

# Analisis Sensitivitas dan Kestabilan Global Model Pengendalian Tuberkulosis dengan Vaksinasi, Latensi dan Perawatan Infeksi

Della Isna Amatillah<sup>1, a)</sup>, Fadilah Ilahi<sup>1, b)</sup>, Mia Siti Khumaeroh<sup>1, c)</sup>

<sup>1</sup>Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, UIN Sunan Gunung Djati, Bandung, Indonesia

<sup>a)</sup>email: dellaisna17@gmail.com

<sup>b)</sup>email: fadilah.ilahi@uinsgd.ac.id

<sup>c)</sup>miasitihumairoh@uinsgd.ac.id

## Abstrak

Tuberkulosis merupakan salah satu penyakit menular disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium Tuberculosis* yang menyerang paru-paru. Tuberkulosis atau TB merupakan salah satu penyakit dengan penyumbang angka kematian tertinggi di dunia. Pada artikel ini akan dikaji analisis sensitivitas dan kestabilan global pada model pengendalian tuberkulosis dengan vaksinasi, latensi dan perawatan infeksi. Model pengendalian tuberkulosis ini membagi populasi menjadi 5 kompartemen yaitu populasi yang diimunisasi (*Immunized*) M, populasi rentan penyakit (*Susceptible*) S, populasi infeksi TB laten (*Latency*) L, populasi infeksi TB aktif (*Infected*) I dan populasi sembuh (*Recovered*) R. Pada model ini dilakukan analisis titik equilibrium, kestabilan lokal dan global, penentuan *basic reproduction number*  $R_0$  serta analisis sensitivitas untuk melihat pengaruh nilai parameter terhadap *basic reproduction number*  $R_0$ . Dari hasil analisis dan simulasi diperoleh bahwa terdapat dua parameter yang paling berpengaruh terhadap penyebaran penyakit tuberkulosis yaitu laju kesembuhan TB laten ( $\sigma$ ) dan laju infeksi TB aktif ( $\tau$ ). Jika laju kesembuhan TB laten lebih tinggi dibandingkan laju infeksi TB aktif maka penyakit tuberkulosis akan berangsur hilang dari populasi, sedangkan jika laju kesembuhan TB laten ( $\sigma$ ) lebih kecil dibandingkan laju infeksi TB aktif ( $\tau$ ) maka penyakit akan menyebar dalam populasi.

**Kata Kunci:** Tuberkulosis, Pengendalian tuberkulosis, Vaksinasi, Latensi, Analisis sensitivitas, Basic reproduction number.

## Abstract

*Tuberculosis is an infectious disease caused by the bacterium Mycobacterium tuberculosis which attacks the lungs. Tuberculosis or TB is one of the diseases with the highest mortality rate in the world. In this article, we will examine the sensitivity and global stability analysis of the tuberculosis control model with vaccination, latency and infection treatment. In this model, the population is divided into 5 compartments, namely the immunized population (M), susceptible population (S), infected population with latent TB (L), infected population with active TB (I) and the recovered population (R). The equilibrium point, local and global stability, basic reproduction number  $R_0$  is analyzed along with sensitivity analysis to see the effect of parameter values on the basic reproduction number  $R_0$ . From the analysis and simulation result, it is found that there are two parameters that have the most influence on the spread of tuberculosis, namely the recovery rate of latent TB and the infection rate of active TB. If the recovery rate of latent TB is higher than the infection rate of active TB infection, then the disease will gradually disappear from the population,*

whereas if the recovery rate of latent TB is lower than the infection rate of active TB, the disease will spread within the population.

*Keywords: Tuberculosis, Tuberculosis control, Vaccination, Latency, Sensitivity analysis, Basic reproduction number.*

## Pendahuluan

Tuberkulosis merupakan salah satu penyakit menular yang menyerang paru-paru dan disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium Tuberculosis*. Tuberkulosis atau TB merupakan satu diantara 10 penyakit dengan penyumbang angka kematian tertinggi di dunia [1]. Seseorang dengan bakteri TB laten di dalam tubuhnya dapat tetap hidup sehat namun berisiko tinggi menjadi TB aktif tergantung pada sistem imunitas tubuh [1]. Penyakit tuberkulosis ini dapat menularkan kepada orang lain melalui droplet [2]. Penyakit tuberkulosis ini masih menjadi pusat perhatian masyarakat dunia karena kasusnya yang masih berlanjut dari tahun ke tahun.

Banyak peneliti yang tertarik untuk meneliti tentang model pengendalian tuberkulosis. Salah satunya Abdullah Idris Enagi dkk, [3] yang meneliti mengenai model pengendalian tuberkulosis dengan menggunakan vaksinasi, latensi dan perawatan infeksi. Adapun upaya pengendalian yang dapat menekan penyakit ini yaitu vaksinasi, pengobatan TB laten (latensi) dan perawatan infeksi. Pemberian vaksin dilakukan kepada bayi melalui imunisasi. Vaksin yang diberikan yaitu vaksin BCG [3]. Imunisasi BCG hanya dapat menghambat penyebaran bakteri *Mycobacterium Tuberculosis* karena pada dasarnya vaksin BCG ini tidak bersifat menyembuhkan dan tidak bersifat permanen dengan kata lain terbatas dengan waktu [4]. Selain imunisasi vaksin BCG terdapat terapi untuk pengobatan penyakit tuberkulosis menggunakan 3 obat, diantaranya *Isoniazid*, *Rifampisin* dan *Pirazinamid*. Untuk pengobatan TB laten, obat yang digunakan yaitu *Isoniazid*. Karena *Isoniazid* dapat membunuh bakteri yang sedang berkembang dan tumbuh menjadi bakteri yang dapat menyebabkan TB aktif [5],[6]. Pengobatan TB laten ini bertujuan untuk mengurangi penyebaran penyakit tuberkulosis, karena tuberkulosis hanya dapat ditularkan oleh orang-orang yang menderita TB aktif bukan TB laten.

Pada artikel ini akan dilakukan analisis sensitivitas dan kestabilan global terhadap model pengendalian tuberkulosis dengan vaksinasi, latensi dan perawatan infeksi. Pada model ini dilakukan analisis titik equilibrium, kestabilan lokal dan global, dan penentuan *basic reproduction number*  $R_0$  serta analisis sensitivitas untuk melihat pengaruh nilai parameter terhadap *basic reproduction number*  $R_0$ .

