

ANALISIS KESTABILAN PADA MODEL DINAMIKA PENULARAN TUBERKULOSIS SATU STRAIN DAN DUA STRAIN

Melisa¹ dan Widodo²

¹ Universitas Islam Darul 'Ulum Lamongan, melisa.mathugm@yahoo.com

² Universitas Gadjah Mada, widodo.mathugm@yahoo.com

Abstract. In this paper, two mathematical models are given, those are basic model of tuberculosis transmission and transmission model of tuberculosis with the problem of drug resistance. The problem of drug resistance due to the deficient compliance with treatment schedules so causes *treatment failure*.

The basic model of tuberculosis transmission incorporates slow and fast progression, effective chemoprophylaxis and therapeutic treatments. If the basic reproduction ratio $\mathfrak{R}_0 \leq 1$, then the disease-free equilibrium is globally asymptotically stable and if $\mathfrak{R}_0 > 1$, an endemic equilibrium exists and is locally asymptotically stable.

Next, transmission model of tuberculosis with the problem of drug resistance as a competition between two types of strains of *Mycobacterium tuberculosis*: those are drug-sensitive strain called the regular TB (strain 1) and drug-resistant strain called the resistant TB (strain 2). If $\mathfrak{R}_{0s} \leq 1$ and $\mathfrak{R}_{0r} \leq 1$, then the disease-free equilibrium is globally asymptotically stable. If $\mathfrak{R}_{0r} > 1$, an endemic equilibrium where only resistant strain exists. If $\mathfrak{R}_{0s} > 1$ and $\mathfrak{R}_{0s} > \mathfrak{R}_{0r}$, endemic equilibrium where both types of strains are present and can spread in a population. Numerical simulation with the certain parameters is given to illustrate stability of equilibrium.

Keywords: *epidemiological models , tuberculosis, drug resistance, equilibrium, stability.*

Abstrak. Pada tulisan ini diberikan dua model matematika, yaitu model dasar penularan tuberkulosis dan model penularan tuberkulosis dengan adanya kasus resistensi obat. Terjadinya kasus resistensi obat akibat kurangnya kepatuhan dalam melakukan pengobatan sehingga terjadi *treatment failure*.

Model dasar penularan tuberkulosis dibentuk berdasarkan cepat atau lambatnya perkembangan infeksi, efektivitas *chemoprophylaxis* dan terapi pengobatan. Jika bilangan reproduksi dasar $\mathfrak{R}_0 \leq 1$, maka titik ekuilibrium bebas penyakit stabil asimtotik global, sedangkan jika $\mathfrak{R}_0 > 1$, maka titik ekuilibrium endemik ada dan stabil asimtotik lokal.

Selanjutnya, model penularan tuberkulosis dengan adanya kasus resistensi obat sebagai persaingan antara dua jenis strain *Mycobacterium tuberculosis*: *drug-sensitive strain* yang disebut TB biasa (strain 1) dan *drug-resistant strain* yang disebut sebagai TB resisten (strain 2). Jika $\mathfrak{R}_{0s} \leq 1$ dan $\mathfrak{R}_{0r} \leq 1$, maka titik ekuilibrium bebas penyakit stabil asimtotik global. Jika $\mathfrak{R}_{0r} > 1$, maka titik ekuilibrium endemik yang hanya terdiri dari strain 2 (TB resisten) ada, sedangkan jika $\mathfrak{R}_{0s} > 1$ dan $\mathfrak{R}_{0s} > \mathfrak{R}_{0r}$, maka titik ekuilibrium endemik ada dengan kedua jenis strain tuberkulosis dapat menyebar di dalam populasi. Simulasi numerik dengan nilai parameter tertentu diberikan untuk mengilustrasikan kestabilan titik ekuilibrium.

Kata Kunci: *model epidemi, tuberkulosis, resistensi obat, titik ekuilibrium, kestabilan.*

1 Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) hingga kini masih menjadi masalah kesehatan utama di dunia [1]. Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi terbesar nomor dua penyumbang angka mortalitas dewasa di seluruh dunia yang menyebabkan sekitar 1,7 juta kematian [7]. Di Indonesia, tuberkulosis merupakan penyebab kematian ke-3 terbanyak yang diperkirakan pada tahun 2008, ada 535000 kasus baru dan dari kasus tersebut 88113 orang meninggal karena TB [9].

