

MODEL MATEMATIKA PENYEBARAN TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT (MDR-TB) DENGAN MENERAPKAN *CHEMOPROPHYLAXIS TREATMENT* DAN VAKSINASI

Marcella Yusnita Apriliani

Program Studi Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya
e-mail : marcellayusnita.21017@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 resisten obat (MDR-TB) merupakan salah satu ancaman serius terhadap kesehatan global karena sulitnya pengobatan dan tingginya risiko penularan. Penelitian ini mengembangkan model matematika berbasis sistem persamaan diferensial nonlinier bertipe SEIDR, yang membagi populasi ke dalam lima kompartemen: rentan (S), terpapar (E), terinfeksi (I), resisten obat (D), dan sembuh (R). Model ini secara khusus memasukkan pengaruh vaksinasi dan *chemoprophylaxis treatment* sebagai bentuk intervensi. Sistem memiliki dua titik kesetimbangan, yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit (S^0, E^0, I^0, D^0, R^0) dan titik kesetimbangan endemik (S^*, E^*, I^*, D^*, R^*), serta diperoleh bilangan reproduksi dasar $R_0 = \frac{\beta\epsilon(\mu(1-\eta)+\rho)\lambda}{\mu(\mu+\rho)(\epsilon+\mu+\tau)(\alpha+\gamma+\sigma+\mu)}$ yang digunakan untuk menentukan kestabilan sistem. Dengan menggunakan pendekatan linearisasi, dapat disimpulkan bahwa titik kesetimbangan bebas penyakit bersifat stabil asimtotik lokal jika $R_0 < 1$. Kestabilan titik kesetimbangan endemik ditentukan menggunakan kriteria Routh-Hurwitz. Simulasi numerik dilakukan menggunakan MATLAB R2024a untuk mengevaluasi pengaruh nilai vaksinasi (η) dan *chemoprophylaxis* (τ). Pada simulasi dengan pengaruh intervensi vaksinasi dan *chemoprophylaxis* masing-masing bernilai $\eta = 0,715$ dan $\tau = 0,05$, diperoleh $R_0 = 0,7175$, dan sistem stabil menuju titik kesetimbangan bebas penyakit. Hasil ini menunjukkan bahwa intervensi vaksinasi dan *chemoprophylaxis treatment* efektif menurunkan angka infeksi dan jumlah penderita tuberkulosis resisten obat. Sebaliknya, pada kondisi intervensi rendah dengan $\eta = 0,1$ dan $\tau = 0,000725$, diperoleh $R_0 = 10,39$, dan sistem stabil menuju keadaan endemik dengan jumlah kasus terinfeksi dan resisten yang tetap ada dalam populasi. Hasil ini menunjukkan bahwa rendahnya penerapan vaksinasi dan *chemoprophylaxis* menyebabkan penyakit bertahan dalam jangka panjang, serta jumlah subpopulasi yang mengalami resistensi terhadap pengobatan tetap bertahan. Selain itu, laju pemulihan populasi berlangsung lebih lambat.

Kata Kunci: Tuberkulosis resisten obat (MDR-TB), model SEIDR, vaksinasi, *chemoprophylaxis treatment*, bilangan reproduksi dasar, titik kesetimbangan, kestabilan.

Abstract

Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is one of the major global health threats due to the difficulty of treatment and high transmission risk. This study develops a mathematical model based on a nonlinear system of differential equations of the SEIDR type, which divides the population into five compartments: susceptible (S), exposed (E), infected (I), drug-resistant (D), and recovered (R). The model specifically incorporates the effects of vaccination and *chemoprophylaxis treatment* as forms of intervention. The system has two equilibrium points, namely the disease-free equilibrium (S^0, E^0, I^0, D^0, R^0) and the endemic equilibrium (S^*, E^*, I^*, D^*, R^*), and yields a basic reproduction number $R_0 = \frac{\beta\epsilon(\mu(1-\eta)+\rho)\lambda}{\mu(\mu+\rho)(\epsilon+\mu+\tau)(\alpha+\gamma+\sigma+\mu)}$ which is used to assess the stability of the system. The disease-free equilibrium is locally asymptotically stable if $R_0 < 1$, while the endemic equilibrium is stable if it satisfies the Routh-Hurwitz criteria. Numerical simulations were conducted using MATLAB R2024a to evaluate the effects of vaccination rate (η) and *chemoprophylaxis* (τ). In the scenario with high levels of intervention $\eta = 0,715$ and $\tau = 0,05$, the basic reproduction number was $R_0 = 0,7175$, and the system converged to the disease-free equilibrium. This result indicates that vaccination and *chemoprophylaxis treatment* are effective in reducing infection and the spread of MDR-TB. Conversely, in the low-intervention scenario with $\eta = 0,1$ and $\tau = 0,000725$, the basic reproduction number increased to $R_0 = 10,39$, and the system stabilized at the endemic equilibrium, with persistent infected and drug-resistant populations. These findings suggest that low levels of vaccination and *chemoprophylaxis* in the population allow the disease to persist in the long term, and the number of individuals with drug resistance remains high. Moreover, the recovery process takes a considerably longer time.

