

ANALISIS KESTABILAN MODEL PENYEBARAN TUBERKULOSIS DENGAN MDR-TB DAN PENGARUH VAKSINASI

Anggun Sulistiyowati

Program Studi Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya
e-mail : anggun.19006@mhs.unesa.ac.id

Abadi

Program Studi Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya
e-mail : abadi@unesa.ac.id

Abstrak

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri yang pada umumnya menyerang paru-paru namun juga dapat menyerang organ lain seperti tulang, ginjal, kelenjar, dan lain-lain. Pencegahan TB dapat dilakukan dengan memberikan vaksinasi BCG pada individu saat masih bayi. Individu yang terinfeksi TB harus melakukan pengobatan secara rutin dan tuntas dalam jangka waktu yang ditentukan oleh tenaga medis untuk membunuh bakteri dan terjadinya resistensi antibiotik. Apabila pengobatan tidak tuntas, ditunda, atau gagal, TB dapat berkembang menjadi MDR (*Multi Drug Resistant*)-TB, yang mana ini adalah kondisi TB resisten terhadap pengobatan lini pertama yang sangat efektif untuk TB. Pada penelitian ini akan dikonstruksikan model matematika penyebaran TB dengan MDR-TB dan pengaruh vaksinasi dengan membagi individu menjadi enam populasi yakni individu rentan (S), individu yang tervaksinasi (V), individu yang terpapar (E), individu terinfeksi (I), individu resisten terhadap pengobatan (R_{es}) dan individu yang sembuh (R). Model ini ditentukan titik kesetimbangan bebas penyakit dan titik kesetimbangan endemik lalu dilanjutkan menganalisis kestabilannya dengan nilai eigen dan Routh-Hurwitz serta didekati dengan menggunakan R_0 (bilangan reproduksi dasar). Jika nilai $R_0 < 1$, maka titik kesetimbangan bebas penyakit bersifat stabil asimtotik lokal. Sebaliknya, jika nilai $R_0 > 1$, maka titik kesetimbangan endemiknya yang bersifat stabil asimtotik lokal. Selain itu akan dilakukan simulasi juga dengan *software* Matlab Online R2023a dengan nilai awal dan parameter dari jurnal rujukan dan didapatkan kesimpulan bahwa parameter yang paling berpengaruh adalah parameter angka kelahiran dan laju pengobatan.

Kata Kunci: Tuberkulosis, MDR-TB, BCG, Bilangan Reproduksi Dasar.

Abstract

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by bacteria that generally attacks the lungs but can also attack other organs such as bones, kidneys, glands, and others. TB prevention can be done by giving BCG vaccination to individuals when they are still babies. Individuals infected with TB must carry out routine and complete treatment within a period determined by medical personnel to kill bacteria and develop antibiotic resistance. If treatment is incomplete, delayed, or fails, TB can progress to MDR (Multi Drug Resistant)-TB, which is TB that is resistant to highly effective first-line treatment for TB. In this study a mathematical model of the spread of TB with MDR-TB and the effects of vaccination will be constructed by dividing individuals into six populations namely susceptible individuals (S), vaccinated individuals (V), exposed individuals (E), infected individuals (I), individuals resistant to treatment (R_{es}) and recovered individuals (R). This model is determined by the disease-free equilibrium point and the endemic equilibrium point, then it is continued to analyze its stability with eigenvalues and Routh-Hurwitz and is approximated by using R_0 (basic reproduction number). If the value of $R_0 < 1$, then the disease-free equilibrium point is locally asymptotically stable. Conversely, if the value of $R_0 > 1$, then the endemic equilibrium point is locally asymptotically stable. Besides that, a simulation will also be carried out with the Matlab Online R2023a software with initial values and parameters from reference journals and it can be concluded that the most influential parameters are the parameters of birth rate and treatment rate.

Keywords: Tuberculosis, MDR-TB, BCG, Basic Reproductive Number.

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang pada umumnya menyerang paru-paru dan diakibatkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini dapat menyerang organ lain seperti

tulang, ginjal, kelenjar, dan lain-lain. Penularan TB adalah saat penderita batuk atau bersin sehingga mengeluarkan percikan yang bercampur dengan bakteri TB yang mana saat bakteri ini dihirup oleh orang sehat dapat menyebabkan terinfeksi Tuberkulosis (Kemenkes Direktorat Promkes dan

Pemberdayaan Masyarakat, 2016). Pengobatan penyakit Tuberkulosis dilakukan dengan mengkonsumsi antibiotik selama berbulan-bulan untuk menghindari resisten antibiotik. Antibiotik yang biasa digunakan dalam pengobatan TB di antaranya Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, Etambutol, dan Streptomisin. Namun di antara itu yang paling umum digunakan yakni Isoniazid dan Rifampisin (CDC, 2013). Pengobatan ini harus dilakukan secara teratur, karena jika tidak TB akan dapat berkembang menjadi MDR (*Multi Drug Resistant*)-TB dan harus menjalani pengobatan lagi dengan kombinasi obat lebih kompleks dan jangka waktu yang lebih lama agar dapat sembuh.

Berdasarkan data SITB per Januari 2023, kasus MDR-TB di Indonesia tercatat mencapai 12.702 kasus yang terkonfirmasi dan dari angka tersebut sebanyak 7.324 orang mulai menjalani pengobatan. Kemunculan variasi MDR-TB menjadi tantangan baru dalam pengendalian penyakit TB, hal ini dikarenakan sulitnya diagnosis, angka kegagalan terapi yang tinggi, dan kasus fatalnya yakni kematian (Janan, 2019). Kasus semacam ini menunjukkan bahwa penyakit Tuberkulosis perlu mendapat perhatian lebih atau setidaknya dilakukan pencegahan. Salah satu pencegahan penyakit Tuberkulosis adalah pemberian vaksinasi BCG.

