

Laporan Akhir
Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi
Tahun Anggaran 2013



Judul Penelitian:

**STRATEGI PENGENDALIAN PENYAKIT MALARIA DENGAN
MENGAPLIKASIKAN KONTROL OPTIMAL**

Tim Peneliti:

Dr. Fatmawati, M.Si (NIDN: 0007047306)

Dr. Hengki Tasman, M.Si (NIDN : 0003027406)

Ahmadin, S.Si., M.Si (NIDN : 0003067406)

Dibiayai oleh DIPA Universitas Airlangga/Non BOPTN Tahun Anggaran 2013, sesuai dengan Surat Keputusan Rektor Tentang Kegiatan Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi Nomor: 7673/UN3/KR/2013, Tanggal 2 Mei 2013

Universitas Airlangga

November 2013

HALAMAN PENGESAHAN

Judul Penelitian : Strategi Pengendalian Penyakit Malaria Dengan Mengaplikasikan Kontrol Optimal

Peneliti/Pelaksana :

Nama Lengkap : Dr. Fatmawati, M.Si

NIDN : 0007047306

Jabatan Fungsional : Lektor

Program Studi : Matematika

Nomor HP : 081-357913543

Alamat surel (e-mail) : fatma47unair@gmail.com

Anggota (1)

Nama Lengkap : Dr. Hengki Tasman, M.Si.

NIDN : 0003027406

Perguruan Tinggi : Universitas Indonesia

Anggota (2)

Nama Lengkap : Ahmadin, M.Si.

NIDN : 0003067406

Perguruan Tinggi : Universitas Airlangga

Institusi Mitra (jika ada)

Nama Institusi Mitra : -

Alamat : -

Penanggung Jawab : -

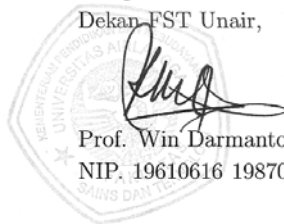
Tahun Pelaksanaan : Tahun ke-2 dari rencana 2 tahun

Biaya Tahun Berjalan : Rp. 60.000.000,-

Biaya Keseluruhan : Rp. 95.000.000,-

Surabaya, 1 Nopember 2013

Mengetahui
Dekan FST Unair,



Prof. Win Darmanto, M.Si., Ph.D
NIP. 19610616 198701 1001

Ketua Peneliti,

Dr. Fatmawati, M.Si
NIP. 19730704199802 2001

Menyetujui
Ketua LPPM Unair

Dr. Djoko Agus Purwanto, MS, Apt
NIP. 19590805 198701 1001

RINGKASAN

Penyakit malaria disebabkan oleh parasit *Plasmodium spp.* Parasit ini ditransmisikan dari satu manusia ke manusia oleh nyamuk betina *Anopheles spp.* yang terinfeksi *Plasmodium spp.* Penyakit malaria telah menjadi masalah utama kesehatan dunia, termasuk juga di Indonesia.

Salah satu masalah yang muncul dalam penanggulangan penyakit malaria adalah tingginya biaya yang diperlukan untuk mencegah penyebaran penyakit malaria. Hingga saat ini, vaksin terhadap malaria masih dalam tahap laboratorium, resistansi *Plasmodium spp.* terhadap beberapa obat anti malaria telah muncul, sedangkan penemuan obat anti malaria yang baru masih berjalan lambat. Bahkan beberapa spesies nyamuk *Anopheles spp.* telah resistans terhadap insektisida. Dari sini, perlu dipikirkan cara yang paling efektif untuk menanggulangi penyebaran penyakit malaria, salah satunya adalah dengan pemodelan matematika dan strategi kontrol optimal.

Tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah menentukan strategi yang optimal untuk meminimalkan jumlah individu yang terinfeksi malaria dengan memperhatikan resistensi terhadap obat anti-malaria melalui pengobatan massal dan insektisida. Penelitian ini merupakan kelanjutan dari penelitian tahun 2012 yang telah berhasil memformulasikan model matematika tentang penyebaran penyakit malaria dalam populasi. Hasil penelitian pada tahun 2012 telah diterbitkan di Jurnal Internasional yakni pada jurnal Applied Mathematical Sciences (Vol. 7, No. 68, 3379-3391, 2013) dengan judul "A malaria model with controls on mass treatment and insecticide". Pada penelitian tahun 2012 tersebut, faktor resistensi terhadap obat belum dikaji. Oleh karena itu, pada penelitian ini dikembangkan model matematika penyebaran penyakit malaria dengan memperhatikan faktor resistensi parasit *Plasmodium spp.* terhadap obat anti-malaria.

Ada dua tahapan untuk mengkaji model matematika penyebaran penyakit malaria, yaitu model tanpa kontrol optimal dan dengan penerapan kontrol optimal berupa pengobatan massal dan insektisida. Dari model tanpa kontrol diperoleh dua besaran *basic reproduction ratio* yakni R_{0s} dan R_{0r} yang masing-masing berkaitan dengan strain sensitif dan strain resisten dari infeksi malaria. Rasio ini menyatakan banyaknya kasus sekunder yang terjadi akibat kasus pertama selama masa menularnya di dalam populasi yang sehat. Rasio tersebut menentukan eksistensi dan kestabilan titik ekuilibrium, yakni titik ekuilibrium bebas penyakit dan dua titik ekuilibrium endemik. Jika R_{0s}, R_{0r} kurang dari satu, maka penyakit malaria dapat dieliminasi dari populasi. Berdasarkan simulasi numerik dengan mengaplikasikan strategi kontrol optimal dapat disimpulkan bahwa kombinasi pengobatan massal dan insektisida sangat efektif untuk mengeradikasi penyakit malaria dengan faktor resistensi terhadap obat anti-malaria.

SUMMARY

Malaria is caused by parasites *Plasmodium spp.* These parasites are transmitted from one human to human by female mosquitoes *Anopheles spp.* infected *Plasmodium spp.*. Malaria has become a major health problem in the world, including in Indonesia.

One of the problems in malaria control is the high cost required to prevent the spread of malaria. Until now, the vaccine against malaria is still in the laboratory stage, while the resistance of *Plasmodium spp.* for some anti-malarial drugs have emerged. Moreover, the discovery of new anti-malarial drugs are still running slow. Even some species of mosquito *Anopheles spp.* have resistance to insecticides. Therefore, it is important to consider the most effective way to combat the spread of malaria, one of which is the mathematical modeling and optimal control strategy.

The objectives of this research is to determine the optimal strategy to minimize the number of human infective with respect to resistance to anti-malarial drugs through mass treatment and insecticide. This research was a continuation of a study in 2012 that has formulated a mathematical model of the spread of malaria in the population. The research results have been published in the International Journal (Applied Mathematical Sciences, Vol. 7, No. 68, 3379-3391, 2013) with the title "*A malaria models with controls on mass treatment and insecticide*". In that study, the factors of drug resistance has not been studied. Therefore, in this study we have developed the mathematical model of the spread of *Plasmodium spp.* resistance to anti-malarial drugs.

There are two things that are done to study the mathematical model of the spread of malaria, that is, the analysis model without optimal control and with the optimal control. From the model without control, we obtained two basic reproduction ratios R_{0s} and R_{0r} associated with sensitive and resistant strains, respectively. The ratios determine the existence and the stability of the equilibria of the model. When R_{0s}, R_{0r} is less than one, malaria disease can be eradicated from any initial size of population for infinite time. Using optimal control strategy, we addressed the eradication of the disease in a finite time. From numerical results, we conclude that the combination of mass treatment and insecticide is more effective to eradicate malaria by a factor of resistance to anti-malarial drugs.

PRAKATA

Alhamdulillah, segala puji bagi Allah SWT, sehingga penelitian Unggulan Perguruan Tinggi tahun kedua yang berjudul "Strategi Pengendalian Penyakit Malaria Dengan Mengaplikasikan Kontrol Optimal" dapat terselesaikan dan ditulis dalam bentuk laporan penelitian. Hasil-hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih baik untuk mengendalikan penyakit malaria dan pembuatan program yang efektif untuk mengurangi kasus malaria, khususnya di Indonesia. Penelitian ini merupakan penelitian lintas universitas karena melibatkan peneliti dari Universitas Airlangga dan Universitas Indonesia. Untuk itu penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. DP2M ditjen Dikti, melalui DIPA UNAIR yang telah memberikan dana sehingga kegiatan penelitian ini dapat berjalan dengan baik.
2. Rektor UNAIR dan Ketua LPPM UNAIR yang telah memberikan rekomendasi sehingga penelitian ini dapat didanai Dikti.
3. Dekan dan Ketua Departemen Matematika Fakultas Saintek UNAIR yang telah memberikan persetujuan penelitian ini.
4. Rekan dosen di kelompok bidang keahlian Pemodelan Sistem serta semua mahasiswa yang tergabung dalam penelitian penulis, atas segala diskusi serta perannya dalam menyelesaikan penelitian ini.
5. Universitas Indonesia atas dukungan penelitian ketika penulis berkunjung ke mitra peneliti di Jakarta.

Semoga tulisan ini turut menyumbangkan pemikiran yang bermanfaat untuk membantu menanggulangi penyebaran penyakit malaria dan memberikan kontribusi ilmiah penerapan matematika pada bidang lain khususnya di bidang kesehatan. Kritik dan saran yang membangun selalu diharapkan untuk kesempurnaan penelitian di masa yang akan datang.

Surabaya, Oktober 2013

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	i
RINGKASAN	ii
SUMMARY	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
BAB III TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN	6
BAB IV METODE PENELITIAN	7
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	9
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	26
DAFTAR PUSTAKA	28

DAFTAR TABEL

1	Deskripsi parameter.	11
2	Nilai-nilai parameter.	19



DAFTAR GAMBAR

1	Diagram transmisi pengobatan massal malaria.	11
2	Bidang fase untuk titik E_1^s	15
3	Bidang fase untuk titik E_1^r	15
4	Profil kontrol optimal u_1	19
5	Dinamik populasi manusia terinfeksi sensitif (I_{Hs}) dan terinfeksi resisten (I_{Hr}) karena pengobatan massal	20
6	Dinamik populasi nyamuk terinfeksi sensitif (I_{Vs}) dan terinfeksi resisten (I_{Vr}) karena pengobatan massal	20
7	Profil kontrol optimal u_2	21
8	Dinamik populasi manusia terinfeksi sensitif (I_{Hs}) dan terinfeksi resisten (I_{Hr}) karena insektisida	22
9	Dinamik populasi nyamuk terinfeksi sensitif (I_{Vs}) dan terinfeksi resisten (I_{Vr}) karena insektisida	22
10	Profil kontrol optimal u_1 dan u_2	23
11	Dinamik populasi manusia terinfeksi sensitif (I_{Hs}) dan terinfeksi resisten (I_{Hr}) karena pengobatan massal dan insektisida	24
12	Dinamik populasi nyamuk terinfeksi sensitif (I_{Vs}) dan terinfeksi resisten (I_{Vr}) karena pengobatan massal dan insektisida	24

BAB I PENDAHULUAN

1.2. Latar Belakang

Malaria merupakan suatu penyakit menular yang disebabkan oleh protozoa bersel tunggal *Plasmodium spp.* Ada empat spesies Plasmodium yang dapat menginfeksi manusia, yaitu *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*, dan *P. vivax*. Keempat spesies tersebut terdapat di Indonesia. Lebih lanjut, di antara keempat spesies *Plasmodium spp.* tersebut, *P. falciparum* menyebabkan tingkat kesakitan (morbiditas) dan tingkat kematian (mortalitas) malaria yang paling tinggi di Indonesia. Penyakit malaria ditularkan ke manusia melalui gigitan nyamuk betina *Anopheles spp.* yang terinfeksi parasit *Plasmodium spp.* Nyamuk betina *Anopheles spp.* membutuhkan darah manusia untuk proses reproduksinya. Di Indonesia, *An. sundaicus* dan *An. aconitus* merupakan vektor utama dalam penyebaran penyakit malaria. Penyakit malaria dapat pula ditransmisikan lewat alat suntik atau transfusi darah yang terkontaminasi parasit *Plasmodium spp.*, tapi hal ini sangat jarang terjadi.

