

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

[www.itk.ac.id](http://www.itk.ac.id)

Pada bab ini berisi uraian mengenai kajian pustaka dari beberapa referensi, seperti buku, jurnal, dan paper yang diperlukan sebagai penunjang dalam penyelesaian penelitian tugas akhir.

### 2.1. COVID-19

*Coronavirus disease* atau biasa disebut COVID-19 merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh virus corona yang baru ditemukan. Penyakit tersebut menjangkit sistem pernafasan seseorang, di mana sebagian besar orang yang terinfeksi mengalami gejala pernafasan ringan hingga berat seperti *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). Di mana penyakit virus corona baru yang sebelumnya terdeteksi disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2) yang saat ini disebut COVID-19 (Kemenkes, 2020).

Penyebaran COVID-19 dapat melalui tetesan air liur atau keluarnya cairan dari hidung akibat infeksi batuk atau bersin. Orang yang rawan terjangkit COVID-19 biasanya memiliki penyakit penyerta seperti diabetes, kanker, penyakit kardiovaskular, dan penyakit pernafasan kronis lainnya (WHO, 2021).

### 2.2. Model Penyebaran Penyakit COVID-19

Model Penyebaran COVID-19 dengan vaksinasi, isolasi mandiri, dan karantina di rumah sakit menurut Azizah (2021) sebagaimana tertulis sebagai berikut

$$\frac{dS}{dt} = \mu N - \left( \mu + k\rho + \frac{(1-k)\beta i}{N} \right) S, \quad (2.1)$$

$$\frac{dV}{dt} = k\rho S - \left( \mu + \frac{\omega I}{N} + \epsilon \right) V, \quad (2.2)$$

$$\frac{dE}{dt} = \left( \frac{(1-k)\beta S}{N} + \frac{\omega V}{N} \right) I - (\mu + \sigma) E, \quad (2.3)$$

$$\frac{dI}{dt} = \sigma e - (\mu + m\alpha + n\theta + (1-m-n)\gamma_3) I, \quad (2.4)$$

$$\frac{dQ_1}{dt} = n\theta I - (\mu + \gamma_1)Q_1, \quad (2.5)$$

$$\frac{dQ_2}{dt} = m\alpha I - (\mu + \gamma_2)Q_2, \quad (2.6)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma_1 Q_1 + \gamma_2 Q_2 + (1 - m - n)\gamma_3 I + \epsilon V - \mu R. \quad (2.7)$$

Keterangan :

$N(t)$  = Jumlah populasi individu pada waktu ke- $t$ ,

$S(t)$  = Jumlah individu rentan terinfeksi pada waktu ke- $t$ ,

$V(t)$  = Jumlah individu yang telah melakukan vaksinasi sebanyak dua kali pada waktu ke- $t$ ,

$E(t)$  = Jumlah individu laten pada waktu ke- $t$ ,

$I(t)$  = Jumlah individu terinfeksi pada waktu ke- $t$ ,

$Q_1(t)$  = Jumlah individu yang melakukan karantina di rumah atau isolasi mandiri pada waktu ke- $t$ ,

$Q_2(t)$  = Jumlah individu yang melakukan karantina di rumah sakit pada waktu ke- $t$ ,

$R(t)$  = Jumlah individu yang *removed* (sembuh/kebal setelah vaksinasi/diisolasi sampai sembuh) pada waktu ke- $t$ ,

$\mu$  = Tingkat kelahiran dan kematian alami,

$\rho$  = Tingkat perpindahan dari individu rentan menjadi individu yang telah melakukan vaksinasi,

$k$  = Proporsi dari individu rentan menjadi individu yang telah melakukan vaksinasi,

$\omega$  = Tingkat perpindahan dari individu yang telah melakukan vaksinasi menjadi individu laten,

$\beta$  = Tingkat perpindahan dari individu rentan menjadi individu laten setelah terinfeksi dengan individu terinfeksi,

$\alpha$  = Tingkat perpindahan dari individu terinfeksi menjadi individu yang melakukan karantina di rumah sakit,

$m$  = Proporsi dari individu terinfeksi menjadi individu yang melakukan karantina di rumah sakit,