Pemodelan matematika merupakan proses mengkonstruksi model matematika untuk menggambarkan keadaan dinamik suatu sistem. Pemodelan matematika akan selalu terkait dengan suatu ilmu lain, salah satunya yakni ilmu kesehatan (Ledder, 2013). Dalam bidang ilmu kesehatan, hasil analisis dari model matematika dapat dijadikan pertimbangan untuk pengambilan keputusan tenaga kesehatan dalam menangani penyebaran suatu penyakit. Tuberkulosis merupakan salah satu penyakit yang dapat dikonstruksikan model matematikanya. Hal ini dapat dijadikan salah satu cara untuk membantu mengetahui fenomena penularan Tuberkulosis dan membantu tenaga medis dalam pengambilan keputusan menghadapi penyebaran TB.

Pemodelan matematika terkait TB sudah banyak dilakukan sebelumnya, beberapa diantaranya oleh Faruk, A. (2016) yang membahas tentang kestabilan penyebaran TB dengan model SIR, Sanusi dan Side (2017) tentang kestabilan penyebaran TB dengan

model SEIR, Syam et al. (2020) tentang penyebaran TB di kota Makassar dengan model SEIRS, dsb.

Selanjutnya penelitian tentang TB yang relevan terkait artikel ini yakni milik Ronoh et al (2016), di mana model pada penelitian ini ditambahkan variasi kasus MDR-TB pada model awal SEIRS. Penelitian ini berfokus pada pengaruh kegagalan atau ketidaktuntasan pengobatan pada individu yang terinfeksi TB yang mengakibatkan munculnya variasi MDR-TB. Penelitian selanjutnya yang relevan dengan artikel ini yakni milik Mengistu & Witbooi (2019), di mana penelitian ini mengembangkan model TB dengan menambah populasi vaksinasi dengan asumsi bahwa bayi yang telah divaksinasi akan termasuk dalam populasi vaksinasi, sedangkan bayi yang tidak divaksinasi masuk dalam populasi rentan. Efisiensi vaksin yang tidak sempurna mengakibatkan individu yang tervaksinasi pun dapat masuk ke populasi rentan.

Pada penelitian ini akan dikonstruksikan kembali model penyebaran TB dari penelitian Ronoh et al. (2016) dengan menambahkan kompartemen dan asumsi terkait vaksinasi dari penelitian yang dilakukan oleh Mengistu & Witbooi (2019), yang mana untuk mengetahui penyebaran penyakit TB dengan MDR-TB dan pengaruh vaksinasi. Penelitian ini akan menyajikan model matematika ke dalam enam populasi yakni S (*Susceptible*), V (*Vaccination*), E (*Exposed*), I (*Infected*), R_{es} (*Resistant*), dan R (*Recovered*).

KAJIAN TEORI

Titik Keseimbangan

Diberikan suatu persamaan diferensial orde pertama berikut.

$$\frac{\partial x}{\partial t} = f(x), x \in \mathbb{R}^n. \quad (1)$$

Titik x^* dinamakan titik keseimbangan dari persamaan (1) jika memenuhi $f(x^*) = 0$. Titik tersebut seiring berjalannya waktu akan tetap konstan (tidak akan mengalami perubahan) (Boyce dan DiPrima, 2012).

Analisis Kestabilan Titik Keseimbangan

Sebelum menganalisis kestabilan titik keseimbangan, pertama akan dilinearisasikan titik keseimbangan tersebut dengan matriks Jacobian. Sebagai contoh diberikan sistem persamaan berikut.

$$\begin{aligned} y_1 &= f_1(x_1, x_2, \dots, x_n), \\ y_2 &= f_2(x_1, x_2, \dots, x_n), \\ &\vdots \\ y_n &= f_n(x_1, x_2, \dots, x_n). \end{aligned} \quad (2)$$

Linearisasi dari sistem persamaan tersebut dengan menggunakan matriks Jacobian adalah sebagai berikut.

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial y_1}{\partial x_1} & \frac{\partial y_1}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial y_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial y_2}{\partial x_1} & \frac{\partial y_2}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial y_2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial y_n}{\partial x_1} & \frac{\partial y_n}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial y_n}{\partial x_n} \end{pmatrix}. \quad (3)$$

(Kelley & Peterson, 2010)

Setelah dilinearisasi, akan disubstitusikan titik kesetimbangan ke dalam matriks Jacobian. Sehingga diperoleh persamaan karakteristik sebagai berikut:

$$\det(A - \lambda I) = 0. \quad (4)$$

Persamaan karakteristik tersebut diperoleh nilai eigennya yang dilambangkan dengan notasi λ lalu dianalisis kestabilannya. Menurut Wiggins (1990), jika semua nilai eigen yang diperoleh dari persamaan karakteristik matriks Jacobian memiliki bagian real negatif, titik kesetimbangan sistem persamaan akan stabil asimtotik.