Keywords: Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), SEIDR model, vaccination, *chemoprophylaxis treatment*, basic reproduction number, equilibrium point, stability.

PENDAHULUAN

Perkembangan ilmu pengetahuan di bidang kesehatan telah mendorong penggunaan pendekatan epidemiologi dan pemodelan matematika untuk memahami penyebaran penyakit menular. Salah satu penyakit menular yang menjadi ancaman global adalah tuberkulosis (TB), terutama jenis yang resisten terhadap obat (MDR-TB). Indonesia merupakan negara dengan beban TB tertinggi kedua di dunia pada tahun 2023, dengan lonjakan kasus mencapai lebih dari 800.000 (WHO, 2024).

Tuberkulosis disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang menyerang paru-paru dan ditularkan melalui udara. Penyakit ini memerlukan pengobatan jangka panjang, dan jika tidak tuntas, dapat memicu resistensi obat. MDR-TB didefinisikan sebagai infeksi TB yang resisten terhadap isoniazid dan rifampisin, dua obat lini pertama. Faktor utama penyebab MDR-TB antara lain ketidakpatuhan pengobatan, diagnostik yang lemah, serta kegagalan terapi lini kedua di banyak negara (Baya et al., 2019).

Untuk mengurangi kasus TB dan MDR-TB, diperlukan upaya pencegahan dan pengobatan. Langkah pencegahan meliputi pemberian vaksinasi BCG pada bayi (Sulistiyowati & Abadi, 2023). Vaksin BCG dirancang untuk meningkatkan daya tahan tubuh terhadap infeksi *Mycobacterium Tuberculosis*. Selain itu, individu dengan tuberkulosis laten dapat diberikan terapi *chemoprophylaxis* untuk menunda perkembangan ke tahap infeksius dan mengurangi laju penularan (Kitaro et al., 2023). Untuk mengevaluasi efektivitas strategi ini, berbagai studi telah mengembangkan model matematika seperti SIR, SEIR, dan variasinya (Mekonen et al., 2022).

Penelitian ini mengkaji model matematika penyebaran MDR-TB dengan mengadopsi model dari Ronoh et al. (2016) dan menambahkan dua intervensi utama: vaksinasi BCG berdasarkan Nasution et al. (2021) dan pemberian *chemoprophylaxis treatment* (Kitaro et al., 2023). Model yang dikembangkan membagi populasi ke dalam lima kompartemen: rentan (S), terpapar (E), terinfeksi (I), resisten obat (D), dan sembuh (R), untuk menganalisis dinamika penyebaran TB serta pengaruh intervensi terhadap penurunan jumlah kasus MDR-TB.

KAJIAN TEORI

TITIK KESETIMBANGAN

Titik kesetimbangan merupakan kondisi di mana variabel keadaan sistem konstan terhadap waktu. Dalam sistem persamaan diferensial $\mathbf{x}' = \mathbf{f}(\mathbf{x})$, titik kesetimbangan adalah vektor keadaan $\mathbf{x}^*$ yang memenuhi $\mathbf{f}(\mathbf{x}^*) = \mathbf{0}$ (Garfinkel et al., 2017). Untuk sistem berdimensi dua, titik kesetimbangan (x^*, y^*) tercapai ketika $f(x^*, y^*) = 0$ dan $g(x^*, y^*) = 0$, sehingga solusi sistem konstan terhadap waktu (Boyce & DiPrima, 2009).

Dalam dinamika penyakit menular, terdapat dua jenis titik kesetimbangan, yaitu:

1. Titik kesetimbangan bebas penyakit ($I = 0$), kondisi di mana tidak ada individu yang terinfeksi.
2. Titik kesetimbangan endemik ($I \neq 0$), kondisi di mana penyakit tetap menyebar dalam populasi (Ma & Li, 2009).

ANALISIS KESTABILAN TITIK KESETIMBANGAN

Konsep kestabilan berkaitan dengan respons sistem terhadap gangguan kecil. Analisis kestabilan titik kesetimbangan sistem non-linear dapat dilakukan dengan pendekatan linier di sekitar titik kesetimbangan menggunakan ekspansi Taylor (Ma & Li, 2009). Matriks koefisien dari sistem linier ini dikenal sebagai matriks Jacobian. Stabilitas sistem ditentukan dari nilai eigen matriks Jacobian. Apabila penentuan kestabilan melalui nilai eigen rumit, dapat digunakan Kriteria Routh-Hurwitz. Kriteria ini memungkinkan identifikasi akar-akar yang tidak stabil dalam persamaan polinomial tanpa perlu perhitungan eksplisit. Sistem akan stabil jika tidak terdapat perubahan tanda pada kolom pertama Array Routh (Ogata, 2010).

BILANGAN REPRODUKSI DASAR (R_0)

Bilangan reproduksi dasar (R_0) adalah jumlah rata-rata infeksi sekunder yang dihasilkan oleh satu individu yang terinfeksi selama masa infeksi rata-rata dalam populasi rentan (Garfinkel et al., 2017). Jika $R_0 > 1$ penyakit menyebar, sedangkan jika $R_0 < 1$, penyebaran penyakit akan menurun dan menghilang. Nilai R_0 dapat dihitung menggunakan metode *Next Generation Matrix* (NGM) pada populasi yang terinfeksi (Van Den Driessche & Watmough, 2002).