Tuberkulosis adalah salah satu penyakit menular langsung yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (M.Tb). Penularan terjadi karena adanya kontak yang terlalu lama dengan pasien TB yang menyebarkan bakteri melalui udara. Infeksi TB dibedakan menjadi dua macam, yaitu TB laten dan TB aktif. Pencegahan tuberkulosis yakni dengan melakukan perilaku hidup bersih dan sehat. Selain itu, yang paling penting dilakukan adalah menelan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) sesuai dosis yang tepat secara lengkap dan teratur. Jika tidak teratur, maka bakteri akan menjadi kebal terhadap OAT dan memungkinkan untuk bermutasi ke bentuk resistan terhadap obat atau dikenal dengan kasus *Multi Drug Resistance Tuberculosis* (TB-MDR) dan *Extreme Drug Resistance Tuberculosis* (TB-XDR)[8],[9].

Masalah resistensi obat pada pengobatan TB khususnya TB-MDR dan TB-XDR menjadi masalah kesehatan masyarakat yang penting di sejumlah negara dan merupakan hambatan terhadap efektivitas program penanggulangan. Kegagalan penanggulangan TB-MDR/XDR dapat menimbulkan fenomena baru yaitu *Total Drug Resistance*[7]. Di bidang matematika, suatu permasalahan dalam kehidupan yang real dapat dinyatakan dalam bentuk persamaan matematis dengan menggunakan asumsi-asumsi yang disebut model matematika. Dalam penelitian ini akan dibahas mengenai model matematika penularan penyakit tuberkulosis dengan model dasar yang menggabungkan cepat atau lambatnya perkembangan infeksi, pengaruh *chemoprophylaxis* dan terapi pengobatan. Selanjutnya, model dasar ini dikembangkan karena munculnya kasus resistensi obat akibat kurangnya kepatuhan dalam melakukan pengobatan.

Tujuan penelitian ini adalah mempelajari model matematika penularan penyakit tuberkulosis, menentukan titik ekuilibrium, menganalisis kestabilan dari titik ekuilibrium, dan memberikan interpretasi biologis berdasarkan hasil analisis kestabilan dan simulasi numerik yang diperoleh. Sebelumnya telah banyak dilakukan penelitian mengenai model matematika penularan penyakit tuberkulosis. Pada penelitian [5] dibahas mengenai analisis kestabilan global titik ekuilibrium untuk masing-masing model yang diberikan. Selanjutnya, dibuat simulasi untuk mengilustrasikan perilaku populasi secara geometris dari model penularan penyakit tuberkulosis.

Penelitian ini dimulai dengan melakukan studi literatur. Selanjutnya, dibuat asumsi-asumsi dan mendefinisikan parameter-parameter berdasarkan fakta yang ada serta digambarkan dalam suatu diagram transfer, kemudian dibentuk model matematika penularan penyakit tuberkulosis [5]. Selanjutnya, akan ditentukan titik ekuilibrium menggunakan definisi titik ekuilibrium pada sistem persamaan diferensial [20]. Untuk menentukan eksistensi dari titik ekuilibrium,

akan didefinisikan suatu ambang batas parameter, yang dikenal sebagai bilangan reproduksi dasar [10,11]. Kestabilan global dari titik ekuilibrium suatu sistem akan digunakan konsep Lyapunov-Lasalle [2,6,13,15,17,21], sedangkan untuk menentukan kestabilan lokal dari titik ekuilibrium suatu sistem digunakan cara metode linearisasi dan kriteria Routh-Hurwitz untuk menentukan tanda bagian real dari nilai eigen matriks Jacobian [3,4,12,16-18,19]. Langkah terakhir adalah mengilustrasikan perilaku populasi secara geometris dari model penularan penyakit tuberkulosis dengan menampilkan simulasi numerik.

