga dapat membantu menghambat tumbuhnya sel *streptococcus pneumoniae*.

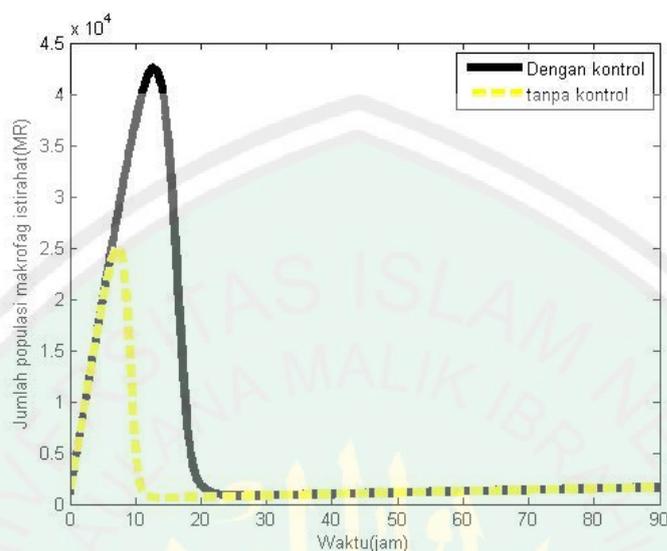
Setiap individu memiliki sistem imun yang berbeda yaitu adanya sistem imun yang baik dan buruk. Penjelasan pada gambar (3.1), (3.2), dan (3.3) menunjukkan bahwa sistem imun pada tubuh individu yang baik. Berikut akan membahas hasil simulasi dari individu yang memiliki sistem imun yang buruk dengan laju pertumbuhan makrofag alveolar sebesar  $s = 3,6 \times 10^3 \text{ sel}^{-1}\text{jam}^{-1}$ .



**Gambar 3.4** Dinamika Populasi Bakteri *Streptococcus pneumoniae* dengan  $s = 3600 \text{ sel}^{-1}\text{jam}^{-1}$

Gambar 3.4 menunjukkan simulasi bakteri *streptococcus pneumoniae* dengan kontrol dan tanpa kontrol. Plot yang berwarna merah menunjukkan bakteri *streptococcus pneumoniae* tanpa kontrol dan plot yang berwarna hitam menunjukkan bakteri *streptococcus pneumoniae* dengan kontrol. Berdasarkan Gambar 3.4 ini terlihat kurang dari 7 jam bakteri *streptococcus pneumoniae* mengalami peningkatan dikarenakan sistem imun yang buruk dari individu tersebut. Sehingga apabila sistem imunnya buruk dan diberikan pengontrol maka akan terjadi perlambatan waktu pada pertumbuhan bakteri *streptococcus*

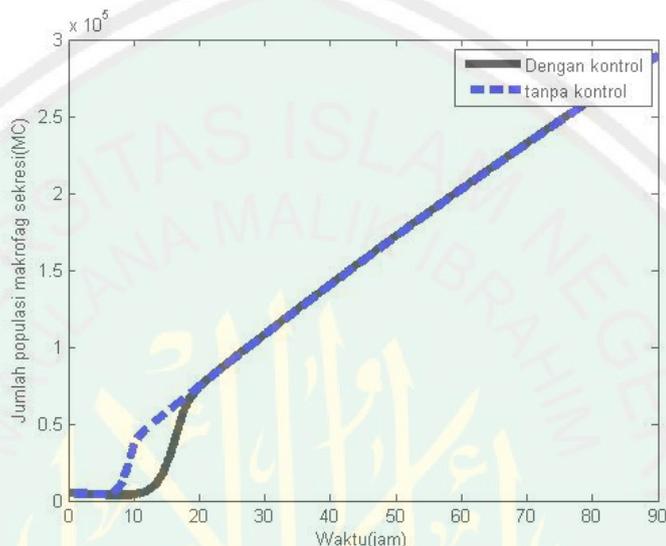
*pneumoniae*. Berikut ini yaitu gambar dinamika populasi sel makrofag alveolar yang tidak melepaskan sitokin dalam keadaan istirahat dengan laju pertumbuhan makrofag alveolar sebesar  $s = 3,6 \times 10^3 \text{ sel}^{-1}\text{jam}^{-1}$ .



**Gambar 3.5** Dinamika Populasi Sel Makrofag Alveolar yang tidak Melepaskan Sitokin dalam Keadaan Istirahat (Nonaktif) dengan  $s = 3600 \text{ sel}^{-1}\text{jam}^{-1}$

Gambar 3.5 menunjukkan simulasi sel makrofag alveolar yang tidak melepaskan sitokin dalam keadaan istirahat dengan kontrol dan tanpa kontrol. Plot yang berwarna kuning menunjukkan sel makrofag alveolar yang tidak melepaskan sitokin dalam keadaan istirahat tanpa kontrol dan plot yang berwarna hitam menunjukkan sel makrofag alveolar yang tidak melepaskan sitokin dalam keadaan istirahat dengan kontrol. Berdasarkan Gambar 3.5 terlihat bahwa perubahan sel makrofag alveolar yang tidak melepaskan sitokin dalam keadaan istirahat ketika tanpa kontrol dan dengan kontrol mengalami sedikit perbedaan. Perbedaan dari gambar tersebut diakibatkan karena adanya dukungan dari sistem imun yang merespon sel makrofag yang terinfeksi dari bakteri *streptococcus pneumoniae*. Ketika sistem imun yang buruk sel makrofag alveolar mengalami peningkatan yang dikarenakan adanya interaksi dengan bakteri *streptococcus pneumoniae*.

Tetapi ketika diberikan pengontrol sel makrofag alveolar mengalami peningkatan pada pertumbuhannya yang dikarenakan makrofag tersebut dalam keadaan yang istirahat. Peningkatan pada pertumbuhan makrofag alveolar terjadi secara cepat. Berikut ini yaitu gambar dinamika populasi sel makrofag alveolar yang bersekresi dengan laju pertumbuhan makrofag alveolar sebesar  $s = 3,6 \times 10^3 \text{ sel}^{-1}\text{jam}^{-1}$ .



**Gambar 3.6** Dinamika Populasi Sel Makrofag Alveolar yang Bersekresi (Aktif) dengan  $s = 3600 \text{ sel}^{-1}\text{jam}^{-1}$

Gambar 3.6 menunjukkan simulasi sel makrofag alveolar yang bersekresi dengan kontrol dan tanpa kontrol. Plot yang berwarna biru menunjukkan sel makrofag alveolar yang bersekresi tanpa kontrol dan plot yang berwarna hitam menunjukkan sel makrofag alveolar yang bersekresi dengan kontrol. Berdasarkan Gambar 3.6 terlihat bahwa perubahan sel makrofag alveolar yang bersekresi tanpa kontrol dan dengan kontrol mengalami sedikit perbedaan. Perbedaan ini terjadi karena ketika sel makrofag alveolar direspon oleh sistem imun yang buruk tetapi keadaan sel makrofag tersebut mengeluarkan sitokin yang masih aktif maka sel makrofag alveolar tersebut mengalami peningkatan. Peningkatan pada

pertumbuhan sel makrofag alveolar dikarenakan adanya interaksi dengan bakteri *streptococcus pneumoniae*.

Dengan demikian, berdasarkan hasil simulasi di atas bahwa sistem imun yang tinggi atau rendah dapat membantu penderita penyakit *pneumonia*. Sistem imun yang akan merespon makrofag sehingga makrofag alveolar dapat melepaskan sitokin proinflamasi sebagai pengontrol yang digunakan untuk pembunuhan bakteri atau penundaan pada pertumbuhan bakteri. Maka, penderita penyakit *pneumonia* dapat bertahan hidup lebih lama.

### 3.4 Metode Pengobatan dalam Perspektif Islam

Kontrol optimal respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* pada penyakit *pneumonia* dilakukan upaya pengobatan yang bertujuan untuk meminimumkan pertumbuhan bakteri *streptococcus pneumoniae* menggunakan sitokin proinflamasi yang direspon oleh imun bawaan. Menurut pandangan Islam pengobatan yang dapat dilakukan yaitu pengobatan dengan al-Qur'an dan pengobatan dengan berpuasa.

#### 1. Pengobatan dengan al-Qur'an

Al-Qur'an memiliki kekuatan untuk penyembuhan penyakit jasmani yang menggerogoti tubuh manusia. Menurut pandangan medis atau tinjauan ilmu kedokteran dan fisiologi bahwa suara lantunan ayat-ayat al-Qur'an yang dibacakan dengan tajwid yang benar dan dibaca dengan khusyuk niscaya akan berpengaruh besar untuk kesehatan dan kebugaran tubuh (Elzaky, 2010). Pengobatan dengan al-Qur'an dapat dilakukan dengan melantunkan ayat al-Qur'an yang berguna terhadap sel-sel tubuh. Salah satu rahasia yang menyebabkan otak tidak bekerja, berfikir, dan mengingat yaitu program yang

sangat rumit dan halus yang digunakan untuk terus bekerja di dalam sel-sel otak. Program ini terdapat di dalam sel dan apabila terdapat kerusakan atau menyimpang sedikit, maka akan mengakibatkan tidak keseimbangan pada kondisi tubuh. Dengan demikian, obat yang paling utama untuk menjaga kesehatan dan kebugaran tubuh adalah mengembalikan keseimbangan sehingga seluruh tubuh dapat bekerja dengan seimbang.