PENELITIAN YANG RELEVAN

Penelitian ini didasarkan pada model tuberkulosis dengan kompartemen MDR-TB oleh Ronoh et al. (2016). Model tersebut membagi populasi ke dalam lima kompartemen: *Susceptible* (S), *Exposed* (E), *Infected* (I), *Drug-Resistant* (R_{es}), dan *Recovered* (R). Namun, model Ronoh et al. (2016) tidak mempertimbangkan peran pencegahan seperti vaksinasi. Oleh karena itu, penelitian ini menambahkan parameter vaksinasi pada proses kelahiran berdasarkan model Nasution et al. (2021), yang mengasumsikan sebagian individu baru lahir langsung divaksinasi dan masuk ke kelompok pulih. Selain itu, model Nasution et al. (2021) belum mengakomodasi intervensi medis pada fase laten. Oleh karena itu, penelitian ini menambahkan perlakuan berupa *chemoprophylaxis* pada kelompok terpapar (E) berdasarkan penelitian oleh Kitaro et al. (2023).

METODE

Penelitian ini menggunakan metode studi literatur, yang melibatkan pengamatan, analisis, pendalaman, dan identifikasi pengetahuan dari beragam sumber seperti jurnal, buku, skripsi, tesis, dan internet. Tujuan utama dari metode ini adalah untuk membangun dasar teori yang kuat dan memahami materi yang relevan dengan model epidemik penyakit Tuberkulosis resisten obat (MDR-TB).

Model dasar yang digunakan diambil dari Ronoh et al. (2016), dengan pengembangan asumsi *chemoprophylaxis treatment* dari Kitaro et al. (2023) dan pengaruh vaksinasi dari Nasution et al. (2021). Langkah berikutnya adalah penyusunan asumsi dan batasan masalah untuk mengkonstruksi model matematika dengan melakukan penyederhanaan faktor-faktor yang mempengaruhi penyebaran penyakit. Setelah konstruksi model matematika penyebaran MDR-TB dilakukan, populasi dibagi menjadi lima kategori: *susceptible* (S), *exposed* (E), *infected* (I), *drug-resistant* (D), dan *recovered* (R). Kemudian, peneliti menentukan titik kesetimbangan (bebas penyakit dan endemik) serta bilangan reproduksi dasar (R_0) menggunakan metode *Next Generation Matrix* (NGM).

Analisis kestabilan titik kesetimbangan dilakukan melalui linearisasi menggunakan matriks Jacobian dan evaluasi nilai eigen, atau kriteria Routh-Hurwitz

jika diperlukan untuk sistem non-linear. Penentuan data parameter model didasarkan pada artikel rujukan yang relevan untuk memastikan relevansi model dengan kondisi nyata. Terakhir, simulasi numerik dilakukan menggunakan Matlab R2024a untuk mengonfirmasi hasil analisis kestabilan, diikuti dengan interpretasi dan penarikan kesimpulan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

KONTRUKSI MODEL MATEMATIKA PENYEBARAN TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT (MDR-TB) DENGAN MENERAPKAN CHEMOPROPHYLAXIS TREATMENT DAN PENGARUH VAKSINASI

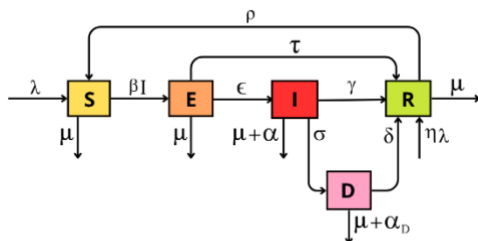
Model matematika penyebaran tuberkulosis resisten obat (MDR-TB) ini mengkaji kembali penelitian Ronoh et al. (2016) dengan menambahkan implementasi *chemoprophylaxis treatment* pada populasi *Exposed* (terpapar) berdasarkan asumsi Kitaro et al. (2023) dan pengaruh vaksinasi pada bayi berdasarkan asumsi Nasution et al. (2021). Model ini membagi populasi menjadi lima kompartemen: *Susceptible* (S), *Exposed* (E), *Infected* (I), *Drug-Resistant* (D), dan *Recovered* (R).

