

**KONTROL OPTIMAL PADA MODEL MATEMATIKA *INTRA-HOST*  
MALARIA DENGAN RESPON SEL IMUN**

**SKRIPSI**

Oleh  
**NOER SAKINAH ISRONIYAH ARISANTI**  
NIM. 16610055



**JURUSAN MATEMATIKA  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2020**

**KONTROL OPTIMAL PADA MODEL MATEMATIKA *INTRA-HOST*  
MALARIA DENGAN RESPON SEL IMUN**

**SKRIPSI**

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

**Oleh  
NOER SAKINAH ISRONIYAH ARISANTI  
NIM. 16610055**

**JURUSAN MATEMATIKA  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2020**

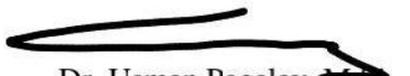
**KONTROL OPTIMAL PADA MODEL MATEMATIKA *INTRA-HOST*  
MALARIA DENGAN RESPON SEL IMUN**

**SKRIPSI**

Oleh  
**NOER SAKINAH ISRONIYAH ARISANTI**  
NIM. 16610055

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji  
Tanggal 03 Desember 2020

Pembimbing I,

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

Pembimbing II,

  
Dr. Heni Widayani, M.Si  
NIP. 19901006 20180201 2 229

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Matematika

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

**KONTROL OPTIMAL PADA MODEL MATEMATIKA INTRA-HOST  
MALARIA DENGAN RESPON SEL IMUN**

**SKRIPSI**

Oleh  
**NOER SAKINAH ISRONIYAH ARISANTI**  
**NIM. 16610055**

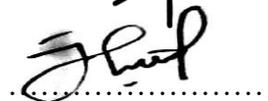
Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi  
dan Dinyatakan Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan  
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Mat)

Tanggal 03 Desember 2020

Penguji Utama : Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si



Ketua Penguji : Juhari, M.Si



Sekretaris Penguji : Dr. Usman Pagalay, M.Si



Anggota Penguji : Dr. Heni Widayani, M.Si



Mengetahui,

Ketua Jurusan Matematika



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

## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Noer Sakinah Isroniyah Arisanti

NIM : 16610055

Jurusan : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Kontrol Optimal pada Model matematika *Intra-Host Malaria*  
dengan Respon Sel Imun

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

Malang, 16 November 2020

Yang membuat pernyataan,

A 6000 Rupiah Indonesian postage stamp with a handwritten signature over it. The stamp features the text 'METERAI TEMPEL', '53CAEAHF2594429', '6000', and 'ENAM RIBU'.

Noer Sakinah Isroniyah A

NIM.16610055

## MOTO

عَمِلْتُ فِي الْمُجَاهَدَةِ ثَلَاثِينَ سَنَةً، فَمَا وَجَدْتُ شَيْئًا أَشَدُّ عَلَيَّ مِنَ الْعِلْمِ وَخَطَرِهِ

(أبو يزيد البسطامي)

*“Aku telah bermujahadah selama 30 tahun, tidak kudapati perjuangan yang lebih sukar daripada usaha pencarian ilmu serta menghindari bahayanya”*

**"I have been praying for 30 years, I have not found a struggle more difficult than the search for knowledge and avoiding the dangers."**

## **PERSEMBAHAN**

Skripsi ini penulis persembahkan khususnya untuk:

Bapak Sanidi dan Ibu Sri Komala Ningrum.

yang telah memberikan dukungan, kasih sayang, tauladan, doa, serta biaya pendidikan bagi penulis dari lahir sampai umur dewasa ini.

Serta tak lupa untuk adik tercinta Noer Dwi Yulia Rizkiyana

Yang selalu memberikan semangat dan motivasi

Sehingga penulis bisa menyelesaikan studi.

Keluarga penulis yang selalu memberi doa.

Teman, sahabat, sekaligus saudara terbaik penulis yang tidak dapat

disebutkan satu persatu

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum Wsarahmatullahi Wabarakatuh*

Segala puji bagi Allah Swt atas rahmat, taufik serta hidayah-Nya, sehingga penulis mampu 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 mendapat bimbingan dan arahan dari berbagai arahan dari berbagai pihak. Untuk itu ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya penullis sampaikan terutama kepada:

1. Prof. Dr. Abd. Haris, M.Ag, selaku rector 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. Dr. Heni Widayani, M.Si, selaku dosen pembimbing II yang telah banyak memberikan arahan dan berbagai ilmunya kepada penulis.
6. Ari Kusumastuti, M.Si, M.Pd, selaku dosen penguji utama yang telah banyak memberikan arahan dan berbagai ilmunya kepada penulis.

7. Jauhari, M.Si, selaku dosen ketua penguji yang telah banyak memberikan arahan dan berbagai ilmunya kepada penulis.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki kekurangan-kekurangan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun terus penulis harapkan supaya skripsi ini dapat lebih baik lagi. Selain itu, penulis juga berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat dan wawasan yang lebih luas dan juga hikmah bagi penulis dan pembaca.

*Wassalam 'alaikum Wr. Wb.*

Malang, November 2020

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>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR SIMBOL.....</b>	<b>xiv</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>xv</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xvi</b>
<b>مستخلص.....</b>	<b>xvii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Batasan Masalah .....	4
1.5 Manfaat Penelitian .....	4
1.6 Metode Penelitian .....	5
1.7 Sistematika Penulisan .....	6

<b>BAB II KAJIAN PUSTAKA</b>	
2.1	Persamaan Diferensial ..... 8
2.2	Teori Kontrol Optimal ..... 9
2.3	Formulasi Masalah Kontrol Optimal ..... 13
2.4	Fungsi Hamiltonian ..... 13
2.5	Prinsip Maksimum Pontryagin ..... 14
2.6	Metode Runge Kutta Orde 4 ..... 14
2.7	Malaria ..... 15
2.8	Sistem Imun ..... 16
2.9	Sel T (Limfosit T) ..... 17
2.10	Model Matematika Penyakit Malaria ..... 18
2.11	Kajian Penelitian Terdahulu ..... 21
2.12	Kajian Keagamaan ..... 22
 <b>BAB III PEMBAHASAN</b>	
3.1	Model Pertumbuhan Malaria tanpa kontrol dan dengan kontrol... 25
3.2	Penyelesaian Kontrol Optimal Model Matematika Penyakit Malaria 29
3.3	Simulasi Numerik Pada Model Matematika ..... 36
3.4	Simulasi Numerik Pada Model Matematika Tanpa kontrol dan Dengan Kontrol ..... 45
 <b>BAB IV PENUTUP</b>	
4.1	Kesimpulan ..... 51
4.2	Saran ..... 52
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>51</b>
<b>LAMPIRAN</b>	
<b>RIWAYAT HIDUP</b>	

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 3. 1</b> Deskripsi Variabel .....	25
<b>Tabel 3. 2</b> Deskripsi Nilai Parameter .....	26

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2. 1</b> Grafik Simulasi Model Matematika Tanpa Respon Imun .....	22
<b>Gambar 3. 1</b> Grafik Perubahan Sel Darah Merah Normal Tanpa Sel Imun .....	45
<b>Gambar 3. 2</b> Grafik Perubahan Sel Darah Merah Terinfeksi Tanpa Sel Imun.....	45
<b>Gambar 3. 3</b> Grafik Perubahan Merozoit Tanpa Sel Imun.....	46
<b>Gambar 3. 4</b> Grafik Perubahan Sel Darah Merah Normal dengan Sel Imun .....	47
<b>Gambar 3. 5</b> Grafik Perubahan Sel Darah Merah Terinfeksi dengan Sel Imun ..	48
<b>Gambar 3. 6</b> Grafik Perubahan Merozoit dengan Respon Sel Imun .....	48
<b>Gambar 3. 7</b> Grafik Perubahan Sel Imun dengan Respon Sel Imun .....	49
<b>Gambar 3. 8</b> Grafik Perubahan Antibodi dengan Respon Sel Imun.....	49

## DAFTAR SIMBOL

$\lambda_x$	:	Laju pasokan sel darah merah normal
$\sigma$	:	Laju prekrutan sel darah merah oleh sel darah merah yang terinfeksi
$\beta$	:	Laju infeksi
$c_0$	:	Laju infeksi
$\mu_x$	:	Laju kematian sel darah merah normal
$\mu_y$	:	Laju kematian sel darah merah yang terinfeksi
$k_y$	:	Kepekaan sel imun dari sel darah merah yang terinfeksi
$k_m$	:	Kepekaan sel imun dari merozoit
$r$	:	Merozoit yang dikeluarkan setiap sel darah merah yang terinfeksi pecah
$c_1$	:	Laju dimana produksi parasite ditekan
$\mu_m$	:	Laju kematian ditekan
$\lambda_b$	:	Laju psokan sel imun
$p_y$	:	Immunogenetisa untuk sel darah merah yang terinfeksi
$p_m$	:	Immunogenitas untuk merozoit
$K_0$	:	Stimulasi konstan untuk kekebalan tubuh akibat sel darah merah yang terinfeksi
$K_1$	:	Stimulasi konstan untuk kekebalan tubuh akibat merozoit
$\mu_b$	:	Laju kematian sel imun
$\mu_a$	:	Laju kerusakan antibody
$\eta$	:	Laju maksimum kenaikan antibody
$\omega$	:	Laju sel darah normal saat dieliminasi

## ABSTRAK

Arisanti, Noer Sakinah Isoniyah, 2020. **Kontrol Optimal Pada Model Matematika Intra-Host Malaria Dengan Respon Sel Imun**. Skripsi. Jurusan Matematika, Faktulas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.  
Pembimbing: (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si (2) Dr. Heni Widayani, M.Si

**Kata Kunci :** Kontrol optimal. model penyakit malaria. prinsip maximum pontryagin, Metode Runge Kutta Orde 4

Pada penelitian ini model matematika yang digunakan berasal dari model matematika penyebaran penyakit malaria. Model matematika penyakit malaria tersebut merupakan sistem persamaan differensial nonlinear orde satu. Pada model matematika penyebaran penyakit malaria ini terdapat lima variabel populasi, yaitu populasi sel darah merah tidak terinfeksi, sel darah merah yang terinfeksi, populasi merozoit, populasi sel imun, dan populasi antibodi. Penelitian ini membahas mengenai penyelesaian kontrol optimal pada model tersebut. Pada penelitian ini kontrol yang digunakan adalah pengobatan dengan respon sel imun. Penyelesaian kontrol optimal ini menggunakan prinsip maximum pontryagin. Dengan menggunakan prinsip ini maka akan di dapatkan kondisi yang optimal, persamaan *state* dan persamaan *co-state*. Setelah itu persamaan *state* dan persamaan *co-state* tersebut akan disimulasikan menggunakan metode Runge Kutta orde 4. Hasil dari penyelesaian kontrol optimal tersebut menunjukkan bahwa kontrol yang digunakan efektif untuk memaksimalkan jumlah populasi sel imun dan pengobatan, meminimalkan populasi merozoit yang menyerang sel darah merah dan meminimalkan biaya sistematik (efek samping dan biaya pengobatan) kemoterapi.

## ABSTRACT

Arisanti, Noer Sakinah Isroniyah, 2020. **On the Optimal Control on the Malaria Intra-Host Mathematical Model with Immune Cell Response**. Thesis. Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology, Maulana Malik Ibrahim State Islamic University of Malang. Advisors: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si (II) Dr. Heni Widayani, M.Si

**Keywords :** Optimal Control. Malaria disease model. Maximum Pontryagin Principle. Runge Kutta Method Orde 4.

In this research, the mathematical model used comes from the mathematical model of the spread of malaria. The mathematical model of malaria is a first order nonlinear differential equation system. In this mathematical model of the spread of malaria, there are five population variables, namely uninfected red blood cell population, infected red blood cell population, merozoite population, immune cell population, and antibody population. This study discusses the solution of optimal control in the model. In this study, the control used was treatment with immune cell response. The solution to this optimal control uses the maximum pontryagin principle. By using this principle, the optimal conditions, state equations and co-state equations will be obtained. After that, the state equations and co-state equations will be simulated using the Runge Kutta method of order 4. The results of the optimal control solution show that the controls used are effective to maximize the number of immune cell populations and treatment, minimize the population of merozoites that attack red blood cells and minimize systemic costs (side effects and treatment costs) of chemotherapy drugs.

## مستخلص

أريسنتي، نور ساكنة إسرائيلية. ٢٠٢٠. رقابة الأمثل في الرياضيات intra-host ملاريا بإجابة خلية المناعة. البحث الجامعي. قسم الرياضيات. كلية العلوم والتكنولوجيا. جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج.

المشرفة : (١) الدكتور عثمان فاغالاي الماجستير، (٢) الدكتور هني ويداني الماجستير

الكلمات المفتاحية : رقابة الأمثل، نموذج مرض الملاريا، مبدأ الأقصى pontryagin، طريقة runge kutta عهد الرابعة.

تستخدم الباحثة نموذج الرياضي من نموذج الرياضي لنشر الملاريا. نموذج الرياضي لنشر الملاريا هو نظام المساواة التفاضلية لا خطي نوع عهد الواحدة. يكون نموذج الرياضي نشر الملاريا خمس متغير المجتمع يعني مجتمع خلية الدم الأحمر غير الإعداد، و خلية الدم الأحمر الإعداد، ومجتمع الميروزويت، ومجتمع خلية المناعة، ومجتمع الجسم المضاد. يبحث هذا البحث تنمة رقابة الأمثل في ذلك النموذج. ورقابة المستخدمة في هذا البحث معالجة بإجابة خلية المناعة. تستخدم تنمة رقابة الأمثل بمبدأ الأقصى pontryagin. باستخدام هذا المبدأ فيصل الحالة الأمثلية، مساواة state ومساواة co-state. وبعد ذلك، ستشبه مساواة state ومساواة co-state باستخدام طريقة runge kutta عهد الرابعة. والنتائج من تنمة رقابة الأمثل تدل على أن الرقابة المستخدمة فعالة لإستكمال عدد المجتمع الخلية المناعة والمعالجة، وتقليل مجتمع الميروزويت الذي يغير على خلية الدم الأحمر و تقليل كلفة المنظمة (الأثار الجانبية وكلفة المعالجة) العلاج الكيميائي (kemoterapi)

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Dalam ilmu pengetahuan, nyamuk merupakan salah satu hewan serangga yang terkenal dengan hewan yang memiliki ukuran kecil. Meskipun nyamuk memiliki ukuran kecil namun nyamuk merupakan hewan yang sangat dihindari oleh masyarakat. Banyak yang menganggap bahwa nyamuk adalah hewan yang sangat mengganggu karena kebiasaannya yang senang menggigit manusia dan suaranya yang berdentung. Nyamuk merupakan salah satu hewan yang menyebabkan penyakit berbahaya. Salah satu penyakit berbahaya yang disebabkan oleh nyamuk tersebut adalah penyakit malaria. Penyakit malaria ini merupakan penyakit berbahaya bahkan tidak sedikit yang berujung pada kematian.

Malaria telah diketahui sejak zaman Yunani. Saat ini malaria masih menjadi penyebab kematian bayi, balita dan ibu hamil serta menurunkan produktifitas kerja dan memiliki kecenderungan untuk terus meningkat. Gejala klinis penyakit malaria merupakan suatu gejala yang khas dan mudah dikenal. Angka statistik mengenai penyakit malaria ini tidak diketahui dengan jelas karena banyak kasus terjadi di daerah pedesaan masyarakat yang tidak memiliki akses ke rumah sakit atau tidak mendapat pelayanan kesehatan (Majematang Mading, 2014).

Malaria disebabkan oleh parasite *Plasmodium* yang hidup dan berkembang biak dalam sel darah manusia yang ditularkan oleh nyamuk malaria (*Anopheles sp*) betina. Malaria telah menjadi salah satu penyakit infeksi tertua yang memiliki penyebaran cukup luas didaerah beriklim tropis. Salah satu upaya pencegahan yang bias dilakukan pada penyakit infeksi yang mematikan adalah pemberian infeksi yang mematikan adalah pemberian vaksin, namun hingga kini belum ditemukan vaksin yang paling efektif untuk mencegah infeksi malaria, sehingga vaksinasi bukanlah sarana pencegahan terbaik untuk saat ini. Untuk membuat vaksin yang dapat digunakan untuk mencegah terjadinya malaria diperlukan pengetahuan serta penelitian-penelitian mengenai mekanisme imunitas terhadap malaria (Majematang Mading, 2014).

Setiap penyakit yang Allah Swt berikan pastilah terdapat juga penawarnya. Penawar yang dimaksud disini adalah obat. Semua penyakit pasti ada obat untuk menyembuhkannya. Rasulullah Saw. bersabda:

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

Artinya : “*Tidaklah Allah menurunkan penyakit, melainkan Dia pula yang menurunkan obatnya*”

Dari hadist diatas jelas bahwa dari setiap penyakit yang ada di muka bumi ini pastilah ada obatnya. Tidak ada penyakit yang tidak ada penawarnya (obat). Secara garis besar penyakit terbagi penyakit jasmani, penyakit jiwa dan penyakit rohani. Semua bentuk penyakit tersebut menghendaki dengan adanya kesabaran, doa, dan dzikir kepada Allah Swt untuk sebagai bentuk ikhtiar menghilangkan penyakit tersebut.

Pada penyakit malaria terdapat suatu fase dimana parasite penyebab penyakit malaria yaitu *Anopheles SP* tersebut mengalami peningkatan penyebaran dalam eritrosit. Hal tersebut tentunya mengakibatkan semakin parahnya penyakit tersebut pada tubuh manusia bahkan mengarah pada kematian. Pada fase tersebutlah dibutuhkan suatu repon dari sistem imun tubuh atau obat-obatan untuk melawan penyebaran parasite tersebut. Respon oleh sistem imun yang digunakan untuk melakukan perlawanan terhadap parasit penyebab penyakit malaria ini adalah gabungan dari beberapa unsur sel imun. Gabungan sel imun yang berguna yaitu populasi makrofag, sel dendritik, imunitas seluler dan antibodi. Selain gabungan dari beberapa sel imun yang telah disebutkan tersebut, efek dari obat-obatan seperti kemoterapi juga dapat berperan dalam perlawanan pada penyebaran parasit penyebab penyakit malaria tersebut. (Li, Yilong;, 2011)

Dalam ilmu matematis yang dapat dilakukan dalam mencegah terjadinya penyebaran penyakit malaria ini salah satunya adalah dengan adanya penelitian menggunakan teori kontstruksi suatu model matematika atau disebut dengan pemodelan matematika. Beberapa penelitian yang telah dilakukan pada penyakit malaria ini yang pertama yaitu dilakukan penelitian mengenai infeksi malaria oleh Chiyaka, dkk (2008). Penelitian ini menunjukkan bahwa infeksi dapat diberantas

dalam host jika tingkat efektivitas obat melebihi nilai ambang tertentu. Penelitian ini akan berhasil jika khasiat berada di bawah ambang batas infeksi ini. Simulasi numerik dilakukan untuk memverifikasi hasil analitik dan menggambarkan perilaku yang mungkin dari model.

