

Bidang Ilmu: MIPA

Laporan Hasil Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi
Tahun Anggaran 2012



Judul Penelitian:

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

Tim Peneliti:

Dr. Fatmawati, M.Si (Ketua)
Dr. Hengki Tasman, M.Si (Anggota)
Ahmadin, S.Si., M.Si (Anggota)

Dibiayai oleh DIPA Universitas Airlangga sesuai dengan
Surat Keputusan Rektor Tentang Kegiatan Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi
Tahun Anggaran 2012 Nomor: 2613/H3/KR/2012, Tanggal 9 Maret 2012

Universitas Airlangga

2012

Bidang Ilmu: MIPA

Laporan Hasil Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi
Tahun Anggaran 2012



Judul Penelitian:

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

Tim Peneliti:

Dr. Fatmawati, M.Si (Ketua)

Dr. Hengki Tasman, M.Si (Anggota)

Ahmadin, S.Si., M.Si (Anggota)

Dibiayai oleh DIPA Universitas Airlangga sesuai dengan
Surat Keputusan Rektor Tentang Kegiatan Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi
Tahun Anggaran 2012 Nomor: 2613/H3/KR/2012, Tanggal 9 Maret 2012

Universitas Airlangga

2012

HALAMAN PENGESAHAN

1. Judul : Strategi Pengendalian Penyakit Malaria Dengan Mengaplikasikan Kontrol Optimal

2. Ketua Peneliti :

- a. Nama lengkap : Dr. Fatmawati, M.Si
- b. Jenis Kelamin : Perempuan
- c. NIP : 197307041998022001
- d. Pangkat/Golongan : Penata/ IIC
- e. Jabatan Fungsional : Lektor
- f. Bidang Keahlian : Matematika Terapan
- g. Fakultas/ Jurusan : FST/ Matematika
- h. Perguruan Tinggi : Universitas Airlangga

Tim Peneliti

No.	Nama Peneliti	Bidang Keahlian	Fakultas/ Jurusan	Perguruan Tinggi
1	Dr. Hengki Tasman, M.Si	Matematika Epidemiologi	MIPA/ Matematika	UI
2	Ahmadin, S.Si, M.Si	Pemodelan Matematika	FST/ Matematika	UNAIR

3. Pendanaan dan jangka waktu penelitian

- a. Jangka waktu penelitian yang diusulkan : 2 tahun
- b. Biaya yang diusulkan : Rp. 85.000.000,-
- c. Biaya yang disetujui tahun ini : Rp. 35.000.000,-

Surabaya, 29 Oktober 2012

Ketua Peneliti,



Dr. Fatmawati, M.Si
NIP. 19730704199802 2001

Mengetahui
Dekan FST Unair,

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



Menyetujui
Ketua LPPM Unair

Dr. Djoko Agus Purwanto, MS, Apt
NIP. 19590805 197801 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, baik melalui program pengobatan massal dan insektisida. 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. Oleh karena itu, 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 melalui pengobatan massal dan insektisida dalam rangka mengendalikan penyebaran penyakit malaria dalam populasi. Pada penelitian ini telah diformulasikan model epidemiologi matematika untuk mengkaji faktor-faktor yang penting dalam penyebaran penyakit malaria. Ada dua tahapan untuk mengkaji model matematika penyebaran penyakit malaria, yaitu model tanpa kontrol optimal dan dengan penerapan kontrol optimal pengobatan massal dan insektisida.

Dari model tanpa kontrol diperoleh besaran penting dalam epidemiologi matematika yaitu *basic reproduction ratio* R_0 . Rasio ini menyatakan banyaknya kasus sekunder yang terjadi akibat kasus pertama selama masa menularnya di dalam populasi yang sehat. Besaran tersebut menentukan eksistensi dan kestabilan titik ekuilibrium, yakni titik ekuilibrium bebas penyakit dan titik ekuilibrium endemik. Jika R_0 kurang dari atau sama dengan satu, maka penyakit malaria dapat dieliminasi dari populasi.

Berikutnya dikaji model matematika penyebaran malaria dengan mengaplikasikan strategi kontrol optimal berupa pengobatan massal dan insektisida melalui Prinsip Maksimum Pontriyagin. Berdasarkan hasil simulasi secara numerik terlihat bahwa kombinasi pengobatan massal dan insektisida mempunyai pengaruh yang signifikan dalam mengeradikasi penyakit malaria dalam populasi.

Pada penelitian ini faktor resistensi terhadap obat belum dikaji. Oleh karena itu, pada penelitian selanjutnya akan dikembangkan model penyebaran penyakit malaria dengan memperhatikan faktor resistensi parasit *Plasmodium spp.* 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 that arise in response to the high cost of malaria is necessary to prevent the spread of malaria, either through mass treatment programs and insecticide. To date, 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 aim of this research is to determine the optimal strategy to minimize the number of infected individuals through mass treatment and insecticides in order to control the spread of malaria in the population. In this study, the mathematical epidemiological models have been formulated to examine the factors that are important in the spread of malaria. There are two stages to assess the mathematical model the spread of malaria, the model without the control and with the optimal control of mass treatment and insecticide.

From the model without control, we obtain the basic reproduction ratio, R_0 , with interventions. The ratio determine the existence and the stability of the equilibria of the model. When R_0 is less than or equal to 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 intervention is more effective in reducing of infected host and infected vector.

In this research, the factors of resistance to the drug has not been studied. Therefore, further research will be developed the model of the spread of malaria parasite resistance factors of *Plasmodium spp.* to anti-malarial drugs.

ABSTRACT

Malaria is caused by parasites *Plasmodium spp.* This disease is caused by *Plasmodium spp.* parasites and transmitted by female *Anopheles spp.* mosquitoes. One of the problems that arise in response to the high cost of malaria is necessary to prevent the spread of malaria, either through insecticide and mass treatment programs. To date, the vaccine against malaria is still in the laboratory stage, while the discovery of new anti-malarial drugs are still running slow. 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 aim of this research is to determine the optimal strategy to minimize the number of infected individuals through mass treatment, and insecticides in order to control the spread of malaria in the population. In this study, mathematical model of the spread of malaria by applying the optimal control in the form of mass treatment, and insecticide is discussed. Based on the results of numerical simulation shows that the combination of the mass treatment and insecticide has a significant effect on the control malaria.

Keywords: Mathematical modeling, malaria, optimal control, mass treatment, larvacide, insecticides

ABSTRAK

Penyakit malaria disebabkan oleh parasit *Plasmodium spp.* Parasit ini ditransmisikan dari satu manusia ke manusia oleh nyamuk betina *Anopheles spp.* yang terinfeksi *Plasmodium spp.* Salah satu masalah yang muncul dalam penanggulangan penyakit malaria adalah tingginya biaya yang diperlukan untuk mencegah penyebaran penyakit malaria, baik melalui program insektisida maupun pengobatan massal. Hingga saat ini, vaksin terhadap malaria masih dalam tahap laboratorium, sedangkan penemuan obat anti malaria yang baru masih berjalan lambat. Oleh karena itu, 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 melalui pengobatan massal, larvasida dan insektisida dalam rangka mengendalikan penyebaran penyakit malaria dalam populasi. Pada penelitian ini telah diformulasikan suatu model dinamik penyebaran penyakit malaria dengan mengaplikasikan kontrol optimal berupa pengobatan massal dan insektisida. Berdasarkan hasil simulasi secara numerik terlihat bahwa kombinasi pengobatan massal dan insektisida mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap pengendalian penyakit malaria.

Kata Kunci: Model matematika, malaria, kontrol optimal, pengobatan massal, insektisida

PRAKATA

Alhamdulillah, segala puji bagi Allah SWT, sehingga penelitian 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 F 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.

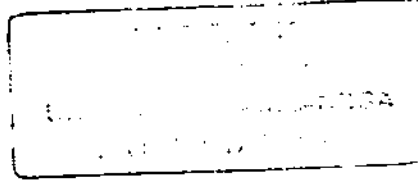
Semoga tulisan ini turut menyumbangkan pemikiran yang bermanfaat untuk membantu menanggulangi penyebaran penyakit malaria dan memberikan kontribusi ilmiah penerapan matematika pada bidang lain khususnya di bidang kesehatan. Kritik dan saran yang membangun selalu diharapkan untuk kesempurnaan penelitian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

Surabaya, Oktober 2012

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN	i
RINGKASAN DAN SUMMARY	ii
ABSTRACT DAN ABSTRAK	iv
PRAKATA	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
BAB I PANDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Urgensi Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
BAB III TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN	6
3.1 Tujuan Penelitian	6
3.2 Manfaat Penelitian	6
BAB IV METODE PENELITIAN	7
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	9
5.1 Formulasi Model	9
5.2 Analisis Model	11
5.2.1 Analisis Model Tanpa Kontrol	12
5.2.2 Analisis Model dengan Strategi Kontrol Optimal	13
5.3 Simulasi Numerik	14
5.3.1 Pengobatan Massal	15
5.3.2 Insektisida	16
5.3.3 Pengobatan Massal dan Insektisida	18
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	21
6.1. Kesimpulan	20
6.2. Saran	20
DAFTAR PUSTAKA	21
LAMPIRAN	



DAFTAR GAMBAR

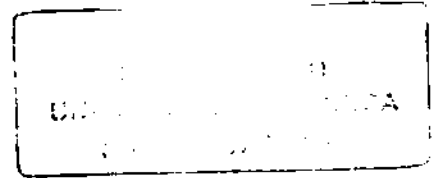
Nomor	Judul Gambar	Halaman
Gambar 1	Diagram transmisi pengobatan massal malaria	9
Gambar 2	Profil kontrol optimal u_1	15
Gambar 3	Dinamik populasi manusia (I_H) dan nyamuk yang terinfeksi (I_V) karena pengobatan massa	16
Gambar 4	Profil kontrol optimal u_2	17
Gambar 5	Dinamik populasi manusia (I_H) dan nyamuk yang terinfeksi (I_V) Karena insektisida	17
Gambar 6	Profil kontrol optimal u_1 , dan u_2	18
Gambar 7:	Dinamik populasi manusia (I_H) dan nyamuk yang terinfeksi (I_V) Karena pengobatan missal dan insektisida	19

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Biodata Peneliti

Lampiran 2 : Naskah Artikel yang sedang diajukan ke jurnal

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. sudaicus* 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 mencrima 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.