Asumsi yang digunakan dalam pemodelan penelitian ini adalah:

1. Populasi bersifat homogen, yang berarti setiap individu memiliki kemungkinan yang sama dalam terjangkit penyakit tuberkulosis.
2. Populasi bersifat tertutup, yang berarti pertambahan atau pengurangan populasi hanya disebabkan oleh kelahiran dan kematian alami.
3. Terdapat kematian alami pada tiap populasi, selain faktor terinfeksi tuberkulosis.
4. Individu yang rentan adalah mereka yang belum pernah terinfeksi atau tidak memiliki kekebalan terhadap tuberkulosis.
5. Sebagian individu yang lahir langsung memperoleh kekebalan melalui vaksinasi dengan proporsi η , dan masuk ke dalam kompartemen R .
6. Individu yang sembuh dari TB dapat kembali menjadi rentan akibat hilangnya kekebalan, dengan laju transisi dari kompartemen R ke S sebesar ρ .
7. Individu yang terinfeksi aktif menjalani pengobatan tuberkulosis yang terdiri dari dua

- tahap (intensif dan lanjutan) secara terpadu, yang direpresentasikan oleh satu parameter γ sebagai laju kesembuhan karena pengobatan.
8. Individu yang melakukan pengobatan tuberculosis lini pertama ada peluang menjadi resisten terhadap pengobatan (MDR-TB) sehingga harus melakukan pengobatan lagi.
 9. Individu dalam kompartemen resisten obat (D) memiliki kemungkinan sembuh melalui pengobatan, dan berpindah ke kompartemen pulih (R) dengan laju δ .
 10. Model ini tidak menambahkan mekanisme karantina bagi individu pada populasi terinfeksi.
 11. Individu dalam fase laten (E) dapat menerima pengobatan *chemoprophylaxis* yang membantu mencegah progresi menuju infeksi aktif, dan dimodelkan melalui parameter τ sebagai laju perpindahan dari E ke R .

Berdasarkan uraian dan asumsi-asumsi di atas, diagram kompartemen untuk model penyebaran tuberculosis resisten obat SEIDR dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram Kompartemen Model SEIDR

Berdasarkan diagram kompartemen dan uraian di atas, model penyebaran penyakit tuberculosis resisten obat (MDR-TB) SEIDR dengan penerapan *chemoprophylaxis treatment* dan vaksinasi dinyatakan dalam bentuk sistem persamaan diferensial sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= (1 - \eta)\lambda + \rho R - (\beta I + \mu)S, \\
 \frac{dE}{dt} &= \beta IS - (\epsilon + \mu + \tau)E, \\
 \frac{dI}{dt} &= \epsilon E - (\alpha + \gamma + \sigma + \mu)I, \\
 \frac{dD}{dt} &= \sigma I - (\delta + \alpha_D + \mu)D, \\
 \frac{dR}{dt} &= \eta\lambda + \delta D + \gamma I + \tau E - (\mu + \rho)R.
 \end{aligned} \tag{1}$$

Dengan keterangan parametel/variable yang digunakan:

Tabel 1. Variabel dan Parameter dalam Model SEIDR

Variabel/Parameter	Keterangan
S	Kelompok rentan (<i>susceptible</i>)
E	Individu terpapar (<i>exposed</i>)
I	Individu terinfeksi (<i>infected</i>)
D	Individu resisten obat (MDR-TB)
R	Individu pulih (<i>recovered</i>)
η	Tingkat vaksinasi
λ	Laju kelahiran
β	Laju penularan
ρ	Laju kehilangan kekebalan
ϵ	Laju transisi dari <i>exposed</i> ke <i>infected</i>
μ	Laju kematian alami
τ	Laju kesembuhan <i>chemoprophylaxis treatment</i>
γ	Laju kesembuhan pengobatan lini pertama
σ	Laju kegagalan pengobatan
δ	Laju kesembuhan pengobatan lini kedua
α	Laju kematian akibat infeksi tuberculosis
α_D	Laju kematian akibat tuberculosis resisten obat

TITIK KESETIMBANGAN

Titik kesetimbangan diperoleh dengan menyamakan sisi kanan setiap persamaan dalam sistem persamaan (1) menjadi nol, membentuk sistem persamaan $\frac{dS}{dt} = \frac{dE}{dt} = \frac{dI}{dt} = \frac{dD}{dt} = \frac{dR}{dt} = 0$. Kemudian diperoleh dua titik kesetimbangan, yaitu:

1. Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit

Titik ini diperoleh dengan asumsi tidak ada individu terinfeksi, terpapar, atau mengalami TB resisten obat, yaitu $E = I = D = 0$. Substitusi nilai-nilai ini ke dalam sistem (1) menghasilkan titik kesetimbangan bebas penyakit: $(S^0, E^0, I^0, D^0, R^0) = \left(\frac{(\mu - \eta\mu + \rho)\lambda}{\mu(\mu + \rho)}, 0, 0, 0, \frac{\eta\lambda}{\mu + \rho} \right)$

2. Titik Kesetimbangan Endemik

Titik kesetimbangan endemik terjadi ketika penyakit tetap bertahan dalam populasi, dengan semua kompartemen populasi

memiliki nilai positif ($S \neq 0, E \neq 0, I \neq 0, D \neq 0, R \neq 0$). Dengan eliminasi dan substitusi sistem persamaan (1) untuk mencari solusi non-trivial, didapatkan titik kesetimbangan endemik (S^*, E^*, I^*, D^*, R^*) di mana:

$$\begin{aligned} S^* &= \frac{((\epsilon + \mu + \tau)(\mu + \alpha + \gamma + \sigma))}{(\beta\epsilon)}, \\ E^* &= \frac{(\mu + \alpha + \gamma + \sigma)I^*}{\epsilon}, \\ I^* &= \frac{\epsilon C(\mu + \rho)(\mu A - B)}{\epsilon \rho \delta \sigma + C[(\epsilon \rho \gamma) + \tau(\mu + \alpha + \gamma + \sigma) - \epsilon(\mu + \rho)\beta A]}, \\ D^* &= \frac{\sigma I^*}{C}, \\ R^* &= \frac{C\epsilon \gamma I^* + \epsilon \delta \sigma I^* + C\tau(\mu + \alpha + \gamma + \sigma)I^* + C\epsilon \eta \lambda}{C\epsilon(\mu + \rho)}, \end{aligned}$$

dengan keterangan

$$\begin{aligned} A &= \frac{(\epsilon + \mu)(\alpha + \gamma + \sigma + \mu)}{\beta\epsilon}, \\ B &= \frac{(\mu - \eta\mu + \rho)}{\mu + \rho}, \\ C &= (\mu + \alpha_D + \delta). \end{aligned}$$

BILANGAN REPRODUKSI DASAR (R_0)

Bilangan reproduksi dasar (R_0) dihitung menggunakan metode *Next Generation Matrix* (NGM) pada kompartemen yang berperan dalam proses infeksi, yaitu E, I , dan D . Sistem persamaan diferensial untuk kompartemen E, I, D yaitu:

$$\begin{aligned} \frac{dE}{dt} &= \beta IS - (\epsilon + \mu + \tau)E, \\ \frac{dI}{dt} &= \epsilon E - (\alpha + \gamma + \sigma + \mu)I, \\ \frac{dD}{dt} &= \sigma I - (\delta + \alpha_D + \mu)D. \end{aligned} \quad (2)$$

Vektor laju infeksi baru $F(x)$ dan vektor laju transisi antar kompartemen $V(x)$ adalah:

$$F(x) = \begin{bmatrix} \beta IS \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \quad V(x) = \begin{bmatrix} (\epsilon + \mu + \tau)E \\ -\epsilon E + (\alpha + \gamma + \sigma + \mu)I \\ -\sigma I + (\delta + \alpha_D + \mu)D \end{bmatrix}$$

Kemudian dilakukan linearisasi sistem pada titik bebas penyakit (S^0, E^0, I^0, D^0, R^0), diperoleh matriks

$$F = \begin{bmatrix} 0 & \beta S^0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad V(x) = \begin{bmatrix} \epsilon + \mu + \tau & 0 & 0 \\ -\epsilon & \alpha + \gamma + \sigma + \mu & 0 \\ 0 & -\sigma & \delta + \alpha_D + \mu \end{bmatrix}.$$

R_0 adalah nilai eigen dominan dari matriks $K = FV^{-1}$ (Brauer, 2008). Setelah menghitung K , diperoleh R_0 sebagai berikut: $R_0 = \frac{\beta\epsilon(\mu(1-\eta)+\rho)\lambda}{\mu(\mu+\rho)(\epsilon+\mu+\tau)(\alpha+\gamma+\sigma+\mu)}$.

ANALISIS KESTABILAN

1. Analisis Kestabilan Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit

Dilakukan linearisasi sistem (1) sehingga didapatkan matrik Jacobian (J),

$$J = \begin{bmatrix} -\beta I - \mu & 0 & -\beta S & 0 & \rho \\ \beta I & -(\epsilon + \mu + \tau) & \beta S & 0 & 0 \\ 0 & \epsilon & -(\alpha + \gamma + \sigma + \mu) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma & -(\delta + \alpha_D + \mu) & 0 \\ 0 & \tau & \gamma & \delta & -(\mu + \rho) \end{bmatrix}.$$

Persamaan karakteristik dari matriks J diperoleh dengan $(\det(J - \lambda I) = 0$ dan menghasilkan nilai eigen sebagai berikut: $\Lambda_1 = -\mu$, $\Lambda_2 = -(\mu + \rho)$, $\Lambda_3 = -(\mu + \alpha_D + \delta)$ dan $\Lambda_{4,5}$ yang diperoleh dari persamaan kuadrat:

$$\Lambda^2 + (\epsilon + 2\mu + \tau + \alpha + \gamma + \sigma)\Lambda - [(\epsilon + \mu + \tau)(\alpha + \gamma + \sigma + \mu)(R_0 - 1)] = 0. \quad (3)$$

Agar $\Lambda_{4,5}$ bernilai negatif, syarat yang harus dipenuhi adalah $(R_0 - 1) < 0$ atau $R_0 < 1$. Oleh karena itu, titik kesetimbangan bebas penyakit dalam model (1) akan bersifat stabil asimtotik lokal jika $R_0 < 1$.