## Metode

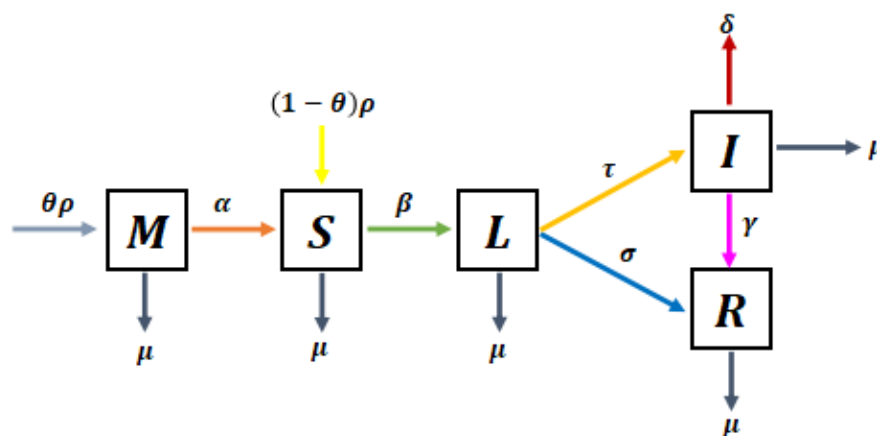
Metode yang digunakan pada penelitian yaitu 1) Studi literatur untuk memahami fenomena mengenai penyakit tuberkulosis, cara pengendaliannya, serta konstruksi model penyakit tuberkulosis yang telah dikembangkan. 2) Analisis model matematika. Pada tahap ini dilakukan analisis seperti analisis titik ekuilibrium (solusi konstan dari model), syarat eksistensi dari titik ekuilibrium, penentuan bilangan reproduksi dasar ( $R_0$ ) (rata-rata jumlah infeksi sekunder yang terlahir ketika satu individu terinfeksi masuk ke dalam suatu populasi yang rentan penyakit), kestabilan lokal dan global serta analisis sensitivitas nilai parameter terhadap *basic reproduction number*  $R_0$ . 3) Simulasi dan Interpretasi. Pada tahap ini penulis melakukan simulasi numerik dan simulasi sensitivitas dengan menggunakan data yang sesuai dengan syarat eksistensi dan kestabilan

## Hasil dan Diskusi

e-ISSN: 2686-0341 p-ISSN: 2338-0896

### Model Matematika

Pada model pengendalian tuberkulosis dengan vaksinasi, latensi dan perawatan infeksi, populasi manusia dibagi menjadi 5 kelompok populasi, yaitu populasi yang diimunisasi (*Immunized*) disimbolkan ( $M$ ), populasi yang rentan terinfeksi (*Susceptible*) disimbolkan ( $S$ ), populasi terinfeksi TB laten disimbolkan ( $L$ ), populasi TB aktif disimbolkan ( $I$ ), dan yang terakhir populasi sembuh (*Recovered*), baik sembuh dari TB laten maupun sembuh dari TB aktif, disimbolkan ( $R$ ). Adapun beberapa asumsi yang digunakan pada model ini yaitu vaksin yang digunakan bersifat sementara sehingga individu yang sudah divaksin masuk ke kompartemen  $S$  (*Susceptible*) apabila vaksin sudah hilang, populasi yang terinfeksi TB laten dapat terinfeksi menjadi TB aktif atau sembuh. Kemudian hanya populasi infeksi TB aktif yang dapat menularkan penyakit TB kepada orang lain, laju kematian populasi yang terinfeksi TB menular terbagi menjadi 2 yaitu kematian alami ( $\mu$ ) dan kematian yang hanya diakibatkan karena infeksi TB aktif ( $\delta$ ), serta kesembuhan penyakit TB diasumsikan permanen. Berikut diagram kompartemen dari model pengendalian tuberkulosis dengan vaksinasi, latensi dan perawatan infeksi.



**Gambar 1** Diagram kompartemen dari model pengendalian tuberkulosis dengan vaksinasi, latensi dan perawatan infeksi

Dari diagram kompartemen pada Gambar 1 diperoleh model matematika berupa sistem persamaan diferensial untuk model pengendalian tuberkulosis dengan vaksinasi, latensi dan perawatan infeksi sebagai berikut:

$$\frac{dM}{dt} = \theta\rho - (\alpha + \mu)M \quad (1)$$

$$\frac{dS}{dt} = (1 - \theta)\rho + \alpha M - \beta SI - \mu S \quad (2)$$

$$\frac{dL}{dt} = \beta SI - (\sigma + \tau + \mu)L \quad (3)$$

$$\frac{dI}{dt} = \tau L - (\gamma + \mu + \delta)I \quad (4)$$

$$\frac{dR}{dt} = \sigma L + \gamma I - \mu R \quad (5)$$

Deskripsi dari parameter pada model pengendalian tuberkulosis dengan vaksinasi, latensi dan perawatan infeksi ditunjukkan pada tabel 1 berikut.

**Table 1.** Deskripsi parameter pada model pengendalian tuberkulosis

Parameter	Deskripsi	Satuan
$\theta$	Proporsi vaksin	-
$\rho$	Parameter recruitment	Individu/waktu
$\alpha$	Laju penyapihan vaksin	1/waktu
$\mu$	Laju kematian alami	1/waktu
$\beta$	Laju terinfeksi TB Laten	1/waktu
$\tau$	Laju terinfeksi TB Aktif	1/waktu
$\sigma$	Laju sembuh akibat pengobatan TB Laten	1/waktu
$\gamma$	Laju sembuh akibat perawatan TB Aktif	1/waktu
$\delta$	Laju kematian akibat terinfeksi TB Aktif	1/waktu

### Analisis Model Pengendalian Tuberkulosis

Titik ekuilibrium merupakan solusi konstan yang memenuhi persamaan  $dM/dt=0$ ,  $dS/dt=0$ ,  $dL/dt=0$ ,  $dI/dt=0$  dan  $dR/dt=0$ . Dari sistem diferensial model pengendalian tuberkulosis dengan vaksinasi, latensi dan perawatan infeksi diperoleh 2 titik ekuilibrium yaitu titik ekuilibrium bebas penyakit  $E_0 = \left( \frac{\theta\rho}{\alpha+\mu}, \frac{\rho(\alpha+\mu-\mu\theta)}{\mu(\alpha+\mu)}, 0, 0, 0 \right)$  dan titik ekuilibrium endemik  $E_1 = (M^*, S^*, L^*, I^*, R^*)$  dengan

$$M^* = \frac{\theta\rho}{\alpha + \mu}$$

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

$$L^* = \frac{\rho\beta\tau(\alpha + \mu) - \rho\beta\tau\mu\theta - \mu(\alpha + \mu)(\sigma + \tau + \mu)(\gamma + \mu + \delta)}{\tau\beta(\alpha + \mu)(\sigma + \tau + \mu)}$$

$$I^* = \frac{\rho\beta\tau(\alpha + \mu) - \rho\beta\tau\mu\theta - \mu(\alpha + \mu)(\sigma + \tau + \mu)(\gamma + \mu + \delta)}{\beta(\alpha + \mu)(\sigma + \tau + \mu)(\gamma + \mu + \delta)}$$

$$R^* = \frac{[\sigma(\gamma + \mu + \delta) + \tau\gamma][\rho\beta\tau(\alpha + \mu) - \rho\beta\tau\mu\theta - \mu(\alpha + \mu)(\sigma + \tau + \mu)(\gamma + \mu + \delta)]}{\mu\tau\beta(\alpha + \mu)(\sigma + \tau + \mu)(\gamma + \mu + \delta)}$$

Bilangan reproduksi dasar menyatakan jumlah rata-rata infeksi sekunder yang terlahir ketika satu individu terinfeksi masuk ke dalam suatu populasi yang sehat. Salah satu cara untuk menentukan bilangan reproduksi dasar yaitu menggunakan metode NGM (*Next Generation Matrix*) yang difokuskan pada sub populasi atau kompartemen terinfeksi, baik yang terpapar maupun yang terinfeksi.