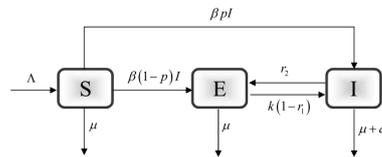
2 Model Dasar Penularan Tuberkulosis

2.1 Formulasi Model

Dalam pembentukan model dasar penularan tuberkulosis, populasi dibagi menjadi tiga kelas, yaitu kelas individu yang rentan (S), terinfeksi secara laten (E), terinfeksi dan menularkan (I). Asumsi yang digunakan dalam pembentukan model ini adalah setiap rekrutmen (Λ) pada populasi masuk ke kelas S , terjadi kematian alami (μ) dan kematian yang disebabkan karena penyakit (d) yang hanya terjadi pada kelas I . Penularan tuberkulosis terjadi setelah adanya kontak yang terjadi antara individu yang rentan dengan individu yang terinfeksi dan menularkan dengan laju (β). Individu yang baru terinfeksi dan mengalami perkembangan yang cepat (p) langsung masuk ke kelas I , sedangkan perkembangan yang lambat masuk ke kelas E .

Individu yang terinfeksi secara laten akan tetap demikian selama hidup kecuali terjadi reaktivasi dan tidak mampu menularkan bakteri penyakit. Pemberian *chemoprophylaxis* yang efektif (r_1) terhadap individu pada kelas E dapat mengurangi reaktivasi M.Tb, sedangkan yang tidak menerima *chemoprophylaxis* akan masuk ke I dengan laju (k). Pemberian terapi pengobatan yang efektif (r_2) terhadap individu pada kelas I dapat mengakibatkan pertumbuhan dan aktivasi M.Tb. menjadi terhambat, selanjutnya diasumsikan masuk ke kelas E . Diasumsikan tidak terdapat individu yang sembuh dari penyakit tuberkulosis.

Berikut digambarkan dalam bentuk diagram transfer dan sistem persamaan diferensial:



Gambar 1: Diagram transfer untuk model dasar penularan *tuberkulosis*

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \Lambda - \beta SI - \mu S \\
 \frac{dE}{dt} &= \beta(1-p)SI + r_2 I - [\mu + k(1-r_1)]E \\
 \frac{dI}{dt} &= \beta p SI + k(1-r_1)E - (r_2 + \mu + d)I.
 \end{aligned} \tag{1}$$

Semua parameter tersebut bernilai positif dan Sistem (1) diasumsikan memenuhi kondisi awal yaitu $S(0) \geq 0, E(0) \geq 0, I(0) \geq 0$ dengan batas dari solusi sistem untuk $t \rightarrow \infty$:

$$\Omega = \left\{ (S, E, I) \in \mathbb{R}_+^3 \mid 0 \leq S + E + I \leq \frac{\Lambda}{\mu} \right\}.$$

2.2 Eksistensi dan Analisis Kestabilan Titik Ekuilibrium

Berikut teorema yang menjelaskan eksistensi titik ekuilibrium Sistem (1).

Teorema 1. Diberikan $\mathfrak{R}_0 = \frac{\beta S_0[\mu p + k(1-r_1)]}{\mu r_2 + (\mu + d)[\mu + k(1-r_1)]}$.

1. Jika $\mathfrak{R}_0 \leq 1$, maka Sistem (1) mempunyai tepat satu titik ekuilibrium yaitu titik ekuilibrium bebas penyakit $X_0 = (S_0, E_0, I_0) = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0\right)$.
2. Jika $\mathfrak{R}_0 > 1$, maka Sistem (1) mempunyai dua titik ekuilibrium yaitu titik X_0 dan titik endemik $X^* = (S^*, E^*, I^*)$ dengan

$$S^* = \frac{\Lambda}{\mu \mathfrak{R}_0}, E^* = \frac{\mu(\mathfrak{R}_0 - 1)}{\beta(\mu + k(1 - r_1))} \left[\frac{\Lambda\beta(1 - p)}{\mu \mathfrak{R}_0} + r_2 \right], I^* = \frac{\mu(\mathfrak{R}_0 - 1)}{\beta}.$$

Selanjutnya, diberikan teorema yang membahas tentang kestabilan global titik X_0 .