- $\theta$  = Tingkat perpindahan dari individu terinfeksi menjadi individu yang melakukan isolasi mandiri,
- $n$  = Proporsi dari individu terinfeksi menjadi individu yang melakukan isolasi mandiri,
- $\sigma$  = Tingkat perpindahan dari individu laten menjadi individu terinfeksi,
- $\delta_1$  = Tingkat kematian yang diakibatkan oleh penyakit dari individu yang melakukan isolasi mandiri,
- $\delta_2$  = Tingkat kematian yang diakibatkan oleh penyakit dari individu yang melakukan karantina di rumah sakit,
- $\delta_3$  = Tingkat kematian yang diakibatkan oleh penyakit dari individu terinfeksi,
- $\gamma_1$  = Tingkat perpindahan dari individu yang melakukan isolasi mandiri ke individu *removed*,
- $\gamma_2$  = Tingkat perpindahan dari individu yang melakukan karantina di rumah sakit ke individu *removed*,
- $\gamma_3$  = Tingkat perpindahan dari individu terinfeksi ke individu *removed*,
- $\epsilon$  = Tingkat perpindahan individu yang telah melakukan vaksinasi dan tidak terinfeksi ke individu *removed*.

Setelah mengetahui model penyebaran penyakit COVID-19 dengan vaksinasi, isolasi mandiri, dan karantina di rumah sakit, selanjutnya akan dibahas mengenai vaksin, *convalescent plasma therapy*, kontrol optimal, prinsip minimum Pontryagin, metode Runge Kutta.

### 2.3. Vaksinasi

Vaksin merupakan salah satu cara pencegahan penyakit yang cukup efektif dari segi biaya maupun intervensinya terhadap kesehatan. Vaksin pertama kali ditemukan oleh Edwin Jenner pada tahun 1798 berupa vaksin cacar yang biasanya diberikan pada anak-anak. Semakin berkembangnya teknologi penelitian dan pengembangan vaksin, maka semakin banyak jenis vaksin yang diproduksi. Setiap vaksin menciptakan respon imun atau daya proteksi terhadap infeksi virus tertentu dengan cara pembentukan antibodi netralisasi spesifik terhadap antigen yang dipaparkan dalam tubuh (Yuwono, 1995).

Sedangkan vaksinasi merupakan pemberian vaksin yang dilakukan guna

meningkatkan sistem kekebalan tubuh seseorang terhadap suatu penyakit, sehingga dapat memperkecil kemungkinan terjangkit dan efek yang ditimbulkan jika terpapar penyakit tersebut (Kemenkes, 2021).

Penemuan vaksin terhadap suatu penyakit diperoleh setelah virus tersebut muncul. Salah satunya penyakit COVID-19 yang baru ditemukan pada bulan Desember 2019 dan pada bulan Oktober 2020 vaksin untuk penyakit tersebut tersedia. Setelah ditemukannya vaksin COVID-19 terdapat tahapan-tahapan dalam penerimaan vaksin seperti dimulai dari pemberian vaksin kepada petugas kesehatan dan petugas sosial lapangan. Kemudian diprioritaskan ke kelompok dengan risiko tinggi termasuk usia lanjut, penyakit penyerta (komorbid), dan terakhir jika persediaan sudah semakin banyak maka akan mencakup seluruh masyarakat luas (Aditama, 2020).

Berdasarkan Kementerian Kesehatan, vaksin hanya diperbolehkan untuk individu sehat. Terdapat kriteria individu yang tidak boleh divaksinasi, yaitu individu yang memiliki suhu  $> 37,5^{\circ}\text{C}$ , individu dengan hipertensi  $> 180/110$  mmHg, individu yang memiliki riwayat alergi terhadap vaksin, ibu hamil, individu yang memiliki penyakit autoimun, individu yang sedang dalam perawatan, dan individu yang memiliki penyakit jantung.