2. Analisis Kestabilan Titik Kesetimbangan Endemik

Untuk menentukan kestabilan titik kesetimbangan endemik, linearisasi sistem (1) dilakukan di sekitar titik (S^*, E^*, I^*, D^*, R^*). Matriks Jacobian yang diperoleh adalah:

$$J = \begin{bmatrix} -(\beta I^* + \mu) & 0 & -\beta S^* & 0 & \rho \\ \beta I^* & -(\epsilon + \mu + \tau) & \beta S^* & 0 & 0 \\ 0 & \epsilon & -(\mu + \alpha + \gamma + \sigma) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma & -(\mu + \alpha_D + \delta) & 0 \\ 0 & \tau & \gamma & \delta & -(\mu + \rho) \end{bmatrix}.$$

Persamaan karakteristiknya adalah:

$$-\Lambda^5 - p_1\Lambda^4 - p_2\Lambda^3 - p_3\Lambda^2 - p_4\Lambda - p_5 = 0, \text{ atau} \quad (4)$$

$$\Lambda^5 + p_1\Lambda^4 + p_2\Lambda^3 + p_3\Lambda^2 + p_4\Lambda + p_5 = 0,$$

dengan

$$p_1 = a + b + c + d + e,$$

$$p_2 = a(b + c + d + e) + e(b + c + d) + c(b + d) + bd + \beta S^* \epsilon,$$

$$p_3 = a(bc + bd + be + cd + ce + de) + c(bd + be + de) + bde - \beta S^* \epsilon(d + e + \mu),$$

$$p_4 = a(bcd + bce + bde + cde) + bcde - (a - \mu)\rho(\epsilon\gamma + \tau(c + d)) - \beta S^* \epsilon(de + ae + ad - (a - \mu)(d + e)),$$

$$p_5 = ade(bc - \beta S^* \epsilon) - (a - \mu)\rho(\delta\epsilon\sigma + \epsilon\gamma d + \tau cd) + (a - \mu)\beta S^* \epsilon de,$$

$$a = (\beta I^* + \mu),$$

$$b = (\epsilon + \mu + \tau),$$

$$c = (\mu + \alpha + \gamma + \sigma),$$

$$d = (\mu + \alpha_D + \delta),$$

$$e = (\mu + \rho).$$

Kestabilan titik kesetimbangan endemik ditentukan menggunakan kriteria Routh-Hurwitz. Tabel Routh-Hurwitz dari persamaan karakteristik (4) adalah:

Tabel 2. Tabel Routh-Hurwitz

Λ^5	1	p_2	p_4
Λ^4	p_1	p_3	p_5
Λ^3	$\frac{p_1 p_2 - p_3}{p_1}$	$\frac{p^1 p^4 - p^5}{p_1}$	0
Λ^2	$\frac{p_1 p_2 p_3 - p_3^2 - p_1^2 p_4 + p_1 p_5}{p_1 p_2 - p_3}$	0	0
Λ^1	$\frac{p_5 - p_1 p_4}{p_1}$	0	0
Λ^0	p_5	0	0

Berdasarkan kriteria Routh-Hurwitz, titik kesetimbangan endemik dinyatakan stabil jika semua elemen kolom pertama pada Tabel 2 memiliki tanda yang tetap dan positif.

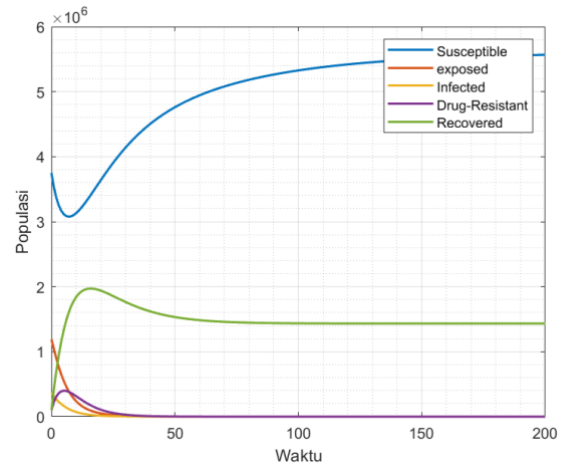
SIMULASI NUMERIK

Simulasi numerik dilakukan terhadap sistem persamaan (1) menggunakan perangkat lunak Matlab R2024a. Nilai-nilai awal populasi yang digunakan adalah $S_0 = 3,75 \times 10^6$, $E_0 = 1,19 \times 10^6$, $I_0 = 3,73 \times 10^5$, $D_0 = 1 \times 10^5$, $R_0 = 1 \times 10^5$. Parameter model diambil dari referensi yang relevan, yaitu:

Tabel 3. Nilai Variabel dan Parameter

Parameter/ Variabel	Nilai	Referensi
λ	1.4×10^6	Sulistiyowati & Abadi (2023)
β	1.646×10^{-7}	Sulistiyowati & Abadi (2023)
ϵ	0.25	Ronoh et al. (2016)
μ	0.019896	Ronoh et al. (2016)
α	0.01	Ronoh et al. (2016)
γ	0.5	Ronoh et al. (2016)
ρ	0.05	Ronoh et al. (2016)
δ	0.1106456	Kitaro et al. (2023)
α_D	0.0575	Kitaro et al. (2023)
σ	0.470104	Kitaro et al. (2023)