Pada penderita malaria, sel-sel darah merahnya dirusak oleh *Plasmodium spp.*, sehingga dapat menimbulkan anemia (kekurangan sel darah merah), demam periodik, bahkan kematian pada si penderita. Di daerah endemik malaria, malaria dapat menyebabkan bayi lahir dengan berat badan rendah, bahkan dapat menyebabkan bayi lahir dalam keadaan mati. Sedangkan pada kehamilan ibu, malaria juga bisa memicu anemia berat, sehingga malaria turut menyumbang kasus kematian ibu hamil.

Di dunia tercatat lebih dari 250 juta orang setiap tahun terinfeksi malaria, seperti dilansir Time (Detikhealth, 2011). Di Indonesia sendiri, 80% kabupaten masih termasuk endemis malaria dan 45% jumlah penduduk berisiko terkena malaria (Permanasari, 2009). Oleh karena itu, perlu dipikirkan suatu cara yang tepat untuk membantu menanggulangi penyebaran penyakit malaria.

WHO menyarankan beberapa cara dalam mengendalikan penyebaran penyakit malaria dalam populasi, misalnya pengobatan massal (*mass drug administration*), pemakaian kelambu berinsektisida (*insecticide-treated bed nets*) dan insektisida. Dalam pengobatan massal, setiap individu dalam populasi menerima obat antimalaria. Untuk host yang suseptibel atau pasien yang telah sembuh dari malaria, obat tersebut berfungsi un-

tuk melindungi dari malaria. Obat akan berfungsi mengobati untuk penderita malaria.

Salah satu kendala dalam pengobatan massal adalah diperlukan biaya yang cukup besar untuk menjangkau seluruh populasi. Selain itu, penggunaan pengobatan massal harus dilakukan dengan perencanaan yang matang, karena implementasi dari rencana yang buruk dapat menyebabkan resistansi parasit *Plasmodium spp.* terhadap obat antimalaria dalam populasi (Seidlein, 2003). Yang dimaksud dengan resistansi parasit *Plasmodium spp.* terhadap suatu obat antimalaria di sini adalah "kemampuan suatu galur parasit untuk berkembang biak dan bertahan hidup (survive) di tengah kehadiran konsentrasi suatu obat yang biasanya membunuh parasit spesies yang sama atau mencegah parasit beregenerasi" (Bruce-Chwatt dkk., 1986).

Model matematika merupakan alat bantu untuk memahami dinamika penyebaran penyakit menular. Bentuk lain dari model matematika yang dapat digunakan untuk mengendalikan penyebaran penyakit adalah dengan menformulasikan strategi kontrol yang efektif untuk mencegah dan mengobati penyakit malaria. Selama ini, teori kontrol optimal telah banyak diterapkan pada model matematika epidemiologi seperti infeksi HIV (Fister dkk., 1998) dan penyakit tuberculosis (TBC) (Jung dkk., 2002). Pemodelan matematika atas penyebaran penyakit malaria yang melibatkan strategi kontrol optimal, belum banyak dilakukan, khususnya yang melibatkan pengobatan massal dan memperhitungkan timbulnya resistansi *Plasmodium spp.* terhadap obat antimalaria dalam populasi.

Berdasarkan uraian di atas, akan dikaji pengobatan massal penyakit malaria dengan mengaplikasikan kontrol optimal. Tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah menentukan strategi yang optimal untuk meminimalkan jumlah individu yang terinfeksi malaria. Selain itu dengan strategi yang tepat, program yang efektif dapat menekan tingginya biaya pengobatan massal dalam rangka mengeradikasi penyakit malaria dari populasi.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka rumusan masalah dalam penelitian adalah bagaimana menentukan strategi yang optimal untuk meminimalkan jumlah individu yang terinfeksi malaria dengan faktor resistensi terhadap obat anti malaria

melalui pengobatan massal dalam rangka mengeradikasi penyakit malaria dari populasi. Secara khusus, rumusan masalah dalam penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Bagaimana model matematika dinamika penyebaran penyakit malaria dengan faktor resistensi terhadap obat anti-malaria ?
2. Faktor-faktor apakah yang penting dalam penyebaran penyakit malaria dengan faktor resistensi terhadap obat anti malaria ?
3. Bagaimana penerapan strategi kontrol optimal untuk meminimalkan jumlah individu yang terinfeksi malaria dengan faktor resistensi terhadap obat anti malaria melalui pengobatan massal dan insektisida ?

1.3. Urgensi Penelitian

Penyakit malaria menjadi masalah yang sulit untuk ditanggulangi karena berbagai alasan. Di antaranya adalah vaksin terhadap malaria masih dalam tahap penelitian di laboratorium, adanya resistansi *Plasmodium spp.* terhadap obat anti malaria, sedangkan obat yang baru masih sangat sedikit. Selain itu, jumlah nyamuk setidaknya 40 kali lipat dibandingkan manusia. Bahkan beberapa spesies nyamuk *Anopheles spp.* di beberapa daerah telah dilaporkan resistans terhadap insektisida (pembasmi serangga). Dari sini, biaya untuk menanggulangi penyebaran penyakit malaria menjadi sangat mahal karena berbagai faktor yang diuraikan di atas. Oleh karena itu, sangat penting dilakukan penelitian yang melibatkan bidang lain selain bidang kesehatan untuk membantu menanggulangi penyebaran penyakit malaria salah satunya adanya melalui pemodelan matematika dan penerapan teori kontrol.

Dengan model matematika, dapat ditentukan faktor-faktor yang penting dalam penyebaran penyakit malaria. Sedangkan melalui strategi kontrol optimal dapat digunakan untuk meminimalkan jumlah individu yang terinfeksi malaria serta merancang program yang efektif dalam menekan tingginya biaya pengobatan massal dalam rangka mengendalikan penyebaran penyakit malaria, khususnya di Indonesia.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

Saat ini malaria masih menjadi masalah utama kesehatan dunia. Pada tahun 2008 terdapat sekitar 243 juta kasus malaria di seluruh dunia yang menyebabkan kurang lebih 863 ribu kasus kematian (WHO, 2009). Untuk wilayah Indonesia, malaria masih menjadi masalah kesehatan, terutama di wilayah luar Jawa dan Bali, khususnya di wilayah Indonesia bagian Timur. Indonesia dapat dibagi menjadi 3 (tiga) wilayah berdasarkan endemisitas malariannya, yaitu daerah endemis tinggi malaria (di Indonesia Timur), daerah endemis menengah malaria (di Sumatera, Kalimantan, dan Sulawesi), serta daerah endemis rendah malaria (di Jawa dan Bali) (detikHealth, 2011).

Salah satu cara untuk memahami dinamika penyebaran penyakit malaria adalah dengan pendekatan epidemiologi matematika (*mathematical epidemiology*). Di epidemiologi matematika, aspek biologis penyakit malaria dinyatakan dalam bentuk persamaan matematika, lalu dianalisa dan diinterpretasikan lagi ke dalam aspek biologisnya. Pendekatan ini telah dirintis oleh Sir Ronald Ross pada tahun 1911. Ross menggunakan sistem persamaan diferensial untuk menjelaskan dinamika penyebaran tersebut (Bailey, 1982). Sejak saat itu, pengembangan model matematika tentang penyebaran malaria berkembang dengan pesat (Aneke, 2002; Koella dkk., 2003; Boni dkk., 2008, Tasman dkk., 2009). Dengan model matematika, dapat ditentukan faktor-faktor yang penting dalam penyebaran penyakit malaria.

Pemodelan matematika merupakan alat yang tangguh untuk merancang program pengendalian penyakit malaria dan menganalisis berbagai kesulitan pada implementasi pengobatan massal dan dampak resistansi *Plasmodium spp.* terhadap obat anti malaria. Strategi untuk meminimalkan jumlah individu yang terinfeksi malaria dapat dilakukan dengan mengaplikasikan strategi kontrol optimal. Pada awalnya, sistem kontrol hanya diterapkan pada sistem mekanik bukan pada sistem biologi. Sistem kontrol merupakan bidang yang mengkaji pengaturan sistem dinamik sesuai dengan harapan dengan ongkos seminimum mungkin (Fatmawati, 2010). Sebenarnya ada kemiripan antara sistem mekanik dan sistem biologi yaitu keduanya membutuhkan energi untuk bergerak dan mempunyai masa hidup berhingga. Dengan demikian, sistem biologi hanyalah bentuk lain dari sistem dinamik. Dari sini, banyak peneliti yang telah mengaplikasikan teori kontrol optimal pada sistem biologi seperti pada kontrol hama

tanaman (Rafikov, 2008), optimal kontrol infeksi HIV (Fister dkk., 1998), penyakit tuberculosis (Jung dkk., 2002), dan lain sebagainya.

Beberapa peneliti telah menerapkan teori kontrol optimal untuk mengkaji efek pencegahan dan pengobatan penyakit malaria dengan biaya seminimal mungkin (Blayneh dkk., 2009, Okosun dkk., 2009, Okosun dan Makinde, 2011, Okosun dkk., 2011). Strategi kontrol optimal yang diterapkan oleh Blayneh dkk. (2009) mengasumsikan bahwa penyakit malaria yang timbul hanya disebabkan oleh satu jenis serta tidak ada resistansi *Plasmodium spp.* terhadap obat anti malaria. Pada model yang digunakan oleh Okosun dkk.(2011) diasumsikan adanya skenario vaksinasi dalam pencegahan penyakit malaria. Dalam kenyataannya, beberapa parasit *Plasmodium spp.* telah mengalami resistansi terhadap obat anti malaria. Sedangkan vaksin terhadap malaria masih dalam tahap penelitian di laboratorium. Strategi kontrol optimal yang dikembangkan oleh Okosun dan Makinde, (2011) sudah memasukkan efek resistensi obat anti malaria. Namun model yang dibangun oleh Okosun dan Makinde mengasumsikan adanya resistensi secara penuh terhadap obat anti-malaria.