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 melalui pengobatan massal dalam rangka mengeradikasi penyakit malaria dari populasi. Secara khusus, rumusan masalah dalam penelitian ini

dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Bagaimana memodelkan secara matematis dinamika penyebaran penyakit malaria?
2. Faktor-faktor apakah yang penting dalam penyebaran penyakit malaria?
3. Bagaimana penerapan strategi kontrol optimal untuk meminimalkan jumlah individu yang terinfeksi malaria melalui pengobatan massal, larvasida 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, insektisida dan larvasida 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. (2009) 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, dkk, (2011) sudah memasukkan efek resistensi obat anti malaria. Namun model yang dibangun oleh para peneliti tersebut tidak memperhatikan strategi kontrol optimal pada nyamuk sebagai vektor. Oleh karena itu, dalam penelitian ini akan dikaji penerapan kontrol optimal berupa pengobatan massal dan isektisida untuk mengurangi penyebaran penyakit malaria dalam populasi. Pada tahun pertama, model yang dibangun merupakan model awal dan belum memasukkan faktor resistensi *Plasmodium spp.* terhadap obat anti malaria. Sedangkan pada tahun kedua, akan memodifikasi model tahun pertama dengan memperhitungkan faktor resistensi parasit *Plasmodium spp.* terhadap obat antimalaria melalui pengobatan massal.

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 melalui pengobatan massal dalam rangka mengeradikasi penyakit malaria dari populasi. Tujuan khusus tahun I penelitian dapat diperinci sebagai berikut:

1. Memodelkan secara matematis dinamika penyebaran penyakit malaria.
2. Mengkaji faktor-faktor penting dalam penyebaran penyakit malaria.
3. Menerapkan teori kontrol optimal untuk meminimalkan jumlah individu yang terinfeksi malaria melalui pengobatan massal, larvasida 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 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 delapan bulan.

4.2. Peralatan Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah software Matlab 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.

2. Pemodelan Matematika Penyebaran Penyakit Malaria

Kegiatan pada tahap ini adalah menentukan asumsi-asumsi dan menformulasikan model dinamika penyebaran penyakit malaria dengan memperhatikan 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 adalah 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 dengan memperhatikan beberapa skenario untuk mengendalikan penyebaran penyakit malaria.

BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN

Saat ini telah dilakukan beberapa cara untuk mengendalikan penyebaran penyakit malaria dalam populasi, misalnya 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.

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. Model ini merupakan suatu model awal dan belum memasukkan faktor resistensi. 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.

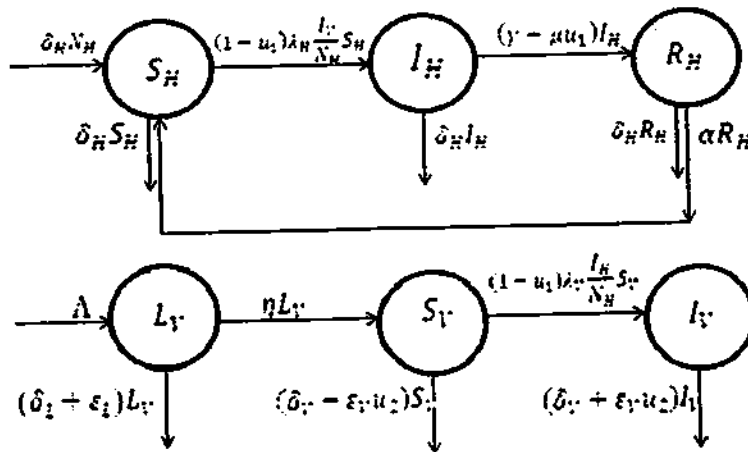
Populasi host diklasifikasikan ke dalam kelas suseptibel (S_H), terinfeksi (I_H), yang diasumsikan langsung masuk tahap menular dan sembuh (R_H). Populasi vektor diklasifikasikan ke dalam kelas larva atau pupa (L_V). Lebih lanjut, populasi nyamuk diklasifikasikan ke dalam kelas suseptibel (S_V) dan menular (I_V).

Asumsi yang digunakan dalam mengkonstruksi model adalah populasi manusia bersifat homogen, tertutup dan konstan. Selain itu, aspek spasial dari populasi tidak diperhatikan.

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.



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 penyembuhan <i>host</i> karena pengobatan <i>host</i>	μ
Laju peneloran larva	Λ
Laju kematian alami larva	δ_L
Laju kematian larva akibat larvasida	ϵ_L
Laju pematangan larva	η
Laju kematian alami vector	δ_V
Laju kematian vector akibat insektisida	ϵ_V
Laju infeksi vector	λ_V
Laju infeksi <i>host</i>	λ_H
Periode penyembuhan alami <i>host</i>	$1/\gamma$

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

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_H}{dt} &= \delta_H N_H - (1 - u_1) \lambda_H \frac{I_V}{N_H} S_H - \delta_H S_H + \alpha R_H, \\
 \frac{dI_H}{dt} &= (1 - u_1) \lambda_H \frac{I_V}{N_H} S_H - (\delta_H + \gamma + \mu u_1) I_H, \\
 \frac{dR_H}{dt} &= (\gamma + \mu u_1) I_H - (\delta_H + \alpha) R_H, \\
 \frac{dL_V}{dt} &= \Lambda - (\eta + \epsilon_L + \delta_L) L_V,
 \end{aligned} \tag{1}$$

$$\begin{aligned}\frac{dS_V}{dt} &= \eta L_V - (1 - u_1)\lambda_V \frac{I_H}{N_H} S_V - (\epsilon_V u_2 + \delta_V) S_V, \\ \frac{dI_V}{dt} &= (1 - u_1)\lambda_V \frac{I_H}{N_H} S_V - (\epsilon_V u_2 + \delta_V) I_V.\end{aligned}$$

Model (1) mempunyai domain biologis sebagai berikut

$$\Omega = \{(S_H, I_H, R_H, L_V, S_V, I_V) \in \mathbb{R}_+^6 : S_H + I_H + R_H = N_H\},$$

dengan N_H adalah konstan.

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

$$J(u_1, u_2) = \int_0^{t_f} \left(I_H + L_V + I_V + \frac{c_1}{2} u_1^2 + \frac{c_2}{2} u_2^2 \right) dt, \quad (2)$$

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

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

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 akan 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

$$T = \frac{\eta \Lambda \lambda_H \lambda_V}{N_H \delta_V^2 (\gamma + \delta_H)(\delta_L + \epsilon_L + \eta)}$$

Parameter $R_0 = \sqrt{T}$ disebut *basic reproduction ratio* dengan adanya intervensi. Rasio ini menyatakan banyaknya kasus sekunder yang terjadi akibat kasus pertama selama masa menularnya di dalam populasi yang sehat.

Model (1) tanpa fungsi kontrol mempunyai dua titik ekuilibrium (terhadap koordinat $(S_H, I_H, R_H, L_V, S_V, I_V)$), yakni, titik ekuilibrium bebas penyakit

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

dan titik ekuilibrium endemik $E_1 = (S_H^*, I_H^*, R_H^*, L_V^*, S_V^*, I_V^*)$, dengan

$$\begin{aligned} S_H^* &= \frac{N_H \delta_V(\alpha + \gamma + \delta_H) + N_H \lambda_V(\alpha + \delta_H)}{T \delta_V(\alpha + \gamma + \delta_H) + \lambda_V(\alpha + \delta_H)}, \\ I_H^* &= \frac{N_H \delta_V(T - 1)(\alpha + \delta_H)}{T \delta_V(\alpha + \gamma + \delta_H) + \lambda_V(\alpha + \delta_H)}, \\ R_H^* &= \frac{N_H \gamma \delta_V(T - 1)}{T \delta_V(\alpha + \gamma + \delta_H) + \lambda_V(\alpha + \delta_H)}, \\ L_V^* &= \frac{\Lambda}{\delta_L + \epsilon_L + \eta}, \\ S_V^* &= \frac{\eta \Lambda [T \delta_V(\alpha + \gamma + \delta_H) + \lambda_V(\alpha + \delta_H)]}{T \delta_V(\delta_L + \epsilon_L + \eta) [(\alpha + \gamma + \delta_H) \delta_V + \lambda_V(\alpha + \delta_H)]}, \\ I_V^* &= \frac{(T - 1)(\alpha + \delta_H) \eta \Lambda \lambda_V}{T \delta_V(\delta_L + \epsilon_L + \eta) [(\alpha + \gamma + \delta_H) \delta_V + \lambda_V(\alpha + \delta_H)]}. \end{aligned}$$

Titik ekuilibrium E_0 selalu eksis. Sedangkan, titik ekuilibrium E_1 eksis jika $R_0 > 1$.

Teorema 1 Titik ekuilibrium bebas penyakit E_0 stabil asimtotis lokal jika $R_0 < 1$ dan tidak stabil jika $R_0 > 1$. Lebih lanjut, titik ekuilibrium E_0 stabil asimtotis global dalam Ω jika $R_0 \leq 1$.

Teorema 2 Titik ekuilibrium endemik E_1 stabil asimtotis global, jika $R_0 > 1$.

Dari model tanpa kontrol ini dihasilkan besaran penting yaitu R_0 . Jika $R_0 \leq 1$ maka malaria dapat eradikasi dari lingkungan. Jika $R_0 > 1$, maka malaria akan tetap menjadi penyakit endemis.