Apabila analisis kestabilan dengan menggunakan nilai eigen dirasa sulit, maka digunakan Kriteria Routh-Hurwitz sebagai alternatif lainnya. Kriteria Routh-Hurwitz dapat digunakan untuk mengetahui analisis kestabilan suatu sistem dengan mempertimbangkan koefisien $\{a_i\}$ tanpa harus memperhitungkan akar-akar polinomial. Diberikan bentuk persamaan karakteristik berikut :

$$a_n \lambda^n + a_{n-1} \lambda^{n-1} + \dots + a_1 \lambda + a_0 = 0. \quad (5)$$

Sehingga diperoleh Routh-Hurwitz sebagai berikut :

λ^n	a_n	a_{n-2}	a_{n-4}	\dots
λ^{n-1}	a_{n-1}	a_{n-3}	a_{n-5}	\dots
λ^{n-2}	b_1	b_2	b_3	\dots
\dots	\dots	\dots	\dots	\dots
λ^0	P	\dots	\dots	\dots

dimana koefisien $\{b_i\}, \{c_i\} \dots$ didefinisikan sebagai

$$b_1 = \frac{(a_{n-1}a_{n-2}) - (a_n a_{n-3})}{a_{n-1}}, \dots$$

$$b_2 = \frac{(a_{n-1}a_{n-4}) - (a_n a_{n-5})}{a_{n-1}}, \dots$$

$$c_1 = \frac{(b_1 a_{n-3}) - (b_2 a_{n-1})}{b_1}, \dots$$

$$c_2 = \frac{(b_1 a_{n-5}) - (b_3 a_{n-1})}{b_1}, \dots$$

Skema ini dilanjutkan pada alur ke kanan dan ke bawah sampai didapatkan elemen-elemen pada kolom pertama bernilai nol. Sistem dianggap stabil jika bagian real dari nilai eigennya bernilai negatif,

yang ditunjukkan dengan tidak terjadi perubahan tanda pada setiap elemen pada kolom pertama tabel Routh-Hurwitz (Olsder & Woude, 2003).

Bilangan Reproduksi Dasar

Bilangan reproduksi dasar (R_0) adalah jumlah kasus rata-rata seorang terinfeksi selama masa terinfeksi dalam keseluruhan populasi rentan (Diekmann dan Heesterbeek, 2000). Bilangan reproduksi dasar digunakan untuk memprediksi apakah penyakit akan menyebar atau mati, dengan ketentuan sebagai berikut:

1. Jika nilai $R_0 < 1$ dapat diartikan bahwa populasi individu terinfeksi lebih sedikit daripada individu sembuh maupun rentan, sehingga kemungkinan penyakit tidak menyebar.
2. Jika nilai $R_0 > 1$ maka populasi individu terinfeksi lebih banyak daripada individu sembuh, sehingga kemungkinan penyakit akan meningkat dan mewabah

Salah satu metode untuk mendapatkan nilai R_0 adalah dengan metode NGM (*Next Generation Matrix*) pada populasi yang terinfeksi. Misalkan n adalah kelas terinfeksi dan m kelas tidak terinfeksi, selanjutnya x dinyatakan sebagai subpopulasi kelas terinfeksi dan y sebagai subpopulasi tidak terinfeksi (sembuh atau rentan), dan $x \in \mathbb{R}^n, y \in \mathbb{R}^m$, untuk $m, n \in \mathbb{N}$, sehingga

$$\dot{x} = \varphi_i(x, y) - \psi_i(x, y) \text{ dengan } i = 1, 2, \dots, n$$

$$\dot{y} = \eta_j(x, y) \text{ dengan } j = 1, 2, \dots, m.$$

Notasi φ_i dilambangkan sebagai laju infeksi sekunder yang meningkat pada kelas infeksi dan ψ_i menunjukkan laju berkembangnya penyakit, kematian, atau kesembuhan yang mengakibatkan populasi kelas terinfeksi berkurang.

Pada perhitungan R_0 pertama dilakukan linearisasi sistem persamaan diferensial yang didekati titik kesetimbangan bebas penyakitnya. Persamaan kompartemen terinfeksi yang sudah dilinearakan dapat dituliskan sebagai berikut.

$$\dot{x} = (F - V)x. \quad (6)$$

Dengan F dan V merupakan matriks $n \times n$ dan $F = \frac{\partial \varphi_i}{\partial u_j}(0, y_0)$ dan $V = \frac{\partial \psi_i}{\partial u_j}(0, y_0)$. Selanjutnya didefinisikan K adalah matriks dengan bentuk berikut.

$$K = FV^{-1}. \quad (7)$$

dengan K disebut sebagai NGM (*Next Generation Matriks*) dan nilai bilangan

reproduksi dasar (R_0) adalah radius spektral (nilai eigen yang dominan) dari matriks K tersebut (Diekmann dkk., 1990), sehingga :

$$R_0 = \rho(FV^{-1}). \tag{8}$$

METODE

Penelitian ini menggunakan metode studi literatur, yang mana metode ini dilakukan dengan mendalami, mencermati, serta menelaah jurnal, buku, dan referensi untuk menunjang penelitian terkait penyebaran Tuberkulosis dengan MDR-TB dan pengaruh vaksinasi. Penelitian ini menkontruksikan model dari artikel Ronoh et al. (2016) dan Mengistu & Witbooi (2019).

Rancangan penelitian diawali dengan studi literatur, menyusun batasan masalah dan asumsi-asumsi untuk menkontruksikan model matematika penyebaran Tuberkulosis. Berikutnya menentukan titik kesetimbangan dari model tersebut dan bilangan reproduksi dasar (R_0). Lalu dilakukan analisis kestabilan dari model dengan menggunakan nilai eigen atau Routh-Hurwitz serta dilakukan dengan penentuan kestabilan dengan R_0 . Terakhir, dilakukan simulasi numerik dengan *software* Matlab Online R2023a.