Fatmawati dan Tasman (2013) telah memformulasikan model matematika tentang penyebaran penyakit malaria dalam populasi dengan strategi kontrol optimal berupa pengobatan massal dan insektisida. Pada penelitian tersebut, faktor resistensi terhadap obat anti-malaria belum dikaji. Oleh karena itu, dalam penelitian ini dikembangkan model matematika penyebaran penyakit malaria dengan memperhitungkan faktor resistansi parasit *Plasmodium spp.* terhadap obat anti-malaria dengan strategi kontrol optimal berupa pengobatan massal dan insektisida. Asumsi penting yang membedakan model yang dikembangkan pada penelitian ini dengan model Okosun dan Makinde (2011) adalah parasit *Plasmodium spp.* resisten parsial terhadap obat anti-malaria, sehingga obat anti-malaria masih mempunyai kemampuan untuk membunuh parasit *Plasmodium spp.*.

BAB III TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

3.1. Tujuan Penelitian

Tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah menentukan strategi yang optimal untuk meminimalkan jumlah individu yang terinfeksi malaria dengan resistensi terhadap obat anti malaria melalui pengobatan massal dalam rangka mengeradikasi penyakit malaria dari populasi. Tujuan khusus tahun II penelitian dapat diperinci sebagai berikut:

1. Memodelkan secara matematis dinamika penyebaran penyakit malaria dengan resistensi terhadap obat anti malaria.
2. Mengkaji faktor-faktor penting dalam penyebaran penyakit malaria dengan adanya resistensi terhadap obat anti malaria.
3. Menerapkan teori kontrol optimal untuk meminimalkan jumlah individu yang terinfeksi malaria dengan resistensi terhadap obat anti malaria melalui pengobatan massal dan insektisida.

3.2. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah memberikan sumbangsih pemikiran tentang suatu cara yang tepat untuk membantu menanggulangi penyebaran penyakit malaria dengan adanya resistensi terhadap obat anti malaria dengan biaya seminimal mungkin. Dalam kaitan dengan strategi pengendalian malaria di lapangan, hasil-hasil ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih baik untuk mengendalikan penyakit malaria dan pembuatan program yang efektif untuk mengurangi kasus malaria. Selain itu hasil ini diharapkan juga memberikan kontribusi ilmiah penerapan matematika pada bidang lain khususnya bidang epidemiologi matematika dan kontrol optimal pada bidang kesehatan.

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Lab. Matematika, Departemen Matematika, FST, Universitas Airlangga Surabaya dan di Lab. Matematika, FMIPA, Universitas Indonesia, Jakarta. Penelitian ini dilaksanakan selama enam bulan.

4.2. Peralatan Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah software Matlab, Mathematica dan Maple untuk melakukan simulasi numerik.

4.3. Prosedur Penelitian

Prosedur penelitian ini terdiri atas beberapa tahapan sebagai berikut:

1. Kajian Literatur

Pada tahap ini akan dilakukan studi pendahuluan berupa kajian literatur tentang model dinamik penyakit malaria dan sistem kontrol pada model penyakit malaria dengan adanya resistensi terhadap obat anti malaria.

2. Pemodelan Matematika Penyebaran Penyakit Malaria dengan adanya resistensi terhadap obat anti malaria

Kegiatan pada tahap ini adalah menentukan asumsi-asumsi dan menformulasikan model dinamika penyebaran penyakit malaria dengan adanya resistensi terhadap obat anti malaria berdasarkan asumsi-asumsi yang telah ditentukan.

3. Menganalisis Model Penyebaran Penyakit Malaria

Pada tahap ini dilakukan kajian model penyebaran penyakit malaria yang telah diperoleh dari langkah sebelumnya. Hasil kajian diusahakan semaksimal mungkin merupakan hasil analitik.

Besaran basic reproduction ratio akan dicari. Basic reproduction ratio merupakan besaran penting dalam epidemiologi matematika. Rasio ini menyatakan rata-

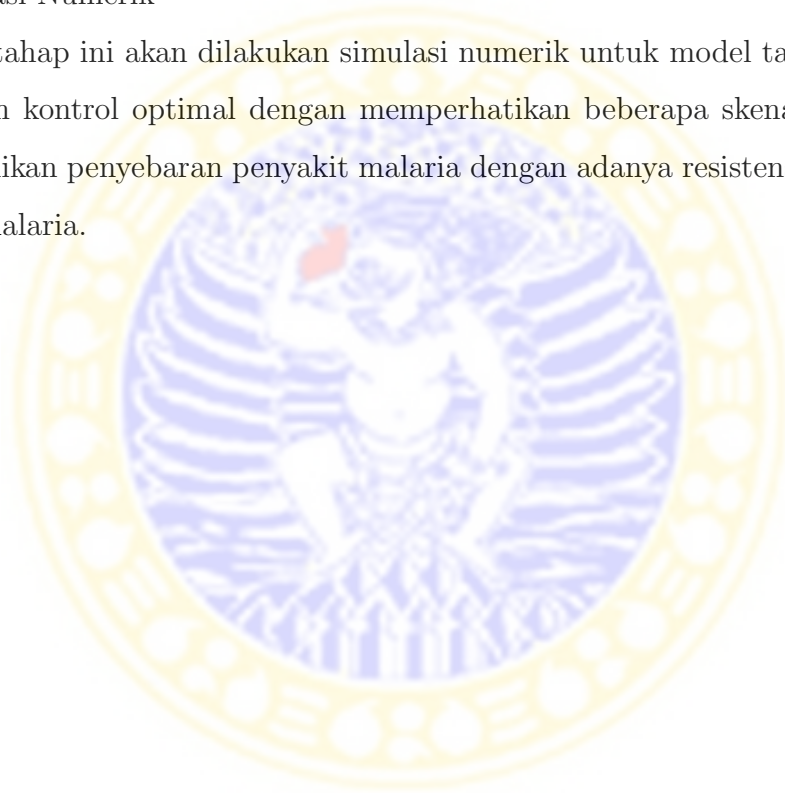
rata kasus sekunder per kasus primer dalam suatu populasi virgin selama masa menular (infectious period) kasus primer (Diekmann dkk., 1990, 2000).

4. Strategi Pengendalian Penyebaran Penyakit Malaria

Kegiatan pada tahap ini adalah penerapan strategi kontrol optimal untuk meminimalkan jumlah individu yang terinfeksi malaria dengan variabel kontrol berupa pengobatan massal dan insektisida untuk mengendalikan penyebaran penyakit malaria. Masalah kontrol optimal tersebut diselesaikan dengan Prinsip Maksimum Pontryagin.

5. Simulasi Numerik

Pada tahap ini akan dilakukan simulasi numerik untuk model tanpa kontrol dan dengan kontrol optimal dengan memperhatikan beberapa skenario untuk mengendalikan penyebaran penyakit malaria dengan adanya resistensi terhadap obat anti malaria.



BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN

Saat ini telah dilakukan beberapa cara untuk mengendalikan penyebaran penyakit malaria dalam populasi, misalnya pengobatan massal (*mass drug administration*), pemakaian kelambu berinsektisida (*insecticide-treated bed nets*) dan insektisida. Dalam pengobatan massal, setiap individu dalam populasi menerima obat antimalaria. Untuk host yang suseptibel atau pasien yang telah sembuh dari malaria, obat tersebut berfungsi untuk melindungi dari malaria. Obat akan berfungsi mengobati untuk penderita malaria.

Resistensi parasit *Plasmodium spp.* terhadap obat anti malaria telah terjadi di banyak tempat. Resistansi parasit Plasmodium spp. terhadap obat anti malaria juga sudah terjadi di Indonesia (Syafrudin, 2005; WHO, 2005; Asih dkk., 2009). Hal ini mengakibatkan pengendalian penyakit malaria makin sulit dilakukan.

Penelitian ini bertujuan untuk memahami dinamika penyebaran resistansi parasit *Plasmodium spp.* terhadap obat anti malaria dalam populasi. Resistansi yang ditinjau adalah resistansi parsial. Untuk memahami dinamika tersebut, digunakan model matematika dan penerapan strategi kontrol optimal. Di sini, model matematika berperan untuk menganalisa keadaan setimbang dari suatu penyebaran penyakit, mengidentifikasi faktor-faktor penting yang berkontribusi terhadap penyebaran penyakit. Sedangkan melalui penerapan strategi kontrol optimal akan dikaji sejauh mana efek pengobatan massal dan insektisida untuk meminimalkan jumlah individu yang terinfeksi malaria.

5.1. Formulasi Model

Pada subbab ini akan diformulasikan suatu model matematika untuk melihat dinamika pengobatan massal dan insektisida terhadap penyebaran penyakit malaria dalam populasi dengan faktor resistensi terhadap obat anti malaria. Selanjutnya, untuk mencegah dan mengendalikan penyakit malaria tersebut akan diformulasikan suatu kontrol optimal untuk melihat efektifitas pengobatan massal dan insektisida terhadap penyebaran penyakit malaria dalam populasi dengan faktor resistensi terhadap obat anti malaria dengan biaya seminimal mungkin.

Sebelum memformulasikan model, akan dipaparkan beberapa asumsi yang digu-

nakan dalam pembuatan model penyebaran penyakit malaria yakni populasi manusia bersifat tertutup artinya tidak memperhitungkan adanya migrasi, populasi manusia adalah konstan, populasi manusia bersifat homogen, tidak memperhatikan aspek spasial dan demografi, ada aspek pengobatan massal dan insektisida sebagai variabel kontrol. Selanjutnya, resistansi parasit *Plasmodium spp.* terhadap obat antimalaria adalah resistansi parsial, sehingga obat antimalaria masih mempunyai kemampuan untuk membunuh parasit *Plasmodium spp.*, pengobatan diberikan pada pasien malaria, baik yang terinfeksi parasit *Plasmodium spp.* yang sensitif maupun yang resistan.

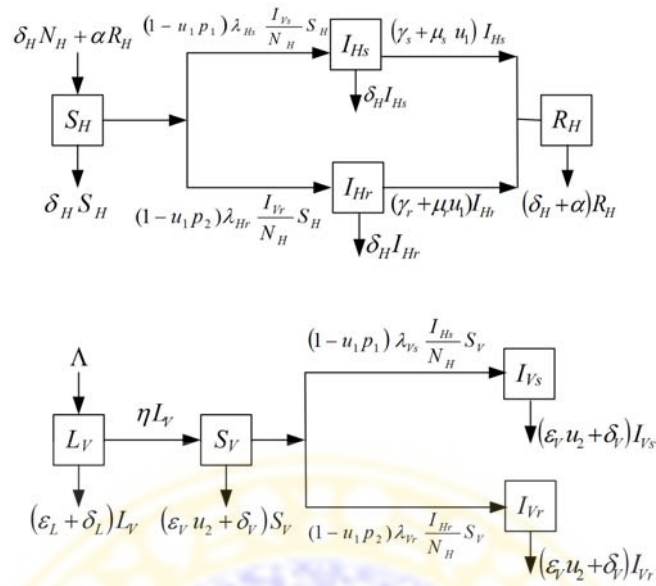
Populasi host (manusia) diklasifikasikan ke dalam kelas suseptibel (S_H), terinfeksi sensitif (I_{Hs}), terinfeksi resistan (I_{Hr}) dan sembuh tapi imun sementara (R_H). Tahap laten atau masa inkubasi pada host yang terinfeksi diabaikan sehingga host langsung masuk tahap menular. Populasi vektor (nyamuk) diklasifikasikan ke dalam kelas larva atau pupa (L_V) dan kelas suseptibel (S_V). Lebih lanjut, populasi parasit di dalam host yang terinfeksi terdiri atas alel sensitif s dan alel resistan r , sehingga populasi vektor yang terinfeksi dibagi dalam dua kelas yakni terinfeksi sensitif (I_{Vs}) dan terinfeksi resistan (I_{Vr}).