5.2.2. Analisis Model Dengan Strategi Kontrol Optimal

Pada bagian ini akan dianalisis model penyebaran penyakit malaria dalam populasi dengan 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 Pontriyagin. Prinsip ini adalah mengkonversi persamaan (1) - (3) menjadi masalah meminimumkan fungsi Hamiltonian H terhadap (u_1, u_2) yakni

$$\begin{aligned}
 H(S_H, I_H, R_H, L_V, S_V, I_V, u_1, u_2, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5, \lambda_6) \\
 = I_H + I_V + \frac{c_1}{2} u_1^2 + \frac{c_2}{2} u_2^2 + \sum_{i=1}^6 \lambda_i g_i,
 \end{aligned}
 \tag{4}$$

dengan g_i menyatakan bagian kanan dari persamaan diferensial (1) yang merupakan persamaan variabel *state* ke- i . Untuk selanjutnya $\lambda_i, i = 1, 2, \dots, 6$ disebut variabel adjoint yang memenuhi persamaan co-state berikut ini:

$$\begin{aligned}
 \frac{d\lambda_1}{dt} &= \lambda_1 \left((1 - u_1) \lambda_H \frac{I_V}{N_H} + \delta_H \right) - \lambda_2 (1 - u_1) \lambda_H \frac{I_V}{N_H}, \\
 \frac{d\lambda_2}{dt} &= -1 + \lambda_2 (\delta_H + \gamma + \mu u_1) - \lambda_3 (\gamma + \mu u_1) + (\lambda_5 - \lambda_6) (1 - u_1) \lambda_V \frac{S_V}{N_H}, \\
 \frac{d\lambda_3}{dt} &= -\lambda_1 \alpha + \lambda_3 (\delta_H + \alpha), \\
 \frac{d\lambda_4}{dt} &= \lambda_4 (\eta + \varepsilon_L + \delta_L) - \lambda_5 \eta, \\
 \frac{d\lambda_5}{dt} &= \lambda_5 \left((1 - u_1) \lambda_V \frac{I_H}{N_H} + \varepsilon_V u_2 + \delta_V \right) - \lambda_6 (1 - u_1) \lambda_V \frac{I_H}{N_H}, \\
 \frac{d\lambda_6}{dt} &= -1 + \lambda_1 (1 - u_1) \lambda_H \frac{S_H}{N_H} - \lambda_2 (1 - u_1) \lambda_H \frac{S_H}{N_H} + \lambda_6 (\varepsilon_V u_2 + \delta_V),
 \end{aligned}
 \tag{5}$$

dengan syarat akhir $\lambda_i(t_f) = 0, i = 1, \dots, 6$.

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

$$u_1^* = \begin{cases} 0 & \text{untuk } u_1^* \leq 0 \\ \frac{(\lambda_2 - \lambda_1) \lambda_H \frac{I_V}{N_H} S_H + (\lambda_2 - \lambda_3) \mu I_H + (\lambda_6 - \lambda_5) \lambda_V \frac{I_H}{N_H} S_V}{c_1} & \text{untuk } 0 < u_1^* < 1 \\ 1 & \text{untuk } u_1^* \geq 1 \end{cases}$$

$$u_2^* = \begin{cases} 0 & \text{untuk } u_2^* \leq 0 \\ \frac{\lambda_5 \epsilon_V S_V + \lambda_6 \epsilon_V I_V}{c_2} & \text{untuk } 0 < u_2^* < 1 \\ 1 & \text{untuk } u_2^* \geq 1 \end{cases}$$

2. Selesaikan persamaan state yakni $\dot{x}(t) = \frac{\partial H}{\partial x}$, yang merupakan persamaan diferensial (1), dengan $x = (S_H, I_H, R_H, L_V, S_V, I_V)$, $\lambda = (\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5, \lambda_6)$ dan syarat awal x_0 .

3. Selesaikan persamaan co-state yakni $\dot{\lambda}(t) = -\frac{\partial H}{\partial \lambda}$, yang merupakan persamaan diferensial (5), dengan syarat akhir $\lambda_i(t_f) = 0, i = 1, \dots, 6$.

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

Teorema 3 Pasangan kontrol optimal (u_1^*, u_2^*) yang meminimumkan fungsi objektif $J(u_1, u_2)$ atas Γ diberikan oleh

$$u_1^* = \max \left\{ 0, \min \left(1, \frac{(\lambda_2 - \lambda_1) \lambda_H \frac{I_V}{N_H} S_H + (\lambda_2 - \lambda_3) \mu I_H + (\lambda_6 - \lambda_5) \lambda_V \frac{I_H}{N_H} S_V}{c_1} \right) \right\}$$

$$u_2^* = \max \left\{ 0, \min \left(1, \frac{\lambda_5 \epsilon_V S_V + \lambda_6 \epsilon_V I_V}{c_2} \right) \right\},$$

dengan $\lambda_i, i = 1, \dots, 6$ 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

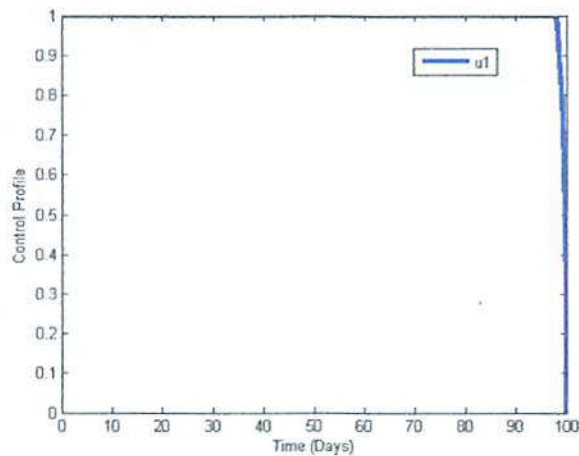
Pada subbab ini akan diberikan simulasi numerik untuk model tanpa kontrol optimal dan dengan kontrol optimal dengan memperhatikan beberapa skenario untuk mengendalikan penyebaran penyakit malaria. Ada tiga skenario yang dikerjakan pada simulasi numerik ini yaitu pertama hanya pengobatan massal u_1 yang 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 merujuk pada Tasman (2010), seperti yang

terdapat dalam Tabel berikut. Pada simulasi ini digunakan syarat awal $x(0)=(400.000, 40.000, 10.000, 150.000, 50.000, 20.000)$ dan bobot kontrol $c_1 = 80, c_2 = 20$. Satuan waktu yang digunakan pada simulasi ini adalah hari.

Parameter	Nilai	Ref.	Parameter	Nilai	Ref.
δ_H	0,00004566/day	[5]	η	0.07142/day	[21]
α	0.333/day	[21]	δ_V	0.07142/day	[21]
μ	0.04/day	[5]	ε_V	0.1/day	[21]
Λ	105,000		λ_V	1.5/day	[21]
δ_L	0.4/day	[21]	λ_H	1/day	[21]
ε_L	0.4/day	[21]	γ	0.01/day	[5]

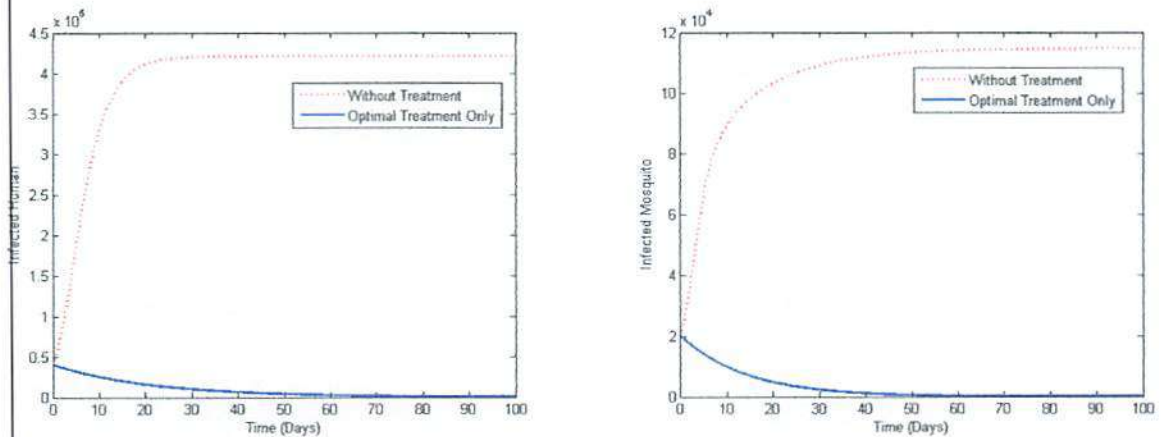
Tabel 1: Nilai-nilai parameter.

5.3.1. Pengobatan Massal



Gambar 2: Profil kontrol optimal u_1

Pada bagian ini, pengobatan massal u_1 yang digunakan sebagai strategi kontrol optimal, sedangkan kontrol insektisida dibuat nol atau $u_2 = 0$. Menggunakan metode Prinsip Minimum Pontryagin seperti yang telah diuraikan pada Subbab 5.2.2, maka diperoleh kontrol pengobatan massal seperti yang terdapat pada Gambar 2. Terli-



Gambar 3: Dinamik populasi manusia (I_H) dan nyamuk yang terinfeksi (I_V) karena pengobatan massal

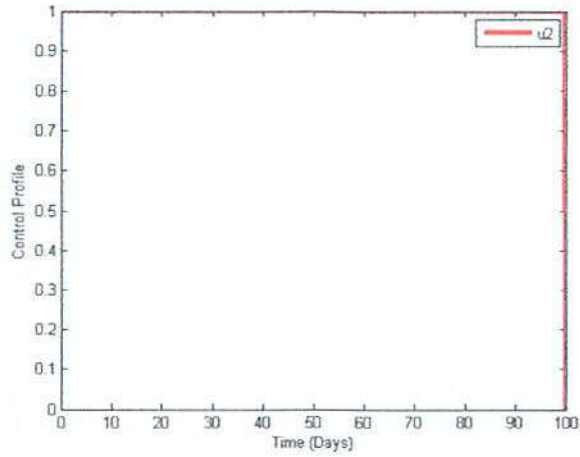
hat bahwa untuk mengeliminasi malaria dalam 100 hari, maka pemberian pengobatan massal harus diberikan secara intensif hampir 100 hari.

Dari Gambar 3 terlihat ada perbedaan signifikan antara populasi manusia yang terinfeksi malaria dan nyamuk yang erinfeksi sebelum diberi kontrol dan sesudah diberi kontrol berupa pengobatan massal. Sebelum diberi kontrol optimal, populasi manusia dan nyamuk yang terinfeksi naik secara signifikan, sedangkan setelah diberi kontrol populasi manusia dan nyamuk yang terinfeksi menurun secara signifikan.