Para ilmuwan menemukan bahwa kondisi tubuh dipengaruhi oleh gelombang cahaya, gelombang radio, dan gelombang suara. Gelombang suara akan berjalan di udara hingga berakhir diterima oleh telinga yang kemudian gelombang ini akan bergerak di dalam telinga dan mengalami perubahan menjadi sinyal-sinyal listrik yang akan terus bergerak melalui jaringan saraf pendengaran yang sesuai dengan arahan sistem pendengaran di dalam otak. Hal ini dapat dikatakan bahwa sel yang terdapat pada tubuh manusia mengalami pergetaran dengan getaran yang terbatas.

Secara perspektif bahwa segala penyakit yang menyerang pada salah satu bagian tubuh niscaya akan mempengaruhi bagian-bagian tubuh yang lainnya. Terpengaruhnya bagian tubuh ini dikarenakan sel pada bagian tubuh yang rusak atau sakit mengalami pergerakan atau pergeseran yang mengakibatkan sistem yang bekerja pada bagian tersebut tidak dapat bekerja dengan sempurna atau menyeimbangkan dari keseluruhan sistem tubuh. Para penelitian yang lainnya menunjukkan bahwa suara manusia memiliki kemampuan untuk menyembuhkan berbagai penyakit yang salah satunya yaitu kanker. Sebagian praktisi kesehatan dan ahli medis meyakini bahwa beberapa macam suara tertentu dapat mempengaruhi dan menyembuhkan

penyakit serta meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Hal ini dapat dikatakan bahwa lantunan al-Qur'an dapat meningkatkan kekebalan tubuh seperti layaknya penyakit *pneumonia* yang menyerang manusia sehingga manusia memerlukan pengobatan yang berfungsi untuk kekebalan tubuh. Allah berfirman dalam QS. Israa' ayat 82, yaitu:

وَنُزِّلَ مِنَ الْقُرْآنِ مَا هُوَ شِفَاءٌ وَرَحْمَةٌ لِّلْمُؤْمِنِينَ وَلَا يَزِيدُ الظَّالِمِينَ إِلَّا خَسَارًا

*“Dan Kami dari Al-Qur'an suatu yang menjadi obat dan rahmat bagi orang-orang yang beriman, dan (Al-Qur'an itu) tidaklah menambah kepada orang-orang yang dhalim selain kerugian” (QS. Al-Israa':82).*

Surat al-Israa' ayat 82 menjelaskan bahwa Allah memberitahukan tentang kitab-Nya yang diturunkan kepada Nabi Muhammad SAW yaitu al-Qur'an yang digunakan sebagai pembeda antara haq dan bathil. Al-Qur'an merupakan obat penyembuh dan rahmat bagi orang-orang yang beriman. Al-Qur'an dapat menghilangkan berbagai macam penyakit sekaligus sebagai rahmat yang membawa dan mengantarkan kepada keimanan untuk mencari kebaikan. Sedangkan bagi orang kafir dan orang dhalim yang apabila mendengar al-Qur'an maka akan semakin kafir dan semakin rusak. Hal ini bukan dari al-Qur'an melainkan dari kekafirannya (Departemen Agama, 2001).

## 2. Pengobatan dengan berpuasa

سَافِرُوا تَرْحَبُوا وَصُومُوا تَصِحُّوا وَاعْزُوا تَعْنَمُوا

*“Berjalanlah kalian maka kalian akan mendapatkan keuntungan, berpuasalah kalian maka kalian akan menjadi sehat, dan berjihadlah kalian di jalan Allah maka kalian akan mendapatkan ganimah” (HR. Ahmad).*

Hadits tersebut menegaskan tentang pentingnya berpuasa bagi kesehatan tubuh. Apabila menjalankan puasa maka banyak anggota tubuh

yang beristirahat. Semua kelenjar sekresi (pemompa) akan beristirahat sejenak, seperti ginjal, urin, rongga pencernaan, dan sistem imun (Dariqah, 2008).

Puasa akan menjadikan tubuh manusia menjadi terbebas dari pertumbuhan zat-zat beracun yang berbahaya bagi tubuh manusia. Oleh karena itu, seorang dokter menyatakan bahwa satu hari berpuasa maka dapat membersihkan tubuh manusia dari racun dan kelebihan zat-zat yang dibutuhkan oleh tubuh yang tertimbun dalam sepuluh hari. Puasa akan memberikan manfaat yang sangat baik bagi tubuh seperti yang difirmankan oleh Allah.

Elzaky (2010) menyatakan bahwa para ahli medis memberikan manfaat dalam berpuasa diantara hasil dari penelitian tersebut adalah:

- a. Puasa dapat memperbaiki fungsi metabolisme dan mengembalikan zat-zat yang dibutuhkan dalam tubuh.
- b. Puasa dapat memperbarui sel-sel tubuh sehingga menjadi lebih kuat.
- c. Puasa akan menjaga kekuatan tubuh dan melancarkan distribusi segala zat yang dibutuhkan tubuh.
- d. Puasa memiliki efek besar dalam penyembuhan serta tidak memberikan efek samping yang membahayakan bagi tubuh. Puasa dapat meringankan dan menyembuhkan berbagai penyakit yang menyerang manusia.

**BAB IV**  
**PENUTUP**

**4.1 Kesimpulan**

Berdasarkan model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. Model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* dengan kontrol yaitu

$$\begin{aligned} \frac{dP(t)}{dt} &= rv(t)P(t) \left(1 - \frac{P(t)}{K_p}\right) \\ &\quad - \gamma_{M_A(t)} \left( \frac{n^2(M_R(t) + M_C(t))}{P^2(t) + n^2(M_R(t) + M_C(t))} \right) (M_R(t) + M_C(t))P(t) \\ \frac{dM_R(t)}{dt} &= s - \delta M_R(t) - \theta_m P(t) M_R(t) + k M_C(t) \\ \frac{dM_C(t)}{dt} &= \theta_m P(t) M_R(t) - k M_C(t) - \delta M_C(t) \end{aligned}$$

2. Penyelesaian kontrol optimal model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* menggunakan Prinsip Minimum Pontryagin sehingga diperoleh fungsi  $v^*(t)$  yang optimal berupa sitokin proinflamasi yaitu

$$v^*(t) = \min \left( 1, \max \left( 0, \frac{1}{2R} \left( -\lambda_P(t) 1,13 P(t) \left( 1 - \frac{P(t)}{2,3 \times 10^8} \right) \right) \right) \right)$$

3. Berdasarkan simulasi numerik, model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* dengan penambahan variabel kontrol  $v(t)$  berupa sitokin proinflamasi menunjukkan bahwa bakteri *streptococcus pneumoniae* dapat terhambat dan penderita dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi bakteri *streptococcus pneumoniae*.

#### 4.2 Saran

Penelitian ini membahas kontrol optimal model respon imun bawaan pada makrofag di paru-paru yang terinfeksi *streptococcus pneumoniae* dengan kontrol dan tanpa kontrol berupa sitokin proinflamasi. Penelitian selanjutnya dapat mengembangkan metode Prinsip Minimum Pontryagin menggunakan model yang lainnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K dkk. 2012. *Cellular and Molecular Immunology:Three Editions*. Philadelphia : Elsevier Saunders
- Al-Hafidz, A.W. 2007. *Fikih Kesehatan*. Jakarta: Amzah
- Ali, Syamsuri. 2015. Pengobatan Alternatif dalam Perspektif Hukum Islam. *Al-Adalah Vol. XII No. 4*
- Aliyah, Ijizatul. 2007. *Analisis Model Matematika pada Pengaruh Sistem Imun terhadap Bakteri Tuberkulosis*. Skripsi. Tidak diterbitkan. Malang: UIN Malang
- Aulia, I. 2017. *Pemodelan Pneumonia pada Balita di Surabaya menggunakan Spatial Autoregressive Models*. Tugas Akhir. Tidak diterbitkan. Surabaya: ITS
- Ayuni, F.F. 2017. *Optimal Control and Analysis of Dynamic Model of the Ebola Virus using Pontryagin's Minimum Principle*. Tugas Akhir. Tidak diterbitkan. Surabaya: ITS
- Baratawidjaja, Karnen Garna & Rengganis, Iris. 2009. *Imunologi dasar edisi ke-8*. Jakarta: Fakultas Kedokteran UI
- Boyce W.E & DiPrima R.C. 2009. *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems*. America: United States of America
- Chapra, S.C dan Canale, R.P. 1985. *Numerical Method for Engineers*. New York: McGraw-Hill Book Company
- Chiang, A.C. 2005. *Fundamental Method of Mathematical Ecomics Fourth Edition*. New York: The McGraw-Hill
- Dariqah, A.M.A. 2008. *Asrarul Ilaj bi al-Shaum*. Kairo : Dar el-Zahabiah
- Departemen Agama. 2001. *Al-Qur'an dan Terjemahnya*. Semarang : CV. Asy-Syifa
- Elzaky, J.M. 2010. *Fushul fi Thibb al-Rasul*. Kairo : Dar al-syaruq
- Hawari,D. 2008. *Manajemen Stres, Cemas, dan Depresi*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI
- Hidayah, E.L. 2017. *Kontrol Optimal Model Pertumbuhan Tumor dengan Imunoterapi*. Skripsi UIN Malang : UIN Press
- Hottlinger, E.D. 2017. Mathematical Modelling of Streptococcus Pneumoniae Colonization, Invasive Infection and Treatment. *Article 115 frontiers in Physiology Vol. 8*. London