Aspek kontrol dalam penelitian ini adalah usaha pengobatan massal u_1 dan insektisida u_2 . Fungsi kontrol u_1 dan u_2 masing-masing terdefinisi pada interval $[0, t_f]$, dengan kondisi $0 \leq u_i(t) \leq 1, t \in [0, t_f], i = 1, 2$ dan t_f menyatakan waktu akhir.

Model yang dikonstruksi menggunakan diagram transmisi seperti yang terdapat dalam Gambar 1, dengan N_H adalah total populasi *host*.

Parameter yang digunakan untuk model dapat dilihat pada tabel berikut.

Berdasarkan asumsi dan diagram transmisi di atas, model yang dikonstruksi adalah sebagai berikut.



Gambar 1: Diagram transmisi pengobatan massal malaria.

Deskripsi	Parameter	
Masa hidup <i>host</i>	$1/\delta_H$	
Laju kehilangan imunitas <i>host</i>	α	
Laju peneloran larva	Λ	
Laju kematian alami larva	δ_L	
Laju kematian larva akibat larvasida	ε_L	
Laju pematangan larva	η	
Laju kematian vector akibat insektisida	ε_V	
Laju kematian alami vector	δ_V	
	strain sensitif	strain resistan
Laju penyembuhan <i>host</i> karena pengobatan	μ_s	μ_r
Laju infeksi vector	λ_{Vs}	λ_{Vr}
Laju infeksi <i>host</i>	λ_{Hs}	λ_{Hr}
Periode penyembuhan alami <i>host</i>	$1/\gamma_s$	$1/\gamma_r$

Tabel 1: Deskripsi parameter.

$$\begin{aligned}
\frac{dS_H}{dt} &= \delta_H N_H - (1 - u_1 p_1) \lambda_{H_s} \frac{I_{V_s}}{N_H} S_H - (1 - u_1 p_2) \lambda_{H_r} \frac{I_{V_r}}{N_H} S_H - \delta_H S_H + \alpha R_H, \\
\frac{dI_{H_s}}{dt} &= (1 - u_1 p_1) \lambda_{H_s} \frac{I_{V_s}}{N_H} S_H - (\delta_H + \gamma_s + \mu_s u_1) I_{H_s}, \\
\frac{dI_{H_r}}{dt} &= (1 - u_1 p_2) \lambda_{H_r} \frac{I_{V_r}}{N_H} S_H - (\delta_H + \gamma_r + \mu_r u_1) I_{H_r}, \\
\frac{dR_H}{dt} &= (\gamma_s + \mu_s u_1) I_{H_s} + (\gamma_r + \mu_r u_1) I_{H_r} - (\delta_H + \alpha) R_H, \\
\frac{dL_V}{dt} &= \Lambda - (\eta + \varepsilon_L + \delta_L) L_V, \\
\frac{dS_V}{dt} &= \eta L_V - (1 - u_1 p_1) \lambda_{V_s} \frac{I_{H_s}}{N_H} S_V - (1 - u_1 p_2) \lambda_{V_r} \frac{I_{H_r}}{N_H} S_V - (\varepsilon_V u_2 + \delta_V) S_V, \\
\frac{dI_{V_s}}{dt} &= (1 - u_1 p_1) \lambda_{V_s} \frac{I_{H_s}}{N_H} S_V - (\varepsilon_V u_2 + \delta_V) I_{V_s}, \\
\frac{dI_{V_r}}{dt} &= (1 - u_1 p_2) \lambda_{V_r} \frac{I_{H_r}}{N_H} S_V - (\varepsilon_V u_2 + \delta_V) I_{V_r}.
\end{aligned} \tag{1}$$

Model (1) mempunyai domain biologis sebagai berikut

$$\Omega = \{(S_H, I_{H_s}, I_{H_r}, R_H, L_V, S_V, I_{V_s}, I_{V_r}) \in \mathbb{R}_+^8 : S_H + I_{H_s} + I_{H_r} + R_H = N_H\},$$

dengan N_H adalah konstan.

Agar mempunyai makna secara biologis, semua parameter dan variabel yang digunakan di atas bernilai non-negatif. Lebih lanjut, p_1 dan p_2 masing-masing adalah proporsi keberhasilan pengobatan massal untuk populasi yang sehat sebelum terinfeksi sensitif dan terinfeksi resisten, dengan $0 \leq p_1 + p_2 \leq 1$.

Adapun penerapan kontrol optimal dalam penelitian ini adalah untuk meminimalkan jumlah individu yang terinfeksi melalui pengobatan massal dan insektisida dengan ongkos seminimal mungkin. Strategi kontrol optimal tersebut dapat dicapai dengan meminimalkan fungsi objektif (ongkos) berikut ini

$$J(u_1, u_2) = \int_0^{t_f} \left(I_{H_s} + I_{H_r} + I_{V_s} + I_{V_r} + \frac{c_1}{2} u_1^2 + \frac{c_2}{2} u_2^2 \right) dt, \tag{2}$$

dengan c_1 dan c_2 masing-masing adalah konstanta pembobot untuk usaha pengobatan massal dan insektisida. Dengan demikian, semakin besar nilai-nilai dari c_1 dan c_2 akan semakin mahal biaya implementasi untuk pengobatan massal dan insektisida. Oleh karena, akan ditentukan kontrol optimal u_1^* dan u_2^* sehingga

$$J(u_1^*, u_2^*) = \min_{\Gamma} J(u_1, u_2), \tag{3}$$

dengan $\Gamma = \{(u_1, u_2) | 0 \leq u_i \leq 1, i = 1, 2\}$.

Kita akan menggunakan metode Prinsip Maksimum Pontryagin untuk menyelesaikan masalah kontrol optimal tersebut.

5.2. Analisis Model

Pada bagian ini dilakukan analisis model dengan dua tahapan yaitu pertama analisis model tanpa fungsi kontrol yakni pada saat $u_1 = u_2 = 0$ dan kedua analisis model dengan penerapan kontrol u_1 dan u_2 .

5.2.1. Analisis Model Tanpa Kontrol

Perhatikan kembali model (1) tanpa fungsi kontrol u_1 dan u_2 . Misalkan

$$T_s = \frac{\eta \Lambda \lambda_{Hs} \lambda_{Vs}}{N_H \delta_V^2 (\gamma_s + \delta_H)(\delta_L + \varepsilon_L + \eta)} \text{ dan}$$

$$T_r = \frac{\eta \Lambda \lambda_{Hr} \lambda_{Vr}}{N_H \delta_V^2 (\gamma_r + \delta_H)(\delta_L + \varepsilon_L + \eta)}.$$

Parameter $R_{0s} = \sqrt{T_s}$ dan $R_{0r} = \sqrt{T_r}$ berturut-turut disebut *basic reproduction ratio* untuk infeksi parasit sensitif dan infeksi parasit resistan. Rasio ini menyatakan banyaknya kasus sekunder yang terjadi akibat kasus pertama selama masa menularnya di dalam populasi yang sehat berdasarkan jenis parasit yang menginfeksi.

Model (1) tanpa fungsi kontrol mempunyai tiga titik ekuilibrium (terhadap koordinat $(S_H, I_{Hs}, I_{Hr}, R_H, L_V, S_V, I_{Vs}, I_{Vr})$), yakni, titik ekuilibrium bebas penyakit

$$E_0 = \left(N_H, 0, 0, 0, \frac{\Lambda}{\delta_L + \varepsilon_L + \eta}, \frac{\eta \Lambda}{\delta_V(\delta_L + \varepsilon_L + \eta)}, 0, 0 \right)$$

dan titik ekuilibrium endemik sensitif $E_1^s = (S_H^s, I_{Hs}^s, 0, R_H^s, L_V^*, S_V^s, I_{Vs}^s, 0)$ dan titik ekuilibrium endemik resistan $E_1^r = (S_H^r, 0, I_{Hr}^r, R_H^r, L_V^*, S_V^r, 0, I_{Vr}^r)$, dengan

$$S_H^j = \frac{N_H \delta_V (\alpha + \gamma_j + \delta_H) + N_H \lambda_{Vj} (\alpha + \delta_H)}{T_j \delta_V (\alpha + \gamma_j + \delta_H) + \lambda_{Vj} (\alpha + \delta_H)},$$

$$I_H^j = \frac{N_H \delta_V (T_j - 1) (\alpha + \delta_H)}{T_j \delta_V (\alpha + \gamma_j + \delta_H) + \lambda_{Vj} (\alpha + \delta_H)},$$

$$R_H^j = \frac{N_H \gamma_j \delta_V (T_j - 1)}{T_j \delta_V (\alpha + \gamma_j + \delta_H) + \lambda_{Vj} (\alpha + \delta_H)},$$

$$\begin{aligned}
L_V^* &= \frac{\Lambda}{\delta_L + \varepsilon_L + \eta}, \\
S_V^j &= \frac{\eta \Lambda [T_j \delta_V (\alpha + \gamma_j + \delta_H) + \lambda_{Vj} (\alpha + \delta_H)]}{T_j \delta_V (\delta_L + \varepsilon_L + \eta) [(\alpha + \gamma_j + \delta_H) \delta_V + \lambda_{Vj} (\alpha + \delta_H)]}, \\
I_V^j &= \frac{(T_j - 1) (\alpha + \delta_H) \eta \Lambda \lambda_{Vj}}{T_j \delta_V (\delta_L + \varepsilon_L + \eta) [(\alpha + \gamma_j + \delta_H) \delta_V + \lambda_{Vj} (\alpha + \delta_H)]}, \\
j &\in \{s, r\}.
\end{aligned}$$

Titik ekuilibrium E_0 selalu eksis. Titik ekuilibrium E_1^s eksis jika $R_{0s} > 1$, sedangkan titik ekuilibrium E_1^r eksis jika $R_{0r} > 1$.