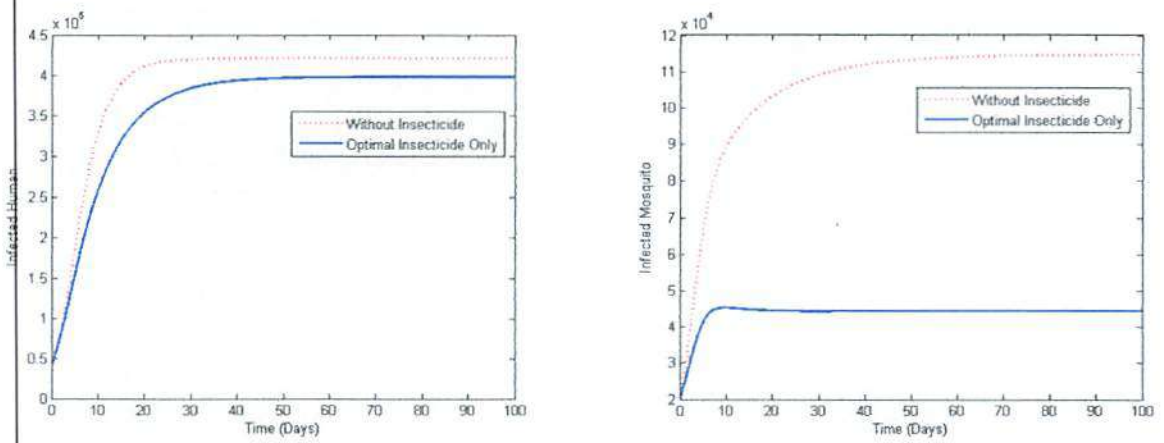
5.3.2. Insektisida

Pada bagian ini, insektisida yang digunakan sebagai sebagai strategi kontrol optimal, sedangkan kontrol pengobatan massal u_1 dibuat nol atau $u_1 = 0$. Dari analisis kontrol optimal Prinsip Minimum Pontriyagin, diperoleh kontrol optimal insektisida u_2 seperti yang diberikan pada Gambar 4. Terlihat bahwa untuk mengeliminasi manusia dan nyamuk yang terinfeksi dalam 100 hari, kontrol insektisida harus diberikan secara intensif selama 100 hari penuh.

Dengan menggunakan kontrol optimal pada Gambar 4, didapat dinamik populasi manusia (host) dan nyamuk (vektor) yang terinfeksi seperti yang terdapat pada Gambar 5. Terlihat jumlah populasi *host* (manusia) yang terinfeksi malaria, sebelum dan sesudah diberi kontrol insektisida tidak terpaut jauh. Sedangkan jumlah nyamuk yang



Gambar 4: Profil kontrol optimal u_2

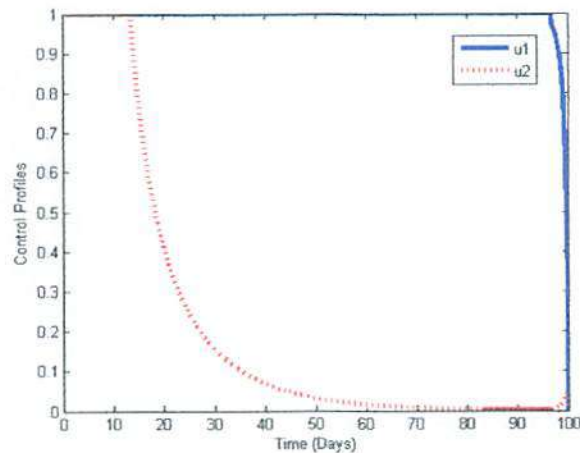


Gambar 5: Dinamik populasi manusia (I_H) dan nyamuk yang terinfeksi (I_V) karena insektisida

terinfeksi sebelum dan sesudah diterapkan kontrol 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

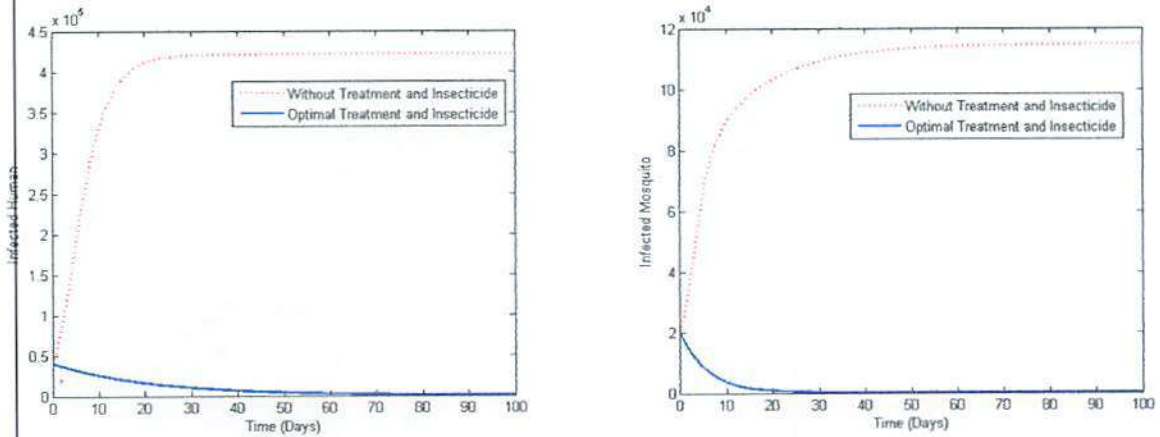
Pada bagian ini, akan dikaji skenario kontrol pengobatan massal dan insektisida dalam mengendalikan penyakit malaria dalam populasi. Berdasarkan analisis kontrol optimal seperti pada Subbab 5.2.2, didapat kontrol optimal pengobatan massal u_1 dan insektisida u_2 seperti yang terdapat pada Gambar 6. Dari Gambar 6 terlihat bahwa untuk mengeliminasi malaria dalam 100 hari, maka pengobatan massal harus diberikan secara intensif hampir 100 hari. Sedangkan kendali insektisida diberikan secara full pada awal pengendalian dan terus dikurangi setelah hari ke-15 hingga mendekati nol pada hari ke 100.



Gambar 6: Profil kontrol optimal u_1 dan u_2

Dengan menggunakan kontrol optimal pada Gambar 6, didapat dinamik populasi host dan vektor yang terinfeksi seperti yang terdapat pada Gambar 7. Terlihat ukuran populasi *host* dan vektor yang menurun secara signifikan dibandingkan tanpa adanya kontrol pengobatan massal dan insektisida.

Berdasarkan hasil simulasi, terlihat bahwa usaha pengobatan massal yang direpresentasikan oleh kontrol optimal u_1 menjadi sangat penting diberikan secara penuh



Gambar 7: Dinamik populasi manusia (I_H) dan nyamuk yang terinfeksi (I_V) karena pengobatan massal dan isektisida

diawal pencegahan dan diawal masa *outbreak* (kejadian luar biasa) penyakit malaria. Sedangkan untuk kontrol optimal insektisida u_3 , pada awalnya diberikan secara penuh, namun bisa dikurangi setelah hari ke-15.

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. Untuk mendapatkan hasil yang optimal, pengobatan massal harus diberikan secara intensif sejak awal dan selama masa berjangkitnya penyakit malaria dalam populasi. Sedangkan kontrol insektisida cukup dilakukan di awal masa pencegahan kejadian penularan penyakit malaria.

Pada penelitian ini, faktor resistensi terhadap obat belum dikaji. Oleh karena itu, pada tahun kedua sesuai dengan hasil penelitian di tahun pertama akan dikembangkan model penyebaran penyakit malaria yang sudah diperoleh dengan memperhatikan faktor resistensi parasit *Plasmodium spp.* terhadap obat anti malaria.

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. Pada penelitian ini telah dikonstruksi dan dianalisis suatu model matematika penyebaran penyakit malaria dengan memperhitungkan efek pengobatan massal dan insektisida untuk mengendalikan penyebarannya dalam populasi.
2. Dari hasil analisis model tanpa kontrol diperoleh besaran penting yaitu *basic reproduction ratio* R_0 . Jika $R_0 \leq 1$ maka malaria dapat diberantas dari lingkungan. Jika $R_0 > 1$, maka malaria akan tetap menjadi penyakit endemis.
3. Berdasarkan hasil simulasi secara numerik terlihat bahwa kombinasi kontrol pengobatan massal dan insektisida sangat efektif untuk memberantas penyakit malaria dari populasi.

6.2. Saran

Dalam penelitian ini masih belum memperhatikan faktor resistensi terhadap obat anti-malaria. Oleh karena itu, pada penelitian selanjutnya akan dikembangkan model penyebaran penyakit malaria dengan memperhatikan faktor resistensi parasit *Plasmodium spp.* terhadap obat anti 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] Bailey, N.T.J. (1982) : *The biomathematics of malaria*, Charles Griffin & Company Ltd.
- [3] Boni, M.F., Smith, D.L., Laxminarayan, R. (2008) : Benefits of using multiple first-line therapies against malaria, *PNAS*, 105, 14216-14221.
- [4] Brucc-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.
- [5] 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.
- [6] DetikHealth, (2011) : Mengapa Malaria Sulit Dibasmi, 25 April 2011.
- [7] 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.
- [8] Diekmann, O., dan Heesterbeek, J.A.P. (2000) : *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases, Model Building, Analysis and Interpretation*, John Wiley & Son.
- [9] Fatmawati (2010), *Reduksi Model dan Strategi Perancangan Pengontrol Berorde Rendah untuk Sistem Berdimensi Tak Hingga*, Disertasi S3, Institut Teknologi Bandung, Indonesia.
- [10] Fister, K. R., Lenhart, S., dan McNally, J.S. (1998) : Optimization chemotherapy in an HIV model, *Elect. J. Diff. Eqs.*, 32, 1-12.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Lenhart, S., dan Workman, J.T. (2007) : *Optimal control Applied to Biological Models*, John Chapman and Hall.
- [14] Okosun K. O., Oufiki 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.

- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Permanasari, I. (2009) : Multibeban masalah kesehatan, *Kompas*, 23 Desember 2009, 6.
- [18] Naidu, D.S., (2002): *Optimal Control Systems*, CRC PRESS, New York.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Tasman, H., (2010): *Model Matematika Penyebaran Resistensi Plasmodium spp. Terhadap Obat AntiMalaria*, Disertasi S3, Institut Teknologi Bandung, Indonesia.
- [22] von Seidlein, L., dan Greenwood, B.M. (2003) : Mass administrations of anti-malarial Drugs, *TRENDS in Parasitology*, 19, 452 - 460.
- [23] WHO (2009) : World Malaria Report 2009, WHO.