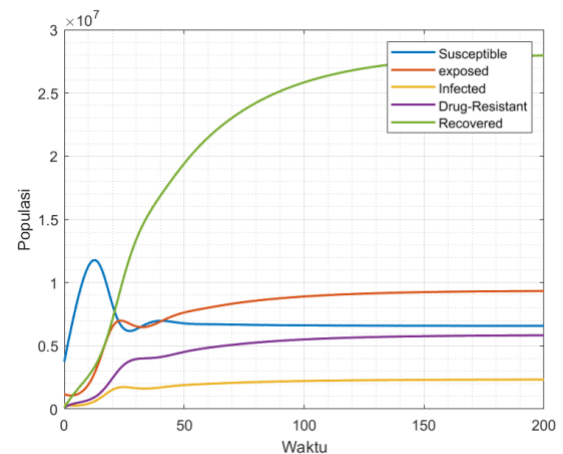
Simulasi awal dilakukan dengan nilai vaksinasi $\eta = 0,715$, chemoprophylaxis $\tau = 0,05$, dan parameter pada Tabel 3 diperoleh $R_0 = 0,7175 < 1$. Hasil simulasi numerik ditampilkan pada Gambar 4.2 berikut:



Gambar 2. Hasil Simulasi dengan $\eta = 0,715$, $\tau = 0,05$, dan Parameter Tabel 3.

Gambar 2 menunjukkan bahwa titik kesetimbangan bebas penyakit $(S^0, E^0, I^0, D^0, R^0) = (5,604462 \times 10^6, 0, 0, 0, 1,43212 \times 10^6)$ stabil ketika $R_0 = 0.7175 < 1$. Sehingga tidak terjadi penyebaran penyakit pada titik kesetimbangan bebas penyakit karena $E = 0$, $I = 0$, dan $D = 0$.

Selanjutnya, dilakukan simulasi dengan mengubah nilai vaksinasi dan chemoprophylaxis menjadi $\eta = 0,1$ dan $\tau = 0,000725$ diperoleh nilai $R_0 = 10.39 > 1$. Hasil grafik simulasi ditampilkan pada Gambar 3 berikut:



Gambar 3. Hasil Simulasi dengan $\eta = 0,1$ dan $\tau = 0,000725$

Gambar 3 menunjukkan bahwa titik kesetimbangan endemik $(S^*, E^*, I^*, D^*, R^*) = (0,6576452 \times 10^7, 0,9368625 \times 10^7, 0,2342156 \times 10^7, 0,5855390 \times 10^7, 0,2812383 \times 10^7)$ stabil ketika $R_0 = 10.39 > 1$. Dalam kondisi $R_0 > 1$, infeksi masih tetap ada dalam populasi karena setiap individu yang terinfeksi masih mampu menularkan penyakit tuberkulosis ke lebih dari satu individu lainnya.

PENUTUP

SIMPULAN

Berdasarkan konstruksi model matematika penyebaran tuberkulosis resisten obat (MDR-TB) dengan menerapkan *chemoprophylaxis treatment* dan pengaruh vaksinasi *SEIDR*, dapat disimpulkan dua titik kesetimbangan, yaitu:

1. Titik kesetimbangan Bebas Penyakit:

$$(S^0, E^0, I^0, D^0, R^0) = \left(\frac{(\mu - \eta\mu + \rho)\lambda}{\mu(\mu + \rho)}, 0, 0, 0, \frac{\eta\lambda}{\mu + \rho} \right).$$

2. Titik Kesetimbangan Endemik:

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

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

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

$$D^* = \frac{\sigma I^*}{C},$$

$$R^* = \frac{C\epsilon \gamma I^* + \epsilon \delta \sigma I^* + C\tau(\mu + \alpha + \gamma + \sigma)I^* + C\epsilon \eta \lambda}{C\epsilon(\mu + \rho)},$$

dengan keterangan

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

$$B = \frac{(\mu - \eta\mu + \rho)}{\mu + \rho},$$

$$C = (\mu + \alpha + D + \delta).$$

Melalui metode *Next Generation Matrix* (NGM), diperoleh bilangan reproduksi $R_0 = \frac{\beta\epsilon(\mu(1-\eta) + \rho)\lambda}{\mu(\mu + \rho)(\epsilon + \mu + \tau)(\alpha + \gamma + \sigma + \mu)}$. Analisis kestabilan pada titik kesetimbangan bebas penyakit menunjukkan bahwa ia akan stabil asimtotik lokal jika $R_0 < 1$. Melalui kriteria Routh-Hurwitz, kestabilan pada titik kesetimbangan endemik akan stabil asimtotik lokal jika semua elemen kolom pertama Tabel 2 memiliki tanda positif.