Selanjutnya penelitian dilakukan oleh Yilong Li, dkk (2011) membahas dinamika darah dalam penyakit malaria di host terinfeksi dan dipelajari dengan memasukkan sel darah merah, parasit malaria dan kekebalan menjadi model matematis dengan dibatasi fungsi nonlinier Michaelis Menten-Monod fungsi yang menggambarkan bagaimana sel kekebalan tubuh berinteraksi dengan sel darah merah terinfeksi dan merozoit. Kondisi pada keberadaan dan stabilitas kedua infeksi diberikan. Model ini menunjukkan terjadinya bifurkasi Hopf pada keseimbangan yang positif dan osilasi periodik. Simulasi numerik juga disediakan untuk menunjukkan hasil teoritis ini.

Penelitian selanjutnya oleh Hetzel (1996), membahas tentang analisis dinamika populasi sel dengan tidak adanya respon imun host. Penelitian ini menunjukkan hubungan antara host dan parameter parasit yang mendefinisikan kriteria untuk invasi sukses dan kegigihan dari parasit. Pada penelitian ini juga disajikan data dari eksperimen yang dirancang untuk mengevaluasi laju invasi eritrosit dalam sistem malaria tikus. Model menghasilkan pola parasitaemia dalam pencocokan metode kualitatif yang baik dengan yang terlihat pada infeksi plasmodium berghei infeksi. Simulasi mengungkapkan pola temporal berosilasi kelimpahan parasit mirip dengan infeksi plasmodium chabaudi, menantang konsep bahwa variasi antigenik adalah satu-satunya mekanisme di belakang pola yang merekrut infeksi.

Berdasarkan uraian penjelasan diatas pada penelitian sebelumnya yang telah dipaparkan tersebut, penulis akan melakukan analisis kontrol optimal model matematika penyebaran penyakit malaria tersebut dengan menggunakan kontrol respon sel imun. Penyelesaian kontrol optimal tersebut akan menggunakan prinsip maximum pontryagin. Kemudian dilanjutkan dengan melakukan penyelesaian simulasi numerik. Metode yang akan digunakan dalam penyelesaian simulasi numerik pada penelitian ini menggunakan metode Runge Kutta Orde 4 dan

disimulasikan lebih lanjut menggunakan suatu program. Program yang digunakan disini menggunakan bantuan software matlab.

## **1.2 Rumusan Masalah**

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

1. Bagaimana penyelesaian kontrol optimal model pertumbuhan malaria dengan imunoterapi?
2. Bagaimana simulasi numerik model pertumbuhan malaria dengan kontrol ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini adalah

1. Untuk mengetahui penyelesaian kontrol optimal model pertumbuhan malaria dengan imunoterapi.
2. Untuk mengetahui simulasi numerik model pertumbuhan malaria dengan kontrol. (Gaseham Dkk, 2015)

## **1.4 Batasan Masalah**

Untuk membatasi masalah agar sesuai dengan yang dimaksudkan, ruang lingkup penelitian ini dibatasi dengan:

1. Model penyebaran penyakit malaria yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari artikel yang disusun oleh Gesham dkk (2015).
2. Parameter yang terdapat pada model penyebaran penyakit malaria yang akan digunakan dalam penelitian mengarah pada hasil eksperimen yang dilakukan oleh Gesham dkk (2015).
3. Penyelesaian kontrol optimal pada penelitian ini menggunakan prinsip maximum pontryagin.
4. Penyelesaian simulasi numerik pada penelitian ini menggunakan metode Runge Kutta Orde 4.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Menginformasikan hasil simulasi numerik pertumbuhan malaria dengan kontrol maupun tanpa kontrol untuk dapat membantu dalam bidang kesehatan.
2. Sebagai bahan literatur untuk penelitian lebih lanjut.

## 1.6 Metode Penelitian

Metode yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan pendekatan kepustakaan yang merujuk pada beberapa studi literatur yang berkaitan dan dibutuhkan dalam melakukan penelitian ini. Selain itu, mempelajari literatur pendamping berupa jurnal, buku, artikel atau referensi lain yang berkaitan dengan penelitian. Langkah-langkah yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mendeskripsikan Model Matematika penyebaran penyakit malaria  
 Pada bagian ini akan dijelaskan alur dari model penyebaran penyakit malaria tersebut. Pada bagian ini juga terdapat penjelasan mengenai parameter dan variabel yang digunakan dalam model penyebaran penyakit malaria tersebut.
2. Menentukan Formulasi Masalah Kontrol optimal  
 Bagian ini menjelaskan mengenai masalah kontrol optimal yang akan dibahas meliputi batas kontrol yang digunakan, fungsi tujuan yang digunakan dalam model matematika tersebut, serta beberapa kondisi syarat batas yang harus terpenuhi.
3. Penyelesaian Kontrol Optimal  
 Penyelesaian kontrol optimal ini meliputi beberapa langkah-langkah sebagai berikut :
  - a. Menentukan kontrol pada model matematika yang digunakan.
  - b. Menentukan fungsi tujuan.
  - c. Menentukan Fungsi Hamiltonian dari model matematika yang digunakan
  - d. Menentukan kondisi stasioner dengan mencari nilai  $\gamma(t)$  yang optimal dengan  $\frac{dH}{d\gamma(t)} = 0$ .
  - e. Menyelesaikan persamaan state
  - f. Menyelesaikan persamaan co-state
4. Penyelesaian Simulasi numerik  
 Penyelesaian simulasi numerik ini dilakukan dengan menggunakan skema maju dan mundur metode Runge Kutta. Setelah itu, disimulasikan menggunakan software matlab sehingga dihasilkan beberapa grafik

mengenai model matematika tersebut dan dilakukan analisis mengenai grafik yang telah dihasilkan.

#### 5. Kesimpulan dan saran

Pada bagian ini, setelah selesai dilakukan penyelesaian kontrol optimal dan simulasi numerik pada bagian pembahasan maka ditarik beberapa kesimpulan serta beberapa saran untuk penelitian selanjutnya.

### **1.7 Sistematika Penulisan**

Agar penulisan penelitian ini lebih terarah dan mudah dipahami, maka digunakan sistematika penulisan yang terdiri dari empat bab. Masing-masing bab dibagi ke dalam beberapa subbab dengan rumusan sebagai berikut:

#### Bab I Pendahuluan

Berisi tentang latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, batasan masalah, manfaat penelitian, metode penelitian, dan sistematika penulisan.

#### Bab II Kajian Pustaka

Berisi tentang konsep-konsep (teori-teori) yang mendukung bagian pembahasan serta yang berhubungan dengan penelitian. Konsep-konsep tersebut antara lain berisi tentang dasar-dasar teori seperti sistem persamaan differensial, teori kontrol optimal, metode Runge Kutta orde 4, malaria, imunoterapi, sel T.

#### Bab III Pembahasan

Bab ini berisi tentang model pertumbuhan malaria dengan kontrol beserta penyelesaiannya dan simulasi numeriknya beserta interpretasi grafik.

#### Bab IV Penutup

Bab ini berisi tentang kesimpulan dari analisis dan berisi saran-saran untuk pembaca dan peneliti selanjutnya.

## BAB II KAJIAN PUSTAKA

### 2.1 Persamaan Diferensial

Persamaan diferensial adalah persamaan yang mengandung turunan-turunan dari suatu fungsi yang tidak diketahui, yang dinamakan  $y(t)$  dan yang akan di tentukan oleh persamaan tersebut. Persamaan differensial adalah persamaan yang di dalamnya terdapat turunan-turunan. (Ault J C dan Ayres F, 1992). Sedangkan persamaan differensial biasa (PDB) adalah sebuah persamaan yang memuat derivatif atau differensial dari satu atau lebih variabel terikat terhadap satu atau lebih variabel bebas. Secara umumnya, persamaan diferensial dapat dikategorikan berdasarkan variabel bebasnya (*independent variabel*). Jika hanya mempunyai satu variabel bebas, suatu persamaan tersebut disebut persamaan diferensial biasa (PDB), sedangkan bila mempunyai lebih dari satu variabel bebas disebut persamaan diferensial parsial (PDP) (Kartono, 2012). Kita akan selalu berasumsi bahwa persamaan itu dapat diselesaikan secara eksplisit untuk turunan orde yang lebih tinggi. Suatu persamaan differensial biasa berorde  $n$  akan mempunyai bentuk berikut :

$$y^{(n)}(t) = f(t, y(x), y'(t), \dots, y^{(n-1)}(t))$$

Persamaan diferensial digolongkan dalam linear dan tak-linear. Persamaan yang terdiri lebih dari satu persamaan yang saling terkait disebut sistem persamaan differensial. Sistem persamaan differensial biasa berdimensi  $n$  adalah sistem yang terdiri dari  $n$  persamaan differensial biasa dengan  $n$  fungsi yang tidak diketahui di mana  $n \geq 2, n \in \mathbb{Z}$ . Bentuk umum sistem persamaan differensial biasa linier orde 1 berdimensi  $n$  adalah

$$\begin{aligned} x'_1 &= a_{11}(t)x_1 + a_{12}(t)x_2 + \dots + a_{1n}(t)x_n + f_1(t) \\ x'_2 &= a_{21}(t)x_1 + a_{22}(t)x_2 + \dots + a_{2n}(t)x_n + f_2(t) \\ &\vdots \\ x'_n &= a_{n1}(t)x_1 + a_{n2}(t)x_2 + \dots + a_{nn}(t)x_n + f_n(t) \end{aligned}$$

Bentuk persamaan diatas dapat ditulis secara singkat sebagai

$$x'_i = \sum_{j=1}^n a_{ij}(t)x_j + f_i(t), \quad i = 1, 2, \dots, n,$$

atau dalam bentuk matriks sebagai

$$\frac{d\vec{x}}{dt} = A\vec{x} + \vec{f}(t),$$

dengan  $\vec{x} = \begin{bmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix}$ ,  $A = \begin{bmatrix} a_{11} & \cdots & a_{1n} \\ \vdots & & \vdots \\ a_{n1} & \cdots & a_{nn} \end{bmatrix}$ , dan  $\vec{f} = \begin{bmatrix} f_1 \\ \vdots \\ f_n \end{bmatrix}$

Sistem dari dua persamaan differensial tak linier dengan dua fungsi yang tidak diketahui berbentuk:

$$\dot{x} = ax + by + F(x, y)$$

$$\dot{y} = cx + dy + G(x, y)$$

dengan  $ad - bc \neq 0$  (Finizio, N dan Ladas, G, 1988).

## 2.2 Teori Kontrol Optimal

Dalam beberapa tahun terakhir, teori kontrol optimal telah menjadi alat matematika yang kuat untuk menilai intervensi otoritas kesehatan masyarakat. Memang, penyertaan, dalam model epidemi, dari beberapa strategi kontrol praktis, seperti vaksin, jarak osial atau karantina, memberikan dasar rasional untuk kebijakan yang dirancang untuk mengendalikan penyebaran virus (Amira Rachah, 2016). 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  $x_T$ . Dua pendekatan umum dalam kontrol optimal: metode langsung dan tidak langsung. Metode langsung didasarkan pada diskritisasi masalah kontrol optimal, menguranginya menjadi masalah optimisasi terbatas nonlinier. Metode tidak langsung didasarkan pada prinsip maksimum Hamiltonian dan Pontryagin (Amira Rachah, 2016).

Neilen dan Lenhart (2010) menyatakan bahwa dasar-dasar pemecahan masalah kontrol optimal meliputi :

- a. Pemodelan situasi sebagai sistem persamaan differensial biasa
- b. Penentuan batas kontrol
- c. Perancangan fungsi tujuan yang tepat
- d. Penentuan kondisi yang diperlukan agar diperoleh solusi yang optimal
- e. Simulasi numerik untuk menunjukkan pengaruh kontrol

Berikut prosedur untuk solusi numerik:

- (1) Bentuk Hamiltonian untuk masalah.
- (2) Tulis persamaan differensial adjoin, kondisi transversal, dan kondisi optimal dalam  $u^*$ ,  $x^*$  dan  $\lambda$ .
- (3) Gunakan persamaan optimal  $\frac{\partial H}{\partial u} = 0$  untuk menyelesaikan  $u^*$ ,  $x^*$  dan  $\lambda$ .
- (4) Selesaikan dua persamaan differensial untuk  $x^*$  dan  $\lambda$ . dengan dua kondisi batasan.
- (5) Selesaikan  $x^*$  dan  $\lambda$ . menggunakan metode Runge-Kutta.

### 2.2.1 Persamaan *state* dan variabel kontrol

*State* sistem dinamik adalah  $x(t) = (x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t))$  yang apabila diberikan nilainya pada waktu  $t = t_0$  maka nilainya dapat ditentukan pada  $t > t_0$ . *State* suatu sistem kontinu pada waktu  $t$  dinyatakan dalam bentuk sistem persamaan differensial yaitu  $\dot{x} = g(t, x(t), u(t))$ .

Variabel kontrol  $u(t)$  yaitu variabel yang mempengaruhi suatu *state* yang dapat dikendalikan, dengan  $u(t) \in U$  untuk setiap  $t \in [0, T]$  dengan  $U = \{u(t): 0 \leq u \leq 1\}$  (Tu, P.N.V., 1983)

### 2.2.2 Fungsi Tujuan ( Indeks Performansi)

Dalam teori kontrol modern, masalah kontrol optimal adalah untuk menemukan kontrol yang menyebabkan sistem dinamik mencapai target dengan beberapa bentuk seperti dibawah ini.

1. Indeks performansi untuk sistem kontrol optimal waktu

Di sini, akan ditransfer sistem dari *state* awal  $x(t_0)$  ke *state* akhir  $x(t_f)$  dalam waktu yang minimum. Infeksi performansi yang sesuai adalah

$$J = \int_{t_f}^{t_0} dt = t_f - t_0 = t^*.$$

2. Indeks performansi untuk kontrol optimal pembangkit

Pandang pada masalah pesawat ruang angkasa. Diberikan  $u(t)$  sebagai mesin daya dorong roket dan asumsikan bahwa besarnya  $|u(t)|$  sebanding dengan tingkat penggunaan pembangkit. Untuk meminimalkan penggunaan pembangkit, dapat dirumuskan indeks performansinya

$$J = \int_{t_f}^{t_0} |u(t)| dt.$$

Untuk beberapa kontrol, dapat dituliskan

$$J = \int_{t_f}^{t_0} \sum_{i=1}^m R_i |u_i(t)| dt.$$

Dengan R merupakan factor bobot.

3. 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) adalah seluruh kekuatan atau total seluruh tingkat pengeluaran energi dari jaringan. Kemudian, untuk meminimalkan pengeluaran energi, dirumuskan seperti berikut

$$J = \int_{t_f}^{t_0} \sum_{i=1}^m u_i^2(t) r_i dt$$

Atau dalam bentuk umum

$$J = \int_{t_f}^{t_0} u'(t) R u(t) dt$$

dengan,  $R$  adalah matriks definit positif dan tanda (‘) disini menunjukkan transpos. Demikian pula, dapat diminimalkan integral dari eror sistem. Terdapat,

$$J = \int_{t_f}^{t_0} \mathbf{u}'(t) \mathbf{Q} \mathbf{x}(t) dt$$

Dimana  $x_d(t)$  adalah nilai yang diinginkan,  $x_a(t)$  adalah nilai yang sebenarnya, dan  $x(t) = x_a(t) - x_d(t)$  adalah *error*. Di sini,  $Q$  adalah matriks bobot, yang dapat semi-definit positif.

4. Indeks performansi untuk sistem kontrol batas akhir

Dalam masalah target terakhir, dalam meminimalkan eror antara posisi target yang diinginkan  $x_d(t_f)$  dan posisi target yang sebenarnya  $x_a(t_f)$  diakhir waktu  $t_f$ . *Error* akhir adalah  $x(t_f) = x_a(t_f) - x_d(t_f)$ . Untuk menjaga nilai positif dan negatif dari error dan faktor bobot, disusun fungsi biaya seperti

$$J = \mathbf{x}'(t_f) \mathbf{F} \mathbf{x}(t_f)$$

yang disebut dengan fungsi biaya akhir. Di sini, adalah matriks semi-definit positif.

5. Indeks performansi untuk sistem kontrol optimal secara umum

Menggabungkan formulasi di atas, terdapat indeks performansi dalam bentuk umum sebagai berikut

$$J = \mathbf{x}'(t_f) \mathbf{F} \mathbf{x}(t_f) + \int_{t_f}^{t_0} [\mathbf{x}'(t) \mathbf{Q} \mathbf{x}(t) + \mathbf{u}'(t) \mathbf{R} \mathbf{u}(t)] dt$$

atau

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

dengan  $R$  adalah matriks definit positif,  $Q$  dan  $F$  adalah matriks semi-definit positif. Catatan bahwa matriks  $Q$  dan  $R$  mungkin dengan waktu yang berbeda-beda. Rumus indeks performansi (2.9) disebut kuadratik (dalam hal state dan kontrol). Masalah yang timbul dalam kontrol optimal diklasifikasikan berdasarkan struktur indeks performansi sebagai berikut :

- Jika indeks performansi (IP) mengandung fungsi biaya akhir  $S(x(t_f), t_f)$  saja disebut masalah Mayer (Formulasi Mayer),

$$J = S(x(t_f), t_f)$$

- Jika IP hanya memiliki istilah biaya integral disebut masalah Lagrange (Formulasi Lagrange),

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

- Tipe masalah Bolza (Formulasi Bolza) adalah jika IP mengandung antara keduanya, yaitu fungsi biaya akhir dan biaya integral

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

Ada banyak bentuk lain fungsi biaya, tergantung pada spesifikasi performansi yang dimiliki. Namun, indeks performansi yang disebutkan di atas (dengan rumus kuadrat) menyebabkan hasil pada sistem kontrol optimal menjadi bagus (Naidu, 1940)

### 2.3 Formulasi Masalah Kontrol Optimal

Menurut Neilen dan Lenhart (2010), diberikan masalah kontrol optimal sebagai berikut:

$$\text{Minimumkan/maksimumkan : } J(u) = \int_0^T f(x(t), u(t), t) dt$$

$$\text{Kendala : } \dot{x} = g(t, x(t), u(t))$$

$$X(0) = x_0 \text{ dan } x(T) = x_T, \quad u(t) \in U = \{u(t) : 0 \leq u \leq 1\} \text{ untuk setiap } t \in [0, T].$$

Variabel kontrol  $u(t)$  mencapai optimal dilambangkan dengan  $u^*(t)$ . Selanjutnya  $u^*(t)$  disubstitusikan ke dalam persamaan *state* kendala dan didapatkan *state* yang optimal  $x^*(t)$ .