Dari persamaan 3 dan 4, misalkan  $x = (L, I)^T$  maka sistem dengan kompartemen terpapar dapat ditulis menjadi

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

Dengan  $F = (0 \ \beta S \ 0 \ 0)$  dan  $V = (-(\sigma + \tau + \mu) \ 0 \ \tau \ -(\gamma + \mu + \delta))$

Evaluasi matriks  $F$  dan  $V$  pada titik Ekuilibrium Bebas Penyakit  $E_0 = (M_0, S_0, L_0, I_0, R_0) = \left( \frac{\theta\rho}{\alpha+\mu}, \frac{\rho(\alpha+\mu-\mu\theta)}{\mu(\alpha+\mu)}, 0, 0, 0 \right)$ . Kemudian parameter  $R_0$  dapat ditentukan dari radius spektral ( $\rho$ ) yang merupakan nilai eigen terbesar dari matriks  $-FV^{-1}$ .

$$\begin{aligned}
 -FV^{-1} &= -\left(0 \frac{\beta\rho(\alpha+\mu-\mu\theta)}{\mu(\alpha+\mu)} 0 0\right) \frac{1}{(\sigma+\tau+\mu)(\gamma+\mu+\delta)} \left((\gamma+\mu+\delta) 0 - \tau(\sigma+\tau+\mu)\right) \\
 &= \left(0 - \frac{\beta\rho(\alpha+\mu-\mu\theta)}{\mu(\alpha+\mu)} 0 0\right) \left(\frac{1}{(\sigma+\tau+\mu)} 0 - \frac{\tau}{(\sigma+\tau+\mu)(\gamma+\mu+\delta)} \frac{1}{(\gamma+\mu+\delta)}\right) \\
 &= \left(\frac{\tau\beta\rho(\alpha+\mu-\mu\theta)}{\mu(\alpha+\mu)(\sigma+\tau+\mu)(\gamma+\mu+\delta)} - \frac{1}{(\gamma+\mu+\delta)} 0 0\right)
 \end{aligned}$$

Sehingga diperoleh Bilangan Reproduksi Dasar ( $\mathcal{R}_0$ )

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\tau\beta\rho(\alpha+\mu-\mu\theta)}{\mu(\alpha+\mu)(\sigma+\tau+\mu)(\gamma+\mu+\delta)} \quad (7)$$

Selanjutnya kedua titik ekuilibrium tersebut bersifat stabil asimtotik lokal dengan menggunakan kriteria Routh-Hurwitz, dimana titik bebas penyakit stabil jika  $R_0 < 1$  sedangkan titik endemik stabil jika  $R_0 > 1$ .

### Analisis Kestabilan Global di Titik Ekuilibrium Bebas Penyakit

Fungsi Lyapunov merupakan suatu fungsi yang dikonstruksi untuk memeriksa kestabilan global dari suatu sistem non linier.

#### Definisi 1 Fungsi Lyapunov [7]

Misalkan  $V(x)$  dikatakan fungsi lyapunov suatu sistem jika memenuhi:

1.  $V(x) > 0$ , jika  $x \neq x^*$
2.  $V(x) = 0$ , jika  $x = x^*$
3.  $\dot{V}(x) \leq 0$

Didefinisikan fungsi Lyapunov untuk titik ekuilibrium endemik yaitu sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
 V(M, S, L, I, R) &= \left(M - M_0 - M_0 \ln \ln \frac{M}{M_0}\right) + \left(S - S_0 - S_0 \ln \ln \frac{S}{S_0}\right) + k_1 L + k_2 I \\
 &\quad + \left(R - R_0 - R_0 \ln \ln \frac{R}{R_0}\right)
 \end{aligned} \quad (8)$$

Akan ditunjukkan fungsi  $V$  pada persamaan (8) merupakan fungsi lyapunov untuk sistem (1-5).

1. Akan ditunjukkan  $V(M, S, L, I, R) > 0$

Saat  $(M, S, L, I, R) \neq (M_0, S_0, L_0, I_0, R_0)$  dan  $\frac{M}{M_0}, \frac{S}{S_0}$  dan  $\frac{R}{R_0} \neq 1$  maka

$$\begin{aligned}
 V(M, S, L, I, R) &= \left(M - M_0 - M_0 \ln \ln \frac{M}{M_0}\right) + \left(S - S_0 - S_0 \ln \ln \frac{S}{S_0}\right) + k_1 L + k_2 I + \\
 &\quad \left(R - R_0 - R_0 \ln \ln \frac{R}{R_0}\right)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 V(M, S, L, I, R) &= M_0 \left(\frac{M}{M_0} - 1 - \ln \ln \frac{M}{M_0}\right) + S_0 \left(\frac{S}{S_0} - 1 - \ln \ln \frac{S}{S_0}\right) + k_1 L + k_2 I + R_0 \left(\frac{R}{R_0} - 1 - \right. \\
 &\quad \left. \ln \ln \frac{R}{R_0}\right)
 \end{aligned}$$

$V(M, S, L, I, R)$  akan bernilai positif jika  $M_0 \left(\frac{M}{M_0} - 1 - \ln \ln \frac{M}{M_0}\right) > 0$ ,  $S_0 \left(\frac{S}{S_0} - 1 - \ln \ln \frac{S}{S_0}\right) > 0$  dan  $R_0 \left(\frac{R}{R_0} - 1 - \ln \ln \frac{R}{R_0}\right)$ .

Misalkan  $\frac{M}{M_0}, \frac{S}{S_0}, \frac{R}{R_0} = x$  dan terdapat sebuah fungsi  $f(x) = x - 1 - \ln \ln x$ , saat  $x = 1, f(1) = 0$  fungsi  $f(x)$  akan mencapai minimum global. Dengan demikian  $f(x) > 0$  untuk semua  $x > 0$  dan  $x \neq 1$ . Maka  $V(M, S, L, I, R) > 0$  jika  $\frac{M}{M_0}, \frac{S}{S_0}, \frac{R}{R_0} > 0$  dan  $\frac{M}{M_0}, \frac{S}{S_0}, \frac{R}{R_0} \neq 1$ .