LAMPIRAN

LAMPIRAN 1**Curriculum Vitae
(Ketua Peneliti)****I. IDENTITAS DIRI**

Nama Lengkap (dengan gelar)	Dr. Fatmawati, M.Si.
Jabatan Fungsional	Lektor
NIP	19730704 199802 2001
Tempat dan Tanggal lahir	Situbondo, 4 Juli 1973
Alamat Rumah	Jl. Wonorejo Selatan, Griya Airlangga Blok C, No. 18, Surabaya
Nomor HP	081357913543
Alamat Kantor	Departemen Matematika, Fakultas Saintek Kampus C Unair, Jl. Mulyorejo-Surabaya
Nomor Telephone/Fax	031-5936501/031-5936502
Alamat E-mail	fatma47unair@gmail.com

II. RIWAYAT PENDIDIKAN

Program :	S1	S2	S3
Nama PT	UNAIR	UGM	ITB
Bidang Ilmu	Matematika	Matematika	Matematika Terapan
Tahun Masuk	1992	1999	2005
Tahun Lulus	1997	2002	2010
Judul Skripsi/tesis/ Disertasi	Integral Henstock pada Ruang Bernorm	Eksistensi dan Perancangan Observer pada Sistem Linear	Reduksi Model dan Strategi Perancangan Pengontrol Berorde Rendah untuk Sistem Berdimensi Tak Hingga

III. PENGALAMAN PENELITIAN

Tahun	Topik/Judul Penelitian	Sumber Dana	Status
2008-2009	Sistem Kontrol Berorde Minimum untuk Sistem Parameter Terdistribusi	Hibah Pasca Angkatan VII, ITB DIKTI	Anggota
2009	Aproksimasi Model dan Pengontrol untuk Sistem Terdistribusi Spasial	Hibah Kompetitif Penelitian Kerjasama Internasional ITB-TWENTE, 2009	Anggota
2009	Perancangan Pengontrol Berorde Rendah untuk Sistem Terdistribusi Spasial	Hibah Doktor ITB, 2009	Ketua

IV. PENGALAMAN PENULISAN ARTIKEL ILMIAH DALAM JURNAL

1. **Fatmawati, Roberd Saragih, Bambang R. and Yudi Soeharyadi, "Model and Controller Order Reduction for Infinite Dimensional Systems", *ITB Journal of Engineering Science*, Vol. 42, No. 1, 1-16, 2010.**
2. **Fatmawati, Roberd Saragih, Bambang R. and Yudi Soeharyadi, "Balanced Truncation for Unstable Infinite Dimensional Systems Via Reciprocal Transformations", *International Journal of Control, Automation and Systems*, Vol. 9, No. 2, 249-257, 2011.**

V. PENGALAMAN PENULISAN ARTIKEL ILMIAH DALAM PROSEDING

1. **Fatmawati, Roberd Saragih, Bambang R., "Model Reduction for Minimum Order Control design for Infinite Dimensional Systems", *Proc. of the XIII National Conference of Mathematics*, Semarang, Indonesia, July 2006.**
2. **Fatmawati, Roberd Saragih, Bambang R., "Model reduction for a class of infinite dimensional systems using singular perturbation approximation", *Proc. of the 9th Conference Instrumentation and Control*, Bandung, Indonesia, Feb 2007.**
3. **Fatmawati, Roberd Saragih, Bambang R., "Parameterized LMI approach to H_∞ control design for spatially invariant systems", *Proc. of the International Conference on Intelligent Unmanned System*, Bali, Indonesia, October 2007.**
4. **Fatmawati and Hans Zwart, "Characterization of system theoretic properties for a class of spatially invariant systems", *Proc. of Systems Theory: Modeling, Analysis and Control*, FES, Morocco, May 2009.**
5. **Fatmawati, Roberd Saragih, Bambang R. and Yudi Soeharyadi, "Model reduction for infinite dimensional systems using reciprocal transformation", *Proc. of the 7th Asian Control Conference*, Hongkong-China, August 27-29, 2009.**
6. **Fatmawati and Bambang Riyanto, "Comparison of closed-loop systems performance using low-order controllers via model reduction: heat conduction case", *Proc. of the International Conference on Intelligent Unmanned System*, ICIUS 2010, Bali, Indonesia, November, 2010.**

7. **Fatmawati**, "Stabilizability and detectability of reduced-order model for unstable infinite-dimensional systems", Proc. 3rd International Conference and Workshops on Basic and Applied Sciences, UNAIR-UTM, 2011
8. **Fatmawati**, Roberd Saragih, and Yudi Soeharyadi, "Normalized H_∞ Coprime Factorization for Infinite-Dimensional Systems", The SEAMS-GMU 2011 International Conference on Mathematics and Its Applications, UGM, Yogyakarta, 2011

Curriculum Vitae (Anggota Peneliti I)

I. IDENTITAS DIRI

1.1	Nama Lengkap	Hengki Tasman	L
1.2	Tempat dan Tanggal Lahir	Jakarta, 3 Februari 1974	
1.3	Alamat Rumah	Jl. Widara Blok P No. 231, Jakarta	
1.4	Nomor HP	081 585 290 270	
1.5	Alamat Kantor	Dept. Matematika FMIPA UI	
1.6	Alamat e-mail	htasman@ui.ac.id dan htasman@sci.ui.ac.id	

II. RIWAYAT PENDIDIKAN

		S-1	S-2	S-3
Nama PT	UI		1. ITB 2. University of Groningen, Belanda	ITB
Bidang Ilmu	Matematika	Matematika	Matematika	Matematika
Tahun Masuk-Lulus	1992 - 1998	2000 - 2002	2005 - 2010	
Judul Tugas Akhir	Transformasi Wavelet	Pandu gelombang non-linear Kerr	Model matematika penyebaran resistansi <i>Plasmodium spp.</i> terhadap obat antimalaria	
Nama Pembimbing/Promotor	Dr. Belawati Widjaja	Dr. Edy Soewono, Dr. H.W. Broer	Prof. Dr. Edy Soewono (ITB), Dr. Kuntjoro Adji Sidarto (ITB), Dr. Syafrudin (Lembaga Biologi Molekuler Eijkman)	

III. PENGALAMAN PENELITIAN

No.	Tahun	Judul Penelitian	Sumber Dana	Status
1	2011	<i>Consortium Proposal: Improved Methods to Design and Evaluate Malaria Control Programs</i>	<i>Bill Gate Melinda Foundation</i>	Anggota peneliti
2	2009	Pemodelan efek pengobatan massal langsung malaria pada penyebaran resistensi obat antimalaria dalam populasi	ITB	Asisten peneliti
3	2008	Analisis dinamik efek rasio pengobatan terhadap penyebaran resistensi obat anti	ITB	Asisten peneliti

		malaria: <i>Interaksi Multi Gen</i>		
4	2006 - 2007	Pemodelan dan simulasi matematika pengendalian epidemi DBD di wilayah Bandung dan sekitarnya	Dikti	Asisten peneliti
5	2005	Dinamika virus Dengue dalam tubuh manusia	ITB	Asisten peneliti

IV. PENGALAMAN PENULISAN ARTIKEL ILMIAH DALAM JURNAL INTERNASIONAL

No.	Tahun	Judul Artikel Ilmiah	Volume/ Nomor	Nama Jurnal
1.	2009	<i>A model for transmission of partial resistance to anti-malarial drugs</i>	6	<i>Mathematical Biosciences and Engineering</i>
2.	2009	<i>A with-in host Dengue infection model with immune response</i>	49	<i>Mathematical and Computer Modelling</i>

V. PENGHARGAAN YANG PERNAH DIRAIH

1. *2nd prize* dalam "*East Asia Society of Industrial and Applied Mathematics Student Paper Competition 2009.*" Kompetisi tahunan ini mengambil tempat di Universiti Brunei Darussalam pada 9 Juni 2009.
2. "Bantuan penulisan/publikasi artikel ilmiah pada berkala bereputasi internasional tahun 2009", Departemen Pendidikan Nasional.
3. Penulis artikel di jurnal ilmiah internasional kategori I (jurnal internasional yang mempunyai *impact factor*) tahun 2009 dari Universitas Indonesia.
4. *Travel grant* dari *the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences (KNAW)* dan *the Netherlands Organization for Scientific Research (NWO)* untuk menghadiri serangkaian kegiatan *Open Science Meeting 2009* di Nijmegen, Leiden, Amsterdam, Rotterdam, 9 - 20 November 2009.

**Curriculum Vitae
(Anggota Peneliti II)**

Nama : Ahmadin, S.Si., M.Si.
 NIP : 19740603 200801 1 012
 Tempat dan Tanggal Lahir : Jombang, 3 Juni 1974
 Jenis Kelamin : Laki-laki
 Status Perkawinan : Kawin
 Agama : Islam
 Golongan / Pangkat : IIIb / Penata muda tingkat I
 Jabatan Fungsional Akademik : Asisten Ahli
 Perguruan Tinggi : Universitas Airlangga
 Alamat : Jl. Mulyorejo Surabaya 60115
 Telp./Faks. : 0315936501 / 0315936502
 Alamat Rumah : Kedinding Lor Gg. Tulip 25A, Surabaya 60129
 Telp./Faks. : Hp. 085730356816
 Alamat e-mail : cak_ahmadin@yahoo.com

RIWAYAT PENDIDIKAN PERGURUAN TINGGI

Tahun Lulus	Jenjang	Perguruan Tinggi	Jurusan/Bidang Studi
2001	S1	Universitas Airlangga	Matematika
2006	S2	ITS	Matematika

Makalah

Tahun	Judul	Penyelenggara
2010	Exstention of Hilbert's Inequality	Seminar Nasional Pendidikan Matematika Universitas Negeri Yogyakarta
2011	Perluasan Ketaksamaan Hilbert dengan Konstanta Terbaik	Seminar Nasional Pendidikan Matematika Universitas Negeri Yogyakarta
2011	Analisis Kestabilan Model Gerak Pesawat Terbang dengan Menggunakan Metode Nilai Eigen dan Routh - Hurwitz	Seminar Nasional Pendidikan Matematika Universitas Negeri Yogyakarta

LAMPIRAN 2

Naskah Artikel yang diajukan ke jurnal

A mathematical model for malaria transmission with controls on mass treatments and insecticide

Fatmawati^{a,*}, Hengki Tasman^b

^a*Departemen Matematika, Universitas Airlangga, Indonesia*

^b*Departemen Matematika, Universitas Indonesia*

Abstract

In this paper we derive a mathematical model for malaria disease transmission. We use controls on mass treatment and insecticide to reduce of the number of infected human and infected mosquito. The model considers human, larvae and mosquito populations. The host population is constant, but the larvae and vector populations vary. First, we investigated the existence and stability of equilibria of the model without control based on the basic reproduction ratio. Then, the Pontryagin's maximum principle is used to characterize the optimal control. The optimality system is derived and solved numerically for several scenarios.