### 2.4 Fungsi Hamiltonian

Variabel *co-state* yang dilambangkan dengan  $\gamma(t)$  dilibatkan dalam masalah kontrol optimal melalui suatu fungsi Hamilton yang didefinisikan sebagai

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

Dengan  $H$  merupakan fungsi empat variabel yaitu  $t, x, u$  dan  $\gamma$ , sedangkan  $f$  adalah fungsi tujuan yang dioptimalkan dan  $D$  merupakan persamaan *state* (Chiang, 2005).

## 2.5 Prinsip Maksimum Pontryagin

Diberikan prinsip maksimum Pontryagin sebagai berikut :

Diberikan contoh masalah kontrol optimal

$$\max J(u) = S(x(T), T) + \int_0^T F(x, u, t) dt$$

$$\text{kendala } x(t) = f(x, u, t), x(0) = x_0$$

syarat perlu agar suatu  $u^*$  menjadi kontrol optimal pada persamaan diatas adalah

$$H(t, x^*, u^*, \lambda) \geq H(t, x, u, \lambda) \text{ untuk setiap } t \in [0, T],$$

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0, \quad (\text{kondisi optimal}),$$

$$\dot{x} = \frac{\partial H}{\partial \lambda} \quad (\text{persamaan state}),$$

$$\dot{\lambda} = -\frac{\partial H}{\partial x} \quad (\text{persamaan adjoin}),$$

$$\lambda(T) \text{ bebas} \quad (\text{Kondisi Transversal}),$$

## 2.6 Metode Runge Kutta Orde 4

Metode Runge Kutta berusaha mencapai derajat ketelitian yang lebih tinggi, dengan cara mengevaluasi fungsi  $f(x, y)$  pada titik terpilih pada setiap subselang. Untuk persamaan  $y' = f(x, y), y(x_0) = y_0$ , membentuk aproksimasi  $y_n$  terhadap  $y(x_0 + nh)$  untuk  $h$  tetap dan untuk  $n = 0, 1, 2, \dots, N$  dengan menggunakan rumus rekursi

$$y_{n+1} = y_n + \frac{1}{6}(m_1 + 2m_2 + 2m_3 + m_4)$$

dimana

$$m_1 = hf(x_n, y_n),$$

$$m_2 = hf\left(x_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{1}{2}m_1\right),$$

$$m_3 = hf\left(x_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{1}{2}m_2\right),$$

$$m_4 = hf(x_n + h, y_n + m_3) \text{ (Conte dan Boor, 1993).}$$

## 2.7 Malaria

### 2.7.1 Pengertian Penyakit Malaria

Malaria merupakan penyakit yang disebabkan oleh sporozoa genus plasmodium dan ditularkan oleh nyamuk spesies Anopheles. Sejak ditemukannya penyakit malaria lebih dari 4000 tahun yang lalu, dikenal ada beberapa spesies *Plasmodium* yang dapat menyebabkan malaria pada manusia. Sampai dengan tahun 2015, diperkirakan penduduk yang memiliki resiko terinfeksi malaria berjumlah sekitar 3,2 miliar dari seluruh populasi dunia. Insiden malaria di dunia mencapai 214 juta kasus baru yang terjadi pada 106 negara. Dari kasus terbaru malaria tersebut, 88% di antaranya dilaporkan terjadi di afrika, diikuti oleh Asia Tenggara (10%) dan daerah Mediterania Timur (2%) (Fitri, 2017). Malaria tetap menjadi masalah kesehatan masyarakat utama di sebagian besar negara tropis, khususnya Afrika sub-Sahara. Diperkirakan antara 300 juta dan 500 juta orang terinfeksi setiap tahun dan antara 1,5 juta dan 2,7 juta orang meninggal karena malaria setiap tahun (Gaseham Dkk, 2015).

Malaria merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat infeksi di berbagai daerah di dunia. Angka kematian karena penyakit malaria diperkirakan sekitar 1 juta setahunnya, terutama penderita berusia anak-anak. Malaria menyerang daerah pedesaan dimana fasilitas kesehatan kurang memadai dan transportasi masih sukar. Golong yang berisiko tertular malaria, yaitu ibu hamil, pelancong yang tidak memiliki kekebalan terhadap malaria, dan pengungsi. Di daerah endemis, malaria pada kehamilan sering ditemukan pada wanita dengan kehamilan trimester pertama dan kedua (Yatim, 2001).

### 2.7.2 Penyebaran Penyakit Malaria

Penyakit malaria salah satu penyakit parasite yang tersebar luas di seluruh dunia meskipun umumnya terdapat di daerah berlokasi antara 60<sup>0</sup> Lintang Utara-40<sup>0</sup> Lintang Selatan. Tetapi distribusi Plasmodium biasanya tidak merata. Pada manusia, penyakit malaria disebabkan oleh beberapa jenis *Plasmodium*. Pertama yaitu disebabkan oleh *Plasmodium Vivax* (Yatim, 2001). Jenis malaria yang disebabkan oleh *Plasmodium Vivax* diberi nama Malaria Tertiana (Paling ringan). Gejala yang disebabkan oleh *Plasmodium Vivax* yaitu gejala demam yang terjadi setiap dua hari sekali setelah gejala pertama terjadi. Kondisi ini dapat terjadi selama dua minggu pasca infeksi (Harijanto, 2000).

Kedua yaitu malaria yang disebabkan oleh *Plasmodium Falciparum*. *Plasmodium Falciparum* umumnya terdapat di daerah beriklim panas dan lembab (Yatim, 2001). Jenis malaria yang disebabkan oleh *Plasmodium Falciparum* diberi nama demam rimba (jungle fever) atau disebut juga malaria tropika. *Plasmodium* ini merupakan penyebab sebagian besar kematian akibat malaria. Organisme dalam bentuk ini sering menghalangi jalan darah ke otak, menyebabkan koma, mengigau, dan kematian (Harijanto, 2000).

Selanjutnya yang terakhir yaitu malaria yang disebabkan oleh *Plasmodium Ovale*. Jenis malaria yang disebabkan oleh *Plasmodium* ini diberi nama Malaria Kuartana. Malaria jenis ini merupakan malaria yang memiliki masa inkubasi lebih lama dari pada penyakit malaria tertian atau tropika. Pada masa inkubasinya, protozoa tumbuh di dalam hati selama beberapa hari sebelum gejala pertama terjadi, organisme tersebut menyerang dan menghancurkan sel darah merah sehingga menyebabkan demam, Malaria seperti ini paling jarang ditemukan (Harijanto, 2000).

## 2.8 Sistem Imun

Pada mulanya, imunologi dikatakan sebagai yang mempelajari respon tubuh terhadap infeksi. Namun seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan, maka imunologi didefinisikan sebagai suatu ilmu pengetahuan, maka imunologi didefinisikan sebagai suatu ilmu eksperimental yang mempelajari tentang sistem

imunitas tubuh manusi/hewan, yang penjelasannya didasarkan atas observasi eksperimental dan kesimpulan yang dihasilkan. Immunologi merupakan disiplin ilmu yang dalam perkembangannya berakar dari pencegahan dan pengobatan penyakit infeksi, dengan ruang lingkup penyakit, infeksi, dan semua disiplin ilmu kedokteran/kesehatan (Arlita L Antari, 2017).

Sistem imun merupakan suatu sistem pertahanan manusia yang berguna sebagai perlindungan terhadap infeksi dari makromolekul asing atau serangan organisme termasuk virus, bakteri, protozoa, dan parasit. Sistem kekebalan juga berperan dalam perlawanan terhadap protein tubuh dan molekul lain seperti yang terjadi pada autoimunitas dan melawan sel yang terabrasi menjadi malaria. Berdasarkan respon pada suatu jenis penyakit, sistem imun terbagi menjadi sistem non-spesifik dan sistem imun spesifik. Sistem imun non-spesifik merupakan sistem imun yang bertugas melawan penyakit dengan cara yang sama pada semua jenis penyakit.

Sistem imun non-spesifik memiliki 4 jenis pertahanan, yaitu pertahanan fisik/mekanik, pertahanan biokimia, pertahanan humoral, pertahanan seluler. Sistem imun ini adalah kulit dan membran mukosa, raksi inflamasi/peradangan, fagosit, sel *natural killer* (NK), sistem komplemen, dan protein antivirus (interferon). Sistem imun spesifik atau adaptif adalah sebuah sistem imun yang harus mengenal dahulu jenis mikroba yang akan ditangani. Model sistem imun ini bekerja secara spesifik karena respon terhadap jenis mikroba berbeda-beda. Karena membutuhkan pengenalan lebih dahulu, maka sistem imun ini membutuhkan waktu yang cukup lama untuk memunculkan respon. Akan tetapi jika sistem imun ini sudah mengenal suatu mikroba atau penyakit maka perlindungan yang diberikan dapat bertahan lama karena sistem imun ini mempunyai memori terhadap pengenalan mikroba yang sudah didapatkan. (Arlita L Antari, 2017).

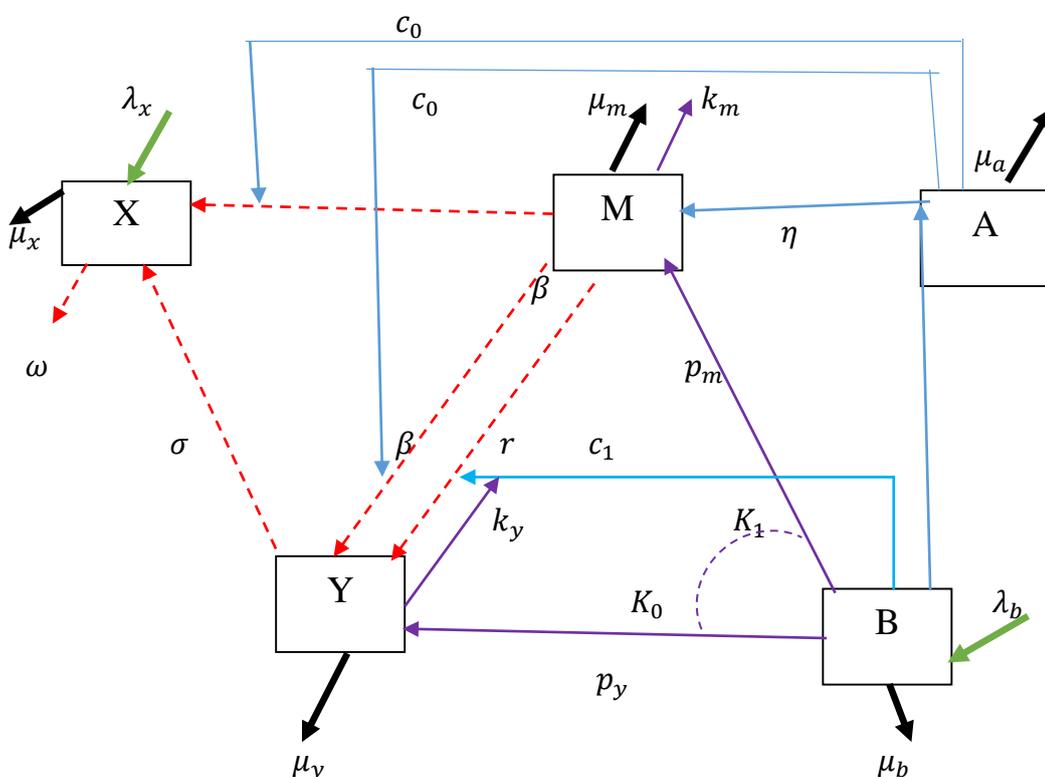
## **2.9 Sel T (Limfosit T)**

Sel T adalah suatu sel yang diturunkan dari timus yang ikut serta dalam berbagai reaksi imun berperantara sel. Dalam timus, sel progenitor sel T mengalami diferensiasi (di bawah pengaruh hormone timus) menjadi subpopulasi sel T. Sel T berdiferensiasi menjadi sel yang terlibat dalam pengekspresian reseptor sel spesifik

dan menjadi sel T CD4<sup>+</sup> atau sel T CD8<sup>+</sup>. Pada populasi sel T 90% sampai 95% dari semua sel T dalam timus tersebut mati dan hanya 5% sampai 10% menjadi matang dan selanjutnya meninggalkan timus untuk masuk ke dalam sirkulasi. Sel T terdiri dari beberapa subset sel dengan fungsi yang berlainan yaitu sel CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> atau CTL atau Tc dan Ts atau sel Tr atau Th3. Sel CD8<sup>+</sup> memusnahkan sel terinfeksi. Fungsi utama sistem imun spesifik seluler ialah pertahanan terhadap bakteri yang hidup intraseluler, virus, jamur, parasit, dan keganasan (Baratawidjaja dan Rengganis, 2013)

## 2.10 Model Matematika Penyakit Malaria

Pada penelitian ini model matematika yang digunakan telah di rumuskan sebelumnya oleh gesham, dkk (2014 ) dalam jurnal *Optimal Kotrol of Malaria Chemotherapy*. Model matematika penyebaran penyakit malaria ini dibagi menjadi empat kelompok yaitu sel darah merah yang tidak terinfeksi X(t), sel darah merah yang terinfeksi Y(t), Merozoit M(t), Sel Imun B(t) dan Antibodi A(t). Berikut merupakan suatu gambar skema dari model matematika penyebaran penyakit malaria.



Ket :

-  Mati
-  Pasokan
-  Penekanan Parasit
-  Reaksi dari sel
-  Infeksi

Pada model matematika tersebut pertumbuhan sel darah merah terhadap satuan waktu yang dipengaruhi oleh jumlah pasokan sel darah merah dari sumsum tulang dengan laju  $\lambda_x$  dan jumlah sel darah merah yang direkrut dari sel darah merah yang terinfeksi dengan laju  $\sigma$ . Pertumbuhan sel darah merah tersebut dikurangi dengan adanya pengaruh infeksi oleh merozoit dengan laju  $\beta$ .  $c_0$  merupakan laju efisiensi dari antibodi dalam mengurangi infeksi oleh merozoit. Populasi sel darah merah berkurang dipengaruhi oleh populasi kematian sel darah merah secara alami dengan laju yang dilambangkan  $\mu_x$  dan dikurangi oleh kehancuran sel darah merah yang dieliminasi akibat infeksi merozoit terhadap sel darah merah dengan laju yang dilambangkan dengan  $\omega$  sebagai berikut:

$$\frac{dX(t)}{dt} = \lambda_x + \sigma Y(t) - \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right) - \mu_x X(t) - \omega X(t)M(t)B(t)$$

Kemudian, diketahui bahwa sel darah merah yang terinfeksi terhadap waktu yang dipengaruhi oleh populasi merozoit dengan laju  $\beta$ .  $c_0$  merupakan laju efisiensi dari antibodi dalam mengurangi infeksi oleh merozoit dan dikurangi jumlah kematian dari sel darah merah yang terinfeksi dengan laju  $\mu_y$ , dan dikurangi dengan kepekaan sel imun terhadap sel darah merah yang terinfeksi terhadap sel imun tubuh manusia dengan laju  $k_y$  sebagai berikut:

$$\frac{dY(t)}{dt} = \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right) - \mu_y Y(t) - k_y B(t)Y(t)$$

Selanjutnya, perubahan merozoit terhadap waktu dipengaruhi oleh jumlah merozoit yang bebas dengan laju  $r$ . Hal ini disebabkan oleh pecahnya sel darah merah yang terinfeksi saat terjadi kematian yang disebabkan dengan laju  $\mu_y$ ,

sehingga produksi parasite tersebut ditekan sebesar  $c_1$  oleh sel imun tersebut, lalu dikurangi oleh jumlah kematian merozoit dengan laju  $\mu_m$ , dikurangi dengan kepekaan sel imun dari merozoit terhadap sel imun sebesar  $k_m$ , dan dikurangi oleh infeksi merozoit terhadap sel darah merah normal dengan laju  $\beta$  yang ditekan oleh antibodi  $c_0$  sebagai berikut:

$$\frac{dM(t)}{dt} = \left( \frac{r\mu_y Y(t)}{1 + c_1 B(t)} \right) - \mu_m M(t) + k_m B(t) M(t) - \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right)$$

Selanjutnya, persamaan sel imun tubuh manusia terhadap waktu dipengaruhi oleh jumlah pasokan poulasi sel imun tubuh manusia dengan laju  $\lambda_b$ , simulasi sel imun terhadap sel darah merah yang terinfeksi dan merozoit masing-masing adalah  $K_0$  dan  $K_1$  dimana  $K_0$  dan  $K_1$  mempengaruhi immunogenesitas sel imun tubuh manusia terhadap sel darah merah yang terinfeksi dan merozoit masing-masing sebesar  $p_y$  dan  $p_m$ . Kemudian populasi sel imun tubuh manusia berkurang karena kematian secara alami dengan laju  $\mu_b$  sebagai berikut :

$$\frac{dB(t)}{dt} = \lambda_b + \left( p_y \frac{Y(t)}{K_0 + Y(t)} + p_m \frac{M(t)}{K_1 + M(t)} \right) B(t) - \mu_b B(t)$$

Persamaan diatas merupakan persamaan antibody terhadap waktu yang dipengaruhi oleh jumlah maksimum peningkatan antibody dengan laju  $\eta$  yang dikeluarkan oleh sel imun tubuh manusia, dimana  $K_1$  merupakan stimulasi konstan sel imun akibat adanya merozoit, dan dikurangi dengan kematian antibody yang mengalami pembusukan dengan laju  $\mu_a$ .