2. Akan ditunjukkan  $V(M, S, L, I, R) = 0$  saat  $(M, S, L, I, R) = (M_0, S_0, L_0, I_0, R_0)$  maka

$$V(M, S, L, I, R) = \left( M_0 - M - M_0 \ln \ln \frac{M_0}{M} \right) + \left( S_0 - S - S_0 \ln \ln \frac{S_0}{S} \right) + k_1 L_0 + k_2 I_0 + \left( R_0 - R - R_0 \ln \ln \frac{R_0}{R} \right) V(M, S, L, I, R) = 0$$

Dengan demikian terbukti  $V(M, S, L, I, R) = 0$

3. Akan ditunjukkan  $\dot{V}(M, S, L, I, R) \leq 0$

$$\dot{V} = \frac{\partial V}{\partial M} \frac{\partial M}{\partial t} + \frac{\partial V}{\partial S} \frac{\partial S}{\partial t} + \frac{\partial V}{\partial L} \frac{\partial L}{\partial t} + \frac{\partial V}{\partial I} \frac{\partial I}{\partial t} + \frac{\partial V}{\partial R} \frac{\partial R}{\partial t}$$

$$\dot{V} = \left( 1 - \frac{M_0}{M} \right) \dot{M} + \left( 1 - \frac{S_0}{S} \right) \dot{S} + k_1 \dot{L} + k_2 \dot{I} + \left( 1 - \frac{R_0}{R} \right) \dot{R}$$

Ketika  $M \leq M_0, S \leq S_0$  dan  $R \leq R_0$  maka

$$\begin{aligned} \dot{V} &\leq k_1 \left( \beta \left( \frac{\rho(\alpha + \mu - \mu\theta)}{\mu(\alpha + \mu)} \right) I - (\sigma + \tau + \mu)L \right) + k_2 (\tau L - (\gamma + \mu + \delta)I) \\ &= \left( k_1 \frac{\beta \rho(\alpha + \mu - \mu\theta)}{\mu(\alpha + \mu)} - k_2 (\gamma + \mu + \delta) \right) I + (k_2 \tau - k_1 (\sigma + \tau + \mu)) L \end{aligned}$$

Misalkan

$$k_1 \frac{\beta \rho(\alpha + \mu - \mu\theta)}{\mu(\alpha + \mu)} - k_2 (\gamma + \mu + \delta) = 0$$

$$k_1 \frac{\beta \rho(\alpha + \mu - \mu\theta)}{\mu(\alpha + \mu)} = k_2 (\gamma + \mu + \delta)$$

Pilih  $k_1 = (\gamma + \mu + \delta)$  dan  $k_2 = \frac{\beta \rho(\alpha + \mu - \mu\theta)}{\mu(\alpha + \mu)}$  sehingga

$$\begin{aligned} \dot{V} &\leq \left( \frac{\tau \beta \rho(\alpha + \mu - \mu\theta)}{\mu(\alpha + \mu)} - (\gamma + \mu + \delta)(\sigma + \tau + \mu) \right) L \\ &= \left( \frac{\tau \beta \rho(\alpha + \mu - \mu\theta)}{\mu(\alpha + \mu)(\gamma + \mu + \delta)(\sigma + \tau + \mu)} - 1 \right) (\gamma + \mu + \delta)(\sigma + \tau + \mu) L \\ &= (R_0 - 1)(\gamma + \mu + \delta)(\sigma + \tau + \mu) L \end{aligned}$$

Diperoleh  $\dot{V}(M, S, L, I, R) \leq 0$  jika memenuhi  $R_0 \leq 1$ . Karena fungsi  $V$  memenuhi sifat ambang batas, maka model pengendalian tuberkulosis di titik ekuilibrium bebas penyakit bersifat stabil asimtotik global.

### Analisis Kestabilan Global di Titik Ekuilibrium Endemik

Didefinisikan fungsi Lyapunov untuk titik ekuilibrium endemik yaitu sebagai berikut:

$$\begin{aligned} V(M, S, L, I, R) &= (M - M^*) - M^* + (S - S^*) - S^* \ln \ln \frac{S}{S^*} + (L - L^*) - L^* \ln \ln \frac{L}{L^*} \\ &\quad + (I - I^*) - I^* \ln \ln \frac{I}{I^*} + (R - R^*) - R^* \ln \ln \frac{R}{R^*} \end{aligned} \quad (9)$$

Akan ditunjukkan fungsi  $V$  pada persamaan (9) merupakan fungsi Lyapunov untuk sistem (1-5).

1. Akan ditunjukkan  $V(M, S, L, I, R) > 0$  atau  $V(M, S, L, I, R)$  definit positif saat  $(M, S, L, I, R) \neq (M^*, S^*, L^*, I^*, R^*)$  dengan menggunakan matriks hessian, yaitu sebagai berikut

$$H(E^*) = \begin{bmatrix} \frac{M^*}{M^2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{S^*}{S^2} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{L^*}{L^2} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{I^*}{I^2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{R^*}{R^2} & 0 \end{bmatrix}$$

Dari matriks hessian diatas diperoleh nilai eigen seperti berikut:

$$\lambda_1 = \frac{M^*}{M^2}, \lambda_2 = \frac{S^*}{S^2}, \lambda_3 = \frac{L^*}{L^2}, \lambda_4 = \frac{I^*}{I^2} \text{ dan } \lambda_5 = \frac{R^*}{R^2}$$

Dengan diperolehnya nilai eigen yang positif, maka dapat disimpulkan bahwa matriks hessian tersebut definit positif.

2. Akan ditunjukkan  $V(M, S, L, I, R) = 0$  saat  $(M, S, L, I, R) = (M^*, S^*, L^*, I^*, R^*)$ .

$$V(M, S, L, I, R) = 0$$

Dengan demikian terbukti bahwa  $V(M, S, L, I, R) = 0$

3. Akan ditunjukkan  $\dot{V}(M, S, L, I, R) \leq 0$

$$\dot{V} = \frac{\partial V}{\partial M} \frac{\partial M}{\partial t} + \frac{\partial V}{\partial S} \frac{\partial S}{\partial t} + \frac{\partial V}{\partial L} \frac{\partial L}{\partial t} + \frac{\partial V}{\partial I} \frac{\partial I}{\partial t} + \frac{\partial V}{\partial R} \frac{\partial R}{\partial t}$$

$$\dot{V} = \left(1 - \frac{M^*}{M}\right) \dot{M} + \left(1 - \frac{S^*}{S}\right) \dot{S} + \left(1 - \frac{L^*}{L}\right) \dot{L} + \left(1 - \frac{I^*}{I}\right) \dot{I} + \left(1 - \frac{R^*}{R}\right) \dot{R}$$

Di titik endemik  $(M^*, S^*, L^*, I^*, R^*) > (0, 0, 0, 0, 0)$  sehingga

$$\left(\frac{\theta\rho}{M^*} - (\alpha + \mu)\right) = 0$$

$$\left(\frac{(1-\theta)\rho}{S^*} + \frac{\alpha M^*}{S^*} - \beta S^* I^* - \mu\right) = 0$$

$$\left(\frac{\beta S^* I^*}{L^*} - (\sigma + \tau + \mu)\right) = 0$$

$$\left(\frac{\tau L^*}{I^*} - (\gamma + \mu + \delta)\right) = 0$$

$$\left(\frac{\sigma L^*}{R^*} + \frac{\gamma I^*}{R^*} - \mu\right) = 0$$

Misalkan  $M - M^* = \underline{M}$ ,  $S - S^* = \underline{S}$ ,  $L - L^* = \underline{L}$ ,  $I - I^* = \underline{I}$  dan  $R - R^* = \underline{R}$  sehingga

$$\dot{V} = -\frac{\theta\rho\underline{M}^2}{MM^*} - \frac{(1-\theta)\rho\underline{S}^2}{SS^*} - \frac{\alpha M\underline{S}^2}{SS^*} - \beta(\underline{S}I + S^*\underline{I})\underline{S} - \frac{\beta(\underline{S}I + S^*\underline{I})\underline{L}^2}{LL^*} - \frac{\tau L\underline{I}^2}{II^*} - \frac{\sigma L\underline{R}^2}{RR^*} - \frac{\gamma I\underline{R}^2}{RR^*}$$

Terlihat bahwa  $\dot{V}(M, S, L, I, R) \leq 0$  jika  $\underline{M}, \underline{S}, \underline{L}, \underline{I}, \underline{R} > 0$ .