Teorema 2. Jika $\mathfrak{R}_0 \leq 1$, maka titik ekuilibrium bebas penyakit X_0 pada Sistem (1) stabil asimtotik global.

Bukti:

Didefinisikan fungsi Lyapunov $V : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ dengan

$$V(S, E, I) = k(1 - r_1)E + [\mu + k(1 - r_1)]I, \quad \forall (S, E, I) \in \Omega.$$

Selanjutnya, $\forall \kappa_1 > 0$ didefinisikan $E_{\kappa_1} = \{(S, E, I) \in \Omega \mid V(S, E, I) \leq \kappa_1\}$ dan $S_1 = \{(S, E, I) \in E_{\kappa_1} \mid \dot{V}(S, E, I) = 0\}$. Karena Ω terbatas, berarti E_{κ_1} juga terbatas. Dengan demikian, $\dot{V}(S, E, I) = 0 \Leftrightarrow S = S_0, E = 0, I = 0$. Sehingga himpunan invarian terbesar yang termuat di S_1 hanya X_0 . Selanjutnya berlaku $E_{\kappa_1} = \Omega$ untuk suatu $\kappa_1 > 0$. Berdasarkan konsep Lyapunov-Lasalle [13], titik ekuilibrium X_0 stabil asimtotik global pada Ω . Hal ini berarti lama kelamaan penyakit akan hilang dalam populasi. ■

Kestabilan lokal titik X^* dijelaskan berdasarkan teorema berikut.

Teorema 3. Jika $\mathfrak{R}_0 > 1$, maka titik ekuilibrium endemik X^* pada Sistem (1) stabil asimtotik lokal.

Bukti:

Matriks Jacobian Sistem (1) di sekitar titik X^* adalah

$$Df(X^*) = \begin{bmatrix} -\mu \mathfrak{R}_0 & 0 & \frac{-\beta S_0}{\mathfrak{R}_0} \\ \mu(1-p)(\mathfrak{R}_0 - 1) - (\mu + k(1-r_1)) & \frac{\beta S_0(1-p)}{\mathfrak{R}_0} + r_2 & \\ \mu p(\mathfrak{R}_0 - 1) & k(1-r_1) & \frac{\beta p S_0}{\mathfrak{R}_0} - (r_2 + \mu + d) \end{bmatrix}.$$

Nilai eigennya yaitu akar-akar dari persamaan $\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0$ dengan $a_1, a_2, a_3 \in \mathbb{R}$. Dapat ditunjukkan bahwa $a_1 > 0, a_3 > 0$ dan $a_1 a_2 > a_3$. Oleh karena itu, titik ekuilibrium X^* stabil asimtotik lokal jika $\mathfrak{R}_0 > 1$. Ini berarti bahwa penyakit tuberkulosis akan tetap ada di dalam populasi. ■

3 Model Penularan Tuberkulosis dengan Kasus Resistensi Obat

3.1 Formulasi Model

Model dasar sebelumnya akan dikembangkan dengan memperhitungkan kemungkinan munculnya strain yang resisten terhadap obat akibat kurangnya kepatuhan dalam menjalani program *chemoprophylaxis* dan terapi pengobatan, sehingga terjadi *treatment failure*. Pada kasus ini, strain dibagi menjadi dua jenis, yakni *drug-sensitive strain* disebut TB biasa (strain 1) dan *drug-resistant strain* disebut TB resisten (strain 2).

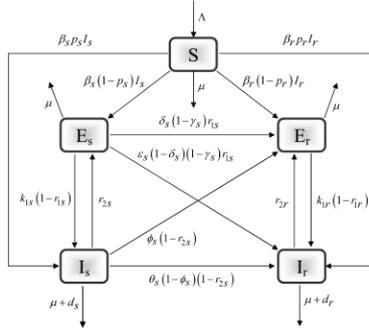
Populasi dibagi menjadi lima kelas, yaitu kelas individu yang rentan (S), terinfeksi secara laten dengan strain 1 (E_s) dan strain 2 (E_r), terinfeksi dan menularkan dengan strain 1 (I_s) dan strain 2 (I_r). Asumsi yang digunakan pada model ini adalah konstanta Λ menyatakan setiap rekrutmen pada populasi masuk ke kelas S , terjadi kematian alami (μ) dan kematian yang disebabkan karena penyakit (d_s, d_r) yang hanya terjadi pada kelas I_s dan I_r .