$$\frac{dA(t)}{dt} = \eta B(t) \left( \frac{M(t)}{K_1 + M(t)} \right) - \mu_a A(t)$$

Sehingga model matematika yang digunakan adalah :

$$\frac{dX(t)}{dt} = \lambda_x + \sigma Y(t) - \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right) - \mu_x X(t) - \omega X(t)M(t)B(t)$$

$$\frac{dY(t)}{dt} = \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right) - \mu_y Y(t) - k_y B(t)Y(t)$$

$$\frac{dM(t)}{dt} = \left( \frac{r\mu_y Y(t)}{1 + c_1 B(t)} \right) - \mu_m M(t) + k_m B(t)M(t) - \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right)$$

$$\frac{dB(t)}{dt} = \lambda_b + \left( p_y \frac{Y(t)}{K_0 + Y(t)} + p_m \frac{M(t)}{K_1 + M(t)} \right) B(t) - \mu_b B(t)$$

$$\frac{dA(t)}{dt} = \eta B(t) \left( \frac{M(t)}{K_1 + M(t)} \right) - \mu_a A(t)$$

### 2.11 Kajian Penelitian Terdahulu

Penelitian yang dilakukan oleh Yilong Li, dkk (2011) membahas dinamika darah dalam penyakit malaria di host terinfeksi dan dipelajari dengan memasukkan sel darah merah, parasit malaria dan kekebalan menjadi model matematis dengan dibatasi fungsi nonlinier Michaelis Menten-Monod fungsi yang menggambarkan bagaimana sel kekebalan tubuh berinteraksi dengan sel darah merah terinfeksi dan merozoit. Kondisi pada keberadaan dan stabilitas kedua infeksi diberikan. Model ini menunjukkan terjadinya bifurkasi Hopf pada keseimbangan yang positif dan osilasi periodik. Simulasi numerik juga disediakan untuk menunjukkan hasil teoritis ini. Berikut ini merupakan model matematika yang dilakukan oleh Yilong Li, dkk (2011):

$$\frac{dH}{dt} = \lambda - d_1 H - \alpha H M_1$$

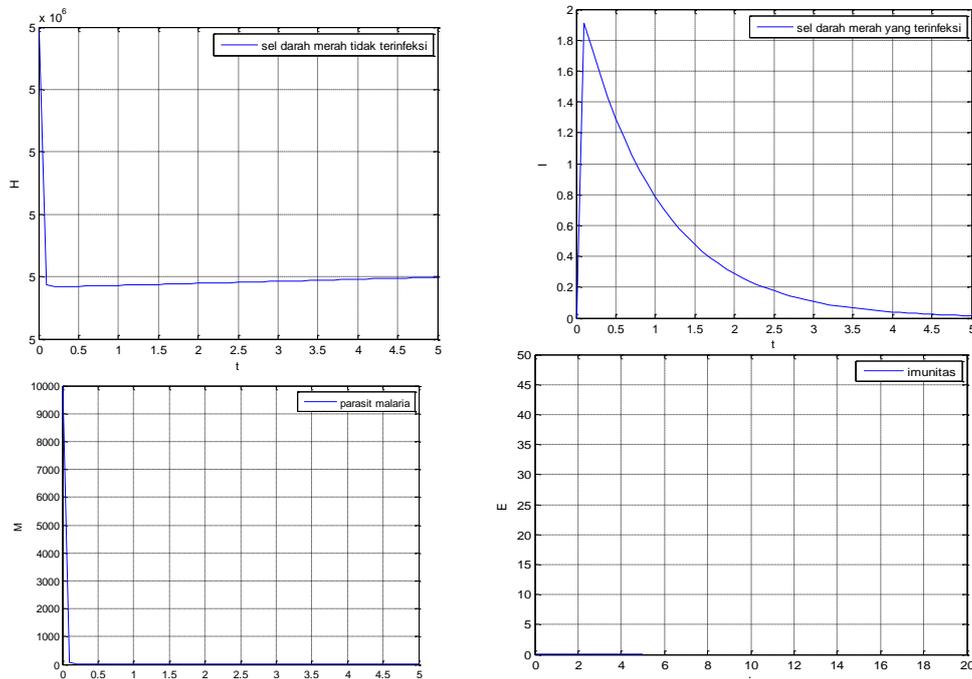
$$\frac{dI}{dt} = \alpha H M_1 - \delta I - \frac{p_1 I E}{1 + \beta I}$$

$$\frac{dM}{dt} = r I - \mu M - \frac{p_2 M E}{1 + \gamma M}$$

$$\frac{dE}{dt} = -d_2 E + \frac{k_1 I E}{1 + \beta I} + \frac{k_2 M E}{1 + \gamma M}$$

Dimana sel darah merah tidak terinfeksi  $H(t)$ , terinfeksi sel darah merah  $I(t)$ , parasit malaria  $M$  gratis  $(t)$ , dan efektor imunitas  $E(t)$ .

Dari keempat model tersebut, didapatkan simulasi numerik untuk menggambarkan dinamika model penyakit tersebut sebagai berikut:



**Gambar 2. 1** Grafik Simulasi Model Matematika Tanpa Respon Imun

Pada grafik diatas merupakan hasil simulasi numerik dari model matematika penyakit Intra-host malaria tanpa respon imun spesifik dengan  $\alpha = 9 \times 10^{-7}$ ,  $d_2 = 0.09$ ,  $k_1 = 4.5001 \times 10^{-5}$  dan  $R_0 = 1.125 > 1$ . Dapa dilihat grafik sel darah merah yang tidak terinfeksi tanpa imunitas spesifik dalam tubuh manusia, grafik naik drastis pada skala  $5 \times 10^5$  lalu kemudian menurun drstis pada skala 5 dan berangsur-angsur konstan pada nilai 5. Pada grafik sel darah merah yang telah terinfeksi pada tubuh manusia dimana sel darah merah tersebut tanpa kontrol dari imunitas yg spesifik dapat dilihat bahwa grafik naik drastis mencapai angka skala 2 yang dikarenakan tidak adanya kontrol imun dalam tubuh manusia tersebut.

## 2.12 Kajian Keagamaan

Penyakit malaria merupakan salah satu peyakit berbahaya di Indonesia. Penyebab utama penyakit malaria adalah adanya seekor nyamuk. Meskipun nyamuk terkenal dengan seekor hewan yang memiliki ukuran kecil, namun bahaya

dari seekor nyamuk tidak boleh diremehkan. Terdapat hadist qudsi yang Allah SWT sampaikan langsung kepada Nabi Muhammad Saw sebagai berikut :

قَالَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ قَالَ اللَّهُ عَزَّ وَجَلَّ وَمَنْ أَظْلَمُ مِمَّنْ يَخْلُقُ كَخَلْقِي فَلْيَخْلُقُوا  
بِعَوْضَةٍ أَوْ لِيَخْلُقُوا ذَرَّةً (رواه أحمد : 7209)

Artinya : *Rasulullah SAW bersabda: “Allah SWT berfirman : Siapa yang lebih dzalim dari seorang yang mencipta seperti ciptaan-Ku, hendaklah mereka mencipta seekor nyamuk atau hendaklah mereka menciptakan sebiji dzarrah” (HR. Ahmad: 7209).*

Dari hadist qudsi diatas jelas bahwa Allah SWT menciptakan seekor nyamuk atau sebiji dzarrah yang pastinya mempunyai tujuan masing-masing. Sama halnya seekor nyamuk *Anopheles SP* yang diciptakan oleh Allah SWT sebagai faktor penyebab penyakit malaria tersebut. Oleh karena itu sebagai hamba Allah SWT jangan lah kita meremehkan hal apapun termasuk seekor nyamuk.

Firman Allah SWT dalam Al-Quran yang menjelaskan tentang nyamuk sebagai berikut :

إِنَّ اللَّهَ لَا يَسْتَحْيِي أَنْ يَضْرِبَ مَثَلًا مَّا بَعُوضَةً فَمَا فَوْقَهَا فَأَمَّا الَّذِينَ آمَنُوا فَيَعْلَمُونَ أَنَّهُ الْحَقُّ مِنْ رَبِّهِمْ وَأَمَّا الَّذِينَ كَفَرُوا فَيَقُولُونَ مَاذَا أَرَادَ اللَّهُ بِهَذَا مَثَلًا يُضِلُّ بِهِ كَثِيرًا وَيَهْدِي بِهِ كَثِيرًا  
وَمَا يُضِلُّ بِهِ إِلَّا الْفَاسِقِينَ ﴿26﴾

Artinya : *“Sesungguhnya Allah tiada segan membuat perumpamaan berupa nyamuk atau yang lebih rendah dari itu. Adapun orang-orang yang beriman, maka mereka yakin bahwa perumpamaan itu benar dari Rabb mereka, tetapi mereka yang kafir mengatakan: “Apakah maksud Allah menjadikan ini untuk perumpamaan?” Dengan perumpamaan itu banyak orang yang disesatkan Allah, dan dengan perumpamaan itu (pula) banyak orang yang diberi-Nya petunjuk. Dan tidak ada yang disesatkan Allah kecuali orang-orang yang fasik.” (QS. Al-Baqarah/2:26)*

Abd Ar-Razak meriwayatkan dari Mu’ammarr, dari qatadah, menurutnya ayat diatas dapat dilihat bahwa maksud dari Allah SWT menjadikan nyamuk sebagai perumpamaan ialah agar sebagai orang mukmin kita tidaklah memandang remeh apapun meskipun hal yang kecil dan hina seperti halnya nyamuk. Allah swt hendak

membuat perumpamaan dalam bentuk apa saja baik dalam bentuk kecil maupun besar. Kata 'maa' disini merupakan sesuatu yang kecil atau sedikit. Sedangkan kata (ba'uudhatun) dalam ayat ini berkedudukan sebagai 'badal'(pengganti).

**BAB III**  
**PEMBAHASAN**

**3.1 Model Pertumbuhan Malaria tanpa kontrol dan dengan kontrol**

Model matematika yang digunakan pada penelitian ini merupakan suatu model dari penyebaran penyakit malaria. Model penyebaran penyakit malaria ini tersusun dari persamaan diferensial. Interpretasi model matematika berikut ini merupakan suatu interpretasi dari persamaan model *Intra-host* malaria dengan respon sel imun yang terdiri dari 5 persamaan yaitu populasi sel darah merah yang tidak terinfeksi  $X(t)$ , populasi sel darah merah yang terinfeksi  $Y(t)$ , populasi merozoit  $M(t)$ , poplasi sel imun  $B(t)$  dan antibodi  $A(t)$ . Model matematika penyebaran penyakit malaria yang digunakan pada penelitian ini sebagai berikut :

$$\begin{aligned} \frac{dX(t)}{dt} &= \lambda_x + \sigma Y(t) - \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right) - \mu_x X(t) - \omega X(t)M(t)B(t) \\ \frac{dY(t)}{dt} &= \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right) - \mu_y Y(t) - k_y B(t)Y(t) \\ \frac{dM(t)}{dt} &= \left( \frac{r\mu_y Y(t)}{1 + c_1 B(t)} \right) - \mu_m M(t) + k_m B(t)M(t) - \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right) \\ \frac{dB(t)}{dt} &= \lambda_b + \left( p_y \frac{Y(t)}{K_0 + Y(t)} + p_m \frac{M(t)}{K_1 + M(t)} \right) B(t) - \mu_b B(t) \\ \frac{dA(t)}{dt} &= \eta B(t) \left( \frac{M(t)}{K_1 + M(t)} \right) - \mu_a A(t) \end{aligned}$$

Dengan deskripsi variabel serta nilai parameter-parameter yang digunakan pada model dinamika penyakit malaria sebagai berikut:

**Tabel 3. 1 Deskripsi Variabel**

Notasi Variabel	Deskripsi variable
$\frac{dX(t)}{dt}$	Laju perubahan populasi sel darah merah tidak terinfeksi terhadap waktu $t$
$\frac{dY(t)}{dt}$	Laju perubahan populasi sel darah merah terinfeksi terhadap waktu $t$
$\frac{dM(t)}{dt}$	Laju perubahan populasi merozoit terhadap waktu $t$

$\frac{dB(t)}{dt}$	Laju perubahan populasi sel imun terhadap waktu $t$
$\frac{dA(t)}{dt}$	Laju perubahan antibodi terhadap waktu $t$

*Tabel 3. 2 Deskripsi Nilai Parameter*

No	Parameter	Deskripsi	Nilai Awal	Satuan
1	$\lambda_x$	Laju pasokan sel darah merah normal	41664	Sel/ml Hari
2	$\sigma$	Laju prekrutan sel darah merah oleh sel darah merah yang terinfeksi	0,009	Sel / hari
3	$\beta$	Laju infeksi	0,08	Sel / ml / hari
4	$c_0$	Efisiensi dari antibody	0,6	Sel / ml
5	$\mu_x$	Laju kematian sel darah merah normal	0,8	Sel / hari
6	$\mu_y$	Laju kematian sel darah merah yang terinfeksi	1,0	Sel / hari
7	$k_y$	Kepekaan sel imun dari sel darah merah yang terinfeksi	0,9	Sel / hari
8	$k_m$	Kepekaan sel imun dari merozoit	0,3	Sel / ml Hari
9	$r$	Merozoit yang dikeluarkan setiap sel darah merah yang terinfeksi pecah	16,0	Merozoit / ml
10	$c_1$	Laju dimana produksi parasite ditekan	0,85	Sel / hari
11	$\mu_m$	Laju kematian ditekan	3,0	Sel / hari
12	$\lambda_b$	Laju psokan sel imun	30,0	Sel / ml / hari
13	$p_y$	Immunogenetisa untuk sel darah merah yang terinfeksi	0,05	Sel / hari
14	$p_m$	Immunogenitas untuk merozoit	0,05	Sel / hari

15	$K_0$	Stimulasi konstan untuk kekebalan tubuh akibat sel darah merah yang terinfeksi	2000,0	Sel / ml
16	$K_1$	Stimulasi konstan untuk kekebalan tubuh akibat merozoit	1500,0	Merozoit / ml
17	$\mu_b$	Laju kematian sel imun	1,53	Sel / ml hari
18	$\mu_a$	Laju kerusakan antibody	0,4	Sel / hari
19	$\eta$	Laju maksimum kenaikan antibody	0,6	Sel / ml
20	$\omega$	Laju sel darah normal saat dieliminasi	$12 \times 10^{-5}$	Sel / hari

Pada nilai-nilai parameter yang akan digunakan tersebut dalam model matematika *intra-host* malaria dengan respon sel imun adalah nilai parameter yang dihasilkan dari suatu karya oleh Gesham dkk pada tahun 2015. Dalam karyanya yang berbentuk artikel tersebut Gesham dkk telah melakukan penelitian yang menghasilkan nilai parameter tersebut yang nantinya akan digunakan dalam penelitian ini.

Tujuan yang ingin diperoleh dalam masalah kontrol optimal pada model penyebaran penyakit malaria ini adalah untuk memaksimalkan pemanfaatan jumlah sel imun dan pengobatan dan meminimalkan populasi merozoit. Selain itu, tujuan lain yang ingin dicapai adalah meminimalkan biaya sistemik (efek samping dan biaya pengobatan) kemoterapi obat.. Untuk menyelesaikan kontrol optimal dari model tersebut akan digunakan Prinsip Maksimum Pontryagin. Dalam model penyebaran penyakit malaria akan disubstitusikan ( $\gamma(t)$ ) berupa obat CQ yang merupakan obat anti malaria. Variabel kontrol ( $\gamma(t)$ ) akan meminimalkan jumlah populasi sel malaria sehingga penyakit malaria tersebut bisa sembuh. Berdasarkan hal tersebut, maka model penyebaran penyakit malaria dengan variabel kontrol sebagai berikut :

$$\begin{aligned}\frac{dX(t)}{dt} &= \lambda_x + \sigma Y(t) - \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right) - \mu_x X(t) - \omega X(t)M(t)B(t) \\ \frac{dY(t)}{dt} &= \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right) - u_y Y(t) - k_y B(t)Y(t) \\ \frac{dM(t)}{dt} &= \left( \frac{(1 - (\gamma(t))ru_y Y(t)}{1 + c_1 B(t)} \right) - \mu_m M(t) + k_m B(t)M(t) - \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right) \\ \frac{dB(t)}{dt} &= \lambda_b + \left( p_y \frac{Y(t)}{K_0 + Y(t)} + p_m \frac{M(t)}{K_1 + M(t)} \right) B(t) - \mu_b B(t) \\ \frac{dA(t)}{dt} &= \eta B(t) \left( \frac{M(t)}{K_1 + M(t)} \right) - \mu_a A(t)\end{aligned}$$

Berdasarkan tujuan yang telah ada pada masalah kontrol optimal lalu dimodelkan suatu fungsi tujuan yang menyatakan banyaknya sistem imun ( $B(t)$ ), banyaknya merozoit ( $M(t)$ ), variabel kontrol merozoit ( $G_1$ ), konstanta biaya populasi pada kontrol ( $G_2$ ) dan variabel kontrol kemoterapi obat dan biaya maksimal ( $\gamma(t)^2$ ). Tujuannya adalah untuk memaksimalkan jumlah populasi sel imun dan pengobatan, meminimalkan populasi merozoit yang menyerang sel darah merah dan meminimalkan biaya sistemik (efek samping dan biaya pengobatan) kemoterapi obat. Berdasarkan uraian tersebut dapat dirumuskan fungsi tujuan sebagai berikut:

$$J(\gamma(t)) = \int_0^{t_f} [B(t) - G_1 M(t) - G_2 \gamma(t)^2] dt$$

Berdasarkan uraian diatas fungsi tersebut merupakan fungsi tujuan yang berbentuk formulasi lagrange. Selanjutnya, negative pada fungsi lagrange tersebut bertujuan meminimalkan populasi merozoit yang menyerang sel darah merah dan meminimalkan biaya sistemik (efek samping dan biaya pengobatan) kemoterapi obat pada interval waktu  $[0, t_f]$ . Nilai  $\gamma(t) = 1$  mewakili penggunaan maksimal kemoterapi obat dan biaya maksimal diwakili oleh  $\gamma(t)^2$ . Maka akan ditentukan kontrol optimal dari  $\gamma(t)^*$  sehingga berlaku

$$J(\gamma^*) = \max\{J(\gamma) | \gamma \in U\}$$

dan diberikan kondisi batas sebagai berikut :

$$U = \{\gamma(t) | \gamma(t) = 0 \leq a \leq \gamma(t) \leq b \leq 1\}, t \in [0, t_f].$$

Selanjutnya, akan dilakukan penyelesaian masalah kontrol optimal tersebut menggunakan prinsip maksimum pontryagin.