Dengan demikian model pengendalian tuberkulosis di titik ekuilibrium endemik bersifat stabil asimtotik global.

### Definisi 2 Normalized sensitivity index [8],[9],[10]

Normalized sensitivity index, diperoleh dengan indeks sensitivitas normalisasi dari variabel Y, terdiferensialkan pada parameter p, dapat didefinisikan sebagai berikut

$$C_p^Y = \frac{\partial Y}{\partial p} \times \frac{p}{Y} \quad (10)$$

Y merupakan variabel yang akan diteliti atau dianalisis sedangkan p merupakan parameter.

### Analisis Sensitivitas Model

Dalam model ini dilakukan analisis sensitivitas dari setiap parameter terhadap bilangan reproduksi dasar. Berikut uraian analisis indeks sensitivitas semua parameter.

a. Analisis Indeks Sensitivitas untuk Parameter  $\tau$

$$C_\tau^{R_0} = \frac{\partial R_0}{\partial \tau} \times \frac{\tau}{R_0} = \frac{\sigma + \mu}{\sigma + \tau + \mu}$$

b. Analisis Indeks Sensitivitas untuk Parameter  $\beta$

$$C_\beta^{R_0} = \frac{\partial R_0}{\partial \beta} \times \frac{\beta}{R_0} = 1$$

c. Analisis Sensitivitas untuk Parameter  $\rho$

$$C_\rho^{R_0} = \frac{\partial R_0}{\partial \rho} \times \frac{\rho}{R_0} = 1$$

d. Analisis Sensitivitas untuk Parameter  $\alpha$

$$C_\alpha^{R_0} = \frac{\partial R_0}{\partial \alpha} \times \frac{\alpha}{R_0} = \frac{\alpha\mu\theta}{(\alpha + \mu)(\alpha + \mu - \mu\theta)}$$

e. Analisis Sensitivitas untuk Parameter  $\theta$

$$C_\theta^{R_0} = \frac{\partial R_0}{\partial \theta} \times \frac{\theta}{R_0} = -\frac{\mu\theta}{\alpha + \mu - \mu\theta}$$

f. Analisis Sensitivitas Parameter  $\sigma$

$$C_\sigma^{R_0} = \frac{\partial R_0}{\partial \sigma} \times \frac{\sigma}{R_0} = -\frac{\sigma}{\sigma + \tau + \mu}$$

g. Analisis Sensitivitas Parameter  $\gamma$

$$C_{\gamma}^{R_0} = \frac{dR_0}{d\gamma} \times \frac{\gamma}{R_0} = -\frac{\gamma}{(\gamma+\mu+\delta)}$$

h. Analisis Sensitivitas Parameter  $\delta$

$$C_{\delta}^{R_0} = \frac{dR_0}{d\delta} \times \frac{\delta}{R_0} = -\frac{\delta}{(\gamma+\mu+\delta)}$$

i. Analisis Sensitivitas Parameter  $\mu$

$$C_{\mu}^{R_0} = \frac{dR_0}{d\mu} \times \frac{\mu}{R_0} =$$

$$\frac{\mu(1-\theta)(\alpha+\mu)(\sigma+\tau+\mu)(\gamma+\mu+\delta) - (\alpha+\mu-\theta)(4\mu^3+3\mu^2(\alpha+\sigma+\tau+\delta+\gamma)+2\mu(\alpha(\sigma+\tau+\gamma)+(\sigma+\tau)(\gamma+\delta))+\alpha(\sigma+\tau)(\gamma+\delta))}{(\alpha+\mu)(\sigma+\tau+\mu)(\gamma+\mu+\delta)(\alpha+\mu-\theta)}$$

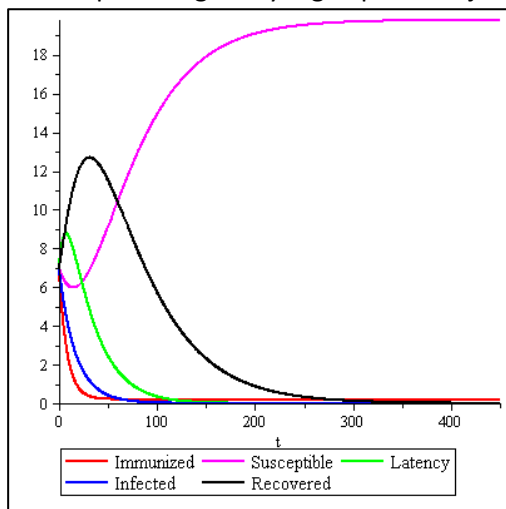
**Simulasi Numerik**

Pada subbab ini dilakukan 2 simulasi numerik pada sistem yaitu saat kondisi bebas penyakit dan saat kondisi endemik. Adapun nilai parameter yang digunakan pada simulasi yaitu ditunjukkan pada Tabel 2 berikut.

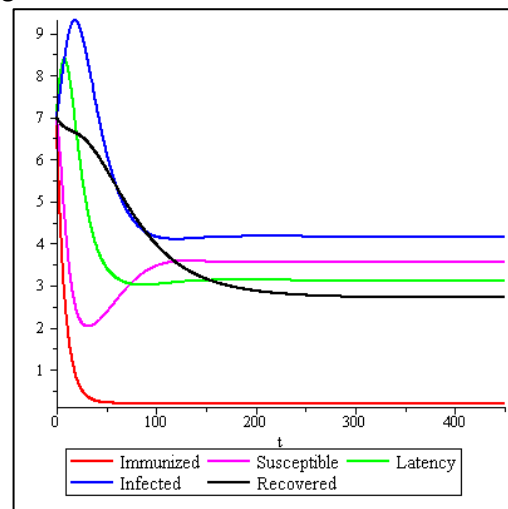
**Table 2** Estimasi Nilai parameter  
Nilai Parameter

	$\rho$	$\theta$	$\beta$	$\mu$	$\delta$	$\gamma$	$\alpha$	$\sigma$	$\tau$	$R_0$
Simulasi 1 (DFE)	0.4	0.06	0.022	0.02	0.03	0.01	0.1	0.05	0.001	0.1022535211
Simulasi 2 (END)	0.4	0.06	0.022	0.02	0.03	0.01	0.1	0.004	0.08	5.584615386

Dengan menggunakan nilai parameter di atas yang memenuhi kondisi bebas penyakit dan endemik diperoleh grafik yang dapat ditunjukkan pada gambar 1 dan 2 berikut.