- Itik, M. 2016. Optimal Control of Nonlinear Systems with Input Constraints using Linear Time Varying Approximations. *Nonlinear Analysis : Modelling and Control Volume 21 No 3 400-41*
- Kartono. 2012. *Persamaan Diferensial Biasa*. Yogyakarta: Graha Ilmu
- Kresno, S.B. 2003. *Imunologi: Diagnosa dan Prosedur Laboratorium*. Jakarta: FKUI
- Langke N.P, dkk. 2016. Gambaran Foto Toraks Pneumonia di Bagian/Smf Radiologi. *Jurnal E-Clinic (ECL) Vol. 4 No 1*.
- Masyah, S.H. 2013. *Al-'ijaz Ilmi fi Al-Qur'an wa Al-Sunnah, Ensiklopedia Mukjizat Al-Qur'an dan Hadits, Kemukjizatan Pengobatan dan Makanan*. Jakarta: PT. Sapto Santoso
- Muhammad, S.H. 2015. Pengkajian Metode *Extended Runge Kutta* dan Penerapannya pada Persamaan Diferensial Biasa. *Jurnal Sains dan Seni ITS Vol. 4 No. 2*
- Murray. 2010. *Optimization-Based Control*. California: California Institute of Technology
- Naidu, D.S. 2002. *Optimal Control Systems*. New York : CRC Press
- Pagalay, Usman. 2009. *Mathematical Modelling*. Malang: UIN Malang
- Pontryagin, L.S, dkk. 1962. *The Mathematical Theory of Optimal Processes*. California: Lenin Prize for Science and Technology
- Quthb, S. 2001. *Tafsir Fi Zhilalil Qur'an di Bawah Naungan Al-Qur'an Jilid IV*. Jakarta: Gema Insani Press
- Quthb, S. 2003. *Tafsir Fi Zhilalil Qur'an di Bawah Naungan Al-Qur'an Jilid VII*. Jakarta: Gema Insani Press
- Ross. L. Shepley. 1984. *Diferensial Equation 3 th*. New York: University of New
- Smith, dkk. 2011. Mathematical Model of a Three-Stage Innate Immune Response to a Pneumococcal Lung Infection. *Jurnal of Theoretical Biology* 276 (2011) 106-116
- Tu, P.N.V. 1984. *Introduction Optimazation Dynamic: Optimal Control with Economics and Management Applications*. Berlin: Springer-Verlag
- Walker R, & Whittlesea C. 2012. *Clinical Pharmacy and Therapeutics: Fifth Edition*. London: Churchill Livingstone Elsevier
- Zainul,A & Mamik, R. 2015. Asuhan Keperawatan Padea Pasien Pneumonia dengan Ketidakefektifan Pola Nafas di Paviliun Cempaka RSUD Jombang. *Jurnal Ilmiah Keperawatan Volume 1 nomer 2*

## LAMPIRAN

### Lampiran 1 Kondisi Stationer

$$\begin{aligned}
 H(x(t), v(t), \lambda(t), t) = & P(t) + R(v(t))^2 + \lambda_P(t)(1,13v(t)P(t) \left(1 - \frac{P(t)}{2,3 \times 10^8}\right) \\
 & - 5,6 \times 10^{-6} \left(\frac{25(M_R(t) + M_C(t))}{P^2(t) + 25(M_R(t) + M_C(t))}\right) (M_R(t) + M_C(t))P(t)) \\
 & + \lambda_{M_R}(t) (3500 - 0,0028M_R(t) - 4,2 \times 10^{-8}P(t)M_R(t) \\
 & + 0,042M_C(t)) + \lambda_{M_C}(t)(4,2 \times 10^{-8}P(t)M_R(t) - 0,0448 M_C(t))
 \end{aligned}$$

Bentuk kondisi stationer yang harus dipenuhi yaitu:

$$\left(\frac{\partial H}{\partial v(t)}\right)_* = 0$$

permisalan (1)

$$f(x, v, t) = P(t) + Rv(t)^2$$

$$\begin{aligned}
 g_{11}(x, v, t) = & \lambda_P(t)(1,13v(t)P(t) \left(1 - \frac{P(t)}{2,3 \times 10^8}\right) - 5,6 \times 10^{-6} \\
 & \left(\frac{25(M_R(t) + M_C(t))}{P^2(t) + 25(M_R(t) + M_C(t))}\right) (M_R(t) + M_C(t))P(t))
 \end{aligned}$$

$$g_{22}(x, v, t) = \lambda_{M_R}(t) (3500 - 0,0028M_R(t) - 4,2 \times 10^{-8}P(t)M_R(t) + 0,042M_C(t))$$

$$g_{33}(x, v, t) = \lambda_{M_C}(t)(4,2 \times 10^{-8}P(t)M_R(t) - 0,0448 M_C(t))$$

persamaan  $f(x, v, t)$ ,  $g_{11}(x, v, t)$ ,  $g_{22}(x, v, t)$ , dan  $g_{33}(x, v, t)$  diturunkan terhadap variabel  $v(t)$ .

$$\left(\frac{\partial f}{\partial v(t)}\right)_* = 2Rv(t)$$

ketika menurunkan persamaan  $g_{11}(x, v, t)$  terhadap variabel  $v(t)$  haruslah melakukan permisalan sebagai berikut:

$$f_{11}(x, v, t) = 1,13v(t)P(t)$$

$$g_{11}(x, v, t) = \left(1 - \frac{P(t)}{2,3 \times 10^8}\right)$$

maka turunan dari persamaan  $g_{11}(x, v, t)$  terhadap variabel  $v(t)$  adalah

$$\left(\frac{\partial g_{11}}{\partial v(t)}\right)_* = f_{11}(x, v, t)'g_{11}(x, v, t) + f_{11}(x, v, t)g_{11}(x, v, t)'$$

$$\left(\frac{\partial g_{11}}{\partial v(t)}\right)_* = \lambda_p(t)1,13P(t) \left(1 - \frac{P(t)}{2,3 \times 10^8}\right) + \lambda_p(t)1,13v(t)(0)$$

$$\left(\frac{\partial g_{11}}{\partial v(t)}\right)_* = \lambda_p(t)1,13P(t) \left(1 - \frac{P(t)}{2,3 \times 10^8}\right)$$

$$\left(\frac{\partial g_{22}}{\partial v(t)}\right)_* = 0$$

$$\left(\frac{\partial g_{33}}{\partial v(t)}\right)_* = 0$$

hasil turunan dari fungsi  $\left(\frac{\partial H}{\partial v(t)}\right)_* = 0$  yaitu

$$\left(\frac{\partial H}{\partial v(t)}\right)_* = 0 \Leftrightarrow 2Rv(t) + \lambda_p(t)1,13P(t) \left(1 - \frac{P(t)}{2,3 \times 10^8}\right) = 0$$

$$v(t) = \frac{1}{2R} \left( -\lambda_p(t)1,13P(t) \left(1 - \frac{P(t)}{2,3 \times 10^8}\right) \right)$$

## Lampiran 2 Persamaan State

Teorema 1 pada bagian (iv) menyebutkan bahwa

$$H^*(x^*(t), v^*(t), \lambda^*(t), t) = H^*(x^*(t), \lambda^*(t), v(t), t)$$

$$H^*(x^*(t), v^*(t), \lambda^*(t), t) = P^*(t) + R(v^*(t))^2 + \lambda_p^*(t)(1,13v^*(t)P^*(t)$$

$$\left(1 - \frac{P^*(t)}{2,3 \times 10^8}\right) - 5,6 \times 10^{-6} \left( \frac{25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}{P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))} \right)$$

$$(M_R^*(t) + M_C^*(t))P^*(t) + \lambda_{M_R}^*(t) (3500 - 0,0028M_R^*(t)$$

$$-4,2 \times 10^{-8}P^*(t)M_R^*(t) + 0,042M_C^*(t) + \lambda_{M_C}^*(t)$$

$$(4,2 \times 10^{-8}P^*(t)M_R^*(t) - 0,0448 M_C^*(t))$$

- a. Permisalan yang sama seperti permisalan (1), maka persamaan  $f(x, v, t)$ ,  $g_{11}(x, v, t)$ ,  $g_{22}(x, v, t)$ , dan  $g_{33}(x, v, t)$  diturunkan terhadap variabel  $\lambda_p^*(t)$ .