HASIL DAN PEMBAHASAN

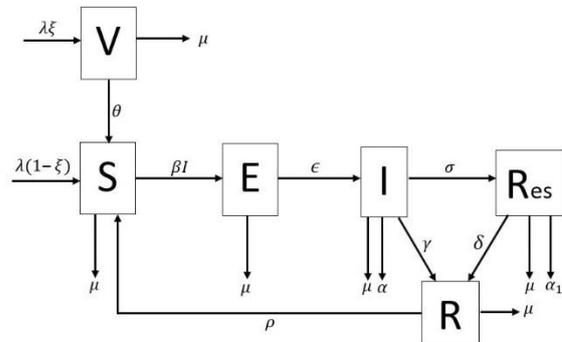
Kontruksi Model Penyebaran TB dengan MDR-TB dan Pengaruh Vaksinasi

Model penyebaran ini dikonstruksikan dari model penyebaran TB dengan adanya MDR-TB yang didapat dari artikel Ronoh et al. (2016) dengan menambahkan asumsi vaksinasi dari artikel milik Mengistu & Witbooi (2019). Model penyebaran Tuberkulosis dengan MDR-TB dan pengaruh vaksinasi ini dibagi menjadi enam populasi yakni populasi rentan (S), populasi vaksinasi (V), populasi exposed/terpapar (E), populasi terinfeksi (I), populasi resisten (R_{es}), dan populasi sembuh (R). Kontruksi model dalam penelitian ini menggunakan asumsi-asumsi berikut.

1. Pertumbuhan populasi manusia konstan.
2. Setiap bayi yang mendapatkan vaksinasi akan masuk ke kelas vaksinasi, sedangkan yang tidak mendapat vaksinasi akan masuk ke kelas rentan.
3. Vaksinasi tidak memberikan kekebalan secara total sehingga individu yang tervaksinasi pun akan dapat masuk ke kelas rentan.

4. Penyakit berbahaya, sehingga jika terinfeksi ada kemungkinan mati.
5. Penyakit dapat disembuhkan dengan pengobatan.
6. Individu yang melakukan pengobatan lini pertama ada peluang resisten (MDR-TB) terhadap pengobatan tersebut sehingga harus melakukan pengobatan lagi.
7. Individu dengan MDR-TB ada peluang mati dikarenakan tidak menjalani pengobatan atau menunda pengobatan kedua sehingga mengalami kematian.
8. Individu yang sembuh dari infeksi TB ada dapat masuk lagi ke kelas rentan dikarenakan kekebalan tubuhnya yang berkurang.
9. Tidak terdapat migrasi.
10. Semua parameter bernilai positif.

Berdasarkan uraian serta asumsi-asumsi di atas, maka diagram kompartemen untuk penyebaran penyakit TB dengan MDR-TB dan pengaruh vaksinasi dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram kompartemen model SVEIR_{es}R

Maka diperoleh sistem persamaan matematika dari penyebaran TB dengan MDR-TB dan pengaruh vaksinasi adalah sebagai berikut :

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \lambda(1 - \xi) + \theta V + \rho R - (\beta I + \mu)S, \\
 \frac{dV}{dt} &= \lambda \xi - \theta V - \mu V, \\
 \frac{dE}{dt} &= \beta IS - (\epsilon + \mu)E, \\
 \frac{dI}{dt} &= \epsilon E - (\alpha + \gamma + \sigma + \mu)I, \\
 \frac{dR_{es}}{dt} &= \sigma I - (\alpha_1 + \delta + \mu)R_{es}, \\
 \frac{dR}{dt} &= \delta R_{es} + \gamma I - (\rho + \mu)R.
 \end{aligned} \tag{9}$$

dengan keterangan variabel/parameter yang digunakan :

Tabel 1. Keterangan parameter model SVEIR_{es}R

Variabel/Parameter	Keterangan
λ	Banyak rekrutmen dari kelahiran

ξ	Tingkat vaksinasi BCG
θ	Laju kurangnya efektifitas vaksin
β	Laju penularan TB
μ	Laju kematian alami
ϵ	Laju individu dengan laten TB menjadi terinfeksi.
α	Laju individu yang meninggal akibat terinfeksi TB
α_1	Laju individu yang meninggal karena MDR-TB
γ	Laju pengobatan lini pertama
σ	Laju individu yang resistan terhadap pengobatan
δ	Laju pengobatan lini kedua

Titik Kesetimbangan

Titik kesetimbangan diperoleh dengan mengenkalkan ruas kanan persamaan (9) sehingga diperoleh bentuk $\frac{dS}{dt} = \frac{dV}{dt} = \frac{dE}{dt} = \frac{dI}{dt} = \frac{dRes}{dt} = \frac{dR}{dt} = 0$. Titik kesetimbangan yang diperoleh dari penyelesaian persamaan tersebut ada dua, yakni :

1. Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit

Kondisi ini terjadi saat tidak adanya penyebaran penyakit ($I = 0$), yang mengakibatkan tidak adanya individu yang terpapar (E), terinfeksi (I), ataupun kebal terhadap penyakit (R_{es}). Dengan substitusi nilai $I = 0$ dan mengenkalkan ruas kanan, titik kesetimbangan bebas

penyakitnya $Z^0(S^0, V^0, E^0, I^0, Res^0, R^0) = (\frac{\lambda(\theta+\mu-\mu\xi)}{\mu(\theta+\mu)}, \frac{\lambda\xi}{(\theta+\mu)}, 0, 0, 0, 0)$.