**Gambar 2.** Simulasi Numerik di Titik Ekuilibrium Bebas Penyakit



**Gambar 3.** Simulasi Numerik di Titik Ekuilibrium Endemik

Pada Gambar 2 terlihat bahwa populasi latency dan infected konvergen ke 0, hal ini yang menyebabkan kondisi tersebut bebas penyakit atau tidak ada penyakit yang menyebar di populasi. Hal yang menyebabkan populasi rentan penyakit (*Susceptible*) dan populasi sembuh (*Recovery*) mengalami kenaikan serta populasi TB aktif (*Infected*) mengalami penurunan yaitu karena laju kesembuhan TB laten ( $\sigma$ ) lebih tinggi dibandingkan laju infeksi ( $\tau$ ). Sedangkan pada Gambar 3 terlihat bahwa populasi infected mendominasi populasi yang lainnya, hal ini yang menyebabkan kondisi tersebut endemik. Hal yang menyebabkan populasi rentan penyakit (*Susceptible*) dan



populasi sembuh (*Recovery*) mengalami penurunan serta populasi TB aktif (*Infected*) mengalami kenaikan yaitu karena laju kesembuhan TB laten ( $\sigma$ ) lebih kecil dibandingkan laju infeksi ( $\tau$ ).

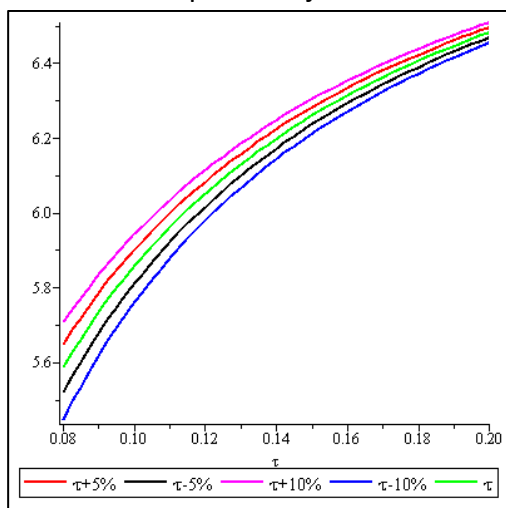
**Simulasi Sensitivitas**

Pada bagian ini dilakukan simulasi sensitivitas dari masing-masing parameter terhadap  $R_0$ . Dengan menggunakan data pada Tabel 2, dan formula pada bagian analisis sensitivitas diperoleh data perubahan nilai parameter yang menyebabkan perubahan nilai  $R_0$  sebagai berikut.

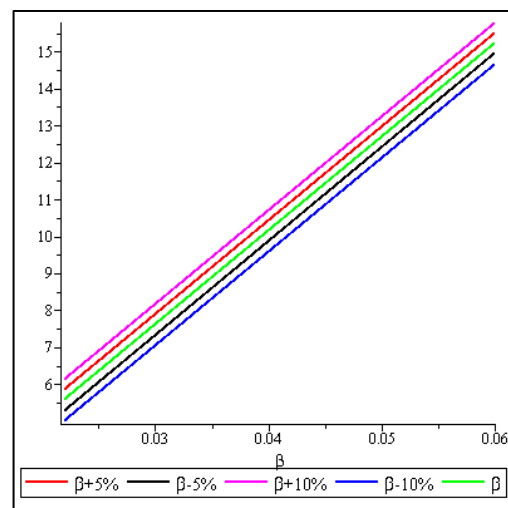
Table 3. Perubahan Nilai Parameter terhadap Nilai  $R_0$

Paramete r (P)	Indeks Sensitivitas	Nilai $R_0$			
		P + 5%	P - 5%	P + 10%	P - 10%
$\tau = 0.08$	0.230769230723076923 07	5.646666668. 646666668	5.517600002 517600002	5.704285716	5.445000002
$\beta = 0.022$	1	5.863846155. 863846155	5.305384616 305384616	6.143076924 4	5.026153847 7
$\rho = 0.4$	1	5.863846155. 863846155	5.305384616 305384616	6.143076924	5.026153847
$\alpha = 0.1$	0.008417508397841750 8397	5.586871796. 586871796	5.582162766 582162766	5.588954637	5.579487181
$\theta = 0.06$	-0.010101010101010101 01010	5.548960786. 548960786	5.587435898 587435898	5.578974360	5.590256411 .590256411
$\sigma = 0.004$	-0.0384615384638461 53846	5.573896355. 573896355	5.595375724 595375724	5.563218392	5.606177608
$\gamma = 0.01$	-0.16666666671666666 667	5.538461538. 538461538	5.631544926 631544926	5.493064311	5.679269882
$\delta = 0.03$	-0.50000000015000000 001	5.448405253. 448405253	5.727810650 727810650	5.318681317 7	5.878542511 1
$\mu = 0.02$	-1.534058534.5340585 34	5.179503297. 179503297	6.038781240	4.816459296	6.550565417

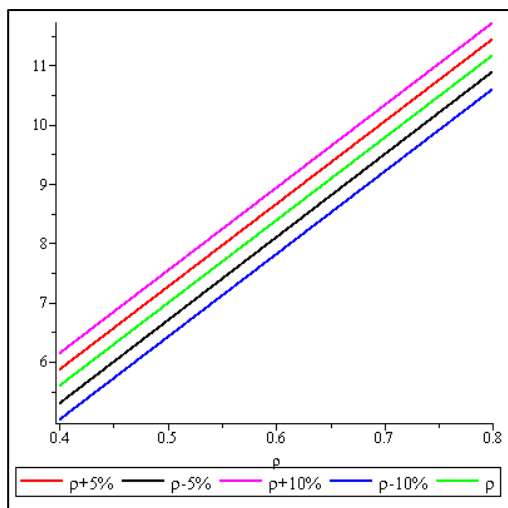
Tabel 3 di atas dapat ditunjukkan dalam bentuk grafik simulasi sensitivitas berikut.



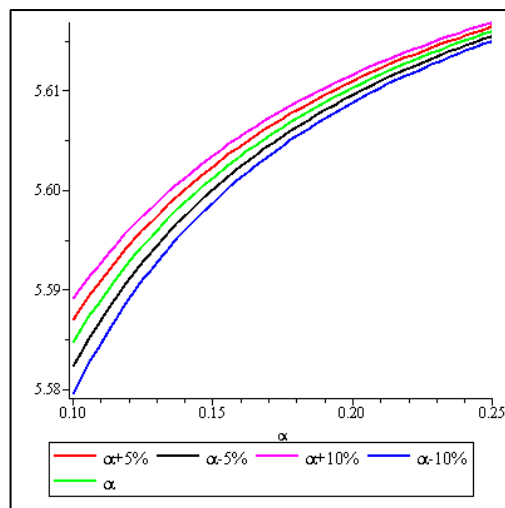
Gambar 4. Pengaruh  $\tau$  terhadap  $R_0$



Gambar 5. Parameter  $\beta$  terhadap  $R_0$



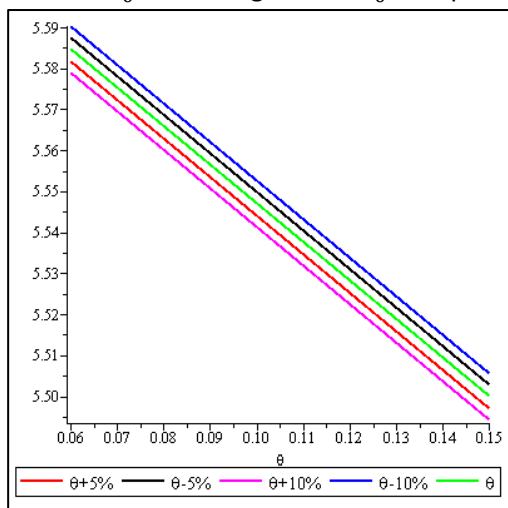
**Gambar 6.** Parameter  $\rho$  terhadap  $R_0$