$$\left(\frac{\partial f}{\partial \lambda_p(t)}\right)_* = 0$$

$$\left(\frac{\partial g_{11}}{\partial \lambda_p(t)}\right)_* = 1,13v^*(t)P^*(t) \left(1 - \frac{P^*(t)}{2,3 \times 10^8}\right)$$

$$-5,6 \times 10^{-6} \left( \frac{25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}{P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))} \right) (M_R^*(t) + M_C^*(t))P^*(t)$$

$$\left(\frac{\partial g_{22}}{\partial \lambda_P(t)}\right)_* = 0$$

$$\left(\frac{\partial g_{33}}{\partial \lambda_P(t)}\right)_* = 0$$

hasil turunan dari fungsi Hamilton terhadap variabel  $\lambda_P^*(t)$  yaitu

$$\dot{P}^*(t) = \left(\frac{\partial H}{\partial \lambda_P(t)}\right)_*$$

$$\dot{P}^*(t) = 1,13v^*(t)P^*(t) \left(1 - \frac{P^*(t)}{2,3 \times 10^8}\right) - 5,6 \times 10^{-6}$$

$$\left(\frac{25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}{P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}\right) (M_R^*(t) + M_C^*(t))P^*(t)$$

- b. Permisalan yang sama seperti permisalan (1), maka persamaan  $f(x, v, t)$ ,  $g_{11}(x, v, t)$ ,  $g_{22}(x, v, t)$ , dan  $g_{33}(x, v, t)$  diturunkan terhadap variabel  $\lambda_{M_R}^*(t)$ .

$$\left(\frac{\partial f}{\partial \lambda_{M_R}(t)}\right)_* = 0$$

$$\left(\frac{\partial g_{11}}{\partial \lambda_{M_R}(t)}\right)_* = 0$$

$$\left(\frac{\partial g_{22}}{\partial \lambda_{M_R}(t)}\right)_* = 3500 - 0,0028M_R^*(t) - 4,2 \times 10^{-8}P^*(t)M_R^*(t) + 0,042M_C^*(t)$$

$$\left(\frac{\partial g_{33}}{\partial \lambda_{M_R}(t)}\right)_* = 0$$

hasil turunan dari fungsi Hamilton terhadap variabel  $\lambda_{M_R}^*(t)$  yaitu

$$\dot{M}_R^*(t) = \left(\frac{\partial H}{\partial \lambda_{M_R}(t)}\right)_*$$

$$M_R^*(t) = 3500 - 0,0028M_R^*(t) - 4,2 \times 10^{-8}P^*(t)M_R^*(t) + 0,042M_C^*(t)$$

- c. Permisalan yang sama seperti permisalan (1), maka persamaan  $f(x, v, t)$ ,  $g_{11}(x, v, t)$ ,  $g_{22}(x, v, t)$ , dan  $g_{33}(x, v, t)$  diturunkan terhadap variabel  $\lambda_{M_C}^*(t)$ .

$$\left(\frac{\partial f}{\partial \lambda_{M_C}(t)}\right)_* = 0$$

$$\left(\frac{\partial g_{11}}{\partial \lambda_{M_C}(t)}\right)_* = 0$$

$$\left(\frac{\partial g_{22}}{\partial \lambda_{M_C}(t)}\right)_* = 0$$

$$\left(\frac{\partial g_{33}}{\partial \lambda_{M_C}(t)}\right)_* = 4,2 \times 10^{-8} P^*(t) M_R^*(t) - 0,0448 M_C^*(t)$$

hasil turunan dari fungsi Hamilton terhadap variabel  $\lambda_{M_C}^*(t)$  yaitu

$$\dot{M}_C^*(t) = \left(\frac{\partial H}{\partial \lambda_{M_C}(t)}\right)_*$$

$$\dot{M}_C^*(t) = 4,2 \times 10^{-8} P^*(t) M_R^*(t) - 0,0448 M_C^*(t)$$

### Lampiran 3 Persamaan *Co-state*

- a. Permisalan yang sama seperti permisalan (1), maka persamaan  $f(x, v, t)$ ,  $g_{11}(x, v, t)$ ,  $g_{22}(x, v, t)$ , dan  $g_{33}(x, v, t)$  diturunkan terhadap variabel  $P^*(t)$ .

$$\left(\frac{\partial f}{\partial P(t)}\right)_* = 1$$

ketika menurunkan persamaan  $g_{11}(x, v, t)$  terhadap variabel  $P^*(t)$  haruslah melakukan permisalan sebagai berikut:

$$a(x, v, t) = 1,13v^*(t)P^*(t) \left(1 - \frac{P^*(t)}{2,3 \times 10^8}\right)$$

$$b(x, v, t) = -5,6 \times 10^{-6} \left(\frac{25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}{P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}\right) (M_R^*(t) + M_C^*(t))P^*(t)$$

persamaan  $a(x, v, t)$  dapat dimisalkan dalam bentuk  $f_{11}(x, v, t)$  dan  $g_{11}(x, v, t)$  sebagai berikut:

$$f_{11}(x, v, t) = 1,13v^*(t)P^*(t)$$

$$g_{11}(x, v, t) = \left(1 - \frac{P^*(t)}{2,3 \times 10^8}\right)$$

maka turunan dari persamaan  $a(x, v, t)$  terhadap variabel  $P^*(t)$  adalah

$$\left(\frac{\partial a}{\partial P(t)}\right)_* = f_{11}(x, v, t)'g_{11}(x, v, t) + f_{11}(x, v, t)g_{11}(x, v, t)'$$

$$\left(\frac{\partial a}{\partial P(t)}\right)_* = 1,13v^*(t) \left(1 - \frac{P^*(t)}{2,3 \times 10^8}\right) + 1,13v(t)P(t) \left(\frac{-1}{2,3 \times 10^8}\right)$$

$$\left(\frac{\partial a}{\partial P(t)}\right)_* = \left(1,13v^*(t) \left(1 - \frac{P^*(t)}{2,3 \times 10^8}\right) - 1,13v(t)P(t) \left(\frac{1}{2,3 \times 10^8}\right)\right)$$

persamaan  $b(x, v, t)$  dapat dimisalkan dalam bentuk  $f_{22}(x, v, t)$  dan  $g_{22}(x, v, t)$  sebagai berikut:

$$f_{22}(x, v, t) = -5,6 \times 10^{-6} \left(\frac{25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}{P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}\right)$$

$$g_{22}(x, v, t) = (M_R^*(t) + M_C^*(t))P^*(t)$$

persamaan  $f_{22}(x, v, t)$  akan dimisalkan untuk

$$m1(x, v, t) = -5,6 \times 10^{-6} (25(M_R^*(t) + M_C^*(t)))$$

$$m2(x, v, t) = P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))$$

persamaan  $f_{22}(x, v, t)$  diturunkan terhadap variabel  $P^*(t)$  yaitu

$$\left(\frac{\partial f_{22}}{\partial P(t)}\right)_* = \frac{m1(x, v, t)'m2(x, v, t) - m1(x, v, t) m2(x, v, t)'}{m2(x, v, t)^2}$$

$$\left(\frac{\partial f_{22}}{\partial P(t)}\right)_* = \frac{((5,6 \times 10^{-6})2P(t) 25(M_R(t) + M_C(t)))}{(P^2(t) + 25(M_R(t) + M_C(t)))^2}$$

maka turunan dari persamaan  $b(x, v, t)$  terhadap variabel  $P^*(t)$  adalah

$$\left(\frac{\partial b}{\partial P(t)}\right)_* = f_{22}(x, v, t)'g_{22}(x, v, t) + f_{22}(x, v, t)g_{22}(x, v, t)'$$

$$\left(\frac{\partial b}{\partial P(t)}\right)_* = \frac{((5,6 \times 10^{-6})2P(t) 25(M_R(t) + M_C(t)))}{(P^2(t) + 25(M_R(t) + M_C(t)))^2} (M_R^*(t) + M_C^*(t))P^*(t)$$

$$- 5,6 \times 10^{-6} \left(\frac{25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}{P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}\right) M_R^*(t) + M_C^*(t)$$

jadi turunan untuk persamaan  $g_{11}(x, v, t)$  terhadap variabel  $P^*(t)$  yaitu

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial g_{11}}{\partial P(t)}\right)_* &= \lambda_P^*(t)(1,13v^*(t) \left(1 - \frac{P^*(t)}{2,3 \times 10^8}\right) - \left(\frac{1,13v^*(t)P^*(t)}{2,3 \times 10^8}\right)) \\ &+ \frac{((5,6 \times 10^{-6})2P^*(t) 25(M_R^*(t) + M_C^*(t)))}{(P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t)))^2} (M_R^*(t) + M_C^*(t))P^*(t) \\ &- \left(5,6 \times 10^{-6} \left(\frac{25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}{P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}\right)\right) (M_R^*(t) + M_C^*(t)) \end{aligned}$$

$$\left(\frac{\partial g_{22}}{\partial P(t)}\right)_* = \lambda_{M_R}^*(t)(-4,2 \times 10^{-8}M_R^*(t))$$

$$\left(\frac{\partial g_{33}}{\partial P(t)}\right)_* = \lambda_{M_C}^*(t)(4,2 \times 10^{-8}M_R^*(t))$$

hasil turunan dari fungsi Hamilton terhadap variabel  $P^*(t)$  yaitu

$$\dot{\lambda}_P^*(t) = \left(-\frac{\partial H}{\partial P(t)}\right)_*$$

$$\begin{aligned} \dot{\lambda}_P^*(t) = & -(1 + \lambda_P^*(t))(1,13v^*(t) \left(1 - \frac{P^*(t)}{2,3 \times 10^8}\right) - \left(\frac{1,13v^*(t)P^*(t)}{2,3 \times 10^8}\right) \\ & + \frac{((5,6 \times 10^{-6})2P^*(t) 25(M_R^*(t) + M_C^*(t)))}{(P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t)))^2} (M_R^*(t) + M_C^*(t))P^*(t) \\ & - \left(5,6 \times 10^{-6} \left(\frac{25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}{P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}\right)\right) (M_R^*(t) + M_C^*(t)) \\ & + \lambda_{M_R}^*(t)(-4,2 \times 10^{-8}M_R^*(t)) + \lambda_{M_C}^*(t)(4,2 \times 10^{-8}M_R^*(t)) \end{aligned}$$