Penularan tuberkulosis terjadi setelah adanya kontak yang terjadi antara individu yang rentan dengan individu yang terinfeksi dan menularkan dengan strain 1 dan strain 2 masing-masing dengan laju β_s dan β_r . Individu yang terinfeksi hanya menularkan strain yang sama. Adapun individu pada kelas E tidak mampu menularkan bakteri penyakit dan akan tetap demikian selama hidup kecuali terjadi reaktivasi. Individu yang baru terinfeksi dan mengalami perkembangan yang cepat (p_s, p_r) langsung masuk ke kelas I_s dan I_r , sedangkan perkembangan yang lambat masuk ke E_s dan E_r . Proporsi r_{1s} dan r_{1r} menyatakan proporsi efektivitas *chemoprophylaxis* yang diberikan terhadap kelas E_s dan E_r untuk mengurangi reaktivasi M.Tb., sedangkan k_{1s} dan k_{1r} menyatakan laju perpindahan individu yang terinfeksi secara laten menjadi terinfeksi dan menularkan.

Individu yang terinfeksi dengan strain 1 dapat menjadi strain 2 karena kegagalan pengobatan dan individu yang terinfeksi dengan strain 2 dengan laju pengobatan yang lebih rendah daripada laju pengobatan individu yang terinfeksi strain 1 akan masuk ke kelas I_r . Proporsi γ_s menyatakan proporsi perpindahan individu kelas E_s yang tidak berkembang menjadi E_r , δ_s menyatakan proporsi perpindahan individu kelas E_s menjadi E_r , ε_s menyatakan laju perpindahan individu kelas E_s menjadi I_r .

Pemberian terapi pengobatan yang efektif terhadap individu yang terinfeksi dan menularkan dapat mengakibatkan pertumbuhan dan aktivasi M.Tb. menjadi terhambat, selanjutnya diasumsikan masuk ke kelas E_s dan E_r , r_{2s} dan r_{2r} menyatakan proporsi terapi pengobatan yang diberikan pada individu kelas I_s dan I_r , ϕ_s menyatakan proporsi perpindahan individu kelas I_s menjadi E_r , θ_s menyatakan laju perpindahan individu I_s menjadi I_r . Tidak terdapat individu yang sembuh dari penyakit tuberkulosis.

Berikut digambarkan dalam bentuk diagram transfer dan sistem persamaan diferensial:



Gambar 2: Diagram transfer untuk model penularan *tuberculosis* dengan kasus resistensi obat

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= \Lambda - \beta_s S I_s - \beta_r S I_r - \mu S \\
\frac{dE_s}{dt} &= \beta_s(1-p_s)S I_s + r_{2s} I_s - A_s E_s \\
\frac{dE_r}{dt} &= \beta_r(1-p_r)S I_r + k_2 E_s - A_r E_r + k_4 I_s + r_{2r} I_r \\
\frac{dI_s}{dt} &= \beta_s p_s S I_s + k_1 E_s - B_s I_s \\
\frac{dI_r}{dt} &= \beta_r p_r S I_r + k_6 E_r + k_3 E_s + k_5 I_s - B_r I_r
\end{aligned} \tag{2}$$

dengan

$$\begin{aligned}
k_1 &= k_{1s}(1-r_{1s}), k_2 = \delta_s(1-\gamma_s)r_{1s}, k_3 = \varepsilon_s(1-\delta_s)(1-\gamma_s)r_{1s}, \\
k_4 &= \phi_s(1-r_{2s}), k_5 = \theta_s(1-\phi_s)(1-r_{2s}), k_6 = k_{1r}(1-r_{1r}), A_r = k_6 + \mu \\
A_s &= k_1 + k_2 + k_3 + \mu, B_s = r_{2s} + k_4 + k_5 + \mu + d_s, B_r = r_{2r} + \mu + d_r.
\end{aligned}$$