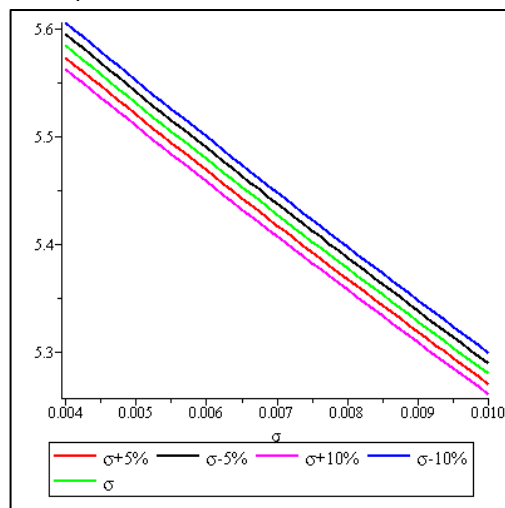
**Gambar 7.** Parameter  $\alpha$  terhadap  $R_0$

Dari gambar diatas terlihat bahwa jika parameter  $\tau$ ,  $\beta$ ,  $\rho$  dan  $\alpha$  mengalami kenaikan maka menyebabkan nilai  $R_0$  nya naik, begitupun sebaliknya jika parameter  $\tau$ ,  $\beta$ ,  $\rho$  dan  $\alpha$  mengalami penurunan maka menyebabkan nilai  $R_0$  nya turun. Hal ini menunjukkan bahwa semakin besar laju infeksi TB aktif, laju infeksi TB laten, laju recruitment dan laju berkurangnya efektivitas vaksin maka semakin besar pula nilai  $R_0$  yang menyebabkan penyebaran virus yang semakin cepat.

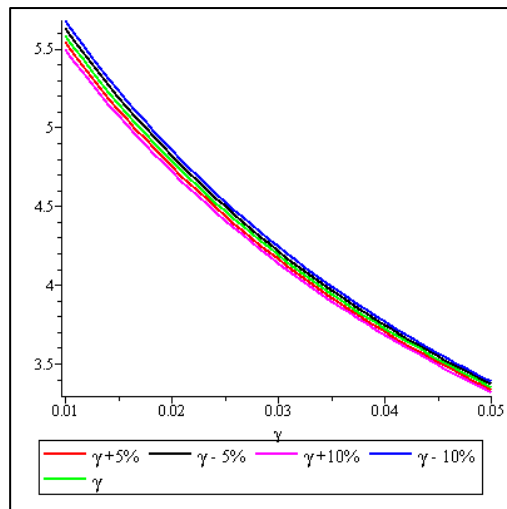
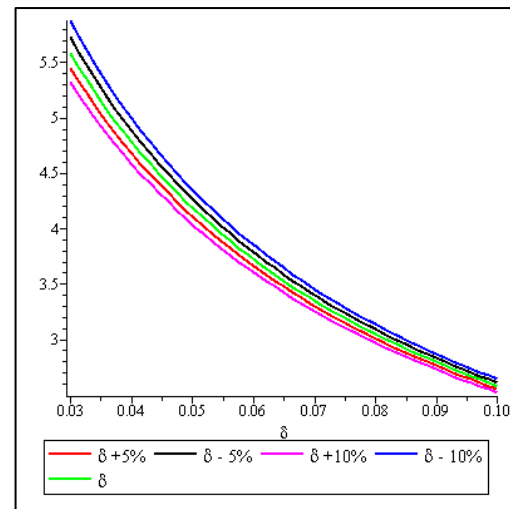
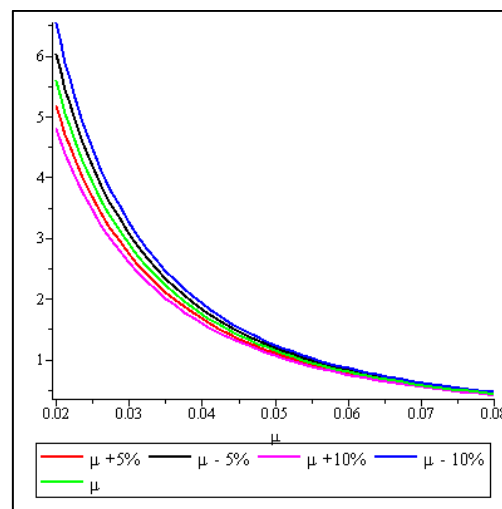
Dari gambar 4 terlihat bahwa jika nilai parameter  $\tau$  dinaikan sebesar 5% maka nilai  $R_0$  naik sebesar 0.062051282 (selisih antara nilai  $R_0$  awal dengan nilai  $R_0$  saat parameter  $\tau + 5\%$ ). Selanjutnya pada gambar 5 jika nilai parameter  $\beta$  diturunkan sebesar 5% maka nilai  $R_0$  turun sebesar 0.27923077 (selisih antara nilai  $R_0$  awal dengan nilai  $R_0$  saat parameter  $\beta - 5\%$ ). Kemudian pada gambar 6 jika nilai parameter  $\rho$  dinaikan sebesar 10% maka nilai  $R_0$  naik sebesar 0.558461538 (selisih antara nilai  $R_0$  awal dengan nilai  $R_0$  saat parameter  $\rho + 10\%$ ). Sedangkan pada gambar 7 jika nilai parameter  $\alpha$  diturunkan sebesar 10% maka nilai  $R_0$  turun sebesar 0.005128205 (selisih antara nilai  $R_0$  awal dengan nilai  $R_0$  saat parameter  $\alpha - 10\%$ ).



**Gambar 8.** Parameter  $\theta$  terhadap  $R_0$



**Gambar 9.** Parameter  $\sigma$  terhadap  $R_0$

Gambar 10. Parameter  $\gamma$  terhadap  $R_0$ Gambar 11. Parameter  $\delta$  terhadap  $R_0$ Gambar 12. Parameter  $\mu$  terhadap  $R_0$ 

Dari gambar diatas terlihat bahwa jika parameter  $\theta$ ,  $\sigma$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  dan  $\mu$  mengalami kenaikan maka menyebabkan nilai  $R_0$  nya turun, begitupun sebaliknya jika parameter  $\theta$ ,  $\sigma$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  dan  $\mu$  mengalami penurunan maka menyebabkan nilai  $R_0$  nya naik. Hal ini menunjukkan bahwa semakin besar proporsi yang diimunisasi, laju kesembuhan TB laten, laju kesembuhan Tb aktif, laju kematian TB aktif dan laju kematian alami maka semakin kecil nilai  $R_0$  yang menyebabkan penyebaran virus yang semakin lambat.