#### **2.4. *Convalescent Plasma Therapy***

*Convalescent Plasma Therapy* atau terapi plasma konvalesen merupakan salah satu harapan untuk pengobatan penyakit *coronavirus* 2019 (COVID-19). Berdasarkan hasil terapi *convalescent plasma* (CP) menunjukkan klinis yang menjanjikan tanpa efek samping yang serius. Terapi CP bermula dari negara-negara yang terkena dampak infeksi COVID-19 dengan pembangunan sistem kesehatan dan infrastruktur penelitian. Pemberian terapi CP harus diberikan sebelum penyakit tersebut mengancam jiwa, di mana terapi ini digunakan untuk membersihkan virus lebih cepat dan menghindari kerusakan jaringan lebih lanjut (Rejeki dkk., 2021).

Plasma untuk mengobati penyakit COVID-19 dianggap mengandung antibodi terapeutik yang potensial hingga *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-Cov-2) yang dapat ditularkan pada saat transfer plasma ke penerima plasma tersebut. Risiko penerima plasma yang paling berat, yaitu dapat mengakibatkan kematian, tetapi terapi plasma memiliki risiko kematian lebih

rendah jika dikaitkan dengan kadar antibodi yang tinggi (Joyner dkk., 2021).

Distribusi uji coba CP dipusatkan di negara yang paling berpengaruh oleh COVID-19, di mana pengadaan dan penimbunan CP dalam skala besar telah dilakukan. Indonesia dikonfirmasi menjadi pemegang jumlah kasus tertinggi di Asia Tenggara pada 17 Juni 2020. Hal tersebut dikarenakan kurangnya pilihan perawatan untuk COVID-19, sehingga terapi CP dipandang sebagai terapi potensial. Namun, berdasarkan wilayah geografis yang tersebar, yaitu kepulauan, menjadi tantangan akses kesehatan di daerah terpencil dan berdampak pada adopsi penerapan CP di Indonesia (Rejeki dkk., 2021).

Plasma yang diperoleh dengan metode aferesis atau plasmaferesis, yaitu memisahkan plasma dengan darah. Pendonor yang dicari oleh *convalescent plasma therapy* yang memiliki antibodi terhadap SARS CoV-2 dan memiliki antibodi yang tinggi sesuai dengan syarat yang diberikan. Terapi tersebut digunakan untuk menetralisasi patogen yang masuk ke dalam tubuh, sehingga dilakukan transfusi antibodi terhadap SARS CoV-2 dalam plasma. Berdasarkan hal tersebut, prioritas pendonor plasma yang dicari harus memiliki kandungan antibodi yang cukup tinggi seperti penyintas covid yang melakukan perawatan di rumah sakit, kecuali telah terjadi kesepakatan terkait dengan testing antibodi donor plasma (Kemenkes, 2021).

Berdasarkan pernyataan Kementerian Kesehatan, pendonor plasma untuk COVID-19 harus memenuhi beberapa syarat, yaitu berusia 18 – 60 tahun, pernah terindikasi COVID-19 dibuktikan dengan tes PCR positif COVID-19 atau hasil dari faskes yang pernah merawat, bebas gejala COVID-19 selama 14 hari, berat badan > 55 kg, tidak menerima transfusi dalam kurun waktu 6 bulan terakhir, dan diutamakan laki-laki atau wanita yang belum pernah hamil.

## 2.5. Kontrol Optimal

Tujuan utama dari permasalahan kontrol optimal adalah untuk menentukan nilai kontrol optimal yang akan di proses dalam suatu sistem dan memenuhi beberapa kendala. Pada waktu yang sama ditentukan nilai maksimum atau minimum berdasarkan fungsi biaya atau fungsi tujuan (fungsi objektif). Pada umumnya, masalah kontrol optimal bertujuan untuk menemukan kontrol optimal  $u^*(t)$ , dengan (\*) menunjukkan kondisi optimal dengan mengoptimalkan fungsi tujuan (Naidu, 2002). Formula fungsi tujuan dalam masalah kontrol optimal dapat

didefinisikan sebagai berikut

$$J = \mathbf{x}'(t_f)\mathbf{F}\mathbf{x}(t_f) + \int_{t_0}^{t_f} [\mathbf{x}'(t)\mathbf{Q}\mathbf{x}(t) + \mathbf{u}'(t)\mathbf{R}\mathbf{u}(t)] dt, \quad (2.8)$$

atau fungsi tujuan yang sering digunakan

$$J = S(\mathbf{x}(t_f), t_f) + \int_{t_0}^{t_f} V(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t), t) dt, \quad (2.9)$$

dengan sistem dinyatakan dengan persamaan

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{f}(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t), t), \quad (2.10)$$

serta kondisi batas

$$\mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0 \text{ dan } \mathbf{x}(t_f) = \mathbf{x}_f. \quad (2.11)$$