### 3.2 Penyelesaian Kontrol Optimal Model Matematika Penyakit Malaria

Pada penyelesaian kontrol optimal model matematika penyebaran penyakit *Intra-Host* malaria akan digunakan prinsip maksimum pontryagin yaitu dengan

langkah menentukan fungsi Hamiltonian dengan variabel *co-state* adalah  $\lambda = \begin{bmatrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \\ \lambda_3 \\ \lambda_4 \\ \lambda_5 \end{bmatrix}$

dan variabel *state*  $x = \begin{bmatrix} X \\ Y \\ M \\ B \\ A \end{bmatrix}$  maka diperoleh suatu sistem persamaan yaitu sebagai

berikut :

$$\begin{aligned} H(x, t, \gamma, \lambda) &= f(x, t, \gamma, \lambda) + \sum_{k=1}^n \lambda_k(t) g_k(x, t, \gamma), \quad n = 5 \\ &= f(x, t, \gamma, \lambda) + \lambda_1(t) g_1(x, t, \gamma) + \lambda_2(t) g_2(x, t, \gamma) \\ &\quad + \lambda_3(t) g_3(x, t, \gamma) + \lambda_4(t) g_4(x, t, \gamma) + \lambda_5(t) g_5(x, t, \gamma) \end{aligned}$$

dengan

$$\begin{aligned} f(x, t, \gamma, \lambda) &= B(t) - G_1 M(t) - G_2 \gamma(t)^2 \\ g_1(x, t, \gamma) &= \lambda_x + \sigma Y(t) - \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right) - \mu_x X(t) - \omega X(t)M(t)B(t) \\ g_2(x, t, \gamma) &= \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right) - \mu_y Y(t) - k_y B(t)Y(t) \\ g_3(x, t, \gamma) &= \left( \frac{(1 - \gamma(t))r\mu_y Y(t)}{1 + c_1 B(t)} \right) - \mu_m M(t) + k_m B(t)M(t) - \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right) \\ g_4(x, t, \gamma) &= \lambda_b + \left( p_y \frac{Y(t)}{K_0 + Y(t)} + p_m \frac{M(t)}{K_1 + M(t)} \right) B(t) - \mu_b B(t) \\ g_5(x, t, \gamma) &= \left[ \eta B(t) \left( \frac{M(t)}{K_1 + M(t)} \right) - \mu_a A(t) \right] + w_1(t)(b - \gamma(t)) \\ &\quad + w_2(t)(\gamma(t) - a) \end{aligned}$$

Maka diperoleh fungsi Hamiltonian sebagai berikut :

$$\begin{aligned}
H(x, t, \gamma, \lambda) &= f(x, t, \gamma, \lambda) + \sum_{k=1}^n \lambda_k(t) g_k(x, t, \gamma) \\
H(x, t, \gamma, \lambda) &= [B(t) - G_1 M(t) - G_2 \gamma(t)^2] \\
&+ \lambda_1 \left[ \lambda_x + \sigma Y(t) - \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right) - \mu_x X(t) - \omega X(t)M(t)B(t) \right] \\
&+ \lambda_2 \left[ \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right) - \mu_y Y(t) - k_y B(t)Y(t) \right] \\
&+ \lambda_3 \left[ \left( \frac{(1 - \gamma(t))r\mu_y Y(t)}{1 + c_1 B(t)} \right) - \mu_m M(t) + k_m B(t)M(t) - \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right) \right] \\
&+ \lambda_4 \left[ \lambda_b + \left( p_y \frac{Y(t)}{K_0 + Y(t)} + p_m \frac{M(t)}{K_1 + M(t)} \right) B(t) - \mu_b B(t) \right] \\
&+ \lambda_5 \left[ \eta B(t) \left( \frac{M(t)}{K_1 + M(t)} \right) - \mu_a A(t) \right] + w_1(t)(b - \gamma(t)) + w_2(t)(\gamma(t) - a)
\end{aligned}$$

Dimana  $w_1(t) \geq 0$ ,  $w_2(t) \geq 0$ , adalah perkalian yang diperoleh  $w_1(t)(b - \gamma(t)) = 0$  dan  $w_2(t)(\gamma(t) - a) = 0$  optimal pada  $\gamma^*$ .

Dari hasil Hamilton di atas, langkah selanjutnya untuk mendapatkan kondisi yang optimal dari  $H(x, t, \gamma, \lambda)$  maka harus memenuhi kondisi stasionernya. Kondisi stasioner dari bentuk fungsi Hamiltonian diatas haruslah memenuhi turunan pertama bentuk Hamilton terhadap  $\gamma(t)$  harus sama dengan nol. Sehingga, kondisi stasioner yang dapat memenuhi kondisi optimal tersebut diperoleh sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
\frac{dH}{d\gamma(t)} &= 0 \\
2G_2\gamma(t)^* - \lambda_3 \left( \frac{r\mu_y Y(t)}{1 + c_1 B(t)} \right) - w_1(t) + w_2(t) &= 0 \\
2G_2\gamma(t)^* &= -\lambda_3 \left( \frac{r\mu_y Y(t)}{1 + c_1 B(t)} \right) - w_1(t) + w_2(t) \\
\gamma(t)^* &= -\lambda_3 \left( \frac{r\mu_y Y(t)}{1 + c_1 B(t)2G_2} \right) + \frac{w_2(t) - w_1(t)}{2G_2}
\end{aligned}$$

Sehingga diperoleh kemungkinan sebagai berikut :

$$\gamma(t)^* \begin{cases} -\lambda_3 \left( \frac{r\mu_y Y(t)}{1 + c_1 B(t) 2G_2} \right) & \text{jika } 0 < -\lambda_3 \left( \frac{r\mu_y Y(t)}{1 + c_1 B(t) 2G_2} \right) < 1 \\ 0 & \text{jika } -\lambda_3 \left( \frac{r\mu_y Y(t)}{1 + c_1 B(t) 2G_2} \right) \leq 0 \\ 1 & \text{jika } -\lambda_3 \left( \frac{r\mu_y Y(t)}{1 + c_1 B(t) 2G_2} \right) \geq 1 \end{cases}$$

dan

$$\gamma(t)^* \begin{cases} \{t|a < \gamma(t)^* < b\}, w_1(t) = w_2(t) = 0 & -\lambda_3 \left( \frac{r\mu_y Y(t)}{1 + c_1 B(t) 2G_2} \right) \\ \{t|a = \gamma(t)^*, b\}, w_1(t) = 0 & -\lambda_3 \left( \frac{r\mu_y Y(t)}{1 + c_1 B(t) 2G_2} \right) \leq a + \frac{w_2(t)}{2G_2} \leq 0 \\ \{t|b = \gamma(t)^*, b\}, w_2(t) = 0 & -\lambda_3 \left( \frac{r\mu_y Y(t)}{1 + c_1 B(t) 2G_2} \right) \geq b + \frac{w_1(t)}{2G_2} \geq 0 \end{cases}$$

Maka diperoleh persamaan kontrol optimalnya sebagai berikut :

$$\gamma(t)^* = \min \left\{ \max \left\{ a, \frac{1}{2G_2} (-\lambda_3) \left( \frac{r\mu_y Y(t)}{1 + c_1 B(t)} \right) \right\}, b \right\}$$

Kemudian persamaan nilai kontrol optimal tersebut disubstitusikan pada persamaan model matematika  $\frac{dM(t)}{dt}$ , maka diperoleh:

$$\begin{aligned} \frac{dX(t)}{dt} &= \lambda_x + \sigma Y(t) - \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right) - \mu_x X(t) \\ &\quad - \omega X(t)M(t)B(t) \\ \frac{dY(t)}{dt} &= \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right) - u_y Y(t) - k_y B(t)Y(t) \\ \frac{dM(t)}{dt} &= \left[ 1 - \min \left\{ \max \left\{ a, \frac{1}{2G_2} (-\lambda_3) \left( \frac{r\mu_y Y(t)}{1 + c_1 B(t)} \right) \right\}, b \right\} \right] \\ &\quad \left( \frac{ru_y Y(t)}{1 + c_1 B(t)} \right) - \mu_m M(t) + k_m B(t)M(t) - \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right) \\ \frac{dB(t)}{dt} &= \lambda_b + \left( p_y \frac{Y(t)}{K_0 + Y(t)} + p_m \frac{M(t)}{K_1 + M(t)} \right) B(t) - \mu_b B(t) \\ \frac{dA(t)}{dt} &= \eta B(t) \left( \frac{M(t)}{K_1 + M(t)} \right) - \mu_a A(t) \end{aligned}$$

Langkah selanjutnya yaitu menentukan variabel co-state, maka perlu diselesaikan persamaan costate untuk mendapatkan costate yang optimal sebagai berikut:

$$\frac{d\lambda_1}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial X} = (\lambda_1 + \lambda_3 - \lambda_2)\beta \left( \frac{M(t)}{1 + c_0A(t)} \right) + \lambda_1(\mu_x + \omega M(t)B(t))$$

$$\begin{aligned} \frac{d\lambda_2}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial Y} = & -\lambda_1\sigma + \lambda_2(\mu_y + k_yB(t)) - \lambda_3 \left( \frac{(1 - \gamma(t))r\mu_y Y(t)}{1 + c_1B(t)} \right) \\ & - \lambda_4 \left( \frac{p_y K_0 B(t)}{(K_0 + Y(t))^2} \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d\lambda_3}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial M} = & G_1 + (\lambda_1 + \lambda_3 - \lambda_2)\beta \left( \frac{X(t)}{1 + c_0A(t)} \right) + \lambda_1(\omega M(t)B(t)) \\ & + \lambda_3(\mu_m + k_mB(t)) \\ & - B(t) \frac{K_1}{K_1 + M(t)} \left( \lambda_4 \left( \frac{p_m}{K_1 + M(t)} \right) + \lambda_5\eta \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d\lambda_4}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial B} = & -1 + \lambda_1(\omega X(t)M(t)) + \lambda_2 k_y Y(t) \\ & + \lambda_3 \left( \frac{(1 - \gamma(t))r\mu_y c_1 Y(t)}{(1 + c_1B(t))^2} - k_m M(t) \right) \\ & - (p_m \lambda_4 + \lambda_5 \eta) \left( \frac{M(t)}{M(t) + K_1} \right) - \lambda_4 \left( p_y \frac{Y(t)}{K_0 + Y(t)} - \mu_b \right) \end{aligned}$$

$$\frac{d\lambda_5}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial A} = (\lambda_2 - \lambda_1 - \lambda_3) \left( \beta c_0 \left( \frac{X(t)M(t)}{(1 + c_0A(t))^2} \right) \right) + \lambda_5 \mu_a$$

Dengan kondisi transversalnya yaitu  $\lambda_i(t_f) = 0$ , untuk  $i = 1, \dots, 5$

Langkah selanjutnya yaitu menentukan persamaan state dari model matematika tersebut sebagai berikut :

$$\begin{aligned} \frac{\partial H}{\partial \lambda_1} = \frac{dX(t)}{dt} = & \lambda_x + \sigma Y(t) - \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0A(t)} \right) - \mu_x X(t) \\ & - \omega X(t)M(t)B(t) \end{aligned}$$

$$\frac{\partial H}{\partial \lambda_2} = \frac{dY(t)}{dt} = \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0A(t)} \right) - u_y Y(t) - k_y B(t) Y(t)$$

$$\frac{\partial H}{\partial \lambda_3} = \frac{dM(t)}{dt} = \left( \frac{(1 - (\gamma(t))ru_y Y(t))}{1 + c_1 B(t)} \right) - \mu_m M(t) + k_m B(t)M(t) - \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right)$$

$$\frac{\partial H}{\partial \lambda_4} = \frac{dB(t)}{dt} = \lambda_b + \left( p_y \frac{Y(t)}{K_0 + Y(t)} + p_m \frac{M(t)}{K_1 + M(t)} \right) B(t) - \mu_b B(t)$$

$$\frac{\partial H}{\partial \lambda_5} = \frac{dA(t)}{dt} = \eta B(t) \left( \frac{M(t)}{K_1 + M(t)} \right) - \mu_a A(t)$$

dengan kondisi awal  $X^*(0) = X_0, Y^*(0) = Y_0, M^*(0) = M_0, B^*(0) = B_0, A^*(0) = A_0$

Setelah persamaan co-state dan persamaan state telah diketahui diatas, untuk mendapatkan solusi yang optimal maka kita substitusikan  $\gamma(t)^*$  yang telah kita peroleh ke dalam persamaan state dan persamaan co-state. Berikut hasil solusi sistem persamaan optimal yang didapat :

$$\frac{\partial H}{\partial \lambda_1^*} = \frac{dX^*(t)}{dt} = \lambda_x + \sigma Y(t) - \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right) - \mu_x X(t) - \omega X(t)M(t)B(t)$$

$$\frac{\partial H}{\partial \lambda_2^*} = \frac{dY^*(t)}{dt} = \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right) - u_y Y(t) - k_y B(t)Y(t)$$

$$\frac{\partial H}{\partial \lambda_3^*} = \frac{dM^*(t)}{dt}$$

$$= \left[ 1 - \min \left\{ \max \left\{ a, \frac{1}{2G_2} (-\lambda_3) \left( \frac{r\mu_y Y(t)}{1 + c_1 B(t)} \right) \right\}, b \right\} \right] \left( \frac{ru_y Y(t)}{1 + c_1 B(t)} \right) - \mu_m M(t) + k_m B(t)M(t) - \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right)$$

$$\frac{\partial H}{\partial \lambda_4^*} = \frac{dB^*(t)}{dt} = \lambda_b + \left( p_y \frac{Y(t)}{K_0 + Y(t)} + p_m \frac{M(t)}{K_1 + M(t)} \right) B(t) - \mu_b B(t)$$

$$\frac{\partial H}{\partial \lambda_5^*} = \frac{dA^*(t)}{dt} = \eta B(t) \left( \frac{M(t)}{K_1 + M(t)} \right) - \mu_a A(t)$$

$$\frac{d\lambda_1^*}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial X^*} = (\lambda_1 + \lambda_3 - \lambda_2)\beta \left( \frac{M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right) + \lambda_1(\mu_x + \omega M(t)B(t))$$

$$\begin{aligned}
\frac{d\lambda_2^*}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial Y^*} \\
&= -\lambda_1\sigma + \lambda_2(\mu_y + k_y B(t)) - \lambda_3 \left( \frac{(1-\gamma(t))r\mu_y Y(t)}{1+c_1 B(t)} \right) \\
&\quad - \lambda_3 \left[ 1 - \min \left\{ \max \left\{ a, \frac{1}{2G_2} (-\lambda_3) \left( \frac{r\mu_y Y(t)}{1+c_1 B(t)} \right) \right\}, b \right\} \right] \left( \frac{ru_y Y(t)}{1+c_1 B(t)} \right) \\
\frac{d\lambda_3^*}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial M^*} = G_1 + (\lambda_1 + \lambda_3 - \lambda_2) \beta \left( \frac{X(t)}{1+c_0 A(t)} \right) + \lambda_1(\omega M(t)B(t)) \\
&\quad + \lambda_3(\mu_m + k_m B(t)) - B(t) \frac{K_1}{K_1 + M(t)} \left( \lambda_4 \left( \frac{p_m}{K_1 + M(t)} \right) + \lambda_5 \eta \right) \\
\frac{d\lambda_4^*}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial B^*} = -1 + \lambda_1(\omega X(t)M(t)) + \lambda_2 k_y Y(t) \\
&\quad + \lambda_3 \left[ \left( 1 - \min \left\{ \max \left\{ a, \frac{1}{2G_2} (-\lambda_3) \left( \frac{r\mu_y Y(t)}{1+c_1 B(t)} \right) \right\}, b \right\} \right) \right. \\
&\quad \times \left. \left( \frac{r\mu_y c_1 Y(t)}{(1+c_1 B(t))^2} \right) - k_m M(t) \right] \left( \frac{ru_y Y(t)}{1+c_1 B(t)} \right) \\
&\quad - (p_m \lambda_4 + \lambda_5 \eta) \left( \frac{M(t)}{M(t)+K_1} \right) - \lambda_4 \left( p_y \frac{Y(t)}{K_0 + Y(t)} - \mu_b \right) \\
\frac{d\lambda_5^*}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial A^*} = (\lambda_2 - \lambda_1 - \lambda_3) \left( \beta c_0 \left( \frac{X(t)M(t)}{(1+c_0 A(t))^2} \right) \right) + \lambda_5 \mu_a
\end{aligned}$$

Berdasarkan uraian di atas, untuk mendapatkan nilai optimal maka perlu menyelesaikan persamaan state dan co-state yang berbentuk persamaan differensial nonlinear. Karena sistem persamaan differensial nonlinear sulit diselesaikan dengan analitik, sehingga akan diselesaikan menggunakan simulasi numerik. Penyelesaian secara numerik ini dengan menggunakan metode Runge-kutta orde empat yang akan dijelaskan pada pembahasan berikutnya.