2. Titik Kesetimbangan Endemik

Kondisi ini terjadi saat penyakit Tuberkulosis menyebar atau mewabah, yang menunjukkan bahwa nilai $S \neq 0, V \neq 0, E \neq 0, I \neq 0, R_{es} \neq 0$, dan $R \neq 0$. Dengan substitusi nilai tersebut ke persamaan (9) dan mengenkalkan ruas kana, didapat titik kesetimbangan endemiknya adalah

$Z^*(S^*, V^*, E^*, I^*, Res^*, R^*)$ dengan

$$S^* = \frac{(\epsilon+\mu)(\alpha+\gamma+\sigma+\mu)}{\beta\epsilon},$$

$$V^* = \frac{\lambda\xi}{(\theta+\mu)},$$

$$E^* = \frac{\epsilon(\rho\sigma\delta+\gamma A-A(\rho+\mu)(\beta C))}{(\alpha+\gamma+\sigma+\mu)(\rho+\mu)(\mu C-B)},$$

$$I^* = \frac{A(\rho+\mu)(\mu C-B)}{(\rho\sigma\delta+\rho\gamma A-A(\rho+\mu)(\beta C))},$$

$$Res^* = \frac{\sigma(\rho+\mu)(\mu C-B)}{\rho\sigma\delta+\gamma A-A(\rho+\mu)(\beta C)},$$

$$R^* = \frac{(\mu C-B)(\gamma A-\delta\sigma)}{\rho\sigma\delta+\gamma A-A(\rho+\mu)(\beta C)}.$$

dengan keterangan

$$A = (\alpha_1 + \delta + \mu),$$

$$B = \frac{\lambda(\theta+\mu-\mu\xi)}{(\theta+\mu)}, \text{ dan}$$

$$C = \frac{(\epsilon+\mu)(\alpha+\gamma+\sigma+\mu)}{\beta\epsilon}.$$

Bilangan Reproduksi Dasar

Bilangan reproduksi dasar (R_0) akan diperoleh dari kontruksi *Next Generation Matrix* (NGM). Kontruksi NGM dilakukan pada individu yang terinfeksi saja yakni sebagai berikut.

$$\begin{aligned} \frac{dE}{dt} &= \beta IS - (\epsilon + \mu)E, \\ \frac{dI}{dt} &= \epsilon E - (\alpha + \gamma + \sigma + \mu)I, \\ \frac{dRes}{dt} &= \sigma I - (\alpha_1 + \delta + \mu)Res. \end{aligned} \tag{10}$$

Selanjutnya dekomposisi matriks Jacobian dari sistem persamaan (10) menjadi matriks transmisi yang dimisalkan F dan matriks transisi yang dimisalkan V . Matriks F dan V disajikan sebagai berikut:

$$F = \begin{bmatrix} 0 & \beta S & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \tag{11}$$

$$V = \begin{bmatrix} \epsilon + \mu & 0 & 0 \\ -\epsilon & (\alpha + \gamma + \sigma + \mu) & 0 \\ 0 & -\sigma & (\alpha_1 + \delta + \mu) \end{bmatrix}. \tag{12}$$

Dengan substitusi titik kesetimbangan bebas penyakit $Z^0(S^0, V^0, E^0, I^0, Res^0, R^0)$ pada matriks (11) dan (12), maka diperoleh :

$$F = \begin{bmatrix} 0 & \beta \left(\frac{\lambda(\theta + \mu - \mu\xi)}{\mu(\theta + \mu)} \right) & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix},$$

$$V = \begin{bmatrix} \epsilon + \mu & 0 & 0 \\ -\epsilon & (\alpha + \gamma + \sigma + \mu) & 0 \\ 0 & -\sigma & (\alpha_1 + \delta + \mu) \end{bmatrix}.$$

Sehingga diperoleh NGM (*Next Generation Matrix*)nya adalah sebagai berikut:

$$K = FV^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{\beta\lambda(\theta+\mu-\mu\xi)\epsilon}{\mu(\theta+\mu)(\epsilon+\mu)(\alpha+\gamma+\sigma+\mu)} & \frac{\beta\lambda(\theta+\mu-\mu\xi)}{\mu(\theta+\mu)(\alpha+\gamma+\sigma+\mu)} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}. \tag{13}$$

Nilai R_0 adalah radius spektral atau nilai eigen dominan dari matriks FV^{-1} , sehingga didapatkan nilai R_0 yakni :

$$R_0 = \frac{\beta\lambda(\theta+\mu-\mu\xi)\epsilon}{\mu(\theta+\mu)(\epsilon+\mu)(\alpha+\gamma+\sigma+\mu)}. \tag{14}$$

Analisis Kestabilan

1. Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit

Pada bagian ini akan ditentukan kestabilan dari titik bebas penyakit. Berdasarkan linearisasi sistem persamaan diferensial (9) dengan mendapatkan jacobiannya pada titik bebas penyakit $Z^0(S^0, V^0, E^0, I^0, Res^0, R^0)$ diperoleh persamaan karakteristiknya sebagai berikut:

$$\det(\mathbf{J}^0 - \Lambda \mathbf{I}) = 0$$

$$\det \begin{pmatrix} -\mu - \Lambda & \theta & 0 & -\beta \left(\frac{\lambda(\theta + \mu - \mu\xi)}{\mu(\theta + \mu)} \right) & 0 & \rho \\ 0 & -(\theta + \mu) - \Lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -(\epsilon + \mu) - \Lambda & \beta \left(\frac{\lambda(\theta + \mu - \mu\xi)}{\mu(\theta + \mu)} \right) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \epsilon & -(\alpha + \gamma + \sigma + \mu) - \Lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \sigma & -(\alpha_1 + \delta + \mu) - \Lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \gamma & \delta & -(\rho + \mu) - \Lambda \end{pmatrix} = 0$$

$$(-\mu - \Lambda)(-\theta + \mu) - \Lambda(-\alpha_1 + \delta + \mu) - \Lambda(-(\rho + \mu) - \Lambda)(-\epsilon + \mu) - \Lambda(-\alpha + \gamma + \sigma + \mu) - \Lambda - \left(\beta \left(\frac{\lambda(\theta + \mu - \mu\xi)}{\mu(\theta + \mu)} \right) \epsilon \right) = 0. \quad (4.6)$$