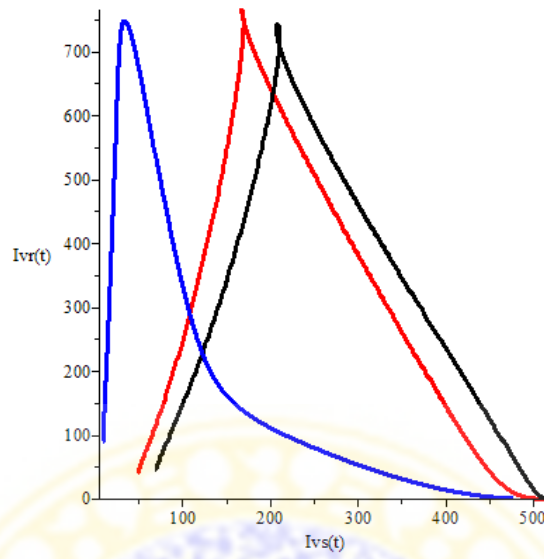
Teorema 1 *Titik ekuilibrium bebas penyakit E_0 stabil asimtotis lokal jika $R_{0s}, R_{0r} < 1$ dan tidak stabil jika $R_{0s}, R_{0r} > 1$.*

Bukti:

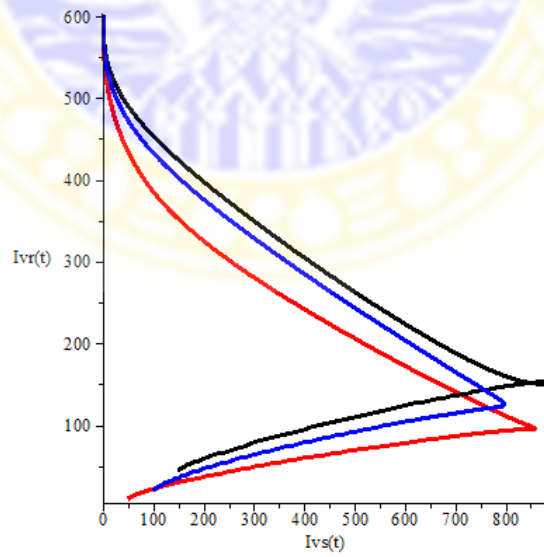
Kestabilan lokal E_0 ditentukan oleh nilai eigen *Jacobian* dari model (1) di titik E_0 . Nilai eigennya adalah $-\delta_H, -\delta_V, -(\delta_H + \alpha), -(\eta + \varepsilon_L + \delta_L)$ dan akar-akar persamaan karakteristik $x^2 + (\delta_H + \gamma_s + \delta_V)x + \delta_V(\delta_H + \gamma_s)(1 - T_s) = 0$ dan $y^2 + (\delta_H + \gamma_r + \delta_V)y + \delta_V(\delta_H + \gamma_r)(1 - T_r) = 0$. Kedua persamaan karakteristik tersebut akan mempunyai akar-akar negatif jika koefisien-koefisiennya bernilai konstanta positif. Hal ini dipenuhi jika $T_s < 1, T_r < 1$ atau ekuivalen dengan $R_{0s}, R_{0r} < 1$. Jadi, jika $R_{0s}, R_{0r} < 1$, maka titik ekuilibrium E_0 stabil asimtotis lokal. \square

Dari sudut pandang biologi, Teorema 1 memberikan implikasi bahwa penyakit malaria dapat dieradikasi dari sembarang ukuran populasi awal jika $R_{0s}, R_{0r} < 1$.

Kestabilan asimtotis lokal dari titik ekuilibrium endemik E_1^s dan E_1^r tidak mudah untuk ditentukan secara analitik karena berhadapan dengan persamaan karakteristik pangkat tujuh. Namun simulasi secara numerik menunjukkan bahwa titik ekuilibrium endemik sensitif E_1^s stabil asimtotis lokal jika $R_{0s} > R_{0r}$. Sebaliknya jika $R_{0s} < R_{0r}$, maka titik ekuilibrium endemik resisten E_1^r akan stabil asimtotis lokal. Hal ini dapat dilihat pada Gambar 2 dan Gambar 3 berikut ini. Dengan menggunakan tiga nilai awal yang berbeda untuk simulasi, terlihat bahwa ketiga orbit cenderung menuju ke satu titik yang sama seiring dengan bertambahnya waktu.



Gambar 2: Bidang fase untuk titik E_1^s



Gambar 3: Bidang fase untuk titik E_1^r

Dari sini, kita dapatkan konjektur sebagai berikut.

Konjektur 1 Misalkan titik ekuilibrium endemik sensitif E_1^s ada yakni jika $R_{0s} > 1$. Jika $R_{0s} > R_{0r}$, maka titik E_1^s stabil asimtotis lokal.

Konjektur 2 Misalkan titik ekuilibrium endemik sensitif E_1^r ada yakni jika $R_{0r} > 1$. Jika $R_{0s} < R_{0r}$, maka titik E_1^r stabil asimtotis lokal.

5.2.2. Analisis Model Dengan Strategi Kontrol Optimal

Pada bagian ini akan dianalisis model penyebaran penyakit malaria dalam populasi dengan faktor resistensi terhadap obat antimalaria menggunakan strategi kontrol optimal. Perhatikan kembali fungsi objektif (2) terhadap model (1). Syarat cukup untuk menentukan kontrol optimal u_1^* dan u_2^* sehingga memenuhi kondisi (3) dengan kendala (1) akan diselesaikan dengan Prinsip Maksimum Pontryagin. Prinsip ini adalah mengkonversi persamaan (1) - (3) menjadi masalah meminimumkan fungsi Hamiltonian H terhadap (u_1, u_2) yakni

$$\begin{aligned} H(S_H, I_{Hs}, I_{Hr}, R_H, L_V, S_V, I_{Vs}, I_{Vr}, u_1, u_2, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5, \lambda_6, \lambda_7, \lambda_8) \\ = I_{Hs} + I_{Hr} + I_{Vs} + I_{Vr} + \frac{c_1}{2} u_1^2 + \frac{c_2}{2} u_2^2 + \sum_{i=1}^8 \lambda_i g_i, \end{aligned} \quad (4)$$

dengan g_i menyatakan bagian kanan dari persamaan diferensial (1) yang merupakan persamaan variabel *state* ke- i . Untuk selanjutnya $\lambda_i, i = 1, 2, \dots, 8$ disebut variabel adjoint yang memenuhi persamaan co-state berikut ini:

$$\begin{aligned} \frac{d\lambda_1}{dt} &= (1 - u_1 p_1) \lambda_{Hs} \frac{I_{Vs}}{N_H} (\lambda_1 - \lambda_2) + \delta_H \lambda_1 + (1 - u_1 p_2) \lambda_{Hr} \frac{I_{Vr}}{N_H} (\lambda_1 - \lambda_3), \\ \frac{d\lambda_2}{dt} &= -1 + \delta_H \lambda_2 + (\gamma_s + \mu_s u_1) (\lambda_2 - \lambda_4) + (1 - u_1 p_1) \lambda_{Vs} \frac{S_V}{N_H} (\lambda_6 - \lambda_7), \\ \frac{d\lambda_3}{dt} &= -1 + \delta_H \lambda_3 + (\gamma_r + \mu_r u_1) (\lambda_3 - \lambda_4) + (1 - u_1 p_2) \lambda_{Vr} \frac{S_V}{N_H} (\lambda_6 - \lambda_8), \\ \frac{d\lambda_4}{dt} &= -\alpha \lambda_1 + (\delta_H + \alpha) \lambda_4, \\ \frac{d\lambda_5}{dt} &= (\eta + \varepsilon_L + \delta_L) \lambda_5 - \eta \lambda_6, \\ \frac{d\lambda_6}{dt} &= (\varepsilon_V u_2 + \delta_V) \lambda_6 + (1 - u_1 p_1) \lambda_{Vs} \frac{I_{Hs}}{N_H} (\lambda_6 - \lambda_7) + (1 - u_1 p_2) \lambda_{Vr} \frac{I_{Hr}}{N_H} (\lambda_6 - \lambda_8), \end{aligned} \quad (5)$$

$$\begin{aligned}\frac{d\lambda_7}{dt} &= -1 + (\varepsilon_V u_2 + \delta_V) \lambda_7 + (1 - u_1 p_1) \lambda_{Hs} \frac{S_H}{N_H} (\lambda_1 - \lambda_2), \\ \frac{d\lambda_8}{dt} &= -1 + (\varepsilon_V u_2 + \delta_V) \lambda_8 + (1 - u_1 p_2) \lambda_{Hr} \frac{S_H}{N_H} (\lambda_1 - \lambda_3),\end{aligned}$$

dengan syarat akhir $\lambda_i(t_f) = 0, i = 1, \dots, 8$.

Langkah-langkah untuk menentukan kontrol optimal $u = (u_1^*, u_2^*)$ dapat diuraikan sebagai berikut (Naidu, 2002; Lenhart dan Workman, 2007).

1. Minimumkan fungsi Hamiltonian H terhadap u yakni $\frac{\partial H}{\partial u} = 0$ yang merupakan kondisi stasioner sehingga diperoleh

$$u_1^* = \begin{cases} 0 & \text{untuk } u_1^* \leq 0 \\ \frac{\Delta_1 + \Delta_2 + \Delta_3}{N_H c_1} & \text{untuk } 0 < u_1^* < 1 \\ 1 & \text{untuk } u_1^* \geq 1 \end{cases}$$

$$u_2^* = \begin{cases} 0 & \text{untuk } u_2^* \leq 0 \\ \frac{\varepsilon_V (\lambda_6 S_V + \lambda_7 I_{Vs} + \lambda_8 I_{Vr})}{c_2} & \text{untuk } 0 < u_2^* < 1 \\ 1 & \text{untuk } u_2^* \geq 1 \end{cases}$$

dengan

$$\Delta_1 = N_H \mu_s I_{Hs} (\lambda_2 - 1) + N_H \mu_r I_{Hr} (\lambda_3 - 1),$$

$$\Delta_2 = p_1 \lambda_{Hs} I_{Vs} S_H (\lambda_2 - \lambda_1) + p_1 \lambda_{Vs} I_{Hs} S_V (\lambda_7 - \lambda_6),$$

$$\Delta_3 = p_2 \lambda_{Hr} I_{Vr} S_H (\lambda_3 - \lambda_1) + p_2 \lambda_{Vr} I_{Hr} S_V (\lambda_8 - \lambda_6).$$

2. Selesaikan persamaan state yakni $\dot{x}(t) = \frac{\partial H}{\partial \lambda}$, yang merupakan persamaan diferensial (1), dengan $x = (S_H, I_{Hs}, I_{Hr}, R_H, L_V, S_V, I_{Vs}, I_{Vr})$, $\lambda = (\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_8)$ dan syarat awal x_0 .
3. Selesaikan persamaan co-state yakni $\dot{\lambda}(t) = -\frac{\partial H}{\partial x}$, yang merupakan persamaan diferensial (5), dengan syarat akhir $\lambda_i(t_f) = 0, i = 1, \dots, 8$.

Berdasarkan langkah-langkah yang telah diuraikan, maka karakterisasi kontrol optimal (u_1^*, u_2^*) dituangkan dalam teorema berikut.