**Teorema Kontrol Optimal.** Jika diberikan suatu kontrol optimal yaitu  $\gamma(t)^*$  dan penyelesaian persamaan *state* yang optimal yaitu  $X^*(t), Y^*(t), M^*(t), B^*(t), A^*(t)$  dan meminimumkan fungsi tujuan  $J(\gamma(t))$ , serta terdapat variabel *co-state* yakni  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5$  yang memenuhi sistem persamaan berikut :

$$\frac{d\lambda_1^*}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial X^*} = (\lambda_1 + \lambda_3 - \lambda_2) \beta \left( \frac{M(t)}{1+c_0 A(t)} \right) + \lambda_1(\mu_x + \omega M(t)B(t))$$

$$\begin{aligned}
\frac{d\lambda_2^*}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial Y^*} \\
&= -\lambda_1\sigma + \lambda_2(\mu_y + k_y B(t)) - \lambda_3 \left( \frac{(1-\gamma(t))r\mu_y Y(t)}{1+c_1 B(t)} \right) \\
&\quad - \lambda_3 \left[ 1 - \min \left\{ \max \left\{ a, \frac{1}{2G_2}(-\lambda_3) \left( \frac{r\mu_y Y(t)}{1+c_1 B(t)} \right) \right\}, b \right\} \right] \left( \frac{ru_y Y(t)}{1+c_1 B(t)} \right) \\
\frac{d\lambda_3^*}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial M^*} = G_1 + (\lambda_1 + \lambda_3 - \lambda_2) \beta \left( \frac{X(t)}{1+c_0 A(t)} \right) + \lambda_1(\omega M(t)B(t)) \\
&\quad + \lambda_3(\mu_m + k_m B(t)) - B(t) \frac{K_1}{K_1 + M(t)} \left( \lambda_4 \left( \frac{p_m}{K_1 + M(t)} \right) + \lambda_5 \eta \right) \\
\frac{d\lambda_4^*}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial B^*} = -1 + \lambda_1(\omega X(t)M(t)) + \lambda_2 k_y Y(t) \\
&\quad + \lambda_3 \left[ \left( 1 - \min \left\{ \max \left\{ a, \frac{1}{2G_2}(-\lambda_3) \left( \frac{r\mu_y Y(t)}{1+c_1 B(t)} \right) \right\}, b \right\} \right) \right. \\
&\quad \times \left( \frac{r\mu_y c_1 Y(t)}{(1+c_1 B(t))^2} \right) - k_m M(t) \left. \right] \left( \frac{ru_y Y(t)}{1+c_1 B(t)} \right) \\
&\quad - (p_m \lambda_4 + \lambda_5 \eta) \left( \frac{M(t)}{M(t)+K_1} \right) - \lambda_4 \left( p_y \frac{Y(t)}{K_0 + Y(t)} - \mu_b \right) \\
\frac{d\lambda_5^*}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial A^*} = (\lambda_2 - \lambda_1 - \lambda_3) \left( \beta c_0 \left( \frac{X(t)M(t)}{(1+c_0 A(t))^2} \right) \right) + \lambda_5 \mu_a
\end{aligned}$$

Dengan kondisi transversal  $\lambda_1(t_f) = \lambda_2(t_f) = \lambda_3(t_f) = \lambda_4(t_f) = \lambda_5(t_f) = 0$ .

Kontrol Optimal  $\gamma(t)^*$  diperoleh sebagai berikut :

$$\gamma(t)^* = \min \left\{ \max \left\{ a, \frac{1}{2G_2}(-\lambda_3) \left( \frac{r\mu_y Y(t)}{1+c_1 B(t)} \right) \right\}, b \right\}$$

### 3.3 Simulasi Numerik Pada Model Matematika

Setelah diselesaikan persamaan *co-state* dan *state* diatas maka akan diselesaikan secara numerik. Metode yang digunakan dalam penyelesaian numerik ini menggunakan metode Runge Kutta orde 4. Persamaan *co-state* akan diselesaikan menggunakan skema maju Runge Kutta orde 4 dan persamaan *state* akan diselesaikan menggunakan skema mundur Runge-Kutta orde 4.

#### 3.3.1 Proses Diskritisasi Sistem Persamaan

Pada proses ini, penyelesaian persamaan *state* menggunakan skema maju Runge Kutta orde 4 sebagai berikut :

$$X_{i+1} = X_i + \frac{h}{6}(m_{1,X} + 2m_{2,X} + 2m_{3,X} + m_{4,X})$$

$$Y_{i+1} = Y_i + \frac{h}{6}(m_{1,Y} + 2m_{2,Y} + 2m_{3,Y} + m_{4,Y})$$

$$M_{i+1} = M_i + \frac{h}{6}(m_{1,M} + 2m_{2,M} + 2m_{3,M} + m_{4,M})$$

$$B_{i+1} = B_i + \frac{h}{6}(m_{1,B} + 2m_{2,B} + 2m_{3,B} + m_{4,B})$$

$$A_{i+1} = A_i + \frac{h}{6}(m_{1,A} + 2m_{2,A} + 2m_{3,A} + m_{4,A})$$

dengan,

$$i = 0, 1, 2, \dots, n$$

$$\begin{aligned} m_{1,X} &= f(t_i, X_i) \\ &= \lambda_x + \sigma Y - \beta \left( \frac{XM}{1 + c_0 A} \right) - \mu_x X - \omega XMB \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} m_{1,Y} &= f(t_i, Y_i) \\ &= \beta \left( \frac{XM}{1 + c_0 A} \right) - u_y Y - k_y BY \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} m_{1,M} &= f(t_i, M_i) \\ &= (1 - \gamma(t)) \left( \frac{ru_y Y}{1 + c_1 B} \right) - \mu_m M + k_m BM - \beta \left( \frac{XM}{1 + c_0 A} \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} m_{1,B} &= f(t_i, B) \\ &= \lambda_b + \left( p_y \frac{Y}{K_0 + Y} + p_m \frac{M}{K_1 + M} \right) B - \mu_b B \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{1,A} &= f(t_i, A) \\
&= \eta B \left( \frac{M}{K_1 + M} \right) - \mu_a A \\
m_{2,X} &= f \left( t_i + \frac{1}{2}h, X_i + \frac{1}{2}hm_{1,X} \right) \\
&= \lambda_x + \sigma \left( Y + \frac{1}{2}hm_{1,Y} \right) - \beta \left( \frac{\left( X + \frac{1}{2}hm_{1,X} \right) \left( M + \frac{1}{2}hm_{1,M} \right)}{1 + c_0 \left( A + \frac{1}{2}hm_{1,A} \right)} \right) \\
&\quad - \mu_x \left( X + \frac{1}{2}hm_{1,X} \right) \\
&\quad - \omega \left( X + \frac{1}{2}hm_{1,X} \right) \left( M + \frac{1}{2}hm_{1,M} \right) \left( B + \frac{1}{2}hm_{1,B} \right) \\
m_{2,Y} &= f \left( t_i + \frac{1}{2}h, Y_i + \frac{1}{2}hm_{1,Y} \right) \\
&= \beta \left( \frac{\left( X + \frac{1}{2}hm_{1,X} \right) \left( M + \frac{1}{2}hm_{1,M} \right)}{1 + c_0 \left( A + \frac{1}{2}hm_{1,A} \right)} \right) - u_y \left( Y + \frac{1}{2}hm_{1,Y} \right) \\
&\quad - k_y \left( B + \frac{1}{2}hm_{1,B} \right) \left( Y + \frac{1}{2}hm_{1,Y} \right) \\
m_{2,M} &= f \left( t_i + \frac{1}{2}h, M_i + \frac{1}{2}hm_{1,M} \right) \\
&= \left( 1 - \left( \frac{1}{2}(\gamma + \gamma_{i+1}) \right) \right) \left( \frac{ru_y Y}{1 + c_1 B} \right) - \mu_m M + k_m B M - \beta \left( \frac{XM}{1 + c_0 A} \right) \\
m_{2,B} &= f \left( t_i + \frac{1}{2}h, B_i + \frac{1}{2}hm_{1,B} \right) \\
&= \lambda_b + \left( p_y \frac{\left( Y + \frac{1}{2}hm_{1,Y} \right)}{K_0 + \left( Y + \frac{1}{2}hm_{1,Y} \right)} + p_m \frac{\left( M + \frac{1}{2}hm_{1,M} \right)}{K_1 + \left( M + \frac{1}{2}hm_{1,M} \right)} \right) \left( B + \frac{1}{2}hm_{1,B} \right) \\
&\quad - \mu_b \left( B + \frac{1}{2}hm_{1,B} \right) \\
m_{2,A} &= f \left( t_i + \frac{1}{2}h, A_i + \frac{1}{2}hm_{1,A} \right) \\
&= \eta \left( B + \frac{1}{2}hm_{1,B} \right) \left( \frac{\left( M + \frac{1}{2}hm_{1,M} \right)}{K_1 + \left( M + \frac{1}{2}hm_{1,M} \right)} \right) - \mu_a \left( A + \frac{1}{2}hm_{1,A} \right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{3,X} &= f\left(t_i + \frac{1}{2}h, X_i + \frac{1}{2}hm_{2,X}\right) \\
&= \lambda_x + \sigma\left(Y + \frac{1}{2}hm_{2,Y}\right) - \beta\left(\frac{\left(X + \frac{1}{2}hm_{2,X}\right)\left(M + \frac{1}{2}hm_{2,M}\right)}{1 + c_0\left(A + \frac{1}{2}hm_{2,A}\right)}\right) \\
&\quad - \mu_x\left(X + \frac{1}{2}hm_{2,X}\right) \\
&\quad - \omega\left(X + \frac{1}{2}hm_{2,X}\right)\left(M + \frac{1}{2}hm_{2,M}\right)\left(B + \frac{1}{2}hm_{2,B}\right) \\
m_{3,Y} &= f\left(t_i + \frac{1}{2}h, Y_i + \frac{1}{2}hm_{2,Y}\right) \\
&= \beta\left(\frac{\left(X + \frac{1}{2}hm_{2,X}\right)\left(M + \frac{1}{2}hm_{2,M}\right)}{1 + c_0\left(A + \frac{1}{2}hm_{2,A}\right)}\right) - u_y\left(Y + \frac{1}{2}hm_{2,Y}\right) \\
&\quad - k_y\left(B + \frac{1}{2}hm_{2,B}\right)\left(Y + \frac{1}{2}hm_{2,Y}\right) \\
m_{3,M} &= f\left(t_i + \frac{1}{2}h, M_i + \frac{1}{2}hm_{2,M}\right) \\
&= \left(1 - \left(\frac{1}{2}(\gamma + \gamma_{i+1})\right)\right)\left(\frac{ru_y Y}{1 + c_1 B}\right) - \mu_m M + k_m B M - \beta\left(\frac{XM}{1 + c_0 A}\right) \\
m_{3,B} &= f\left(t_i + \frac{1}{2}h, B_i + \frac{1}{2}hm_{2,B}\right) \\
&= \lambda_b + \left(p_y \frac{\left(Y + \frac{1}{2}hm_{2,Y}\right)}{K_0 + \left(Y + \frac{1}{2}hm_{2,Y}\right)} + p_m \frac{\left(M + \frac{1}{2}hm_{2,M}\right)}{K_1 + \left(M + \frac{1}{2}hm_{2,M}\right)}\right)\left(B + \frac{1}{2}hm_{2,B}\right) \\
&\quad - \mu_b\left(B + \frac{1}{2}hm_{2,B}\right) \\
m_{3,A} &= f\left(t_i + \frac{1}{2}h, A_i + \frac{1}{2}hm_{2,A}\right) \\
&= \eta\left(B + \frac{1}{2}hm_{2,B}\right)\left(\frac{\left(M + \frac{1}{2}hm_{2,M}\right)}{K_1 + \left(M + \frac{1}{2}hm_{2,M}\right)}\right) - \mu_a\left(A + \frac{1}{2}hm_{2,A}\right) \\
m_{4,X} &= f\left(t_i + \frac{1}{2}h, X_i + \frac{1}{2}hm_{3,X}\right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \lambda_x + \sigma \left( Y + \frac{1}{2} hm_{3,Y} \right) - \beta \left( \frac{\left( X + \frac{1}{2} hm_{3,X} \right) \left( M + \frac{1}{2} hm_{3,M} \right)}{1 + c_0 \left( A + \frac{1}{2} hm_{3,A} \right)} \right) \\
&\quad - \mu_x \left( X + \frac{1}{2} hm_{2,X} \right) \\
&\quad - \omega \left( X + \frac{1}{2} hm_{2,X} \right) \left( M + \frac{1}{2} hm_{2,M} \right) \left( B + \frac{1}{2} hm_{2,B} \right) \\
m_{4,Y} &= f \left( t_i + \frac{1}{2} h, Y_i + \frac{1}{2} hm_{3,Y} \right) \\
&= \beta \left( \frac{\left( X + \frac{1}{2} hm_{3,X} \right) \left( M + \frac{1}{2} hm_{3,M} \right)}{1 + c_0 \left( A + \frac{1}{2} hm_{3,A} \right)} \right) - u_y \left( Y + \frac{1}{2} hm_{3,Y} \right) \\
&\quad - k_y \left( B + \frac{1}{2} hm_{3,B} \right) \left( Y + \frac{1}{2} hm_{3,Y} \right) \\
m_{3,M} &= f \left( t_i + \frac{1}{2} h, M_i + \frac{1}{2} hm_{2,M} \right) \\
&= \left( 1 - \left( \frac{1}{2} (\gamma + \gamma_{i+1}) \right) \right) \left( \frac{ru_y Y}{1 + c_1 B} \right) - \mu_m M + k_m B M - \beta \left( \frac{XM}{1 + c_0 A} \right) \\
m_{4,B} &= f \left( t_i + \frac{1}{2} h, B_i + \frac{1}{2} hm_{3,B} \right) \\
&= \lambda_b + \left( p_y \frac{\left( Y + \frac{1}{2} hm_{3,Y} \right)}{K_0 + \left( Y + \frac{1}{2} hm_{3,Y} \right)} + p_m \frac{\left( M + \frac{1}{2} hm_{3,M} \right)}{K_1 + \left( M + \frac{1}{2} hm_{3,M} \right)} \right) \left( B + \frac{1}{2} hm_{3,B} \right) \\
&\quad - \mu_b \left( B + \frac{1}{2} hm_{3,B} \right) \\
m_{4,A} &= f \left( t_i + \frac{1}{2} h, A_i + \frac{1}{2} hm_{3,A} \right) \\
&= \eta \left( B + \frac{1}{2} hm_{3,B} \right) \left( \frac{\left( M + \frac{1}{2} hm_{3,M} \right)}{K_1 + \left( M + \frac{1}{2} hm_{3,M} \right)} \right) - \mu_a \left( A + \frac{1}{2} hm_{3,A} \right)
\end{aligned}$$

Kemudian persamaan *co-state* diselesaikan menggunakan skema mundur Runge Kutta orde 4. Untuk mempersingkat penulisan maka digunakan pemisalan juga pada proses diskritisasi persamaan *co-state*. Penyelesaian persamaan *co-state* menggunakan skema mundur Runge Kutta orde 4 seperti berikut:

$$\lambda_X^j = \lambda_X^{j-1} + \frac{h}{6}(m_{1,X} + 2m_{2,X} + 2m_{3,X} + m_{4,X})$$

$$\lambda_Y^j = \lambda_Y^{j-1} + \frac{h}{6}(m_{1,Y} + 2m_{2,Y} + 2m_{3,Y} + m_{4,Y})$$

$$\lambda_M^j = \lambda_M^{j-1} + \frac{h}{6}(m_{1,M} + 2m_{2,M} + 2m_{3,M} + m_{4,M})$$

$$\lambda_B^j = \lambda_B^{j-1} + \frac{h}{6}(m_{1,B} + 2m_{2,B} + 2m_{3,B} + m_{4,B})$$

$$\lambda_A^j = \lambda_A^{j-1} + \frac{h}{6}(m_{1,A} + 2m_{2,A} + 2m_{3,A} + m_{4,A})$$

Dengan

$$j = (n + 2 - i)$$

$$\begin{aligned} m_{1,X} &= f(t_i, \lambda_1^j) \\ &= (\lambda_1^j + \lambda_3^j - \lambda_2^j) \beta \left( \frac{M}{1 + c_0A} \right) + \lambda_1^j (\mu_x + \omega MB) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} m_{1,Y} &= f(t_i, \lambda_2^j) \\ &= -\lambda_1^j \sigma + \lambda_2^j (\mu_y + k_y B) - \lambda_3^j \left( \frac{(1 - \gamma(t)) r \mu_y Y}{1 + c_1 B} \right) \\ &\quad - \lambda_3^j \left[ 1 - \min \left\{ \max \left\{ a, \frac{1}{2G_2} (-\lambda_3) \left( \frac{r \mu_y Y}{1 + c_1 B} \right) \right\}, b \right\} \right] \left( \frac{r u_y Y}{1 + c_1 B} \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} m_{1,M} &= f(t_i, \lambda_3^j) \\ &= G_1 + (\lambda_1^j + \lambda_3^j - \lambda_2^j) \beta \left( \frac{X}{1 + c_0A} \right) + \lambda_1^j (\omega MB) + \lambda_3^j (\mu_m + k_m B) \\ &\quad - B \frac{K_1}{K_1 + M} \left( \lambda_4^j \left( \frac{p_m}{K_1 + M} \right) + \lambda_5^j \eta \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} m_{1,B} &= f(t_i, \lambda_4^j) \\ &= -1 + \lambda_1^j (\omega XM) + \lambda_2^j k_y Y \\ &\quad + \lambda_3^j \left[ \left( 1 - \min \left\{ \max \left\{ a, \frac{1}{2G_2} (-\lambda_3) \left( \frac{r \mu_y Y}{1 + c_1 B} \right) \right\}, b \right\} \right) \times \left( \frac{r \mu_y c_1 Y}{(1 + c_1 B)^2} \right) \right. \\ &\quad \left. - k_m M \right] \left( \frac{r u_y Y}{1 + c_1 B} \right) - (p_m \lambda_4^j + \lambda_5^j \eta) \left( \frac{M}{M + K_1} \right) - \lambda_4^j \left( p_y \frac{Y}{K_0 + Y} - \mu_b \right) \end{aligned}$$