Berdasarkan persamaan karakteristik tersebut, diperoleh nilai eigen berikut.

$$\Lambda_1 = -\mu$$

$$\Lambda_2 = -(\theta + \mu)$$

$$\Lambda_3 = -(\alpha_1 + \delta + \mu)$$

$$\Lambda_4 = -(\rho + \mu)$$

$$\Lambda_{5,6} = \frac{-c + d \pm \sqrt{(c + d)^2 + 4(cd(R_0 - 1))}}{2}$$

dengan $c = (\epsilon + \mu)$ dan $d = (\alpha + \gamma + \sigma + \mu)$. Dari bentuk di atas dapat kita peroleh bahwa semua nilai eigen adalah negatif kecuali $\Lambda_{5,6}$. Agar nilai $\Lambda_{5,6}$ negatif maka nilai $(R_0 - 1)$ harus negatif atau $(R_0 - 1) < 0$. Jadi, dapat disimpulkan bahwa kestabilan titik kesetimbangan bebas penyakit pada sistem ini dikatakan **stabil asimtotik lokal** apabila $R_0 < 1$.

2. Titik Kesetimbangan Endemik

Pada bagian ini akan ditentukan kestabilan dari titik kesetimbangan endemik dengan melinearkan sistem persamaan diferensial (9) dengan mendapatkan jacobianya pada titik kesetimbangan endemik $Z^*(S^*, V^*, E^*, I^*, Res^*, R^*)$ diperoleh persamaan karakteristiknya sebagai berikut :

$$\det(\mathbf{J}^* - \Lambda \mathbf{I}) = 0$$

$$\det \begin{pmatrix} -(\beta I^* + \mu) - \Lambda & \theta & 0 & -\beta S^* & 0 & \rho \\ 0 & -(\theta + \mu) - \Lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \beta I^* & 0 & -(\epsilon + \mu) - \Lambda & \beta S^* & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \epsilon & -(\alpha + \gamma + \sigma + \mu) - \Lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \sigma & -(\alpha_1 + \delta + \mu) - \Lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \gamma & \delta & -(\rho + \mu) - \Lambda \end{pmatrix} = 0$$

Bentuk persamaan karakteristiknya diperoleh sebagai berikut :

$$(-(\theta + \mu) - \Lambda)(-\Lambda^5 - (k_1)\Lambda^4 - (k_2)\Lambda^3 + (k_3)\Lambda^2 - (k_4)\Lambda) = 0. \quad (15)$$

dengan $k_1 = (u + v + w + t + s)$, $k_2 = (u(v + w) + u(s + t) + vw + v(t + s) + w(t + s))$, $k_3 = (u(vt + vs + ws) + vw(t + s) + st(u - \mu))$, $k_4 = (uwv(t +$

$s) + (stw + stv)(u - \mu))$, dan $u = \beta I^* + \mu$, $v = \alpha_1 + \delta + \mu$, $w = \rho + \mu$, $t = \epsilon + \mu$, dan $s = \alpha + \gamma + \sigma + \mu$. Berdasarkan bentuk persamaan karakteristik tersebut, diperoleh nilai eigen berikut.

$$\Lambda_1 = -(\theta + \mu)$$

$$\Lambda_{1,2,3,4,5} \text{ didapat dari persamaan karakteristik } (-\Lambda^5 - (k_1)\Lambda^4 - (k_2)\Lambda^3 + (k_3)\Lambda^2 - (k_4)\Lambda) = 0. \quad (16)$$

Karena nilai eigen lainnya terlalu panjang, maka akan digunakan alternatif lain untuk mengetahui analisis kestabilannya yakni dengan kriteria Routh Hurwitz. Dari persamaan diatas diperoleh bentuk Routh Hurwitznya adalah sebagai berikut:

Λ^5	-1	$-k_2$	$-k_4$	0
Λ^4	$-k_1$	k_3	0	0
Λ^3	$-\left(\frac{k_1 k_2 + k_3}{k_1}\right)$	$-k_4$	0	0
Λ^2	$-\left(\frac{k_1 k_2 k_3 + k_3^2 + k_1^2 k_4}{k_1 k_2 + k_3}\right)$	0	0	0
Λ^1	$-k_4$	0	0	0

Berdasarkan nilai eigen dan kriteria Routh Hurwitz, didapatkan bahwa titik kesetimbangan endemik pada sistem ini dikatakan stabil asimtotik apabila memenuhi kondisi $k_1 > 0, k_1 k_2 + k_3 > 0, k_1 k_2 k_3 + k_3^2 + k_1^2 k_4 > 0$, dan $k_4 > 0$.