- b. Permisalan yang sama seperti permisalan (1), maka persamaan  $f(x, v, t)$ ,  $g_{11}(x, v, t)$ ,  $g_{22}(x, v, t)$ , dan  $g_{33}(x, v, t)$  diturunkan terhadap variabel  $M_R^*(t)$ .

$$\left(\frac{\partial f}{\partial M_R(t)}\right)_* = 0$$

ketika menurunkan persamaan  $g_{11}(x, v, t)$  terhadap variabel  $M_R^*(t)$  haruslah melakukan permisalan sebagai berikut:

$$a(x, v, t) = 1,13v^*(t)P^*(t) \left(1 - \frac{P^*(t)}{2,3 \times 10^8}\right)$$

$$b(x, v, t) = -5,6 \times 10^{-6} \left(\frac{25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}{P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}\right) (M_R^*(t) + M_C^*(t))P^*(t)$$

persamaan  $a(x, v, t)$  diturunkan terhadap variabel  $M_R^*(t)$  yaitu

$$\left(\frac{\partial a}{\partial M_R(t)}\right)_* = 0$$

Persamaan  $b(x, v, t)$  dapat dimisalkan dalam bentuk  $f_{22}(x, v, t)$  dan  $g_{22}(x, v, t)$  sebagai berikut:

$$f_{22}(x, v, t) = -5,6 \times 10^{-6} \left(\frac{25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}{P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}\right)$$

$$g_{22}(x, v, t) = (M_R^*(t) + M_C^*(t))P^*(t)$$

persamaan  $f_{22}(x, v, t)$  dimisalkan dengan

$$m_1(x, v, t) = -5,6 \times 10^{-6} (25(M_R^*(t) + M_C^*(t)))$$

$$m_2(x, v, t) = P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))$$

$$\left(\frac{\partial f_{22}}{\partial M_R(t)}\right)_* = \frac{m_1(x, v, t)'m_2(x, v, t) - m_1(x, v, t)m_2(x, v, t)'}{m_2(x, v, t)^2}$$

$$\left(\frac{\partial f_{22}}{\partial M_R(t)}\right)_* =$$

$$\frac{-5,6 \times 10^{-6} (25) (P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))) + 5,6 \times 10^{-6} (25(M_R^*(t) + M_C^*(t))) (25)}{(P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t)))^2}$$

maka turunan dari persamaan  $b(x, v, t)$  terhadap variabel  $M_R^*(t)$  adalah

$$\left(\frac{\partial b}{\partial M_R(t)}\right)_* = f_{22}(x, v, t)'g_{22}(x, v, t) + f_{22}(x, v, t)g_{22}(x, v, t)'$$

$$\left(\frac{\partial b}{\partial M_R(t)}\right)_* =$$

$$\frac{-5,6 \times 10^{-6} (25) (P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))) + 5,6 \times 10^{-6} (25(M_R^*(t) + M_C^*(t))) (25)}{(P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t)))^2}$$

$$(M_R^*(t) + M_C^*(t))P^*(t) - 5,6 \times 10^{-6}$$

$$\left(\frac{25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}{P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}\right)P^*(t)$$

jadi turunan untuk persamaan  $g_{11}(x, v, t)$  terhadap variabel  $M_R^*(t)$  yaitu

$$\left(\frac{\partial g_{11}}{\partial M_R(t)}\right)_* =$$

$$\lambda_{P^*}(t) \left( \frac{-5,6 \times 10^{-6} (25) (P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))) + (5,6 \times 10^{-6} (25(M_R^*(t) + M_C^*(t)))) (25)}{(P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t)))^2} \right)$$

$$(M_R^*(t) + M_C^*(t))P^*(t) - 5,6 \times 10^{-6}$$

$$\left(\frac{25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}{P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}\right)P^*(t)$$

$$\left(\frac{\partial g_{22}}{\partial M_R(t)}\right)_* = \lambda_{M_R^*}(t) (- (0,0028 + 4,2 \times 10^{-8} P^*(t)))$$

$$\left(\frac{\partial g_{33}}{\partial M_R(t)}\right)_* = \lambda_{M_C^*}(t) (4,2 \times 10^{-8} P^*(t))$$

hasil turunan dari fungsi Hamilton terhadap variabel  $M_R^*(t)$  yaitu

$$\left(\frac{\partial H}{\partial M_R(t)}\right)_* =$$

$$\lambda_{P^*}(t) \left( \frac{-5,6 \times 10^{-6} (25(P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))) + (5,6 \times 10^{-6} (25(M_R^*(t) + M_C^*(t)))) (25)}{(P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t)))^2} \right.$$

$$\left. (M_R^*(t) + M_C^*(t))P^*(t) - 5,6 \times 10^{-6} \right.$$

$$\left. \left( \frac{25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}{P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))} \right) P^*(t) \right)$$

$$+ \lambda_{M_R^*}(t) \left( -(0,0028 + 4,2 \times 10^{-8} P^*(t)) \right) + \lambda_{M_C^*}(t) (4,2 \times 10^{-8} P^*(t))$$

c. Permisalan yang sama seperti permisalan (1), maka persamaan  $f(x, v, t)$ ,  $g_{11}(x, v, t)$ ,  $g_{22}(x, v, t)$ , dan  $g_{33}(x, v, t)$  diturunkan terhadap variabel  $M_C^*(t)$ .

$$\left(\frac{\partial f}{\partial M_C(t)}\right)_* = 0$$

ketika menurunkan persamaan  $g_{11}(x, v, t)$  terhadap variabel  $M_C^*(t)$  haruslah melakukan permisalan sebagai berikut:

$$a(x, v, t) = 1,13v^*(t)P^*(t) \left( 1 - \frac{P^*(t)}{2,3 \times 10^8} \right)$$

$$b(x, v, t) = -5,6 \times 10^{-6} \left( \frac{25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}{P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))} \right) (M_R^*(t) + M_C^*(t))P^*(t)$$

persamaan  $a(x, v, t)$  diturunkan terhadap variabel  $M_C^*(t)$  yaitu

$$\left(\frac{\partial a}{\partial M_C(t)}\right)_* = 0$$

Persamaan  $b(x, v, t)$  dapat dimisalkan dalam bentuk  $f_{22}(x, v, t)$  dan  $g_{22}(x, v, t)$  sebagai berikut:

$$f_{22}(x, v, t) = -5,6 \times 10^{-6} \left( \frac{25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}{P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))} \right)$$

$$g_{22}(x, v, t) = (M_R^*(t) + M_C^*(t))P^*(t)$$

persamaan  $f_{22}(x, v, t)$  dimisalkan dengan

$$m_1(x, v, t) = -5,6 \times 10^{-6} (25(M_R^*(t) + M_C^*(t)))$$

$$m_2(x, v, t) = P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))$$

$$\left(\frac{\partial f_{22}}{\partial M_C(t)}\right)_* = \frac{m_1(x, v, t)' m_2(x, v, t) - m_1(x, v, t) m_2(x, v, t)'}{m_2(x, v, t)^2}$$

$$\left(\frac{\partial f_{22}}{\partial M_C(t)}\right)_* =$$

$$\frac{-5,6 \times 10^{-6}(25)(P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))) + 5,6 \times 10^{-6}(25(M_R^*(t) + M_C^*(t)))25}{(P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t)))^2}$$

maka turunan dari persamaan  $b(x, v, t)$  terhadap variabel  $M_C^*(t)$  adalah

$$\left(\frac{\partial b}{\partial M_C(t)}\right)_* = f_{22}(x, v, t)' g_{22}(x, v, t) + f_{22}(x, v, t) g_{22}(x, v, t)'$$

$$\left(\frac{\partial b}{\partial M_C(t)}\right)_* =$$

$$\frac{-5,6 \times 10^{-6}(25)(P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))) + 5,6 \times 10^{-6}(25(M_R^*(t) + M_C^*(t)))25}{(P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t)))^2}$$

$$(M_R^*(t) + M_C^*(t))P^*(t) - 5,6 \times 10^{-6}$$

$$\left(\frac{25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}{P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}\right)P^*(t)$$

jadi turunan untuk persamaan  $g_{11}(x, v, t)$  terhadap variabel  $M_R^*(t)$  yaitu

$$\left(\frac{\partial g_{11}}{\partial M_C(t)}\right)_* =$$

$$\lambda_{P^*(t)} \left( \frac{-5,6 \times 10^{-6}(25)(P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))) + (5,6 \times 10^{-6}(25(M_R^*(t) + M_C^*(t))))(25)}{(P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t)))^2} \right)$$