Semua parameter tersebut bernilai positif dan Sistem (2) diasumsikan memenuhi kondisi awal yaitu $S(0) \geq 0, E_s(0) \geq 0, E_r(0) \geq 0, I_s(0) \geq 0, I_r(0) \geq 0$ dengan batas solusi sistem untuk $t \rightarrow \infty$:

$$\Gamma = \left\{ \mathbf{y} = (S, E_s, E_r, I_s, I_r) \in \mathbb{R}_+^5 \mid 0 \leq S + E_s + E_r + I_s + I_r \leq \frac{\Lambda}{\mu} \right\}.$$

3.2 Eksistensi dan Analisis Kestabilan Titik Ekuilibrium

Berikut ini akan diberikan teorema yang membahas tentang eksistensi titik ekuilibrium untuk Sistem (2).

Teorema 4. Diberikan $\mathfrak{R}_0 = \max(\mathfrak{R}_{0s}, \mathfrak{R}_{0r})$ dengan

$$\mathfrak{R}_{0s} = \frac{\Lambda \beta_s [(1-p_s)k_1 + p_s A_s]}{\mu(A_s B_s - k_1 r_{2s})} \text{ dan } \mathfrak{R}_{0r} = \frac{\Lambda \beta_r [(1-p_r)k_6 + p_r A_r]}{\mu(A_r B_r - k_6 r_{2r})}. \tag{3}$$

1. Jika $\mathfrak{R}_0 \leq 1$, yaitu jika $\mathfrak{R}_{0s} \leq 1$ dan $\mathfrak{R}_{0r} \leq 1$ maka Sistem (2) mempunyai tepat satu titik ekuilibrium bebas penyakit $\hat{X}_0 = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0 \right)$.

2. Jika $\mathfrak{R}_{0r} > 1$, maka Sistem (2) mempunyai dua titik ekuilibrium yaitu titik ekuilibrium bebas penyakit \widehat{X}_0 dan titik ekuilibrium endemik yang hanya terdiri dari strain 2, $X_r = (S^r, 0, E_r^r, 0, I_r^r)$ dengan

$$S^r = \frac{\Lambda}{\mu \mathfrak{R}_{0r}}, E_r^r = \frac{\mu(\mathfrak{R}_{0r} - 1)}{\beta_r A_r} \left(\frac{\Lambda \beta_r (1 - p_r)}{\mu \mathfrak{R}_{0r}} + r_{2r} \right), I_r^r = \frac{\mu(\mathfrak{R}_{0r} - 1)}{\beta_r}.$$

3. Jika $\mathfrak{R}_{0s} > 1$ dan $\mathfrak{R}_{0s} > \mathfrak{R}_{0r}$, maka Sistem (2) mempunyai dua titik ekuilibrium yaitu titik ekuilibrium bebas penyakit \widehat{X}_0 dan titik ekuilibrium endemik yang kedua jenis strain ada, $X^c = (S^c, E_s^c, E_r^c, I_s^c, I_r^c)$ dengan

$$S^c = \frac{\Lambda}{\mu \mathfrak{R}_{0s}}, I_s^c = \frac{\mu(\mathfrak{R}_{0s} - 1)}{\beta_s} \left(\frac{\beta_s \mu A_s V_r (\mathfrak{R}_{0s} - \mathfrak{R}_{0r})}{\beta_s \mu A_s V_r (\mathfrak{R}_{0s} - \mathfrak{R}_{0r}) + \beta_r M} \right),$$

$$I_r^c = \frac{\mu M (\mathfrak{R}_{0s} - 1)}{\beta_s \mu A_s V_r (\mathfrak{R}_{0s} - \mathfrak{R}_{0r}) + \beta_r M}, E_s^c = \left(\frac{\Lambda \beta_s (1 - p_s)}{\mu \mathfrak{R}_{0s} A_s} + \frac{r_{2s}}{A_s} \right) I_s^c = G(I_s^c, I_r^c) I_s^c,$$

$$E_r^c = \left(\frac{\Lambda \beta_r (1 - p_r)}{\mu \mathfrak{R}_{0s} A_r} + \frac{r_{2r}}{A_r} \right) I_r^c + \left(\frac{k_2 G(I_s^c, I_r^c) + k_4}{A_r} \right) I_s^c.$$