Masalah kontrol optimal  $u^*(t)$  jika diterapkan pada Sistem (2.10) akan diperoleh keadaan yang optimal  $x^*(t)$  dan dalam waktu yang sama mengoptimalkan Fungsi Tujuan (2.9) yang dinotasikan dengan  $J(u^*(t))$  dan keadaan optimal  $\dot{x}(t)$  dibatasi oleh kondisi batas, yaitu kondisi awal  $x_0$  dan kondisi akhir  $x_f$ .

## 2.6. Prinsip Minimum Pontryagin

Prinsip minimum Pontryagin merupakan prinsip untuk menyelesaikan masalah kontrol optimal yang menyatakan bahwa kondisi yang diperlukan agar diperoleh solusi optimal. Prinsip ini digunakan untuk memperoleh kontrol optimal pada sistem dinamik, yaitu dengan meminimumkan fungsi tujuan dengan kontrol  $u(t)$  terbatas pada  $(u(t) \in U)$  (Naidu, 2002).

Langkah-langkah dalam penyelesaian masalah kontrol optimal dengan menggunakan prinsip minimum Pontryagin adalah sebagai berikut (Naidu, 2002).

Langkah 1 : Bentuk fungsi Pontryagin  $\mathcal{H}$

$$\mathcal{H}(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t), \boldsymbol{\lambda}(t), t) = V(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t), t) + \boldsymbol{\lambda}'(t)\mathbf{f}(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t), t), \quad (2.12)$$

Langkah 2 : Meminimumkan  $\mathcal{H}$  terhadap  $\mathbf{u}(t)$

$$\left(\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{u}}\right)_* = 0, \quad (2.13)$$

dan diperoleh kondisi

$$\mathbf{u}^*(t) = \mathbf{h}(\mathbf{x}^*(t), \boldsymbol{\lambda}^*(t), t), \quad (2.14)$$

Langkah 3 : Menggunakan hasil dari Langkah 2 dan menentukan fungsi Hamilton yang optimal  $H^*$

$$H^*(t)(x^*(t), h(x^*(t), \lambda^*(t), t), \lambda^*(t), t) = H^*(x^*(t), \lambda^*(t), t), \quad (2.15)$$

Langkah 4 : Menyelesaikan persamaan *state* dan persamaan *costate*

$$\dot{x}^*(t) = \left(\frac{\partial H}{\partial \lambda}\right)_* \text{ dan } \dot{\lambda}^*(t) = -\left(\frac{\partial H}{\partial x}\right)_*, \quad (2.16)$$

dengan kondisi awal  $x_0$  dan kondisi akhir

$$\left[H^* + \left(\frac{\partial S}{\partial t}\right)\right]_{t_f} \delta t_f + \left[\left(\frac{\partial S}{\partial x}\right)_* - \lambda^*(t)\right]_{t_f}' \delta x_f. \quad (2.17)$$

Langkah 5 : Substitusi Langkah 4 ke dalam ekspansi kontrol optimal  $u^*$  pada Langkah 2 untuk memperoleh kontrol yang optimal.

## 2.7. Metode Runge Kutta

Secara konseptual metode Taylor mudah digunakan, tetapi metode tersebut cukup rumit dalam perhitungannya dan membutuhkan waktu yang lama untuk menghitung turunan orde tinggi. Sehingga metode Runge Kutta dapat menjadi solusi dalam evaluasi  $f(x, y)$  untuk mempertahankan akurasi pendekatan Taylor. Metode Runge Kutta merupakan metode yang paling populer dalam penyelesaian masalah nilai awal (Atkinson, 2009).