$$(M_R^*(t) + M_C^*(t))P^*(t) - 5,6 \times 10^{-6}$$

$$\left(\frac{25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}{P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}\right)P^*(t)$$

$$\left(\frac{\partial g_{22}}{\partial M_C(t)}\right)_* = \lambda_{M_R^*(t)}(0,042)$$

$$\left(\frac{\partial g_{33}}{\partial M_C(t)}\right)_* = \lambda_{M_C^*(t)}(-0,0448)$$

hasil turunan dari fungsi Hamilton terhadap variabel  $M_C^*(t)$  yaitu

$$\left(\frac{\partial H}{\partial M_C(t)}\right)_* =$$

$$\lambda_{P^*(t)} \left( \frac{-5,6 \times 10^{-6}(25)(P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))) + (5,6 \times 10^{-6}(25(M_R^*(t) + M_C^*(t))))(25)}{P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t)))^2} \right)$$

$$(M_R^*(t) + M_C^*(t))P^*(t) - 5,6 \times 10^{-6}$$

$$\left( \frac{25(M_R^*(t) + M_C^*(t))}{P^*(t)^2 + 25(M_R^*(t) + M_C^*(t))} \right) P^*(t) + \lambda_{M_R}^*(t)(0,042)$$

$$+ \lambda_{M_C}^*(t)(-0,0448)$$

**Lampiran 4 M-File untuk Menggambarkan Simulasi Model Respon Imun Bawaan pada Makrofag di Paru-paru yang Terinfeksi *Streptococcus Pneumoniae* dengan Kontrol dan Tanpa Kontrol**

```
function
y=simulasi_skripsi(R,r,Kp,n,gamma,s,delta,teta,k,P0,Mr0,Mc0,Ta)

M=1000;
t=linspace(0,Ta,M+1);
h=Ta/M;
h2=h/2;

P=zeros(1,M+1);
Mr=zeros(1,M+1);
Mc=zeros(1,M+1);

P1=zeros(1,M+1);
Mr1=zeros(1,M+1);
Mc1=zeros(1,M+1);

P(1)=P0;
Mr(1)=Mr0;
Mc(1)=Mc0;

P1(1)=P0;
Mr1(1)=Mr0;
Mc1(1)=Mc0;

lambdaP=zeros(1,M+1);
lambdaMr=zeros(1,M+1);
lambdaMc=zeros(1,M+1);

v=zeros(1,M+1);

kk=0;
for i = 1:M
kk=kk+1;
oldv = v;
fprintf('iterasi ke = %i \n ',kk)
%program dengan kontrol%

for i = 1:M
```

```

        m1P=r*v(i)*P(i)*(1-P(i)/Kp)-
gamma*(n.^2*(Mr(i)+Mc(i))/(P(i).^2+n.^2*(Mr(i)+Mc(i))))*(Mr(i)+Mc(i))*P(i);
        m1Mr=s-delta*Mr(i)-teta*P(i)*Mr(i)+k*Mc(i);
        m1Mc=teta*P(i)*Mr(i)-k*Mc(i)-delta*Mc(i);
        m2P=r*(0.5*(v(i)+v(i+1)))*(P(i)+h2*m1P)*(1-
(P(i)+h2*m1P)/Kp)-
gamma*(n.^2*((Mr(i)+h2*m1Mr)+(Mc(i)+h2*m1Mc))/((P(i)+h2*m1P)^2+n.^2*((Mr(i)+h2*m1Mr)+(Mc(i)+h2*m1Mc))))*(Mr(i)+h2*m1Mr)+(Mc(i)+h2*m1Mc))*P(i)+h2*m1P);
        m2Mr=s-delta*(Mr(i)+h2*m1Mr)-
teta*(P(i)+h2*m1P)*(Mr(i)+h2*m1Mr)+k*(Mc(i)+h2*m1Mc);
        m2Mc=teta*(P(i)+h2*m1P)*(Mr(i)+h2*m1Mr)-k*(Mc(i)+h2*m1Mc)-
delta*(Mc(i)+h2*m1Mc);

        m3P=r*(0.5*(v(i)+v(i+1)))*(P(i)+h2*m2P)*(1-
(P(i)+h2*m2P)/Kp)-
gamma*(n.^2*((Mr(i)+h2*m2Mr)+(Mc(i)+h2*m2Mc))/((P(i)+h2*m2P)^2+n.^2*((Mr(i)+h2*m2Mr)+(Mc(i)+h2*m2Mc))))*(Mr(i)+h2*m2Mr)+(Mc(i)+h2*m2Mc))*P(i)+h2*m2P);
        m3Mr=s-delta*(Mr(i)+h2*m2Mr)-
teta*(P(i)+h2*m2P)*(Mr(i)+h2*m2Mr)+k*(Mc(i)+h2*m2Mc);
        m3Mc=teta*(P(i)+h2*m2P)*(Mr(i)+h2*m2Mr)-k*(Mc(i)+h2*m2Mc)-
delta*(Mc(i)+h2*m2Mc);

        m4P=r*v(i+1)*(P(i)+h3*m3P)*(1-(P(i)+h3*m3P)/Kp)-
gamma*(n.^2*((Mr(i)+h3*m3Mr)+(Mc(i)+h3*m3Mc))/((P(i)+h3*m3P)^2+n.^2*((Mr(i)+h3*m3Mr)+(Mc(i)+h3*m3Mc))))*(Mr(i)+h3*m3Mr)+(Mc(i)+h3*m3Mc))*P(i)+h3*m3P);
        m4Mr=s-delta*(Mr(i)+h3*m3Mr)-
teta*(P(i)+h3*m3P)*(Mr(i)+h3*m3Mr)+k*(Mc(i)+h3*m3Mc);
        m4Mc=teta*(P(i)+h3*m3P)*(Mr(i)+h3*m3Mr)-k*(Mc(i)+h3*m3Mc)-
delta*(Mc(i)+h3*m3Mc);

        P(i+1)=P(i)+(h/6)*(m1P+2*m2P+2*m3P+m4P);
        Mr(i+1)=Mr(i)+(h/6)*(m1Mr+2*m2Mr+2*m3Mr+m4Mr);
        Mc(i+1)=Mc(i)+(h/6)*(m1Mc+2*m2Mc+2*m3Mc+m4Mc);
end
for i = 1:M
    j = M+2-i;

    Gama_P1=r*v(j)*(1-P(j)/Kp)-
r*v(j)*P(j)/Kp+gamma*(2*P(j)*n.^2*(Mr(j)+Mc(j))/(P(j).^2+n.^2*(Mr(j)+Mc(j))))*(Mr(j)+Mc(j))*P(j)-
gamma*(n.^2*(Mr(j)+Mc(j))/(P(j).^2+n.^2*(Mr(j)+Mc(j))))*(Mr(j)+Mc(j));

    Gama_P2=(-
gamma*n.^2*(P(j)^2+n.^2*(Mr(j)+Mc(j)))+gamma*n.^4*(Mr(j)+Mc(j)))/(P(j).^2+n.^2*(Mr(j)+Mc(j)).^2*(Mr(j)+Mc(j))*P(j)-
gamma*(n.^2*(Mr(j)+Mc(j))/(P(j)^2+n.^2*(Mr(j)+Mc(j))))*P(j);
    Gama_Mr1=-teta*Mr(j);
    Gama_Mr2=-(delta+teta*P(j));
    Gama_Mr3=k;
    Gama_Mc1=teta*Mr(j);
    Gama_Mc2=teta*P(j);
    Gama_Mc3=-(k+delta);