Simulasi Numerik

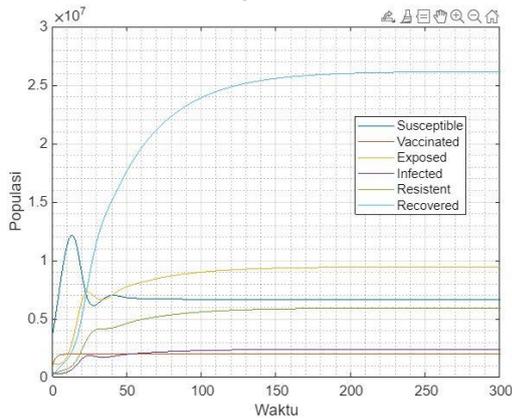
Simulasi numerik dari model penyebaran TB dengan MDR-TB dan pengaruh vaksinasi menggunakan Matlab Online R2023a. Parameter yang digunakan bersumber dari jurnal rujukan yang disajikan sebagai berikut:

Tabel 2. Nilai parameter pada model $SVEIR_{es}R$

Notasi	Nilai	Referensi
λ	1.4×10^6	Mengistu & Witbooi (2019)
ξ	0.715	Mengistu & Witbooi (2019)
θ	0.5	Mengistu & Witbooi (2019)
β	1.646×10^{-7}	Mengistu & Witbooi (2019)
μ	0.019896	Ronoh et al. (2016)
ϵ	0.25	Ronoh et al. (2016)
α	0.01	Ronoh et al. (2016)
α_1	0.0575	Ronoh et al. (2016)
γ	0.5	Ronoh et al. (2016)
σ	0.470104	Ronoh et al. (2016)
δ	0.1106456	Ronoh et al. (2016)
ρ	0.05	Ronoh et al. (2016)

Dengan nilai parameter dari tabel diperoleh nilai $R_0 = 10.43486121 > 1$. Dari nilai parameter tersebut dan dengan nilai awal (3.75×10^6 ; 1×10^6 ;

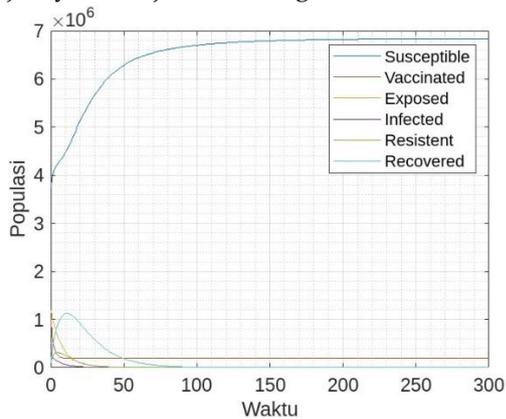
1.19×10^6 ; 3.73×10^5 ; 1×10^5 ; 1×10^6) diperoleh hasil simulasi awal sebagai berikut.



Gambar 2. Grafik simulasi model saat $R_0 > 1$ menggunakan software Matlab Online R2023a

Hasil simulasi awal yang ditunjukkan dalam Gambar 2. saat $R_0 > 1$ untuk individu rentan (S), individu yang sudah vaksinasi (V), individu terpapar (E), individu yang terinfeksi (I), individu yang resisten terhadap pengobatan (R_{es}) dan individu yang sembuh (R) masih terjadi endemi TB di wilayah tersebut. Seiring berjalannya waktu grafik tiap kompartemen stabil menuju titik kesetimbangan endemik $Z^*(S^*, V^*, E^*, I^*, Res^*, R^*) = (6.5588 \times 10^6, 1.9253 \times 10^6, 9.3978 \times 10^6, 2.3494 \times 10^6, 5.8736 \times 10^6, 2.6104 \times 10^7)$.

Selanjutnya dilakukan simulasi lagi dengan mengubah nilai yang berpengaruh dalam perhitungan R_0 yakni parameter λ (banyak rekrutmen kelahiran) dan γ (laju pengobatan lini pertama). Nilai λ yang awalnya sebesar 1.4×10^6 dirubah menjadi 1.4×10^5 dan γ yang awalnya 0.5 menjadi 0.9. Dengan substitusi nilai dari parameter pada tabel dan perubahan nilai λ dan γ , diperoleh nilai $R_0 = 0.74534722 < 1$. Hasil dari simulasi selanjutnya ditunjukkan sebagai berikut.



Gambar 3. Grafik simulasi model saat $R_0 < 1$ menggunakan software Matlab Online R2023a

Hasil simulasi selanjutnya yang ditunjukkan Gambar 3. saat $R_0 < 1$, dalam daerah tersebut terbebas dari wabah penyakit TB. Terlihat pada gambar populasi individu terpapar (E), individu yang terinfeksi (I), individu yang resisten terhadap pengobatan (R_{es}) dan individu yang sembuh (R) seiring berjalannya waktu akan menuju nilai nol atau menghilang dari populasi. Grafik tiap kompartemen stabil menuju titik kesetimbangan kesetimbangan bebas penyakit $Z^0(S^0, V^0, E^0, I^0, Res^0, R^0) = (6.844 \times 10^6, 1.925 \times 10^5, 0, 0, 0, 0)$. Perubahan nilai λ (banyak rekrutmen kelahiran) dan γ (laju pengobatan lini pertama) sangat berpengaruh besar terhadap penyebaran penyakit TB.