$$m_{1,A} = f(t_i, \lambda_5^j)$$

$$\begin{aligned}
&= (\lambda_2^j - \lambda_1^j - \lambda_3^j) \left( \beta c_0 \left( \frac{XM}{(1+c_0A)^2} \right) \right) + \lambda_5^j \mu_a \\
m_{2,X} &= f \left( t_i - \frac{1}{2}h, \lambda_1^j - \frac{1}{2}hm_{1,X} \right) \\
&= \left( \left( \lambda_1^j - \frac{1}{2}hm_{1,X} \right) + \left( \lambda_3^j - \frac{1}{2}hm_{1,M} \right) - \left( \lambda_2^j - \frac{1}{2}hm_{1,Y} \right) \right) \beta \left( \frac{M}{1+c_0A} \right) \\
&\quad + \left( \lambda_1 - \frac{1}{2}hm_{1,X} \right) (\mu_x + \omega MB) \\
m_{2,Y} &= f \left( t_i - \frac{1}{2}h, \lambda_2^j - \frac{1}{2}hm_{1,Y} \right) \\
&= - \left( \lambda_1 - \frac{1}{2}hm_{1,X} \right) \sigma + \left( \lambda_2 - \frac{1}{2}hm_{1,Y} \right) (\mu_y + k_y B) \\
&\quad - \left( \lambda_3 - \frac{1}{2}hm_{1,M} \right) \left( \frac{(1-\gamma(t))r\mu_y Y}{1+c_1B} \right) \\
&\quad - \left( \lambda_3 - \frac{1}{2}hm_{1,M} \right) \left( 1 - \left( \frac{1}{2}(\gamma + \gamma_{i+1}) \right) \right) \left( \frac{ru_y Y}{1+c_1B} \right) \\
m_{2,M} &= f \left( t_i - \frac{1}{2}h, \lambda_3^j - \frac{1}{2}hm_{1,M} \right) \\
&= G_1 + \left( \left( \lambda_1^j - \frac{1}{2}hm_{1,X} \right) + \left( \lambda_3^j - \frac{1}{2}hm_{1,M} \right) \right. \\
&\quad \left. - \left( \lambda_2^j - \frac{1}{2}hm_{1,Y} \right) \right) \beta \left( \frac{X}{1+c_0A} \right) + \left( \lambda_1^j - \frac{1}{2}hm_{1,X} \right) (\omega MB) \\
&\quad + \left( \lambda_3^j - \frac{1}{2}hm_{1,M} \right) (\mu_m + k_m B) \\
&\quad - B \frac{K_1}{K_1 + M} \left( \left( \lambda_4^j - \frac{1}{2}hm_{1,B} \right) \left( \frac{p_m}{K_1 + M} \right) + \left( \lambda_5^j - \frac{1}{2}hm_{1,A} \right) \eta \right) \\
m_{2,B} &= f \left( t_i - \frac{1}{2}h, \lambda_4^j - \frac{1}{2}hm_{1,B} \right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= -1 + \left( \lambda_1^j - \frac{1}{2} h m_{1,X} \right) (\omega X M) + \left( \lambda_2^j - \frac{1}{2} h m_{1,Y} \right) k_y Y + \left( \lambda_3^j \right. \\
&\quad \left. - \frac{1}{2} h m_{1,M} \right) \left[ \left( 1 - \left( \frac{1}{2} (\gamma + \gamma_{i+1}) \right) \right) \right] \times \left( \frac{r \mu_y c_1 Y}{(1 + c_1 B)^2} \right) \\
&\quad - k_m M \left[ \left( \frac{r u_y Y}{1 + c_1 B} \right) \right. \\
&\quad \left. - \left( p_m (\lambda_4^j - \frac{1}{2} h m_{1,B}) + (\lambda_5^j - \frac{1}{2} h m_{1,A}) \eta \right) \left( \frac{M}{M + K_1} \right) - (\lambda_4^j \right. \\
&\quad \left. - \frac{1}{2} h m_{1,B}) \left( p_y \frac{Y}{K_0 + Y} - \mu_b \right) \right] \\
m_{2,A} &= f \left( t_i - \frac{1}{2} h, \lambda_5^j - \frac{1}{2} h m_{1,A} \right) \\
&= \left( (\lambda_2^j - \frac{1}{2} h m_{1,Y}) - (\lambda_1^j - \frac{1}{2} h m_{1,X}) - (\lambda_3^j - \frac{1}{2} h m_{1,M}) \right) \left( \beta c_0 \left( \frac{X M}{(1 + c_0 A)^2} \right) \right) \\
&\quad + (\lambda_5^j - \frac{1}{2} h m_{1,A}) \mu_a \\
m_{3,X} &= f \left( t_i - \frac{1}{2} h, \lambda_1^j - \frac{1}{2} h m_{2,X} \right) \\
&= \left( \left( \lambda_1^j - \frac{1}{2} h m_{2,X} \right) + (\lambda_3^j - \frac{1}{2} h m_{2,M}) - (\lambda_2^j - \frac{1}{2} h m_{2,Y}) \right) \beta \left( \frac{M}{1 + c_0 A} \right) \\
&\quad + \left( \lambda_1^j - \frac{1}{2} h m_{2,X} \right) (\mu_x + \omega M B) \\
m_{3,Y} &= f \left( t_i - \frac{1}{2} h, \lambda_2^j - \frac{1}{2} h m_{2,Y} \right) \\
&= - \left( \lambda_1^j - \frac{1}{2} h m_{2,X} \right) \sigma + \left( \lambda_2^j - \frac{1}{2} h m_{2,Y} \right) (\mu_y + k_y B) \\
&\quad - \left( \lambda_3^j - \frac{1}{2} h m_{2,M} \right) \left( \frac{(1 - \gamma(t)) r \mu_y Y}{1 + c_1 B} \right) \\
&\quad - \left( \lambda_3^j - \frac{1}{2} h m_{2,M} \right) \left( 1 - \left( \frac{1}{2} (\gamma + \gamma_{i+1}) \right) \right) \left( \frac{r u_y Y}{1 + c_1 B} \right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{3,M} &= f\left(t_i - \frac{1}{2}h, \lambda_3^j - \frac{1}{2}hm_{2,M}\right) \\
&= G_1 + \left(\left(\lambda_1^j - \frac{1}{2}hm_{2,X}\right) + \left(\lambda_3^j - \frac{1}{2}hm_{2,M}\right)\right. \\
&\quad \left. - \left(\lambda_2^j - \frac{1}{2}hm_{2,Y}\right)\right) \beta\left(\frac{X}{1+c_0A}\right) + \left(\lambda_1^j - \frac{1}{2}hm_{2,X}\right)(\omega MB) \\
&\quad + \left(\lambda_3^j - \frac{1}{2}hm_{2,M}\right)(\mu_m + k_m B) \\
&\quad - B \frac{K_1}{K_1 + M} \left(\left(\lambda_4^j - \frac{1}{2}hm_{2,B}\right)\left(\frac{p_m}{K_1 + M}\right) + \left(\lambda_5^j - \frac{1}{2}hm_{2,A}\right)\eta\right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{3,B} &= f\left(t_i - \frac{1}{2}h, \lambda_4^j - \frac{1}{2}hm_{2,B}\right) \\
&= -1 + \left(\lambda_1^j - \frac{1}{2}hm_{2,X}\right)(\omega XM) + \left(\lambda_2^j - \frac{1}{2}hm_{2,Y}\right)k_y Y + \left(\lambda_3^j\right. \\
&\quad \left. - \frac{1}{2}hm_{2,M}\right) \left[\left(1 - \left(\frac{1}{2}(\gamma + \gamma_{i+1})\right)\right)\right] \times \left(\frac{r\mu_y c_1 Y}{(1+c_1B)^2}\right) \\
&\quad - k_m M \left[\left(\frac{ru_y Y}{1+c_1B}\right)\right. \\
&\quad \left. - \left(p_m\left(\lambda_4^j - \frac{1}{2}hm_{2,B}\right) + \left(\lambda_5^j - \frac{1}{2}hm_{2,A}\right)\eta\right)\left(\frac{M}{M+K_1}\right) - \left(\lambda_4^j\right.\right. \\
&\quad \left. \left. - \frac{1}{2}hm_{2,B}\right)\left(p_y \frac{Y}{K_0 + Y} - \mu_b\right)\right]
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{3,A} &= f\left(t_i - \frac{1}{2}h, \lambda_5^j - \frac{1}{2}hm_{2,A}\right) \\
&= \left(\left(\lambda_2^j - \frac{1}{2}hm_{2,Y}\right) - \left(\lambda_1^j - \frac{1}{2}hm_{2,X}\right) - \left(\lambda_3^j - \frac{1}{2}hm_{2,M}\right)\right) \left(\beta c_0 \left(\frac{XM}{(1+c_0A)^2}\right)\right) \\
&\quad + \left(\lambda_5^j - \frac{1}{2}hm_{2,A}\right) \mu_a
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_{4,X} &= f\left(t_i - \frac{1}{2}h, \lambda_1^j - \frac{1}{2}hm_{3,X}\right) \\
&= \left(\left(\lambda_1^j - \frac{1}{2}hm_{3,X}\right) + \left(\lambda_3^j - \frac{1}{2}hm_{3,M}\right) - \left(\lambda_2^j - \frac{1}{2}hm_{3,Y}\right)\right) \beta\left(\frac{M}{1+c_0A}\right) \\
&\quad + \left(\lambda_1^j - \frac{1}{2}hm_{3,X}\right)(\mu_x + \omega MB)
\end{aligned}$$

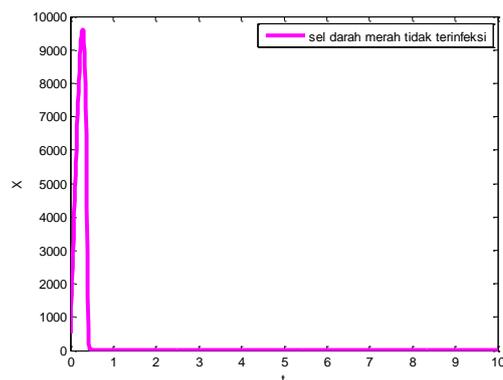
$$m_{4,Y} = f\left(t_i - \frac{1}{2}h, \lambda_3^j - \frac{1}{2}hm_{3,Y}\right)$$

$$\begin{aligned}
&= -\left(\lambda_1 - \frac{1}{2}hm_{3,X}\right)\sigma + \left(\lambda_2 - \frac{1}{2}hm_{3,Y}\right)(\mu_y + k_yB) \\
&\quad - \left(\lambda_3 - \frac{1}{2}hm_{3,M}\right)\left(\frac{(1-\gamma(t)r\mu_yY)}{1+c_1B}\right) \\
&\quad - \left(\lambda_3 - \frac{1}{2}hm_{3,M}\right)\left(1 - \left(\frac{1}{2}(\gamma + \gamma_{i+1})\right)\right)\left(\frac{ru_yY}{1+c_1B}\right) \\
m_{4,M} &= f\left(t_i - \frac{1}{2}h, \lambda_3^j - \frac{1}{2}hm_{3,M}\right) \\
&= G_1 + \left(\left(\lambda_1^j - \frac{1}{2}hm_{3,X}\right) + \left(\lambda_3^j - \frac{1}{2}hm_{3,M}\right)\right. \\
&\quad \left. - \left(\lambda_2^j - \frac{1}{2}hm_{3,Y}\right)\right)\beta\left(\frac{X}{1+c_0A}\right) + \left(\lambda_1^j - \frac{1}{2}hm_{3,X}\right)(\omega MB) \\
&\quad + \left(\lambda_3^j - \frac{1}{2}hm_{3,M}\right)(\mu_m + k_mB) \\
&\quad - B\frac{K_1}{K_1+M}\left(\left(\lambda_4^j - \frac{1}{2}hm_{3,B}\right)\left(\frac{p_m}{K_1+M}\right) + \left(\lambda_5^j - \frac{1}{2}hm_{3,A}\right)\eta\right) \\
m_{4,B} &= f\left(t_i - \frac{1}{2}h, \lambda_4^j - \frac{1}{2}hm_{3,B}\right) \\
&= -1 + \left(\lambda_1^j - \frac{1}{2}hm_{3,X}\right)(\omega XM) + \left(\lambda_2^j - \frac{1}{2}hm_{3,Y}\right)k_yY + \left(\lambda_3^j\right. \\
&\quad \left. - \frac{1}{2}hm_{3,M}\right)\left[\left(1 - \left(\frac{1}{2}(\gamma + \gamma_{i+1})\right)\right)\right] \times \left(\frac{r\mu_y c_1 Y}{(1+c_1B)^2}\right) \\
&\quad - k_mM\left[\left(\frac{ru_yY}{1+c_1B}\right)\right] \\
&\quad - \left(p_m\left(\lambda_4^j - \frac{1}{2}hm_{3,B}\right) + \left(\lambda_5^j - \frac{1}{2}hm_{3,A}\right)\eta\right)\left(\frac{M}{M+K_1}\right) - \left(\lambda_4^j\right. \\
&\quad \left. - \frac{1}{2}hm_{3,B}\right)\left(p_y\frac{Y}{K_0+Y} - \mu_b\right) \\
m_{4,A} &= f\left(t_i - \frac{1}{2}h, \lambda_5^j - \frac{1}{2}hm_{3,A}\right) \\
&= \left(\left(\lambda_2^j - \frac{1}{2}hm_{3,Y}\right) - \left(\lambda_1^j - \frac{1}{2}hm_{3,X}\right) - \left(\lambda_3^j - \frac{1}{2}hm_{3,M}\right)\right)\left(\beta c_0\left(\frac{XM}{(1+c_0A)^2}\right)\right) \\
&\quad + \left(\lambda_5^j - \frac{1}{2}hm_{3,A}\right)\mu_a
\end{aligned}$$

### 3.4 Simulasi Numerik Pada Model Matematika Tanpa kontrol dan Dengan Kontrol

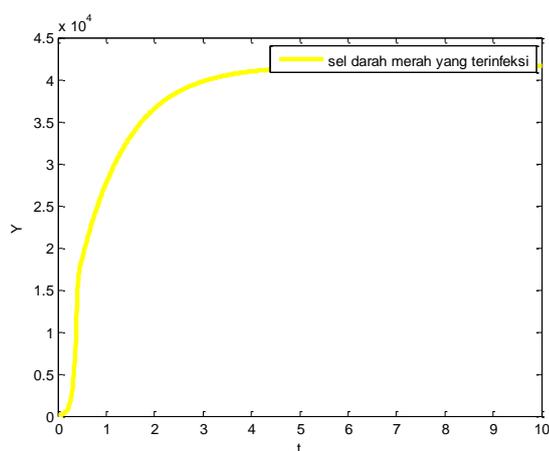
#### 3.4.1 Grafik $X(t)$ , $Y(t)$ , dan $M(t)$ tanpa Adanya Respon Sel Imun

Pada bagian ini yang akan dibahas merupakan hasil dari simulasi program dari model matematika penyebaran penyakit *Intra-Host* malaria tanpa respon sel imun dengan bantuan software matlab. Simulasi program yang didapatkan sebagai berikut :



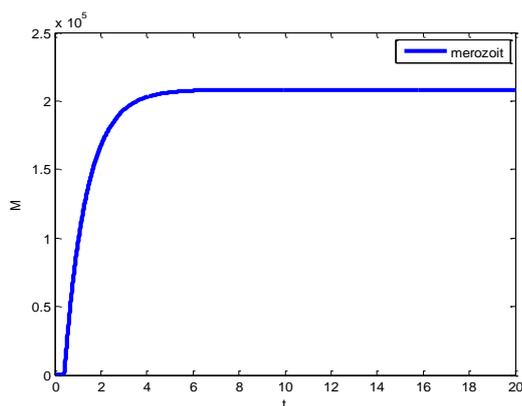
**Gambar 3. 1** Grafik Perubahan Sel Darah Merah Normal Tanpa Sel Imun

Pada gambar 3.1 merupakan grafik perubahan pertumbuhan sel darah merah yang tidak terinfeksi tanpa adanya sel imun. Pada grafik simulasi pertumbuhan penyakit malaria dengan rentang waktu 10 hari, parasite dari malaria pada grafik tersebut naik drastis pada 9450 sel/ml lalu menurun drastis sebesar 50 sel/ml kemudian konstan pada 3,5 sel/ml.



**Gambar 3. 2** Grafik Perubahan Sel Darah Merah Terinfeksi Tanpa Sel Imun

Pada gambar 3.2 merupakan grafik perubahan pertumbuhan sel darah merah yang terinfeksi tanpa adanya sel imun. Pada grafik sel darah merah yang terinfeksi dikarenakan tidak adanya sel imun dalam tubuh manusia selama 10 hari untuk menanggulangi parasite dari malaria yang terdapat dalam tubuh maka naik secara drastis pada 36.000 sel/ml lalu semakin meningkat menjadi sebesar 40.000 sel/ml kemudian konstan pada 41000 sel/ml.



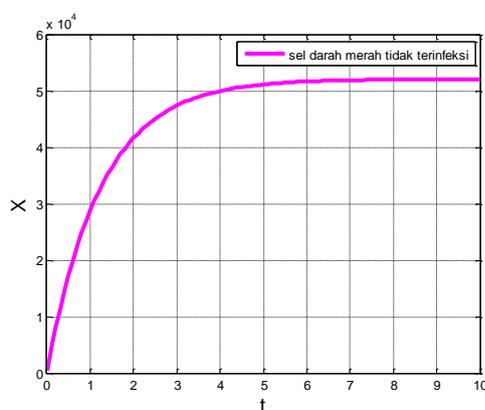
**Gambar 3. 3** Grafik Perubahan Merozoit Tanpa Sel Imun

Pada gambar 3.3 merupakan grafik populasi merozoit tanpa adanya sel imun. Pada grafik populasi merozoit yang terdapat dalam tubuh manusia dikarenakan tidak adanya sel imun selama 10 hari untuk menanggulangi parasite dari malaria yang terdapat dalam tubuh maka dapat dilihat bahwa grafik naik secara drastis pada  $1,5 \times 10^5$  sel/ml kemudian konstan pada nilai  $2,08 \times 10^5$  sel/ml.

Dengan adanya Grafik 3.1, Grafik 3.2, dan Grafik 3.3 tersebut dapat kita ambil kesimpulan bahwa pengaruh sel imun sangat berpengaruh dalam penekanan parasite pada tubuh manusia. Dapat dilihat bahwa populasi sel darah merah yang tidak terinfeksi menurun secara drastis, sel darah merah yang tidak terinfeksi meningkat secara drastic, dan populasi merozoit meningkat secara drastis kemudian berangsur-angsur konstan. Hal ini terjadi karena dalam tubuh manusia tidak ada sel imun yang berguna untuk menanggulangi parasite malaria yang telah menyebar dalam sel darah tubuh manusia. Jika hal tersebut dibiarkan begitu saja tanpa adanya sel imun dalam tubuh tersebut maka sangatlah berbahaya bagi tubuh manusia dan yang akhirnya akan terjadi kematian pada manusia.