```

```

Gama_P11=r*(0.5*(v(j)+v(j-1)))*(1-(0.5*(P(j)+P(j-1)))/Kp)-
r*(0.5*(v(j)+v(j-1)))*(0.5*(P(j)+P(j-1)))/Kp+gamma*(2*(0.5*(P(j)+P(j-1)))*n.^2*(0.5*(Mr(j)+Mr(j-1)))+(0.5*(Mc(j)+Mc(j-1))))/(0.5*(P(j)+P(j-1)).^2+n.^2*(0.5*(Mr(j)+Mr(j-1)))+(0.5*(Mc(j)+Mc(j-1))))).^2*(0.5*(Mr(j)+Mr(j-1)))+(0.5*(Mc(j)+Mc(j-1))))*(0.5*(P(j)+P(j-1)))-gamma*(n.^2*(0.5*(Mr(j)+Mr(j-1)))+(0.5*(Mc(j)+Mc(j-1))))/(0.5*(P(j)+P(j-1)).^2+n.^2*(0.5*(Mr(j)+Mr(j-1)))+(0.5*(Mc(j)+Mc(j-1))))*(0.5*(Mr(j)+Mr(j-1)))+(0.5*(Mc(j)+Mc(j-1))));
Gama_P22=(-gamma*n.^2*(0.5*(P(j)+P(j-1)).^2+n.^2*(0.5*(Mr(j)+Mr(j-1)))+(0.5*(Mc(j)+Mc(j-1))))+gamma*n.^4*(0.5*(Mr(j)+Mr(j-1)))+(0.5*(Mc(j)+Mc(j-1))))/(0.5*(P(j)+P(j-1)).^2+n.^2*(0.5*(Mr(j)+Mr(j-1)))+(0.5*(Mc(j)+Mc(j-1))))).^2*(0.5*(Mr(j)+Mr(j-1)))+(0.5*(Mc(j)+Mc(j-1)))*(0.5*(P(j)+P(j-1))))-gamma*(n.^2*(0.5*(Mr(j)+Mr(j-1)))+(0.5*(Mc(j)+Mc(j-1))))/(0.5*(P(j)+P(j-1)).^2+n.^2*(0.5*(Mr(j)+Mr(j-1)))+(0.5*(Mc(j)+Mc(j-1))))*(0.5*(P(j)+P(j-1))));
Gama_Mr11=-teta*(0.5*(Mr(j)+Mr(j-1)));
Gama_Mr22=-(delta+teta*(0.5*(P(j)+P(j-1))));
Gama_Mr33=k;
Gama_Mc11=teta*(0.5*(Mr(j)+Mr(j-1)));
Gama_Mc22=teta*(0.5*(P(j)+P(j-1)));
Gama_Mc33=-(k+delta);

Gama_P111=r*v(j-1)*(1-P(j-1)/Kp)-r*v(j-1)*P(j-1)/Kp+gamma*(2*P(j-1)*n.^2*(Mr(j-1)+Mc(j-1)))/(P(j-1).^2+n.^2*(Mr(j-1)+Mc(j-1)).^2*(Mr(j-1)+Mc(j-1))*P(j-1)-gamma*(n.^2*(Mr(j-1)+Mc(j-1)))/(P(j-1)^2+n.^2*(Mr(j-1)+Mc(j-1))))*(Mr(j-1)+Mc(j-1));
Gama_P222=(-gamma*n.^2*(P(j-1).^2+n.^2*(Mr(j-1)+Mc(j-1)))+(gamma*n.^4*(Mr(j-1)+Mc(j-1)))/(P(j-1).^2+n.^2*(Mr(j-1)+Mc(j-1))))).^2*(Mr(j-1)+Mc(j-1))*P(j-1)-gamma*(n.^2*(Mr(j-1)+Mc(j-1)))/(P(j-1)^2+n.^2*(Mr(j-1)+Mc(j-1))))*P(j-1);
Gama_Mr111=-teta*Mr(j-1);
Gama_Mr222=-(delta+teta*P(j-1));
Gama_Mr333=k;
Gama_Mc111=teta*Mr(j-1);
Gama_Mc222=teta*P(j-1);
Gama_Mc333=-(k+delta);

m1P=-
(1+lambdaP(j)*Gama_P1+lambdaMr(j)*Gama_Mr1+lambdaMc(j)*Gama_Mc1);
m1Mr=-
(lambdaP(j)*Gama_P2+lambdaMr(j)*Gama_Mr2+lambdaMc(j)*Gama_Mc2);
m1Mc=-
(lambdaP(j)*Gama_P2+lambdaMr(j)*Gama_Mr3+lambdaMc(j)*Gama_Mc3);

m2P=- (1+(lambdaP(j)-h2*m1P)*Gama_P11+(lambdaMr(j)-h2*m1Mr)*Gama_Mr11+(lambdaMc(j)-h2*m1Mc)*Gama_Mc11);
m2Mr=- ((lambdaP(j)-h2*m1P)*Gama_P22+(lambdaMr(j)-h2*m1Mr)*Gama_Mr22+(lambdaMc(j)-h2*m1Mc)*Gama_Mc22);
m2Mc=- ((lambdaP(j)-h2*m1P)*Gama_P22+(lambdaMr(j)-h2*m1Mr)*Gama_Mr33+(lambdaMc(j)-h2*m1Mc)*Gama_Mc33);

m3P=- (1+(lambdaP(j)-h2*m2P)*Gama_P11+(lambdaMr(j)-h2*m2Mr)*Gama_Mr11+(lambdaMc(j)-h2*m2Mc)*Gama_Mc11);

```

```

m3Mr=-((lambdaP(j)-h2*m2P)*Gama_P22+(lambdaMr(j)-
h2*m2Mr)*Gama_Mr22+(lambdaMc(j)-h2*m2Mc)*Gama_Mc22);
m3Mc=-((lambdaP(j)-h2*m2P)*Gama_P22+(lambdaMr(j)-
h2*m2Mr)*Gama_Mr33+(lambdaMc(j)-h2*m2Mc)*Gama_Mc33);

m4P=- (1+(lambdaP(j)-h*m3P)*Gama_P111+(lambdaMr(j)-
h*m3Mr)*Gama_Mr111+(lambdaMc(j)-h*m3Mc)*Gama_Mc111);
m4Mr=-((lambdaP(j)-h*m3P)*Gama_P222+(lambdaMr(j)-
h*m3Mr)*Gama_Mr222+(lambdaMc(j)-h*m3Mc)*Gama_Mc222);
m4Mc=-((lambdaP(j)-h*m3P)*Gama_P222+(lambdaMr(j)-
h*m3Mr)*Gama_Mr333+(lambdaMc(j)-h*m3Mc)*Gama_Mc333);

lambdaP(j-1)=lambdaP(j)-(h/6)*(m1P+2*m2P+2*m3P+m4P);
lambdaMr(j-1)=lambdaMr(j)-(h/6)*(m1Mr+2*m2Mr+2*m3Mr+m4Mr);
lambdaMc(j-1)=lambdaMc(j)-(h/6)*(m1Mc+2*m2Mc+2*m3Mc+m4Mc);

v(j)=min(1,max(0,((-lambdaP(j))*(r^P(i))*(1-
P(i)/Kp)))/2*R));
end

for i = 1:M

m1P1=r*P1(i)*(1-P1(i)/Kp)-
gamma*(n.^2*(Mr1(i)+Mc1(i))/(P1(i).^2+n.^2*(Mr1(i)+Mc1(i))))*(Mr1(i)+
Mc1(i))*P1(i);
m1Mr1=s-delta*Mr1(i)-teta*P1(i)*Mr1(i)+k*Mc1(i);
m1Mc1=teta*P1(i)*Mr1(i)-k*Mc1(i)-delta*Mc1(i);

m2P1=r*(P1(i)+h2*m1P1)*(1-(P1(i)+h2*m1P1)/Kp)-
gamma*(n.^2*((Mr1(i)+h2*m1Mr1)+(Mc1(i)+h2*m1Mc1))/((P1(i)+h2*m1P1)
.^2+n.^2*((Mr1(i)+h2*m1Mr1)+(Mc1(i)+h2*m1Mc1))))*(Mr1(i)+h2*m1Mr1
)+(Mc1(i)+h2*m1Mc1))*P1(i)+h2*m1P1);
m2Mr1=s-delta*(Mr1(i)+h2*m1Mr1)-
teta*(P1(i)+h2*m1P1)*(Mr1(i)+h2*m1Mr1)+k*(Mc1(i)+h2*m1Mc1);
m2Mc1=teta*(P1(i)+h2*m1P1)*(Mr1(i)+h2*m1Mr1)-
k*(Mc1(i)+h2*m1Mc1)-delta*(Mc1(i)+h2*m1Mc1);

m3P1=r*(P1(i)+h2*m2P1)*(1-(P1(i)+h2*m2P1)/Kp)-
gamma*(n.^2*((Mr1(i)+h2*m2Mr1)+(Mc1(i)+h2*m2Mc1))/((P1(i)+h2*m2P1)
.^2+n.^2*((Mr1(i)+h2*m2Mr1)+(Mc1(i)+h2*m2Mc1))))*(Mr1(i)+h2*m2Mr1
)+(Mc1(i)+h2*m2Mc1))*P1(i)+h2*m2P1);
m3Mr1=s-delta*(Mr1(i)+h2*m2Mr1)-
teta*(P1(i)+h2*m2P1)*(Mr1(i)+h2*m2Mr1)+k*(Mc1(i)+h2*m2Mc1);
m3Mc1=teta*(P1(i)+h2*m2P1)*(Mr1(i)+h2*m2Mr1)-
k*(Mc1(i)+h2*m2Mc1)-delta*(Mc1(i)+h2*m2Mc1);

m4P1=r*(P1(i)+h*m3P1)*(1-(P1(i)+h*m3P1)/Kp)-
gamma*(n.^2*((Mr1(i)+h*m3Mr1)+(Mc1(i)+h*m3Mc1))/((P1(i)+h*m3P1).^2
+n.^2*((Mr1(i)+h*m3Mr1)+(Mc1(i)+h*m3Mc1))))*(Mr1(i)+h*m3Mr1)+(Mc1
(i)+h*m3Mc1))*P1(i)+h*m3P1);
m4Mr1=s-delta*(Mr1(i)+h*m3Mr1)-
teta*(P1(i)+h*m3P1)*(Mr1(i)+h*m3Mr1)+k*(Mc1(i)+h*m3Mc1);
m4Mc1=teta*(P1(i)+h*m3P1)*(Mr1(i)+h*m3Mr1)-
k*(Mc1(i)+h*m3Mc1)-delta*(Mc1(i)+h*m3Mc1);

P1(i+1)=P1(i)+(h/6)*(m1P1+2*m2P1+2*m3P1+m4P1);
Mr1(i+1)=Mr1(i)+(h/6)*(m1Mr1+2*m2Mr1+2*m3Mr1+m4Mr1);