Dari gambar 8 terlihat bahwa jika nilai parameter  $\theta$  dinaikan sebesar 5% maka nilai  $R_0$  turun sebesar 0.0356546 (selisih antara nilai  $R_0$  awal dengan nilai  $R_0$  saat parameter  $\theta + 5\%$ ). Selanjutnya pada gambar 9 jika nilai parameter  $\sigma$  diturunkan sebesar 5% maka nilai  $R_0$  naik sebesar 0.010760338 (selisih antara nilai  $R_0$  awal dengan nilai  $R_0$  saat parameter  $\sigma - 5\%$ ). Kemudian pada gambar 10 jika nilai parameter  $\gamma$  dinaikan sebesar 10% maka nilai  $R_0$  turun sebesar 0.091551075 (selisih antara nilai  $R_0$  awal dengan nilai  $R_0$  saat parameter  $\gamma + 10\%$ ). Sedangkan pada gambar 11 jika nilai parameter  $\delta$  diturunkan sebesar 10% maka nilai  $R_0$  naik sebesar 0.293927125 (selisih antara nilai  $R_0$  awal dengan nilai  $R_0$  saat parameter  $\delta - 10\%$ ). Sedangkan dari gambar 12 terlihat bahwa jika nilai parameter  $\mu$  dinaikan sebesar 5% maka nilai  $R_0$  turun sebesar 0.405112089 (selisih antara nilai  $R_0$  awal dengan nilai  $R_0$  saat parameter  $\mu + 5\%$ ).

## Kesimpulan

Pada paper ini, telah dikonstruksi model pengendalian tuberkulosis dengan menggunakan vaksinasi, latensi dan perawatan infeksi. Terdapat dua titik equilibrium yaitu titik equilibrium bebas penyakit  $E_0 = (M_0, S_0, L_0, I_0, R_0) = \left( \frac{\theta\rho}{\alpha+\mu}, \frac{\rho(\alpha+\mu-\mu\theta)}{\mu(\alpha+\mu)}, 0, 0, 0 \right)$  dan titik equilibrium endemik yang diperoleh yaitu  $E_1 = (M^*, S^*, L^*, I^*, R^*)$ . Hasil analisis dengan menggunakan metode NGM diperoleh Bilangan reproduksi dasar  $\mathcal{R}_0 = \frac{\tau\beta\rho(\alpha+\mu-\mu\theta)}{\mu(\alpha+\mu)(\sigma+\tau+\mu)(\gamma+\mu+\delta)}$ . Fungsi lyapunov untuk titik bebas penyakit adalah  $V(M, S, L, I, R) = \left( M - M_0 - M_0 \ln \ln \frac{M}{M_0} \right) + \left( S - S_0 - S_0 \ln \ln \frac{S}{S_0} \right) + k_1 L + k_2 I + \left( R - R_0 - R_0 \ln \ln \frac{R}{R_0} \right)$

dan fungsi lyapunov untuk titik endemik adalah  $V(M, S, L, I, R) = (M - M^*) - M^* + (S - S^*) - S^* \ln \ln \frac{S}{S^*} + (L - L^*) - L^* \ln \ln \frac{L}{L^*} + (I - I^*) - I^* \ln \ln \frac{I}{I^*} + (R - R^*) - R^* \ln \ln \frac{R}{R^*}$

dimana keduanya bersifat stabil asimtotik global.

Kemudian dari hasil analisis sensitivitas diperoleh bahwa parameter  $\tau$ ,  $\beta$ ,  $\rho$  dan  $\alpha$  bernilai positif dengan kata lain parameter tersebut memiliki hubungan yang berbanding lurus dengan  $R_0$  artinya jika nilai parameter naik maka nilai  $R_0$  juga naik dan begitupun sebaliknya. Sedangkan untuk parameter  $\theta$ ,  $\sigma$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  dan  $\mu$  bernilai negatif dengan kata lain parameter memiliki hubungan yang berbanding terbalik dengan  $R_0$ , artinya jika nilai parameter naik maka nilai  $R_0$  turun dan begitupun sebaliknya. Hasil interpretasi dari simulasi dinamik model pengendalian tuberkulosis ini terdapat dua parameter yang mempengaruhi terjadinya penyebaran penyakit yaitu laju kesembuhan TB laten ( $\sigma$ ) dan laju infeksi TB aktif ( $\tau$ ). Jika laju kesembuhan TB laten lebih tinggi dibandingkan laju infeksi TB aktif maka penyakit tuberkulosis akan berangsur hilang dari populasi, sedangkan jika laju kesembuhan TB laten ( $\sigma$ ) lebih kecil dibandingkan laju infeksi TB aktif ( $\tau$ ) maka penyakit akan menyebar di populasi. Dengan demikian untuk menekan penyebaran penyakit tuberkulosis laju kesembuhan TB Laten harus lebih tinggi dibandingkan laju infeksi TB Aktif. Artinya pengobatan TB laten sangat membantu dalam menekan penyebaran penyakit tuberkulosis.

## Referensi

- [1] WHO, "Global Tuberculosis Report 2016," [Online]. Available: [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr2016\\_executive\\_summary.pdf?ua..](https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2016_executive_summary.pdf?ua..) [Diakses 7 Oktober 2020].
- [2] S. Charismanda dan I. Pramudyaningih, "Pengaruh Pemberian Imunisasi BCG terhadap Kejadian Penyakit TBC pada An.L di Desa Kedungwaru Lor Kecamatan Karanganyar Demak," *Jurnal Profesi Keperawatan*, vol. 4, no. 1, pp. 22-28, 2017.
- [3] P. Dr. Ayustawati, *Mengenal keluhan Anda*, Informasi Medika, 2013.
- [4] A. I. Enagi, et al "A Mathematical Model of Tuberculosis Control Incorporating Vaccination, Latency and Infectious Treatments (Case Study of Nigeria)," *International Journal of Mathematics and Computer Science*, vol. 12, no. 2, pp. 97-106, 2017.
- [5] H. Setiawan dan J. Nugraha, "Analisis Kadar IFN- $\gamma$  dan IL-10 pada PBMC Penderita Tuberkulosis Aktif, Laten dan Orang Sehat, Setelah diStimulasi dengan Antigen ESAT-6," *Jurnal Biosains Pascasarjana*, vol. 18, 2016.
- [6] U. Rafflesia, "Model Penyebaran penyakit Tuberkulosis (TBC)," *Jurnal Gradien*, vol. 10, no. 2, pp. 983-986, 2014.

- [7] L. Nurjanah, F. Ilahi, D. Suandi, "Analisis Kestabilan Global dengan Menggunakan Fungsi Lyapunov pada Model Dinamik Epidemik SIR", *KUBIK: Jurnal Publikasi Ilmiah Matematika*, vol. 3 no. 1, pp. 68-76,2018.
- [8] P. Meksianis Zadrak Ndi, *Pemodelan Matematika Dinamika Populasi dan Penyebaran Penyakit*, Yogyakarta: Deepublish, 2018.
- [9] J. Harianto, M.A. Marcus, J. Nainggolan, "Analisis Kestabilan Lokal Titik Ekuilibrium Model Dinamik Kebiasaan Merokok" *KUBIK: Jurnal Publikasi Ilmiah Matematika*, vol. 5 no. 2, pp. 95-107,2020.
- [10] D. G. Zill, *A First Course in Differential Equations with Modeling Applications*, 10th ed, Brooks/Cole Cengage Learning, 2009.