Keywords: mathematical model, malaria, stability, mass treatment, optimal control

1. Introduction

Malaria is an endemic disease in many countries. This disease is caused by *Plasmodium spp.* which transmitted to humans through the bites of infected female *Anopheles* mosquitoes. The female mosquito *Anopheles* requires a protein found in human blood to breed.

Malaria is a disease other than tuberculosis and HIV/AIDS which are a part of *Millennium Development Goals* (MDG's) commitments. In the MDG's are targeted to halt the spread and reduce the incidence of malaria

*Corresponding author.

Email addresses: fatma47unair@gmail.com (Fatmawati), htasman@sci.ui.ac.id (Hengki Tasman)

by 2015. Many interventions have done to reduce the malaria transmission, such as larvacide, insecticide, mass treatment (mass drug administration), and insecticide-treated bed nets [1]. In mass treatment, each individual in the population receiving antimalarial drugs. To host susceptible or recovering from malaria, the drug acts as a prevention. Drugs will serve to treat the infected host [9].

There are two methods in mass treatment. The first method is the direct method, the antimalarial drugs in therapeutic doses given to each individual in the population. The second method is indirect method known as the method of Pinotti. In the second method, the antimalarial drug in therapeutic dose mixed into spices, such as salt. Unfortunately, the second method is highly likely to induce the emergence of resistance to parasite *Plasmodium spp.* to drugs. Therefore, Pinotti method is not used anymore in the control of malaria [2].

In the years 1987 - 1989, three villages in North Sumatra, Indonesia, running mass medication directly to each individual in the three villages. Malaria cases decreased from 14% to 1% in the eight months later [3].

One obstacle in mass treatment is necessary at considerable cost to reach the entire population. In addition, the use of mass treatment should be done with careful planning, because of poor implementation of the plan could lead to resistance to the parasite *Plasmodium spp.* to antimalarial drugs in the population [4].

The mathematical model is an invaluable tool to studying the dynamics of the spread of infectious diseases. To understand the dynamics of the spread of malaria in a population using a mathematical model of epidemiology has been done by several researchers [5, 6, 7, 8]. With a mathematical model, it can be determined that are important factors in the spread of malaria.

Other forms of mathematical models can be used to control the spread of disease is through the formulation of the optimal control strategy. Many mathematical models using optimal control have been developed to measure the malaria control. Blayneh et al. [10] and Okosun et al. [11] have studied the effect of treatment and vaccination in the prevention of malaria. In fact, a vaccine against malaria is still in the stage of laboratory research. In [12], the authors used optimal control to investigate the malaria disease with drug resistant in the infective. The authors [13] proposed and analyze a malaria disease transmission mathematical model with inflow of infected immigrants as control parameter.

In this paper we construct a new model to explore the effect of mass

57 treatment and insecticide with optimal control. The aim of this control
 58 is to minimize the number of malaria infected host and vector population
 59 with optimal cost through mass treatment and insecticide with Pontryagin's
 60 Maximum Principle.

61 **2. Model formulation**

62 Host population is classified into the susceptible class (S_H), infectious
 63 class (I_H), and the recovered class (R_H). Here we consider larvae class (L_V).
 64 Meanwhile, the vector population is classified into the susceptible class (S_V)
 65 and infectious class (I_V).

66 We use following assumptions for constructing the model. Human po-
 67 pulation is assumed homogeneous, closed and constant. We do not consider
 68 spatial aspects of population.

69 Here, we consider the mass treatment control u_1 and the insecticide con-
 70 trol u_2 . These control functions u_1 and u_2 are bounded and *Lebesgue* in-
 71 tegrable. We use following transmission diagram for building our model, where
 72 N_H is the total population of host.

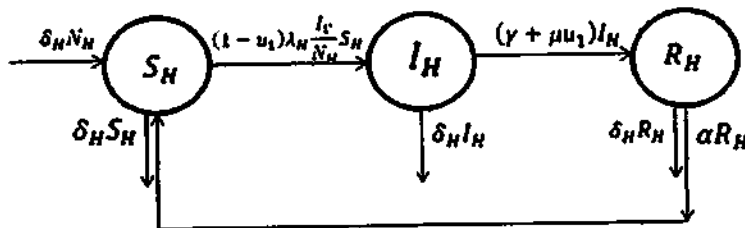


Figure 1: Transmission diagram in human population.

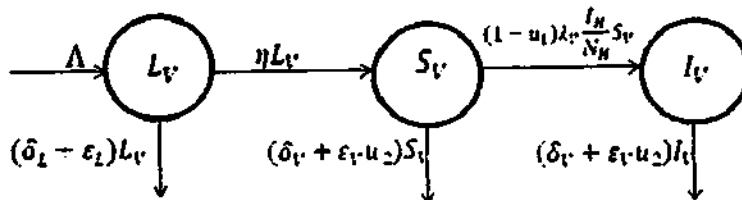


Figure 2: Transmission diagram in vector population.

63 The parameters used for the model could be seen in the following table.

Description	Parameter
Host life span	$1/\delta_H$
Immunity lose rate	α
Recovery rate from treatment	μ
Oviposition rate	Λ
Larvae death rate	δ_L
Larvae death rate from larvacide	ϵ_L
Larvae maturation rate	η
Natural death rate of vector	δ_V
Vector death rate from insecticide	ϵ_V
Infection rate for vector	λ_V
Infection rate for host	λ_H
Natural recovery period of host	$1/\gamma$

Using the above assumptions and transmission diagram, we derive following model.

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_H}{dt} &= \delta_H N_H - (1 - u_1)\lambda_H \frac{I_V}{N_H} S_H - \delta_H S_H + \alpha R_H, \\
 \frac{dI_H}{dt} &= (1 - u_1)\lambda_H \frac{I_V}{N_H} S_H - (\delta_H + \gamma + \mu u_1) I_H, \\
 \frac{dR_H}{dt} &= (\gamma + \mu u_1) I_H - (\delta_H + \alpha) R_H, \\
 \frac{dL_V}{dt} &= \Lambda - (\eta + \epsilon_L + \delta_L) L_V, \\
 \frac{dS_V}{dt} &= \eta L_V - (1 - u_1)\lambda_V \frac{I_H}{N_H} S_V - (\epsilon_V u_2 + \delta_V) S_V, \\
 \frac{dI_V}{dt} &= (1 - u_1)\lambda_V \frac{I_H}{N_H} S_V - (\epsilon_V u_2 + \delta_V) I_V.
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

The region of biological interest of model (1) is

$$\Omega = \{(S_H, I_H, R_H, L_V, S_V, I_V) \in \mathbb{R}_+^6 : S_H + I_H + R_H = N_H\},$$

where N_H is constant.

Model (1) is well-posed in the non-negative region \mathbb{R}_+^6 because the vector field on the boundary does not point to the exterior. So, if it is given an initial condition in the region, then the solution is defined for all time $t \geq 0$ and remains in the region.

73 We seek to minimize the number of the number of malaria infected host
 74 and the cost of applying mass treatment and insecticide controls. We consider
 75 an optimal control problem with the objective (cost) functional given by

$$J(u_1, u_2) = \int_0^{t_f} \left(I_H + L_V + I_V + \frac{c_1}{2} u_1^2 + \frac{c_2}{2} u_2^2 \right) dt, \quad (2)$$

76 where c_1 and c_2 are weight constants for mass treatment and insecticide
 77 efforts, respectively. The costs of the mass treatment and insecticide are
 78 nonlinear and take quadratic forms.

79 We seek an optimal control u_1^* and u_2^* such that

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

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

81 3. Model Analysis

82 First, we analyze model (1) without the control functions u_1 and u_2 . Let

$$T = \frac{\eta \Lambda \lambda_H \lambda_V}{N_H \delta_V^2 (\gamma + \delta_H)(\delta_L + \epsilon_L + \eta)}$$

83 Parameter $R_0 = \sqrt{T}$ is called basic reproduction ratio with interventions.
 84 The ratio represents the expected numbers of secondary cases of infection
 85 per primary case of infection in a virgin population during the infectious
 86 period of primary case [14, 15].

87 Model (1) has two equilibria (with respect to the coordinate $(S_H, I_H, R_H,$
 88 $L_V, S_V, I_V)$), these are, the disease-free equilibrium

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

89 and the endemic equilibrium $E_1 = (S_H^*, I_H^*, R_H^*, L_V^*, S_V^*, I_V^*)$, where

$$S_H^* = \frac{N_H \delta_V(\alpha + \gamma + \delta_H) + N_H \lambda_V(\alpha + \delta_H)}{T \delta_V(\alpha + \gamma + \delta_H) + \lambda_V(\alpha + \delta_H)},$$

$$I_H^* = \frac{N_H \delta_V(T - 1)(\alpha + \delta_H)}{T \delta_V(\alpha + \gamma + \delta_H) + \lambda_V(\alpha + \delta_H)},$$

$$\begin{aligned}
 R_H^* &= \frac{N_H \gamma \delta_V (T - 1)}{T \delta_V (\alpha + \gamma + \delta_H) + \lambda_V (\alpha + \delta_H)}, \\
 L_V^* &= \frac{\Lambda}{\delta_L + \varepsilon_L + \eta}, \\
 S_V^* &= \frac{\eta \Lambda [T \delta_V (\alpha + \gamma + \delta_H) + \lambda_V (\alpha + \delta_H)]}{T \delta_V (\delta_L + \varepsilon_L + \eta) [(\alpha + \gamma + \delta_H) \delta_V + \lambda_V (\alpha + \delta_H)]}, \\
 I_V^* &= \frac{(T - 1) (\alpha + \delta_H) \eta \Lambda \lambda_V}{T \delta_V (\delta_L + \varepsilon_L + \eta) [(\alpha + \gamma + \delta_H) \delta_V + \lambda_V (\alpha + \delta_H)]}.
 \end{aligned}$$

It is clear that the equilibrium E_0 always exists. Meanwhile, the equilibrium E_1 exists if $R_0 > 1$. The following theorems give the stability criteria of the disease-free equilibrium E_0 and the endemic equilibrium E_1 .