Hasil simulasi numerik menunjukkan bahwa dinamika penyebaran tuberkulosis resisten obat dipengaruhi oleh nilai parameter vaksinasi (η) dan *chemoprophylaxis treatment* (τ). Pada simulasi dengan $\eta = 0,715$ dan $\tau = 0,05$, diperoleh $R_0 = 0,7175 < 1$, sehingga sistem stabil menuju titik kesetimbangan bebas penyakit. Ini menunjukkan bahwa penerapan vaksinasi dan *chemoprophylaxis* terbukti efektif dalam menekan penyebaran penyakit, menyebabkan tidak ada penularan TB dalam populasi. Sebaliknya, ketika η dan τ diturunkan menjadi 0,1 dan 0,000725, diperoleh $R_0 = 10,39 > 1$, dan sistem stabil menuju titik kesetimbangan endemik. Ini menunjukkan bahwa rendahnya penerapan vaksinasi dan *chemoprophylaxis* menyebabkan penyakit tetap bertahan dalam jangka panjang dengan jumlah kasus

terinfeksi dan resisten yang tetap ada, serta laju pemulihan populasi yang lama

SARAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, peningkatan tingkat vaksinasi dan efektivitas *chemoprophylaxis treatment* mampu menekan penyebaran tuberkulosis resisten obat (MDR-TB). Oleh karena itu, disarankan agar strategi pengendalian MDR-TB difokuskan pada perluasan cakupan vaksinasi, terutama di wilayah berisiko tinggi, serta pemberian *chemoprophylaxis* yang optimal.

Lebih lanjut, peneliti menyarankan untuk pengembangan model di masa depan, agar dapat memasukkan aspek kegagalan *chemoprophylaxis* yang mungkin menyebabkan infeksi secara langsung, sehingga model lebih mendekati kondisi nyata. Selain itu, karena vaksinasi yang digunakan dalam model ini hanya mengacu pada vaksin BCG untuk bayi, dan mengingat adanya pengembangan vaksin tuberkulosis baru yang ditujukan untuk orang dewasa (misalnya vaksin M72/AS01E), disarankan agar penelitian selanjutnya mengintegrasikan skema vaksinasi dewasa ke dalam model untuk memperoleh gambaran yang lebih komprehensif mengenai potensi pencegahan pada berbagai kelompok usia.

DAFTAR PUSTAKA

- Baya, B., Achenbach, C. J., Kone, B., Toloba, Y., Dabita, D. K., Diarra, B., Goita, D., Diabaté, S., Maiga, M., Soumare, D., Ouattara, K., Kanoute, T., Berthe, G., Kamia, Y. M., Sarro, S., Sanogo, M., Dembele, B. P. P., Coulibaly, N., Kone, A., ... Diallo, S. (2019). International Journal of Infectious Diseases Clinical risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Mali \$. *International Journal of Infectious Diseases*, 81, 149–155. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.02.004>
- Boyce, W. E., & DiPrima, R. C. (2009). *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems 9th Edition*.
- Brauer, F. (2008). Compartmental models in epidemiology. *Lecture Notes in Mathematics*, 1945, 19–79. https://doi.org/10.1007/978-3-540-78911-6_2
- Chau, M., & Reith, R. (2020). IDC - Smartphone Market Share - Vendor. Smartphone Market Share.
- Garfinkel, A., Shevtsov, J., & Guo, Y. (2017).

- Modeling life. In *Annals of Biomedical Engineering* (Vol. 40, Issue 7). <https://doi.org/10.1007/s10439-012-0567-7>
- Kitaro, D. B., Bole, B. K., & Rao, K. P. (2023). Modeling and Bifurcation Analysis of Tuberculosis With the Multidrug-resistant Compartment Incorporating Chemoprophylaxis Treatment. *Frontiers in Applied Mathematics and Statistics*, 9. <https://doi.org/10.3389/fams.2023.1264201>
- Ma, Z., & Li, J. (2009). Dynamical Modeling and Analysis of Epidemics. *Etika Jurnalisme Pada Koran Kuning: Sebuah Studi Mengenai Koran Lampu Hijau*, 16(2), 39–55.
- Masitoh, S. (2018). Blended Learning Berwawasan Literasi Digital Suatu Upaya Meningkatkan Kualitas Pembelajaran dan Membangun Generasi Emas 2045. *Proceedings of the ICECRS*, 1(3), 13–34. <https://doi.org/10.21070/picecrs.v1i3.1377>
- Mekonen, K. G., Balcha, S. F., Obsu, L. L., & Hassen, A. (2022). *Mathematical Modeling and Analysis of TB and COVID-19 Coinfection*. 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/2449710>
- Nasution, H., Sitompul, P., & Sinaga, L. P. (2021). Effect of the Vaccine on the Dynamics of Spread of Tuberculosis SIR Models. *Journal of Physics: Conference Series*, 1819(1). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1819/1/012062>
- Ogata, K. (2010). *Modern Control Engineering* Seventh Edition. In *Book*.
- Ronoh, M., Jaroudi, R., Fotso, P., Kamdoun, V., Matendeche, 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>
- Sulistiyowati, A., & Abadi, A. (2023). Analisis Kestabilan Model Penyebaran Tuberkulosis Dengan Mdr-Tb Dan Pengaruh Vaksinasi. *MATHunesa: Jurnal Ilmiah Matematika*, 11(2), 156–163. <https://doi.org/10.26740/mathunesa.v11n2.p156-163>
- Van Den Driessche, P., & Watmough, J. (2002). Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*, 180(1–2), 29–48. [https://doi.org/10.1016/S0025-5564\(02\)00108-6](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(02)00108-6)
- WHO. (2024). *Global Tuberculosis Report 2024*. Geneva: World Health Organization: 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.