Metode Runge Kutta merupakan pengembangan dari metode Euler, di mana penyelesaiannya dilakukan secara bertahap. Fungsi dari persamaan diferensial adalah sebagai berikut (Basuki, 2004).

$$y' = f(x, y), \quad (2.18)$$

dengan titik awal pendekatan  $(x_0, y_0)$ , berdasarkan metode Euler nilai fungsi penyelesaian diperoleh dengan

$$y_{n+1} = y_n + h \cdot f(x_n, y_n), \quad (2.19)$$

atau

$$y_{n+1} = y_n + dy. \quad (2.20)$$

di mana  $dy$  adalah perubahan nilai fungsi setiap tahapan.

Metode yang paling populer dalam penyelesaian persamaan diferensial, di mana metode ini dapat memperoleh akurasi deret Taylor tanpa memerlukan diferensial orde yang lebih tinggi yang biasa disebut metode Runge Kutta orde 4. Persamaan tersebut dapat dituliskan sebagai berikut (Rosidi, 2019).

$$y_{i+1} = y_i + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)h, \quad (2.21)$$

di mana

$$k_1 = f(x_i, y_i), \quad (2.22)$$

$$k_2 = f\left(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}k_1h\right), \quad (2.23)$$

$$k_3 = f\left(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}k_2h\right), \quad (2.24)$$

$$k_4 = f(x_i + h, y_i + k_3h). \quad (2.25)$$

### 2.7.1 Forward Sweep Runge Kutta Orde 4

Metode *Forward Sweep Runge Kutta* orde 4 merupakan metode penyelesaian persamaan diferensial dengan diketahui nilai awalnya. Persamaan tersebut dapat dituliskan sebagai berikut (Lenhart and Workman, 2007).

$$x(t+h) \approx x(t) + \frac{h}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4), \quad (2.26)$$

di mana

$$k_1 = f(t, x(t), u(t)), \quad (2.27)$$

$$k_2 = f\left(t + \frac{h}{2}, x(t) + \frac{1}{2}k_1\right), \quad (2.28)$$

$$k_3 = f\left(t + \frac{h}{2}, x(t) + \frac{1}{2}k_2\right), \quad (2.29)$$

$$k_4 = f(t+h, x(t) + hk_3). \quad (2.30)$$

### 2.7.2 Backward Sweep Runge Kutta Orde 4

Metode *Backward Sweep Runge Kutta* orde 4 merupakan metode penyelesaian persamaan diferensial dengan diketahui nilai akhirnya. Persamaan tersebut dapat dituliskan sebagai berikut (Lenhart and Workman, 2007).

$$\sigma(t-h) \approx \sigma(t) - \frac{h}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4), \quad (2.31)$$

di mana

$$k_1 = f(t, \sigma(t), u(t)), \quad (2.32)$$

$$k_2 = f\left(t - \frac{h}{2}, \sigma(t) - \frac{1}{2}k_1\right), \quad (2.33)$$

$$k_3 = f\left(t - \frac{h}{2}, \sigma(t) - \frac{1}{2}k_2\right), \quad (2.34)$$

$$k_4 = f(t-h, \sigma(t) - hk_3). \quad (2.35)$$

## 2.8. Penelitian Terdahulu

Berikut adalah rangkuman hasil penelitian yang memiliki keterkaitan dengan penelitian yang akan dilakukan.

Tabel 2.1 Penelitian terdahulu

No	Nama dan Tahun Publikasi	Hasil
1	Maghvirotul Azizah, 2021.	Metode : Analisis Kestabilan Hasil : efektivitas pada penggunaan vaksin, penyakit akan semakin cepat menghilang ketika proporsi penggunaan vaksin diperbesar.
2	N. Anggriani, A. Supriatna, B. Subartini, R. Wulantini, 2015.	Metode : Prinsip Maksimum Pontryagin Hasil : efektivitas pengendalian dengan kontrol pengobatan dan vaksinasi dapat mengurangi populasi yang terinfeksi sehingga penyebaran dapat dicegah.
3	Susi Agustianingsih, Rina Reorita, Renny. 2020.	Metode : Prinsip Maksimum Pontryagin Hasil : efektivitas kontrol optimal dengan pengaruh vaksinasi, karantina, dan faktor imigrasi lebih baik dalam meminimalisir jumlah individu terinfeksi dibandingkan dengan pengaruh vaksinasi dan faktor imigrasi.