Theorem 1. *For $R_0 < 1$, the disease free equilibrium E_0 is locally asymptotically stable. Otherwise, it is unstable. Moreover, if $R_0 \leq 1$, the disease free equilibrium E_0 is globally asymptotically stable in Ω .*

Proof. The local stability of the disease-free equilibrium E_0 is a corollary of Theorem 2 in [16]. For the global stability, we construct Lyapunov function. \square

Theorem 2. *For $R_0 > 1$, the endemic equilibrium E_1 is globally asymptotically stable.*

4. Analysis of Optimal Control

In this section, we analyze models of the spread of malaria in the population using optimal control strategy. Consider again the objective function (2) to model (1). Necessary conditions to determine the optimal control u_1^* and u_2^* that satisfy the condition (3) with constraints (1) will be solved by the Pontryagin's Maximum Principle [17]. This principle converts (1), (2) and (3) into a problem of minimizing pointwise a Hamiltonian H , with respect to (u_1, u_2) , that is

$$\begin{aligned}
 H(S_H, I_H, R_H, L_V, S_V, I_V, u_1, u_2, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5, \lambda_6) \\
 = I_H + I_V + \frac{c_1}{2} u_1^2 + \frac{c_2}{2} u_2^2 + \sum_{i=1}^6 \lambda_i g_i,
 \end{aligned}$$

where g_i is the right-hand side of the differential equation (1) of the i -th state variable.

11 Furthermore, $\lambda_i, i = 1, 2, \dots, 6$ are the adjoint variables or co-state vari-
 12 ables solutions of the following adjoint system:

$$\begin{aligned}
 \frac{d\lambda_1}{dt} &= \lambda_1 \left((1 - u_1)\lambda_H \frac{I_V}{N_H} + \delta_H \right) - \lambda_2(1 - u_1)\lambda_H \frac{I_V}{N_H}, \\
 \frac{d\lambda_2}{dt} &= -1 + \lambda_2(\delta_H + \gamma + \mu u_1) - \lambda_3(\gamma + \mu u_1) + (\lambda_5 - \lambda_6)(1 - u_1)\lambda_V \frac{S_V}{N_H}, \\
 \frac{d\lambda_3}{dt} &= -\lambda_1\alpha + \lambda_3(\delta_H + \alpha), \\
 \frac{d\lambda_4}{dt} &= \lambda_4(\eta + \varepsilon_L + \delta_L) - \lambda_5\eta, \\
 \frac{d\lambda_5}{dt} &= \lambda_5 \left((1 - u_1)\lambda_V \frac{I_H}{N_H} + \varepsilon_V u_2 + \delta_V \right) - \lambda_6(1 - u_1)\lambda_V \frac{I_H}{N_H}, \\
 \frac{d\lambda_6}{dt} &= -1 + \lambda_1(1 - u_1)\lambda_H \frac{S_H}{N_H} - \lambda_2(1 - u_1)\lambda_H \frac{S_H}{N_H} + \lambda_6(\varepsilon_V u_2 + \delta_V),
 \end{aligned} \tag{4}$$

13 with transversality conditions $\lambda_i(t_f) = 0, i = 1, \dots, 6$.

14 By applying Pontryagin's Maximum Principle and the existence result for
 15 the optimal control pairs [18, 19], we obtain the following theorem.

16 **Theorem 3.** *The optimal control pair (u_1^*, u_2^*) that minimizes $J(u_1, u_2)$ over*
 17 *Γ is given by*

$$\begin{aligned}
 u_1^* &= \max \left\{ 0, \min \left(1, \frac{(\lambda_2 - \lambda_1)\lambda_H \frac{I_V}{N_H} S_H + (\lambda_2 - \lambda_3)\mu I_H + (\lambda_6 - \lambda_5)\lambda_V \frac{I_H}{N_H} S_V}{c_1} \right) \right\} \\
 u_2^* &= \max \left\{ 0, \min \left(1, \frac{\lambda_5 \varepsilon_V S_V + \lambda_6 \varepsilon_V I_V}{c_2} \right) \right\},
 \end{aligned}$$

18 where $\lambda_i, i = 1, \dots, 6$ are solutions of the co-state equations (4).

19 *Proof.* First of all, we differentiate the Hamiltonian, H , respect to states and
 20 then the co-state system can be written as

$$\begin{aligned}
 \frac{d\lambda_1}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial S_H}, \lambda_1(t_f) = 0, \\
 &\dots \\
 \frac{d\lambda_6}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial I_V}, \lambda_6(t_f) = 0.
 \end{aligned}$$

21 Furthermore, by equating to zero derivatives of the Hamiltonian, H , with
 22 respect to the controls, we obtain

$$\frac{\partial H}{\partial u_1} = 0, \frac{\partial H}{\partial u_2} = 0,$$

120 and solving for u_1^*, u_2^* subject the constraints, the characterizations u_1^* and
 121 u_2^* can be derived. □

125 **5. Numerical simulation**

126 In this section, we study the numerical simulations of the effect of the op-
 127 timal strategies on malaria transmission. The optimal strategy is obtained
 128 by solving the state system (1) and co-state system (4). An iterative scheme
 129 is used for solving the optimality system. We start to solve the state equa-
 130 tions with a guess for the controls over the simulated time using a forward
 131 fourth order Runge-Kutta scheme. Moreover, the co-state equations are si-
 132 multaneously solved backward fourth order Runge-Kutta scheme with the
 133 transversality conditions. Then, the controls are updated by using a convex
 134 combination of the previous controls and the value from the characterizations
 135 of u_1^* and u_2^* . This process is repeated and iteration is stopped if the values of
 136 unknowns at the previous iteration are very close to the ones at the present
 137 iteration [20].

138 For numerical simulation, we use values as in Table 1, initial condition
 139 $x(0) = (400,000, 40,000, 10,000, 150,000, 50,000, 20,000)$ and the weighted
 140 control $c_1 = 80, c_2 = 20$. In this case, the weighting factor c_1 corresponding to
 141 mass treatment control u_1 is greater than c_2 which corresponds to insecticide
 142 control u_2 . The cost of mass treatment include the cost of medications,
 143 monitoring, and patient care. For the time horizon, we take 100 days.

Parameter	Value	Ref.	Parameter	Value	Ref.
δ_H	0,00004566/day	[10]	η	0.07142/day	[9]
α	0.333/day	[9]	δ_V	0.07142/day	[9]
μ	0.04/day	[10]	ϵ_V	0.1/day	[9]
Λ	105,000		λ_V	1.5/day	[9]
δ_L	0.4/day	[9]	λ_H	1/day	[9]
ϵ_L	0.4/day	[9]	γ	0.01/day	[10]

Table 1: Value of parameters.

144 **5.1. Mass Treatment**

145 In this scenario, we activate only control u_1 on mass treatment, while the
 146 control u_2 on insecticide is set to zero. The profile of optimal u_1 could be

147 seen in Figure 3. To eliminate malaria in 100 days, the treatment should be
 148 hold intensively almost 100 days.

149 Using optimal control u_1 as in Figure 3, the dynamics of infected host
 150 and infected vector could be seen in Figure 4. The infected host and infected
 151 vector decreases due to mass treatment, while the infected host and infected
 152 vector increases without mass treatment.

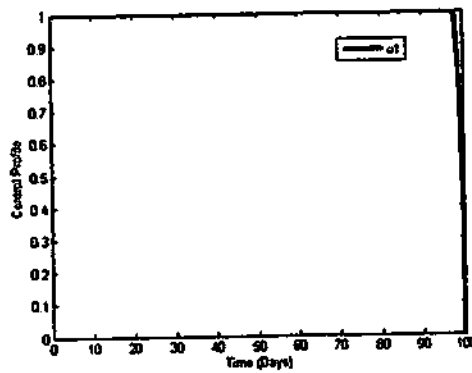


Figure 3: Optimal control profile u_1

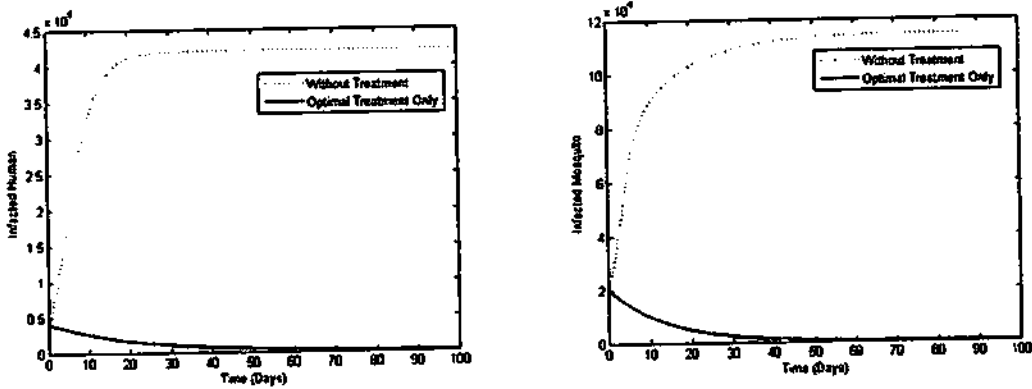


Figure 4: Optimal solutions for infected host (I_H) and infected vector (I_V) via mass treatment only

153 **5.2. Insecticide**

154 In this scenario, we set the control mass treatment, u_1 , to zero and ac-
 155 tivate only insecticide control, u_2 . Figure 5 shows a control profile of u_2 on
 156 insecticide. From this figure, we see that to eliminate malaria in 100 days,
 157 the treatment should be hold intensively during 100 days.