PENUTUP

SIMPULAN

Berdasarkan kontruksi model penyebaran TB dengan MDR-TB dan pengaruh vaksinasi yang sudah dilakukan, diperoleh bentuk model yaitu SVEIResR. Setelah dilakukan analisis diperoleh dua titik kesetimbangan yakni:

- 1.) Titik kesetimbangan bebas penyakit

$$Z^0(S^0, V^0, E^0, I^0, Res^0, R^0) = \left(\frac{\lambda(\theta + \mu - \mu\xi)}{\mu(\theta + \mu)}, \frac{\lambda\xi}{(\theta + \mu)}, 0, 0, 0, 0 \right)$$

- 2.) Titik kesetimbangan endemik

$$Z^*(S^*, V^*, E^*, I^*, Res^*, R^*) \text{ dengan}$$

$$S^* = \frac{(\epsilon + \mu)(\alpha + \gamma + \sigma + \mu)}{\beta\epsilon}$$

$$V^* = \frac{\lambda\xi}{(\theta + \mu)}$$

$$E^* = \frac{\epsilon(\rho\sigma\delta + \gamma A - A(\rho + \mu)(\beta C))}{(\alpha + \gamma + \sigma + \mu)(\rho + \mu)(\mu C - B)}$$

$$I^* = \frac{A(\rho + \mu)(\mu C - B)}{(\rho\sigma\delta + \rho\gamma A - A(\rho + \mu)(\beta C))}$$

$$R_{es}^* = \frac{\sigma(\rho + \mu)(\mu C - B)}{\rho\sigma\delta + \gamma A - A(\rho + \mu)(\beta C)}$$

$$R^* = \frac{(\mu C - B)(\gamma A - \delta\sigma)}{\rho\sigma\delta + \gamma A - A(\rho + \mu)(\beta C)}$$

dengan keterangan

$$A = (\alpha_1 + \delta + \mu),$$

$$B = \frac{\lambda(\theta + \mu - \mu\xi)}{(\theta + \mu)}, \text{ dan}$$

$$C = \frac{(\epsilon + \mu)(\alpha + \gamma + \sigma + \mu)}{\beta\epsilon}$$

Nilai R_0 (bilangan reproduksi dasar) dari model sistem persamaan yang didapat dari NGM (Next Generation Matrix) pada individu yang terinfeksi diperoleh bentuk $R_0 = \frac{\beta\lambda(\theta + \mu - \mu\xi)\epsilon}{\mu(\theta + \mu)(\epsilon + \mu)(\alpha + \gamma + \sigma + \mu)}$. Kestabilan titik kesetimbangan bebas penyakit jika memenuhi kondisi $R_0 < 1$ maka akan bersifat stabil

asimtotik, sedangkan jika $R_0 > 1$ dan memenuhi kondisi maka kestabilan titik endemiknya akan bersifat stabil asimtotik.

Hasil simulasi numerik dari model sistem persamaan menggunakan Matlab Online R2023a dengan menggunakan nilai awal dan parameter dari penelitian sebelumnya diperoleh bawah :

- 1.) Bilangan reproduksi dasar dari sistem diperoleh nilai $R_0 = 10.43486121 > 1$, yang mana menunjukkan bahwa dalam wilayah tersebut masih terjadi endemi Tuberkulosis.
- 2.) Model penyebaran tersebut dipengaruhi paramater λ (banyak rekrutmen kelahiran) dan γ (laju pengobatan lini pertama). Apabila nilai λ diminimalkan dan nilai γ dimaksimalkan maka nilai bilangan reproduksi dasar (R_0) menjadi $R_0 < 1$ yang mana menunjukkan bahwa wilayah tersebut bebas dari penyakit.

SARAN

. Setelah dilakukan penelitian diperoleh bahwa angka kelahiran dan laju pengobatan mempunyai pengaruh yang besar dalam penyebaran TB, oleh sebab itu di masa yang akan datang, untuk mengatasi penyebaran TB dapat dilakukan dengan menekan angka kelahiran di wilayah tersebut sekaligus memaksimalkan pengobatan pada penderita yang terkena TB.

Saran untuk penelitian selanjutnya agar memperoleh model yang lebih mendekati fenomena sebenarnya dapat menambahkan parameter dan populasi baru, seperti populasi kasus TB resisten yang lebih parah yakni *Extensively-Drug Resistant Tuberculosis* (XDR-TB), populasi TB yang dikarantina atau populasi penderita TB yang menjalani pengawasan pengobatan, dsb.

DAFTAR PUSTAKA

Boyce, W. E., & DiPrima, R. C. (2012). *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems* (10th ed.). Wiley.

CDC. (2013). *Introduction to the Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know* (6th ed.).

Diekmann, O., & Heesterbeek, J. A. P. (2000). *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation* (S. Levin, Ed.; 1st ed.). Wiley Series in Mathematical and Computational Biology.

Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P., & Metz, J. A. J. (1990). On the definition and the computation of the

basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *Journal of Mathematical Biology*, 28, 365–382.

Janan, M. (2019). Faktor-Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan Peningkatan Prevalensi Kejadian TB MDR Di Kabupaten Brebes Tahun 2011-2017. *JURNAL KEBIJAKAN KESEHATAN INDONESIA : JKKI*, 08, 64–70.

Kelley, W. G., & Peterson, A. C. (2010). *The Theory of Differential Equation : Classical an Qualitative*. Springer Science + Business Media.

Kemenkes Direktorat Promkes dan Pemberdayaan Masyarakat. (2016, December 12). *Tuberkolosis (TB)*.

Ledder, G. (2013). *Mathematics for the Life Science*. Springer.

Mengistu, A. K., & Witbooi, P. J. (2019). Modelling the Effect of Vaccination and Treatment on Tuberculosis Transmission Dynamics. *J. Appl. Math.*

Olsder, G. J., & Woude, J. W. van der. (2003). *Mathematical Systems Theory* (2nd ed.). DUP Blue Print.

Ronoh, M., Jaroudi, R., Fotso, P., Kamdoum, V., Matendechere, N., Wairimu, J., Auma, R., & Lugoye, J. (2016). A Mathematical Model of Tuberculosis with Drug Resistance Effects. *Applied Mathematics*, 07(12), 1303–1316. <https://doi.org/10.4236/am.2016.712115>

Wiggins, S. (1990). *Introduction to Applied Nonlinear System and Chaos*. New York: Springer-Verlag