Teorema 2 *Pasangan kontrol optimal (u_1^*, u_2^*) yang meminimumkan fungsi objektif $J(u_1, u_2)$ atas Γ diberikan oleh*

$$u_1^* = \max \left\{ 0, \min \left(1, \frac{\Delta_1 + \Delta_2 + \Delta_3}{N_H c_1} \right) \right\}$$

$$u_2^* = \max \left\{ 0, \min \left(1, \frac{\varepsilon_V (\lambda_6 S_V + \lambda_7 I_{Vs} + \lambda_8 I_{Vr})}{c_2} \right) \right\},$$

dengan

$$\Delta_1 = N_H \mu_s I_{Hs} (\lambda_2 - 1) + N_H \mu_r I_{Hr} (\lambda_3 - 1),$$

$$\Delta_2 = p_1 \lambda_{Hs} I_{Vs} S_H (\lambda_2 - \lambda_1) + p_1 \lambda_{Vs} I_{Hs} S_V (\lambda_7 - \lambda_6),$$

$$\Delta_3 = p_2 \lambda_{Hr} I_{Vr} S_H (\lambda_3 - \lambda_1) + p_2 \lambda_{Vr} I_{Hr} S_V (\lambda_8 - \lambda_6)$$

dan $\lambda_i, i = 1, \dots, 8$ merupakan solusi dari persamaan co-state (5).

Selanjutnya substitusikan kontrol optimal (u_1^*, u_2^*) yang telah diperoleh pada sistem state (1) dan sistem co-state (5) sehingga diperoleh sistem yang optimal.

5.3. Simulasi Numerik

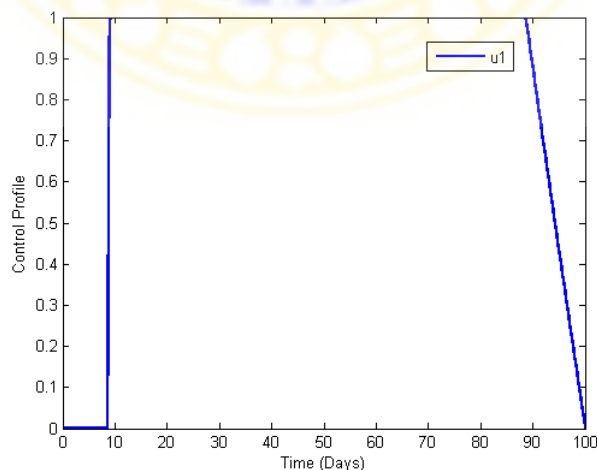
Pada subbab ini akan diberikan simulasi numerik untuk model tanpa kontrol optimal dan dengan kontrol optimal yang memperhatikan beberapa skenario untuk mengendalikan penyebaran penyakit malaria dengan faktor resistensi terhadap obat anti-malaria. Ada tiga skenario yang dikerjakan pada simulasi numerik ini yaitu pertama hanya pengobatan massal u_1 yang digunakan sebagai strategi kontrol optimal, kedua insektisida u_2 yang digunakan sebagai faktor kontrol optimal, ketiga pengobatan massal u_1 dan insektisida u_2 yang digunakan sebagai strategi kontrol optimal. Parameter yang digunakan seperti yang terdapat dalam tabel berikut. Pada simulasi ini digunakan syarat awal $x(0) = (700, 10, 10, 7, 1000, 950, 50, 40)$, bobot kontrol $c_1 = 50, c_2 = 20$ dan proporsi $p_1 = 0.6, p_2 = 0.3$. Satuan waktu yang digunakan pada simulasi ini adalah hari.

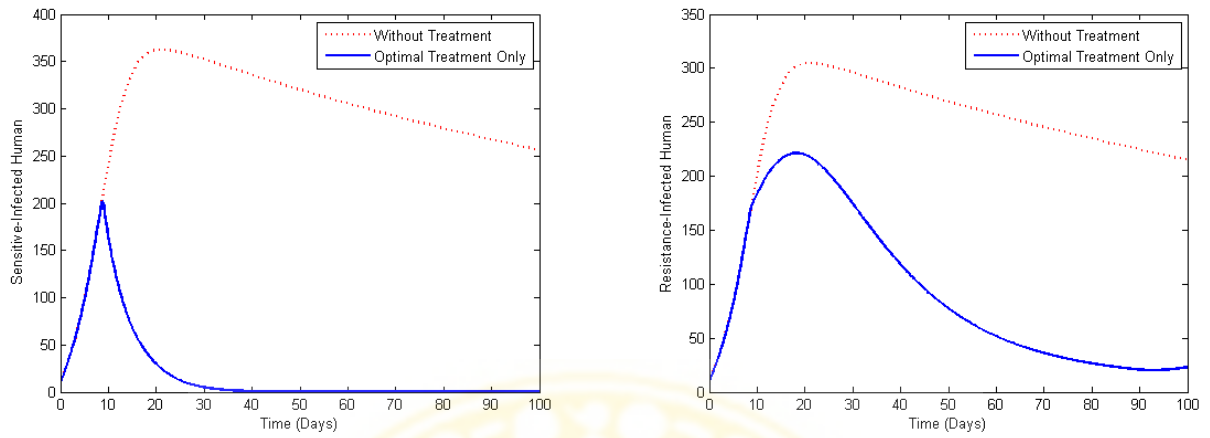
Parameter	Nilai	Ref.	Parameter	Nilai	Ref.
δ_H	0,00003914/day	[23]	δ_V	0.07142/day	[24]
α	0.00137/day	[6]	ε_V	0.1/day	[24]
μ_s	0.25/day	[23]	λ_{Vs}	0.27/day	[6]
μ_r	0.0048/day	[23]	λ_{Vr}	0.27/day	[6]
Λ	1000		λ_{Hs}	0.3/day	[6]
δ_L	0.4/day	[24]	λ_{Hr}	0.3/day	[6]
ε_L	0.4/day	[24]	γ_s	0.005/day	[23]
η	0.07142/day	[24]	γ_r	0.005/day	[23]

Tabel 2: Nilai-nilai parameter.

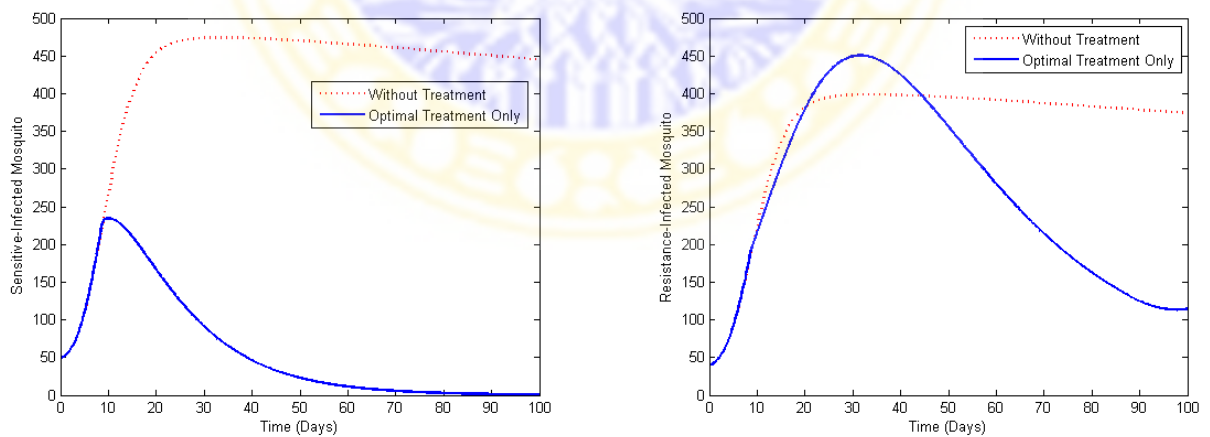
5.3.1. Pengobatan Massal

Pada bagian ini, pengobatan massal u_1 yang digunakan sebagai strategi kontrol optimal, sedangkan kontrol insektisida dibuat nol atau $u_2 = 0$. Dengan menggunakan metode Prinsip Maksimum Pontriyagin seperti yang telah diuraikan pada Subbab 5.2.2, maka diperoleh kontrol pengobatan massal seperti yang terdapat pada Gambar 4. Terlihat bahwa untuk mengeliminasi penyakit malaria dalam 100 hari, maka pemberian pengobatan massal harus diberikan secara intensif mulai hari ke-9 hingga hari ke-89 dan akhirnya terus menurun hingga hari ke-100.

Gambar 4: Profil kontrol optimal u_1



Gambar 5: Dinamik populasi manusia terinfeksi sensitif (I_{H_s}) dan terinfeksi resisten (I_{H_r}) karena pengobatan massal

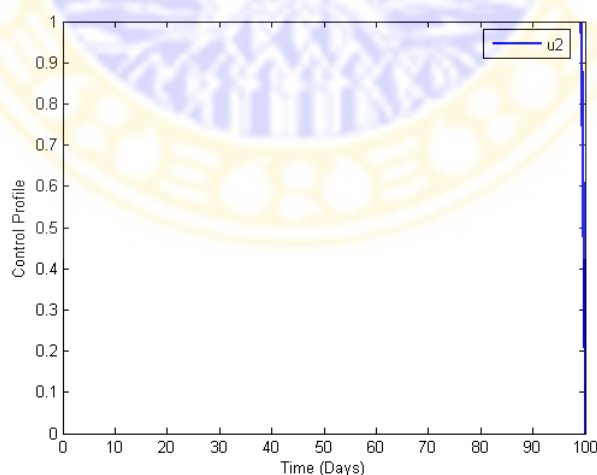


Gambar 6: Dinamik populasi nyamuk terinfeksi sensitif (I_{V_s}) dan terinfeksi resisten (I_{V_r}) karena pengobatan massal

Dengan pemberian kontrol u_1 seperti yang diberikan pada Gambar 4, dinamika populasi manusia dan nyamuk yang terinfeksi baik terinfeksi strain sensitif maupun strain resisten berturut-turut dapat dilihat pada Gambar 5 dan Gambar 6. Pada populasi manusia yang terinfeksi strain sensitif cenderung turun secara signifikan mulai hari ke-9 dan yang terinfeksi strain resisten mulai turun sejak hari ke-20 dibandingkan populasi manusia terinfeksi yang tidak diberi kontrol u_1 (pengobatan massal). Kondisi yang mirip juga terlihat pada populasi nyamuk yang terinfeksi strain sensitif mengalami penurunan secara signifikan mulai hari ke-10 dan yang terinfeksi strain resisten mulai turun secara signifikan pada hari ke-45 dibandingkan dengan kasus yang tidak diberi kontrol u_1 .