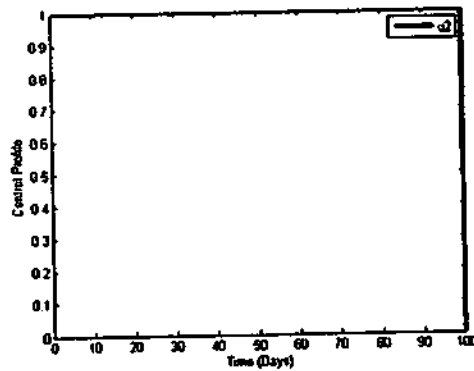


Figure 5: Optimal control profile u_2

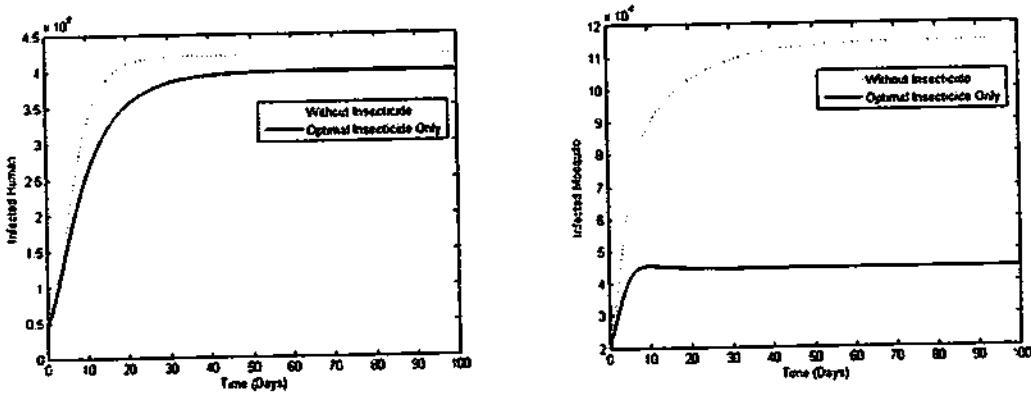


Figure 6: Optimal solutions for infected host (I_H) and infected vector (I_V) via insecticide only

158 Using optimal control u_2 as in Figure 5, the dynamics of infected host and
 159 infected vector could be seen in Figure 6. We observed that infected vector
 160 is smaller in the insecticide control case than in the uncontrolled one. With

163 this scenario, there is no a significant different in the number of infected host
 162 with optimal strategy compared to the number without control.

163 **5.3. Optimal Mass Treatment and Insecticide**

164 In this scenario, the mass treatment control u_1 and insecticide control
 165 u_2 are both activated to optimize the objective function J . The profile of
 166 optimal u_1 and u_2 can be seen in Figure 7.

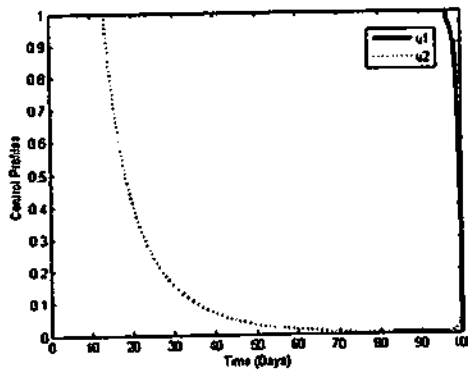


Figure 7: Optimal control profile u_1 and u_2

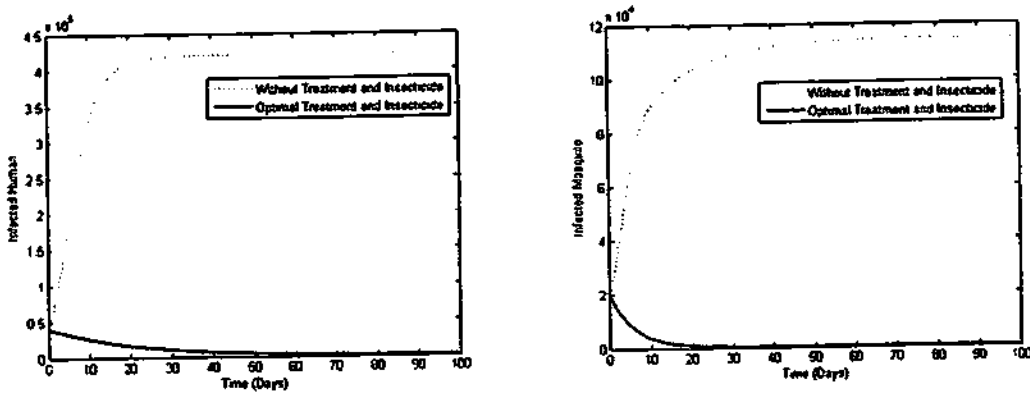


Figure 8: Optimal solutions for infected host (I_H) and infected vector (I_V) via mass treatment and insecticide

167 From this figure, we see that to eliminate malaria in 100 days, the mass
 168 treatment should be hold intensively almost 100 days, while the insecticide

169 should give full effort in the beginning of the disease spread and then the
 170 effort can be smoothly reduced after 15 days. Using optimal control u_1 and
 171 u_2 as in Figure 7, the dynamics of infected host and infected vector could
 172 be seen in Figure 8. We observed that due to the control strategies, the
 173 number of infected host and infected vector decreases, while the population
 174 of infected host and infected vector increases when there is no control. This
 175 scenario show that the combination of mass treatment and insecticide effort
 176 can effectively reduce the number of infected host and infected vector.

177 6. Conclusion

178 In this paper, we derived and analyzed a deterministic model for the
 179 spread of malaria disease that includes mass treatment and insecticide. We
 180 obtain the basic reproduction ratio, R_0 , with interventions. The ratio deter-
 181 mine the existence and the stability of the equilibria of the model. When
 182 R_0 is less than or equal to one, malaria disease can be eradicated from any
 183 initial size of population for infinite time. Using optimal control strategy, we
 184 addressed the eradication of the disease in a finite time. From numerical re-
 185 sults, we conclude that the combination of mass treatment and intervention
 186 is more effective in reducing of infected host and infected vector.

187 7. Acknowledgement

188 Part of this research is funded by Hibah Unggulan Perguruan Tinggi 2012,
 189 Universitas Airlangga.

190 References

- 191 [1] WHO, *World Malaria Report 2011*, Geneva.
- 192 [2] B. Greenwood, The use of anti-malarial drugs to prevent malaria in
 193 the population of malaria-endemic areas, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 70
 194 (2004), 1 - 7.
- 195 [3] H. Doi, Chemotherapeutic malaria control operation by single dose of
 196 Fansidar plus primaquine in North Sumatra, Indonesia, *Southeast Asian*
 197 *J. Trop. Med. Public Health*, 20(1989), 341 - 349.
- 198 [4] L. von Seidlein, B.M. Greenwood, Mass administrations of anti-malarial
 199 Drugs, *TRENDS in Parasitology*, 19(2003), 452 - 460.

- 200 [5] S.J. Aneke, Mathematical modelling of drug resistant malaria parasites
201 and vector populations, *Math. Meth. Appl. Sci.*, 25(2002), 335 - 346.
- 202 [6] J.C. Koella, R. Antia, Epidemiological models for the
203 spread of anti-malarial resistance, *Malaria Journal*, (2003),
204 <http://www.malariajournal.com/content/2/1/3>.
- 205 [7] M. F. Boni, D.L. Smith, R. Laxminarayan, Benefits of using multiple
206 first-line therapies against malaria, *PNAS*, 105 (2008), 14216-14221.
- 207 [8] H. Tasman, E. Soewono, K.A. Sidarto, D. Syafruddin, W.O. Rogers, A
208 model for transmission of partial resistance to anti-malarial drugs, *Math.*
209 *Biosci. Eng.*, 6 (2009), 649 - 661.
- 210 [9] H. Tasman, *Mathematical Model of the Spread of Plasmodium spp. Resis-*
211 *tance to Anti-Malarial Drug*, Ph.D. Thesis, Institut Teknologi Bandung,
212 Indonesia, (2010).
- 213 [10] K. Blayneh, Y. Cao, H. Kwon, Optimal control of vector-borne diseases:
214 treatment and prevention, *Discrete and Continuous Dynamical Systems*
215 *Series-B*, 11(2009), 1-20.
- 216 [11] K. O. Okosun, R. Ouifki, N. Marcus, Optimal control analysis of a
217 malaria disease transmission model that includes treatment and vacci-
218 nation with waning immunity, *BioSystems*, 106 (2011), 136-145.
- 219 [12] K. O. Okosun, O. D. Makinde, Modelling the impact of drug resistance
220 in malaria transmission and its optimal control analysis, *Int. Journal of*
221 *the Physical Sciences*, 6 (2011), 6479-6487.
- 222 [13] O. D. Makinde, K. O. Okosun, Impact of chemo-therapy on optimal
223 control of a malaria disease with infected immigrants, *BioSystems*, 104
224 (2011), 32-41.
- 225 [14] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek, J. A. J. Metz, On the Definition and
226 the Computation of the Basic Reproduction Ratio R_0 in Models for In-
227 fectious Diseases in Heterogenous Populations, *J. Math. Biol.*, 28(1990),
228 362 - 382.
- 229 [15] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek, *Mathematical Epidemiology of Infec-*
230 *tious Diseases, Model Building, Analysis and Interpretation*, John Wiley
231 & Son, (2000).

- 232 [16] P. van den Driessche and J. Watmough, Reproduction numbers and
233 sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease
234 transmission, *Math. Biosci.*, 180 (2002), 29 - 48.
- 235 [17] L. S. Pontryagin, V. G. Boltyanskii, R.V. Gamkrelidze, E.F.
236 Mishchenko, *The Mathematical Theory of Optimal Processes*, Wiley,
237 New York, (1962)
- 238 [18] F. L. Lewis and V. L. Syrmos, *Optimal Control*, John Wiley and Sons,
239 New York, (1995).
- 240 [19] D. S. Naidu, *Optimal Control Systems*, CRC PRESS, New York, (2002).
- 241 [20] S. Lenhart, J. T. Workman, *Optimal control Applied to Biological Mod-*
242 *els*, John Chapman and Hall, (2007).