```

```

        Mc1(i+1)= Mc1(i)+(h/6)*(m1Mc1+2*m2Mc1+2*m3Mc1+m4Mc1);

    end
    temp=( (-lambdaP(j)*r*P(i)*(1-P(i)/Kp))/2*R);
    v1=min(1,max(0,temp));
    v=0.5*(v1+oldv);
end

fprintf('jumlah iterasi = &i ',kk)
y(1,:)= t;
y(2,:)= P;
y(3,:)= Mr;
y(4,:)= Mc;
y(5,:)= P1;
y(6,:)= Mr1;
y(7,:)= Mc1;

fprintf('Hasil Akhir = y1(:,end)')

```

**Lampiran 5 M-File untuk Menggambarkan Simulasi Model Respon Imun Bawaan pada Makrofag di Paru-paru yang Terinfeksi *Streptococcus Pneumoniae* dengan Kontrol dan Tanpa Kontrol**

```

close
clear
clc

pilih1=0;
pilih2=0;

R=100;
r=11.3*10^-1;
Kp=2.3*10^8;
n=5;
gamma=5.6*10^-6;
s=3.5*10^3;
delta=2.8*10^-3;
teta=4.2*10^-8;
k=4.2*10^-2;
P0=10^3;
Mr0=1000;
Mc0=5000;
Ta=80;

y1 =
simulasi_skripsi(R,r,Kp,n,gamma,s,delta,teta,k,P0,Mr0,Mc0,Ta);
disp(' ')

clc
while(pilih1==0)

```

```

disp('          PILIH GRAFIK HASIL SIMULASI YANG INGIN DITAMPILKAN
')
disp('          ATAU MENGAKHIRI SIMULASI
')

disp('=====
====')
disp ('
')
disp (' 1. POPULASI PNEUMOKOKUS (P) ')
disp (' 2. POPULASI MAKROFAG (ISTIRAHAT) (MR) ')
disp (' 3. POPULASI MAKROFAG SEKRESI (MC) ')
disp (' 4. MENAMPILKAN SELURUH GRAFIK')
disp (' 5. SELESAT')
disp('
')
disp('
')
pilih2=input('SILAHKAN PILIH 1,2,3,4 atau 5:');

disp('
')
disp('
')

if((pilih2==1)|| (pilih2==2)|| (pilih2==3)|| (pilih2==4)|| (pilih2==5)
)

    if(pilih2==1)
        plot(y1(1,:),y1(2:,:), 'black',y1(1,:),y1(5:,:), '--
r', 'linewidth',5)
        xlabel('Waktu(jam)')
        ylabel('Jumlah populasi sel pneumokokus(P)')
        legend('Dengan kontrol','tanpa kontrol')
        hold off;grid off;

        pilih1=0;
    elseif(pilih2==2)
        plot(y1(1,:),y1(3:,:), 'black',y1(1,:),y1(6:,:), '--
y', 'linewidth',5)
        xlabel('Waktu(jam)')
        ylabel('Jumlah populasi makrofag istirahat(MR)')
        legend('Dengan kontrol','tanpa kontrol')
        hold off;grid off;
        pilih1=0;
    elseif(pilih2==3)
        plot(y1(1,:),y1(4:,:), 'black',y1(1,:),y1(7:,:), '--
b', 'linewidth',5)
        xlabel('Waktu(jam)')
        ylabel('Jumlah populasi makrofag sekresi(MC)')
        legend('Dengan kontrol','tanpa kontrol')
        hold off;grid off;
        pilih1=0;
    elseif(pilih2==4)

subplot(3,1,1);plot(y1(1,:),y1(2:,:), 'black',y1(1,:),y1(5:,:), '*r', '
linewidth',5)

```

```

subplot(3,1,1);xlabel('waktu (jam)')
subplot(3,1,1);ylabel('sel pneumokokus')
legend('Dengan kontrol','tanpa kontrol')
hold off;grid off;

subplot(3,1,2);plot(y1(1,:),y1(3:,:), 'black',y1(1,:),y1(6,:), '*y', '
linewidth',5)
subplot(3,1,2);xlabel('waktu (jam)')
subplot(3,1,2);ylabel('makrofag istirahat')
legend('Dengan kontrol','tanpa kontrol')
hold off;grid off;

subplot(3,1,3);plot(y1(1,:),y1(4:,:), 'black',y1(1,:),y1(7,:), '*b', '
linewidth',5)
subplot(3,1,3);xlabel('waktu (jam)')
subplot(3,1,3);ylabel('makrofag sekresi')
legend('Dengan kontrol','tanpa kontrol')
hold off;grid off;

pilih1=0;

elseif(pilih2==5)
    pilih1=1;
end
end
clc
end
disp('')
disp('')
disp('')
disp('')
disp('HASIL ALKHIR SIMULASI')
y1(:,end)
pilih1=1;
disp('SELESAI')

```

## RIWAYAT HIDUP



Dewi Zumrotul Nafisa dilahirkan di Tuban pada tanggal 28 Februari 1997, biasa dipanggil Dewi, tinggal di Desa Belikanget Kec. Tambakboyo Kab. Tuban. Anak tunggal dari Bapak Sapuan Arif dan Ibu Rosidah.

Pendidikan dasarnya ditempuh di SDN Belikanget dan lulus pada tahun 2009. Selama SD dia sudah aktif pada kegiatan tari dan kepramukaan, setelah itu melanjutkan pendidikan ke MTs Manbail Futuh yang bertempat di Pondok Pesantren Manbail Futuh dan lulus pada tahun 2012. Selama di MTs, dia sudah aktif pada organisasi ekstra yaitu Saka Bakti Husada dan intra yaitu OSIS yang menjabat sebagai devisi kepramukaan dan pernah menjabat sebagai ketua DKG. Selanjutnya melanjutkan masa pendidikan ke MA Salafiyah Al-Fattah yang bertempat di Asrama Akselerasi Al-Fattah Siman Kec. Sekaran Kab. Lamongan dan lulus pada tahun 2014 pada program akselerasi sekaligus menjadi lulusan terbaik. Selama di MA, dia aktif dalam organisasi Ikatan Pelajar Putri Nahdlatul Ulama. Selanjutnya, pada tahun 2014 menempuh kuliah di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang mengambil jurusan Matematika.

Selama menjadi mahasiswa, dia berperan aktif pada organisasi intra yaitu menjadi CO devisi kematematikaan pada Himpunan Mahasiswa Matematika (HMJ) periode 2015-2017 dan menteri informasi dan komunikasi pada Dewan Eksekutif Mahasiswa (DEMA) Fakultas Sains dan Teknologi pada periode 2017/2018. Pada ekstra kampus dia aktif sebagai anggota biro pergerakan pada

PMII Rayon “Pencerahan Galileo” periode 2015-2017 dan sekretaris divisi pendidikan pada Generasi Bank Indonesia (GENBI) periode 2017/2018.

Selama menempuh pendidikan tingkat dasar sampai tingkat perguruan tinggi dia selalu meraih prestasi yang gemilang. Prestasi yang pernah di raih penulis diantaranya selalu masuk 3 besar selama duduk di bangku sekolah, mewakili Jambore Nasional IX MTs/SMP dari Kabupaten Tuban bertempat di OKI (Ogan Komering Ilir) Palembang Sumatera Selatan, Juara II Mading tiga dimensi tingkat MA/SMA/SMK di Universitas Brawijaya tahun 2013, Juara II debat di Himaska “Helium” UIN Maulana Malik Ibrahim Malang tahun 2014.





**KEMENTERIAN AGAMA RI**  
**UNIVERSITAS ISLAM NEGERI**  
**MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG**  
**FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI**  
**Jl. Gajayana No. 50 Dinoyo Malang Telp./Fax.(0341)558933**

**BUKTI KONSULTASI SKRIPSI**

Nama : Dewi Zumrotul Nafisa  
NIM : 14610012  
Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi/Matematika  
Judul Skripsi : Kontrol Optimal Model Matematika Respon Imun  
Bawaan pada Makrofag di Paru-Paru yang Terinfeksi  
*Streptococcus pneumoniae*  
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si  
Pembimbing II : Muhammad Khudzaifah, M.Si

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	28 Februari 2018	Konsultasi Bab 1 dan Bab II	1.
2.	14 Maret 2018	Revisi Bab I dan Bab II	2.
3.	19 Maret 2018	Konsultasi Bab I keagamaan	3.
4.	28 Maret 2018	Revisi Bab I keagamaan	4.
5.	09 April 2018	Konsultasi Bab III	5.
6.	10 April 2018	Konsultasi Bab II Keagamaan	6.
7.	14 Mei 2018	Konsultasi Bab III Keagamaan	7.
8.	15 Mei 2018	Acc Bab III dan Bab IV	8.
9.	23 Mei 2018	Acc Keseluruhan	9.
10.	23 Mei 2018	Acc Keseluruhan Keagamaan	10.

Malang, 23 Mei 2018  
Mengetahui,  
Ketua Jurusan Matematika



Dr. Usman Pagalay, M.Si  
NIP. 19650414 2003 12 1 001