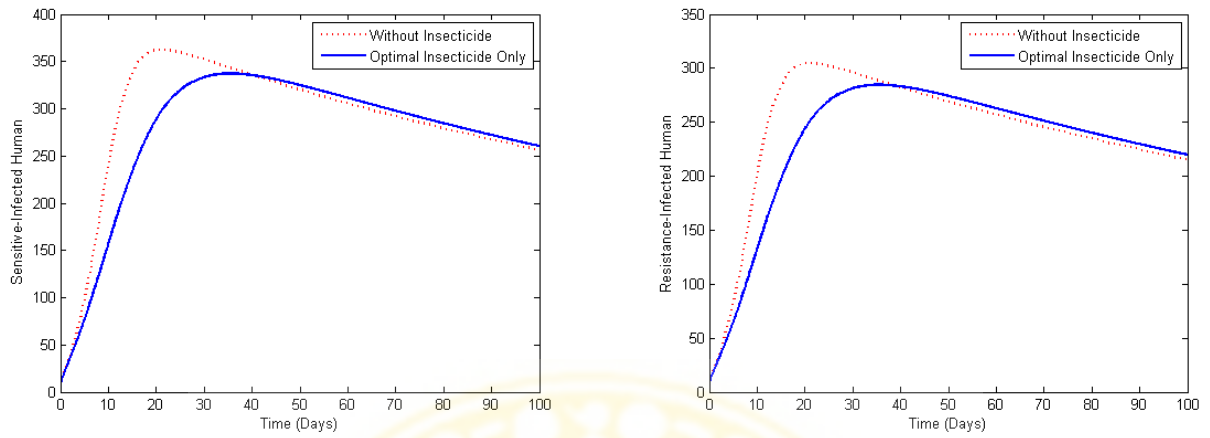
5.3.2. Insektisida

Pada bagian ini, usaha insektisida yang digunakan sebagai sebagai strategi kontrol optimal, sedangkan kontrol pengobatan massal u_1 dibuat nol atau $u_1 = 0$. Gambar 7 menunjukkan profil kontrol u_2 berupa usaha insektisida. Terlihat bahwa untuk mereduksi manusia dan nyamuk yang terinfeksi malaria dalam 100 hari, kontrol insektisida harus diberikan secara intensif selama 100 hari.

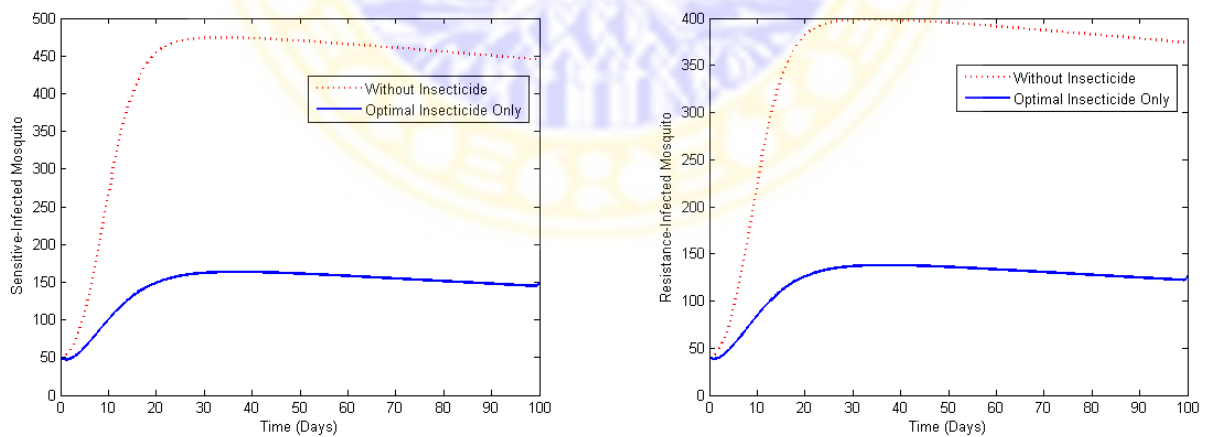


Gambar 7: Profil kontrol optimal u_2

Dengan menggunakan kontrol optimal pada Gambar 7, didapat dinamik populasi manusia dan nyamuk yang terinfeksi baik terinfeksi strain sensitif dan strain re-



Gambar 8: Dinamik populasi manusia terinfeksi sensitif (I_{Hs}) dan terinfeksi resisten (I_{Hr}) karena insektisida

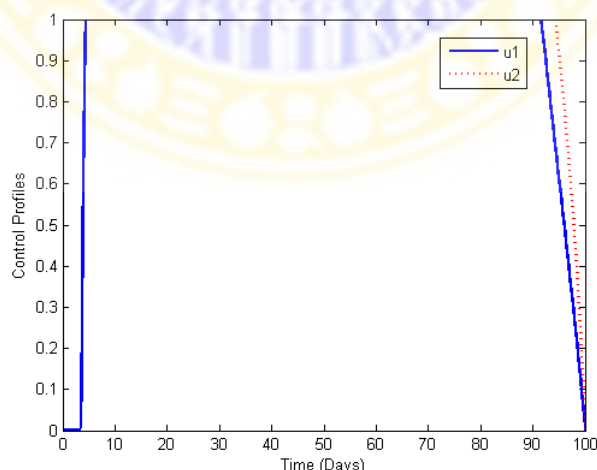


Gambar 9: Dinamik populasi nyamuk terinfeksi sensitif (I_{Vs}) dan terinfeksi resisten (I_{Vr}) karena insektisida

sisten berturut-turut seperti yang terdapat pada Gambar 8 dan Gambar 9. Terlihat bahwa jumlah populasi manusia yang terinfeksi malaria (strain sensitif dan strain resisten) sebelum dan sesudah diberi kontrol berupa insektisida tidak menunjukkan perbedaan yang cukup signifikan. Sedangkan jumlah nyamuk yang terinfeksi (strain sensitif dan strain resisten) sebelum dan sesudah diterapkan kontrol insektisida menunjukkan perbedaan yang signifikan. Hasil ini menunjukkan bahwa, kontrol insektisida hanya memberikan pengaruh yang signifikan dalam mengendalikan populasi nyamuk yang terinfeksi.

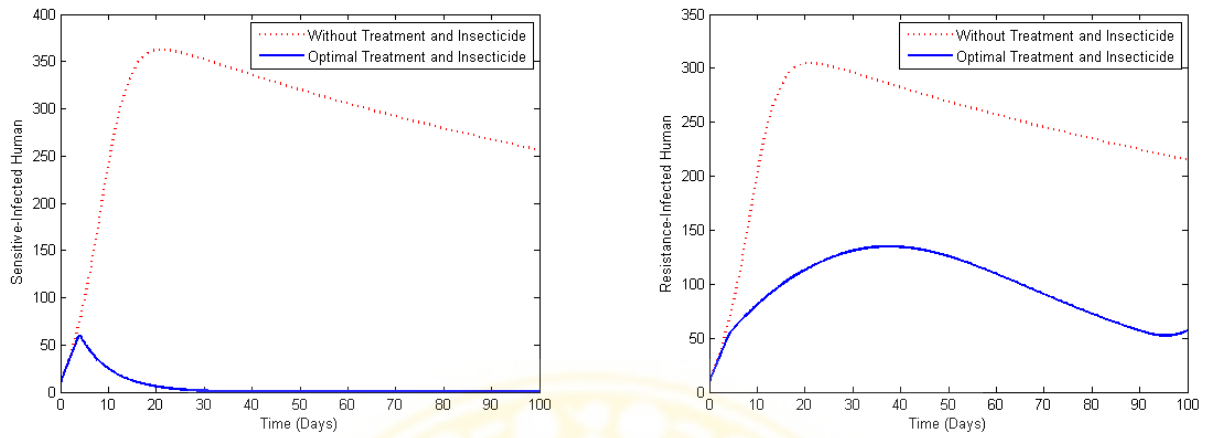
5.3.3. Pengobatan Massal dan Insektisida

Pada bagian ini, akan dikaji skenario kontrol pengobatan massal dan insektisida dalam mengendalikan penyakit malaria dalam populasi. Berdasarkan analisis kontrol optimal seperti pada Subbab 5.2.2, didapat kontrol optimal pengobatan massal u_1 dan insektisida u_2 seperti yang terdapat pada Gambar 10. Dari Gambar 10 terlihat bahwa untuk mengeliminasi penyakit malaria dalam 100 hari, maka pengobatan massal bisa diberikan secara intensif mulai hari ke-4 hingga hari ke-92 dan terus mendekati nol pada hari ke-100. Sedangkan kendali insektisida diberikan secara maksimum selama 94 hari dan kemudian dikurangi mendekati nol pada akhir hari ke-100.

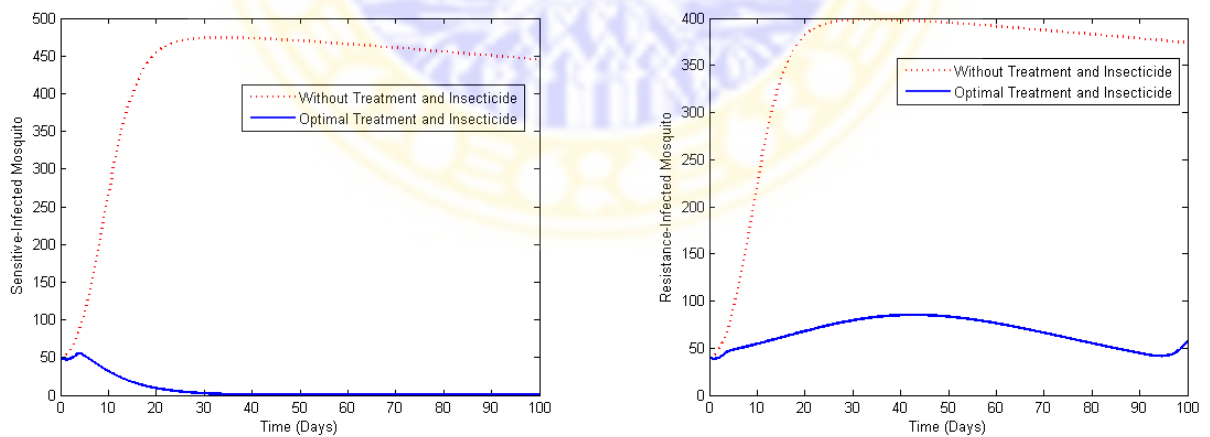


Gambar 10: Profil kontrol optimal u_1 dan u_2

Dengan menggunakan kontrol optimal pada Gambar 10, didapat dinamik popu-



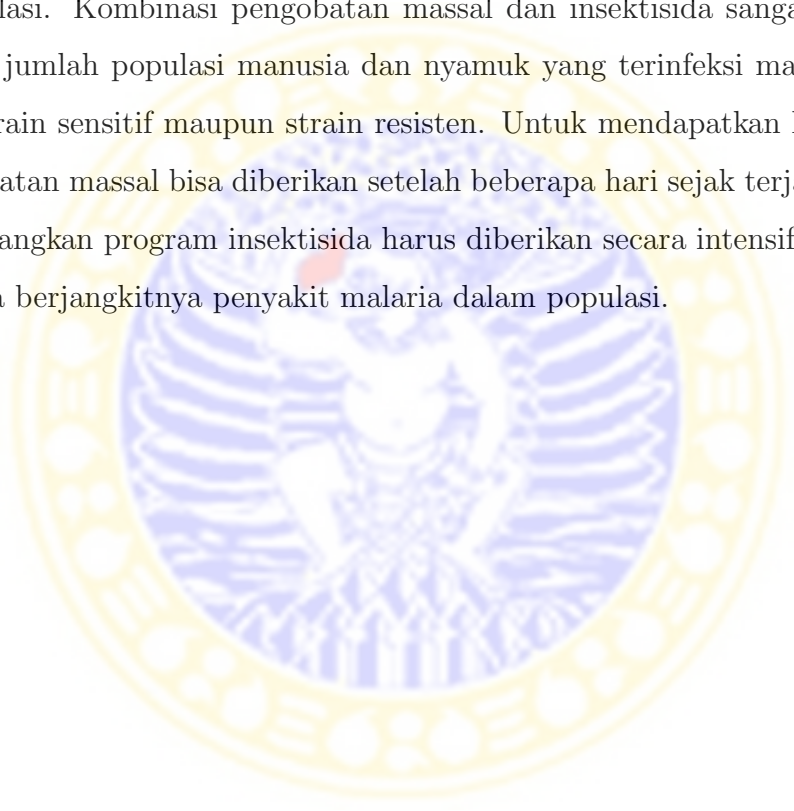
Gambar 11: Dinamik populasi manusia terinfeksi sensitif (I_{H_s}) dan terinfeksi resisten (I_{H_r}) karena pengobatan massal dan insektisida



Gambar 12: Dinamik populasi nyamuk terinfeksi sensitif (I_{V_s}) dan terinfeksi resisten (I_{V_r}) karena pengobatan massal dan insektisida

lasi manusia dan nyamuk yang terinfeksi baik yang terinfeksi strain sensitif dan strain resisten berturut-turut diberikan oleh Gambar 11 dan Gambar 12. Terlihat bahwa ukuran populasi manusia dan nyamuk yang terinfeksi strain sensitif mengalami penurunan secara signifikan sejak hari ke-5 hingga mendekati nol pada hari ke-30 dibandingkan tanpa adanya kontrol pengobatan massal dan insektisida. Sedangkan pada populasi manusia dan nyamuk yang terinfeksi strain resisten juga cenderung turun dibandingkan dengan yang tidak diberi strategi kontrol berupa pengobatan massal dan insektisida.

Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini dapat digunakan sebagai salah satu solusi untuk menentukan kebijakan dalam mengendalikan penyebaran penyakit malaria dalam populasi. Kombinasi pengobatan massal dan insektisida sangat efektif untuk mengurangi jumlah populasi manusia dan nyamuk yang terinfeksi malaria baik yang terinfeksi strain sensitif maupun strain resisten. Untuk mendapatkan hasil yang optimal, pengobatan massal bisa diberikan setelah beberapa hari sejak terjadinya endemik malaria, sedangkan program insektisida harus diberikan secara intensif sejak awal dan selama masa berjangkitnya penyakit malaria dalam populasi.



BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil konstruksi dan analisis model penyebaran penyakit malaria baik secara analitik maupun numerik, dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut:

1. Model matematika penyebaran penyakit malaria dengan memperhatikan faktor resistensi terhadap obat anti-malaria adalah sebagai berikut

$$\begin{aligned}\frac{dS_H}{dt} &= \delta_H N_H - (1 - u_1 p_1) \lambda_{H_s} \frac{I_{V_s}}{N_H} S_H - (1 - u_1 p_2) \lambda_{H_r} \frac{I_{V_r}}{N_H} S_H - \delta_H S_H + \alpha R_H, \\ \frac{dI_{H_s}}{dt} &= (1 - u_1 p_1) \lambda_{H_s} \frac{I_{V_s}}{N_H} S_H - (\delta_H + \gamma_s + \mu_s u_1) I_{H_s}, \\ \frac{dI_{H_r}}{dt} &= (1 - u_1 p_2) \lambda_{H_r} \frac{I_{V_r}}{N_H} S_H - (\delta_H + \gamma_r + \mu_r u_1) I_{H_r}, \\ \frac{dR_H}{dt} &= (\gamma_s + \mu_s u_1) I_{H_s} + (\gamma_r + \mu_r u_1) I_{H_r} - (\delta_H + \alpha) R_H, \\ \frac{dL_V}{dt} &= \Lambda - (\eta + \varepsilon_L + \delta_L) L_V, \\ \frac{dS_V}{dt} &= \eta L_V - (1 - u_1 p_1) \lambda_{V_s} \frac{I_{H_s}}{N_H} S_V - (1 - u_1 p_2) \lambda_{V_r} \frac{I_{H_r}}{N_H} S_V - (\varepsilon_V u_2 + \delta_V) S_V, \\ \frac{dI_{V_s}}{dt} &= (1 - u_1 p_1) \lambda_{V_s} \frac{I_{H_s}}{N_H} S_V - (\varepsilon_V u_2 + \delta_V) I_{V_s}, \\ \frac{dI_{V_r}}{dt} &= (1 - u_1 p_2) \lambda_{V_r} \frac{I_{H_r}}{N_H} S_V - (\varepsilon_V u_2 + \delta_V) I_{V_r}.\end{aligned}$$

2. Dari hasil analisis model tanpa kontrol diperoleh dua besaran penting yaitu *basic reproduction ratio* R_{0s} dan R_{0r} yang masing-masing berkaitan dengan strain sensitif dan strain resisten dari infeksi malaria. Rasio tersebut menentukan eksistensi dan kestabilan titik ekuilibrium, yakni titik ekuilibrium bebas penyakit dan dua titik ekuilibrium endemik. Jika R_{0s}, R_{0r} kurang dari satu, maka penyakit malaria dapat dieliminasi dari populasi.
3. Berdasarkan hasil simulasi secara numerik terlihat bahwa kombinasi kontrol pengobatan massal dan insektisida sangat efektif untuk mengeradikasi penyakit malaria dengan memperhatikan faktor resistensi terhadap obat anti-malaria dari populasi.

6.2. Saran

Dalam penelitian ini, model penyebaran penyakit malaria yang diperoleh belum dilakukan validasi dengan data sebenarnya di lapangan khususnya di Indonesia. Oleh karena itu, pada penelitian selanjutnya dapat dilakukan validasi model tentang penyebaran penyakit malaria di Indonesia khususnya di daerah-daerah endemik malaria.



DAFTAR PUSTAKA

- [1] Aneke, S.J., (2002): Mathematical modelling of drug resistant malaria parasites and vector populations, *Math. Meth. Appl. Sci.*, 25, 335 - 346.
- [2] Asih, P.B.S., Rogers W.O., Susanti, A.I., Rahmat, A., Rozi, I.E., Kusumaningtyas, M.A., Krisin, Sekartuti, Dewi, R.M., Coutrier, F.N., Sutamihardja, A., van der Ven, A.J.A.M., Sauerwein, R.M., Syafruddin, D. (2009) : Seasonal distribution of anti-malarial drug resistance alleles on the island of Sumba, Indonesia, *Malaria Journal*, <http://www.malariajournal.com/content/8/1/222>, diunduh pada 24 Februari 2010.
- [3] Bailey, N.T.J. (1982) : *The biomathematics of malaria*, Charles Griffin & Company Ltd.
- [4] Boni, M.F., Smith, D.L., Laxminarayan, R. (2008) : Benefits of using multiple first-line therapies against malaria, *PNAS*, 105, 14216-14221.
- [5] Bruce-Chwatt, L.J., Black, R.H., Canfield, C.J., Clyde, D.F., Peters, W., Wernsdorfer, W.H. (1986) : *Chemotherapy of Malaria*, 2nd Rev. Edn. WHO Monograph Series No. 27, WHO, Geneva.
- [6] Blayneh, K., Cao, Y., dan Kwon, H., (2009): Optimal control of vector-borne diseases: treatment and prevention, *Discrete and Continuous Dynamical Systems Series-B*, 11, 1-20.
- [7] DetikHealth, (2011) : Mengapa Malaria Sulit Dibasmi, 25 April 2011.
- [8] Diekmann, O., Heesterbeek, J.A.P., dan Metz, J.A.J. (1990) : On the Definition and the Computation of the Basic Reproduction Ratio R_0 in Models for Infectious Diseases in Heterogenous Populations, *J. Math. Biol.*, 28, 362 - 382.
- [9] Diekmann, O., dan Heesterbeek, J.A.P. (2000) : *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases, Model Building, Analysis and Interpretation*, John Wiley & Son.
- [10] Fatmawati (2010), *Reduksi Model dan Strategi Perancangan Pengontrol Berorde Rendah untuk Sistem Berdimensi Tak Hingga*, Disertasi S3, Institut Teknologi Bandung, Indonesia.
- [11] Fatmawati dan Tasman, H., (2013): A malaria model with controls on mass treatment and insecticide, *Applied Mathematical Sciences* Vol. 7 (68), 3379-3391.
- [12] Fister, K. R., Lenhart, S., dan McNally, J.S. (1998) : Optimization chemotherapy in an HIV model, *Elect. J. Diff. Eqs.*, 32, 1-12.
- [13] Jung, E., Lenhart, S., dan Feng, Z. (2002) : Optimal control of treatments in a two-strain tuberculosis model, *Discrete and Continuous Dynamical Systems Series-B*, 2, 473-482.

- [14] Koella, J.C. dan Antia, R. (2003) : Epidemiological models for the spread of anti-malarial resistance, *Malaria Journal*, <http://www.malariajournal.com/content/2/1/3>, diunduh pada 20 Februari 2005.
- [15] Lenhart, S., dan Workman, J.T. (2007) : *Optimal control Applied to Biological Models*, John Chapman and Hall.
- [16] Okosun K. O., Ouifki R., dan Marcus, N. (2009) : Mathematical analysis of malaria disease transmission model with waning immunity and optimal control applications, *European Scientific Conference On Applied Infectious Disease Epidemiology*, Stockholm City, Sweden.
- [17] Okosun, K. O., Ouifki R., dan Marcus, N., (2011) : Optimal control analysis of a malaria disease transmission model that includes treatment and vaccination with waning immunity, *BioSystems*, 106, 136-145.
- [18] Okosun, K. O., dan Makinde, O. D., (2011) : Modelling the impact of drug resistance in malaria transmission and its optimal control analysis, *Int. Journal of the Physical Sciences*, Vol. 6 (28), 6479-6487.
- [19] Permanasari, I. (2009) : Multibeban masalah kesehatan, Kompas, 23 Desember 2009, 6.
- [20] Naidu, D.S., (2002): *Optimal Control Systems*, CRC PRESS, New York.
- [21] Ravikov, M., Balthazar, J.M., dan von Bremen, H.F., (2008), Mathematical Modeling and control of population system: applications in biological pest control, *Applied Mathematics and Computation*, 200, 557 - 573.
- [22] Syafrudin, D., Asih, P.B., Casey, G.J., Maguire, J., Baird, J.K., Nagesha, H.S., Cowman, A.F., dan Reeder, J.C. (2005) : Molecular epidemiology of Plasmodium falciparum resistance to antimalarial drugs in Indonesia, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 72, 174 - 181.
- [23] Tasman, H., Soewono, E., Sidarto, K.A., Syafruddin, D., dan Rogers, W.O., (2009) : A model for transmission of partial resistance to anti-malarial drugs, *Math. Biosci. Eng.*, 6, 649 - 661.
- [24] Tasman, H., (2010): *Model Matematika Penyebaran Resistensi Plasmodium spp. Terhadap Obat AntiMalaria*, Disertasi S3, Institut Teknologi Bandung, Indonesia.
- [25] von Seidlein, L., dan Greenwood, B.M. (2003) : Mass administrations of anti-malarial Drugs, *TRENDS in Parasitology*, 19, 452 - 460.
- [26] WHO (2005) : World Malaria Report 2005, WHO & UNICEF, Geneva.
- [27] WHO (2009) : World Malaria Report 2009, WHO.