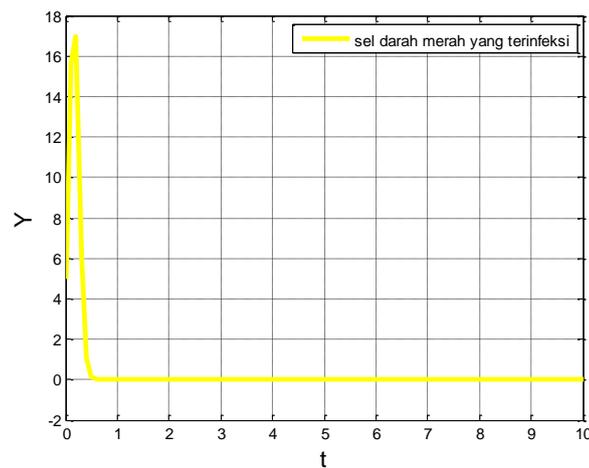
### 3.4.2 Grafik $X(t)$ , $Y(t)$ , $M(t)$ , $B(t)$ , dan $A(t)$ dengan Adanya Respon Sel Imun

Grafik dari sistem persamaan diferensial pada model *intra-host* malaria dengan respon sel imun dengan bantuan software matlab dan mensubstitusikan nilai awal yang telah ada pada tabel 3.1 dan tabel 3.2 maka diperoleh sebagai berikut :



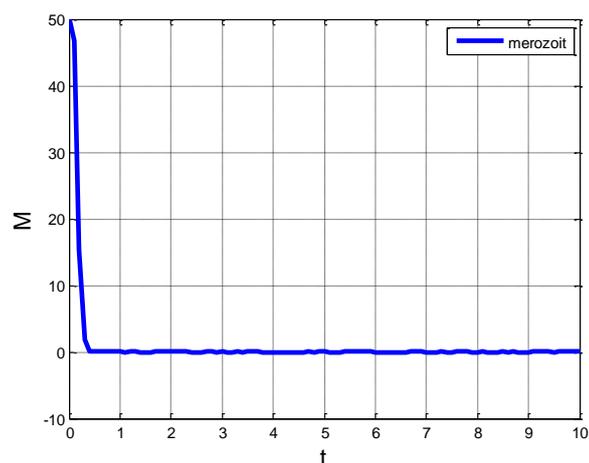
**Gambar 3. 4** Grafik Perubahan Sel Darah Merah Normal dengan Sel Imun

Gambar 3.4 merupakan grafik dari perubahan pertumbuhan sel darah merah selama 10 hari dengan nilai awal pada tabel 3.1 dan nilai parameter pada tabel 3.2. Pada grafik tersebut dapat dilihat bahwa dengan adanya respon sel imun grafik dari sel darah merah meningkat sangat drastis selama 10 hari pada nilai  $5 \times 10^4$  sel/ml. Pada hari ke 6, grafik berangsur-angsur konstan pada nilai  $5,2 \times 10^4$ .



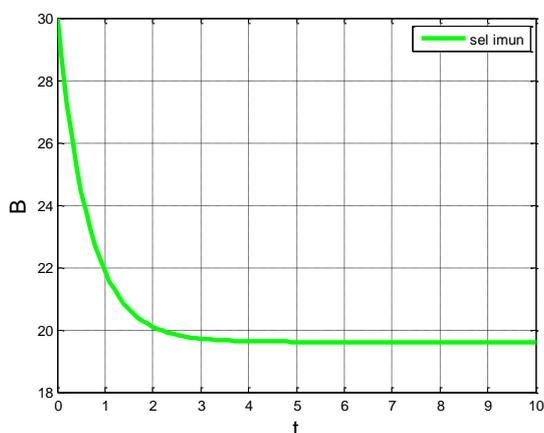
**Gambar 3. 5** Grafik Perubahan Sel Darah Merah Terinfeksi dengan Sel Imun

Gambar 3.5 merupakan grafik dari perubahan pertumbuhan sel darah merah terinfeksi selama 10 hari dengan nilai awal pada tabel 3.1 dan nilai parameter pada tabel 3.2. Pada grafik tersebut dapat dilihat bahwa dengan adanya respon sel imun grafik dari sel darah merah meningkat sangat drastis pada nilai 10 sel/ml. Kemudian, grafik berangsur-angsur konstan pada nilai 0 sel/ml. Grafik menjadi konstan pada nilai 10 sel/ml artinya populasi sel imun sangat berfungsi untuk penekana sel darah merah yang terinfeksi tersebut sehingga populasi sel darah merah yang terinfeksi tersebut tidak akan mengalami perubahan populasi lagi.



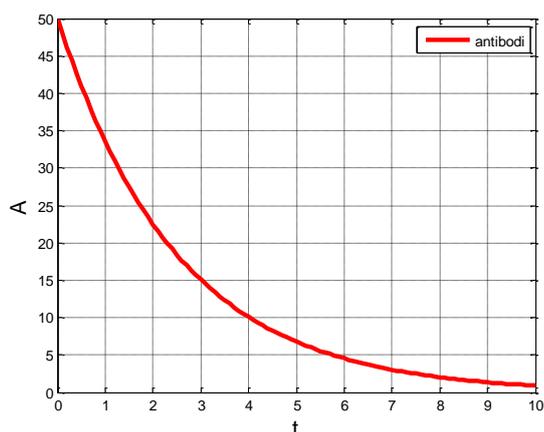
**Gambar 3. 6** Grafik Perubahan Merozoit dengan Respon Sel Imun

Gambar 3.6 merupakan grafik dari populasi merozoit selama 10 hari dengan nilai awal pada tabel 3.1 dan nilai parameter pada tabel 3.2. Pada grafik tersebut dapat dilihat bahwa selama 10 hari grafik meningkat drastis pada nilai 50 sel/ml. Kemudian, grafik berangsur-angsur konstan pada nilai 0 sel/ml.



**Gambar 3. 7** Grafik Perubahan Sel Imun dengan Respon Sel Imun

Gambar 3.7 merupakan grafik dari populasi sel Imun selama 10 hari dengan nilai awal pada tabel 3.1 dan nilai parameter pada tabel 3.2. Pada grafik tersebut dapat dilihat bahwa selama 10 hari grafik meningkat drastis pada nilai 30 sel/ml. Kemudian, grafik berangsur-angsur konstan pada nilai 20 sel/ml.



**Gambar 3. 8** Grafik Perubahan Antibodi dengan Respon Sel Imun

Gambar 3.8 merupakan grafik dari perubahan pertumbuhan populasi antibodi selama 10 hari dengan nilai awal pada tabel 3.1 dan nilai parameter pada

tabel 3.2. Pada grafik tersebut dapat dilihat bahwa grafik meningkat sangat drastis selama 10 hari pada nilai 50 sel/ml. Kemudian, grafik berangsur-angsur konstan pada nilai 0 sel/ml.

## BAB IV

### PENUTUP

#### 4.1 Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan sebelumnya, maka dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

Penyelesaian kontrol optimal model pertumbuhan diselesaikan menggunakan prinsip Maksimum Pontryagin sehingga diperoleh kondisi yang optimal pada model matematika

$$\frac{dX(t)}{dt} = \lambda_x + \sigma Y(t) - \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right) - \mu_x X(t) - \omega X(t)M(t)B(t)$$

$$\frac{dY(t)}{dt} = \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right) - u_y Y(t) - k_y B(t)Y(t)$$

$$\frac{dM(t)}{dt} = \left( \frac{(1 - (\gamma(t))ru_y Y(t)}{1 + c_1 B(t)} \right) - \mu_m M(t) + k_m B(t)M(t) - \beta \left( \frac{X(t)M(t)}{1 + c_0 A(t)} \right)$$

$$\frac{dB(t)}{dt} = \lambda_b + \left( p_y \frac{Y(t)}{K_0 + Y(t)} + p_m \frac{M(t)}{K_1 + M(t)} \right) B(t) - \mu_b B(t)$$

$$\frac{dA(t)}{dt} = \eta B(t) \left( \frac{M(t)}{K_1 + M(t)} \right) - \mu_a A(t)$$

Menghasilkan kondisi yang optimal

$$\gamma(t)^* = \min \left\{ \max \left\{ a, \frac{1}{2G_2} (-\lambda_3) \left( \frac{r\mu_y Y(t)}{1 + c_1 B(t)} \right) \right\}, b \right\}$$

Berdasarkan hasil simulasi numerik, pemberian kontrol yang berupa imunoterapi akan menghambat pertumbuhan penyakit malaria dengan menekan pertumbuhan sel merozoit yang menyerang sel darah merah sehingga dapat mengurangi resiko kematian yang disebabkan oleh penyakit malaria tersebut dan dapat meminimalkan biaya pengobatan pada penyakit tersebut.

#### **4.2 Saran**

Pada penelitian ini telah dibahas mengenai kontrol optimal pada model pertumbuhan penyakit malaria dengan kontrol dan tanpa kontrol. Penelitian selanjutnya dapat dikembangkan dengan menganalisis kestabilan pengobatan model dinamik pertumbuhan penyakit malaria tersebut.

## DAFTAR PUSTAKA

- Amira Rachah, D. F. (2016). Dynamics and Optimal Control of Ebola Transmission. *Mathematics in Computer Science* , 1.
- Arlita L Antari. (2017). *Imonologi Dasar*. Yogyakarta: DEEPUBLISH.
- Ault J C dan Ayres F. (1992). *Persamaan Differensial*. Jakarta: Erlangga.
- Baratawidjaja, K.G dan Rengganis. (2013). *Imunologi Dasar*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Chiang, C. A. (2005). *Fundamental Method of Mathematical Economics Fourth Edition*. New York: The McGraw-Hill.
- chiyaka, C; Garira, W; Dube, S. (2008). Modelling immune response and drug therapy in human malaria infection. *computational and mathematical methods in medicine*, Vol.9 No 2.
- Conte, S.D dan Boor, C. (1993). *dasar-dasar Analisis Numerik Edisi Ketiga*. Jakarta: Erlangga.
- Finizio, N dan Ladas, G. (1988). *Persamaan Differensial Biasa dengan Penerapan Modern. Edisi Kedua*. Jakarta: Erlangga.
- Fitri, L. E. (2017). *IMUNOLOGI MALARIA*. Malang: UB Press.
- Gaseham Dkk. (2015). Optimal Control of Malaria Chemotherapy. *Nonlinear Analysis: Modelling and Control*, 415-416.
- Harijanto. (2000). *Malaria: Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Penanganan*. Jakarta: EGC.
- Hetzel, C; Anderson, R. M. (1996). The Within-host cellular dynamics of bloodstage malaria: Theoretical and experimental studies. *cell dynamics of bloodstage malaria*, 25.
- Kartono. (2012). *Imunologi: Diagnosa dan Prosedur Laboratorium*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Li, Yilong;. (2011). The Within-Host Dynamics Of Malaria Infection with Immune Response. *Mathematical Biosciences and Engineering*, Vol. 08, No. 4.
- Majematang Mading, R. Y. (2014). *Respon Imun Terhadap Infeksi Parasit Malaria*. NTT: Jurnal Vektor Penyakit.
- Naidu, D. (1940). *Optimal Control System*. New York: CRC press.

- Neilen dan Leinhart. (2010). An Introduction to Optimal Control with an Application in Disease Modeling. *DIMACS Series in Discrete Mathematics and Theoretical Science*, 67-81.
- Tu, P.N.V. (1983). *Introductory Optimization Dynamic: Optimal Control with Economics and Management Applications*. Berlin: Springer-Verlag.
- Yatim, F. (2001). *Macam-macam Penyakit Menular*. Jakarta: Pustaka Deor Populer.

## LAMPIRAN

### Lampiran 1

#### Solusi Numerik Untuk Menampilkan Grafik Model Intra-Host Malaria tanpa adanya Respon Sel Imun dengan Menggunakan ODE 45 berbantuan Matlab

```
function kontinu
t=0:0.01:10;
initial_X=500;
initial_Y=5;
initial_M=50;

figure(1)
[t,x]=ode45(@kk,t,[initial_X;initial_Y;initial_M]);
plot(t,x(:,1),'m-','linewidth',3);
legend('sel darah merah tidak terinfeksi');
xlabel('t');ylabel('X');
hold on
figure(2)
[t,x]=ode45(@kk,t,[initial_X;initial_Y;initial_M]);
plot(t,x(:,2),'y-','linewidth',3);
legend('sel darah merah yang terinfeksi');
xlabel('t');ylabel('Y');
hold on
figure(3)
[t,x]=ode45(@kk,t,[initial_X;initial_Y;initial_M]);
plot(t,x(:,3),'b-','linewidth',3);
legend('merozoit');
xlabel('t');ylabel('M');
hold on

function dxdt=kk(t,x)
dxdt_X=41664-0.8e-1*x(1)*x(3)-(3/25000)*x(1)
dxdt_Y=0.8e-1*x(1)*x(3)-1.0*x(2)
dxdt_M=16.0*1.0*x(2)-3*x(3)-0.8e-1*x(1)*x(3)

dxdt=[dxdt_X;dxdt_Y;dxdt_M];
end
end
```

## Lampiran 2

### Solusi Numerik Untuk Menampilkan Grafik Model Intra-Host Malaria dengan adanya Respon Sel Imun dengan Menggunakan ODE 45 berbantuan Matlab

```
function kontinu
t=0:0.2:10;
initial_X=500;
initial_Y=5;
initial_M=50;
initial_B=30;
initial_A=50;
figure(1)
[t,x]=ode45(@kk,t,[initial_X;initial_Y;initial_M;initial_B;initial_A]);
plot(t,x(:,1),'m-','linewidth',3);
legend('sel darah merah tidak terinfeksi');
xlabel('t','FontSize',15);ylabel('X','FontSize',15);
grid on
figure(2)
[t,x]=ode45(@kk,t,[initial_X;initial_Y;initial_M;initial_B;initial_A]);
plot(t,x(:,2),'y-','linewidth',3);
legend('sel darah merah yang terinfeksi');
xlabel('t','FontSize',15);ylabel('Y','FontSize',15);
grid on
figure(3)
[t,x]=ode45(@kk,t,[initial_X;initial_Y;initial_M;initial_B;initial_A]);
plot(t,x(:,3),'b-','linewidth',3);
legend('merozoit');
xlabel('t','FontSize',15);ylabel('M','FontSize',15);
grid on
figure(4)
[t,x]=ode45(@kk,t,[initial_X;initial_Y;initial_M;initial_B;initial_A]);
plot(t,x(:,4),'g-','linewidth',3);
legend('sel imun');
xlabel('t','FontSize',15);ylabel('B','FontSize',15);
grid on
figure(5)
[t,x]=ode45(@kk,t,[initial_X;initial_Y;initial_M;initial_B;initial_A]);
plot(t,x(:,5),'r-','linewidth',3);
legend('antibodi');
xlabel('t','FontSize',15);ylabel('A','FontSize',15);
grid on

function dxdt=kk(t,x)
dxdt_X=41664+0.9e-2*x(2)-0.8e-1*x(1)*x(3)/(.6*x(5)+1)-.8*x(1)-(3/25000)*x(1)*x(3)*x(4)
dxdt_Y=0.8e-1*x(1)*x(3)/(.6*x(5)+1)-1.0*x(2)-.9*x(4)*x(2)
dxdt_M=16.0*x(2)/(.85*x(4)+1)-3*x(3)+.3*x(4)*x(3)-0.8e-1*x(1)*x(3)/(.6*x(5)+1)
```

```
dxdt_B=30+(0.5e-1*x(2)/(2000+x(2))+0.5e-1*x(3)/(1500+x(3)))*x(4)-  
1.53*x(4)  
dxdt_A=.24*x(4)*x(3)/(1500+x(3))-0.4*x(5)
```

```
dxdt=[dxdt_X;dxdt_Y;dxdt_M;dxdt_B;dxdt_A];  
end  
end
```

## RIWAYAT HIDUP



Noer Sakinah Isoniyah Arisanti, lahir di kabupaten Pamekasan pada tanggal 10 Desember 1997, dan bisa dipanggil Nia, tinggal di Jl. P. Trunojoyo Gg 8 No. 18 RT/RW 004/003, Desa Laden, Kec. Pamekasan, Kabupaten Pamekasan. Anak sulung dari 2 bersaudara dari bapak Sanidi dan Ibu Sri Komala Ningrum, serta merupakan kakak dari adik perempuan yang bernama Noer Dwi Yulia Rizkiana.

Pendidikan dasar di tempuh di SDN BARKOT 1 Pamekasan dan lulus pada tahun 2010, setelah itu melanjutkan pendidikan SMP di SMPN 2 Pamekasan dan lulus pada tahun 2013. Kemudian melanjutkan pendidikan di SMA Nurul Jadid Pondok Pesantren Nurul Jadid Paiton Probolinggo dan lulus pada tahun 2016. Setelah itu, pendidikan dilanjutkan ke jenjang perguruan tinggi negeri yang berada di Kota Malang yaitu di Universitas Islam Maulana Malik Ibrahim Malang dan mengambil program Studi Matematika. Selama menempuh pendidikan di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang kegiatan yang pernah diikutinya adalah menjadi paniti Lomba KOMET pada tahun 2017 dan menjadi Anggota di Mathematics English Club (MEC).



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

### BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Noer Sakinah Isroniyah Arisanti  
NIM : 16610055  
Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi / Matematika  
Judul Skripsi : Kontrol Optimal Pada Model Matematika Intra-Host  
Malaria Dengan Respon Sel Imun  
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si  
Pembimbing II : Dr. Heni Widayani, M.Si

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1	8 April 2020	Konsultasi Bab I, Bab II, Bab III dan Bab IV	1.
2	8 April 2020	Konsultasi Kajian Keagamaan pada Bab I dan Bab II	2.
3	24 Agustus 2020	Revisi Bab I, Bab II, Bab III dan Bab IV	3.
4	13 Juli 2020	Revisi Kajian Keagamaan pada Bab I dan Bab II	4.
5	12 November 2020	Konsultasi Bab III, Bab IV, Bab V	5.
6	15 November 2020	Konsultasi Kajian Keagamaan & Kependidikan pada Bab II	6.
7	29 Desember 2020	ACC Bab I, Bab II, Bab III, Bab IV, Bab V dan Kajian Keagamaan Bab I dan Bab II	7.
8	30 Desember 2020	Konsultasi Keseluruhan	8.
9	03 Januari 2021	Revisi Keseluruhan	9.
10	03 Januari 2021	ACC Keseluruhan	10.

Malang, 19 Januari 2021  
Mengetahui,  
Ketua Jurusan Matematika

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