Bilangan reproduksi dasar untuk Sistem (2) ditentukan berdasarkan metode [11]. Sistem (2) dapat dituliskan dalam bentuk

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathcal{F}(\mathbf{x}) - (\mathcal{V}^-(\mathbf{x}) - \mathcal{V}^+(\mathbf{x})), \mathbf{x} = (E_s, E_r, I_s, I_r, S)$$

$$\text{dengan } \mathcal{F} = \begin{bmatrix} \beta_s(1 - p_s) S I_s \\ \beta_r(1 - p_r) S I_r \\ \beta_s p_s S I_s \\ \beta_r p_r S I_r \\ 0 \end{bmatrix} \text{ dan } \mathcal{V} = \begin{bmatrix} -r_{2s} I_s + A_s E_s \\ -k_2 E_s - k_4 I_s - r_{2r} I_r + A_r E_r \\ -k_1 E_s + B_s I_s \\ -k_6 E_r - k_3 E_s - k_5 I_s + B_r I_r \\ -\Lambda + \beta_s I_s S + \beta_r I_r S + \mu S \end{bmatrix}.$$

Matriks Jacobian dari \mathcal{F} dan \mathcal{V} di sekitar titik \widehat{X}_0 sebagai berikut:

$$D\mathcal{F}(\widehat{X}_0) = \begin{bmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}; D\mathcal{V}(\widehat{X}_0) = \begin{bmatrix} V & 0 \\ J_1 & J_2 \end{bmatrix}$$

$$\text{dengan matriks } F = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \frac{\Lambda \beta_s (1 - p_s)}{\mu} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\Lambda \beta_r (1 - p_r)}{\mu} \\ 0 & 0 & \frac{\Lambda \beta_s p_s}{\mu} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\Lambda \beta_r p_r}{\mu} \end{bmatrix} \text{ dan } V = \begin{bmatrix} A_s & 0 & -r_{2s} & 0 \\ -k_2 & A_r & -k_4 & -r_{2r} \\ -k_1 & 0 & B_s & 0 \\ -k_3 & -k_6 & -k_5 & B_r \end{bmatrix}.$$

Dengan demikian, nilai dari bilangan reproduksi dasar untuk Sistem (2) yaitu radius spektral dari *next generation matrix*, FV^{-1} , yaitu

$$\mathfrak{R}_0 = \rho(FV^{-1}) = \max(\mathfrak{R}_{0s}, \mathfrak{R}_{0r})$$

dengan $\mathfrak{R}_{0s}, \mathfrak{R}_{0r}$ didefinisikan pada Persamaan 3.

Berikut ini diberikan teorema yang membahas tentang kestabilan global titik ekuilibrium bebas penyakit \widehat{X}_0 .

Teorema 5. *Jika $\mathfrak{R}_{0s} \leq 1$ dan $\mathfrak{R}_{0r} \leq 1$, maka titik ekuilibrium bebas penyakit \widehat{X}_0 pada Sistem (2) stabil asimtotik global.*

Bukti:

Didefinisikan fungsi Lyapunov $Z : \Gamma \rightarrow \mathbb{R}$ dengan

$$Z(\mathbf{y}) = (k_2 k_6 + k_1 + k_3 A_r) E_s + k_6 A_s E_r + A_s I_s + A_s A_r I_r, \forall (\mathbf{y}) \in \Gamma.$$

Didefinisikan $E_{\kappa_2} = \{(\mathbf{y}) \in \Gamma | Z(\mathbf{y}) \leq \kappa_2\}$ dan $S_2 = \{(\mathbf{y}) \in E_{\kappa_2} | \dot{Z}(\mathbf{y}) = 0\}$, $\forall \kappa_2 > 0$. Karena Γ terbatas, berarti E_{κ_2} juga terbatas. Dengan demikian, $\dot{Z}(\mathbf{y}) = 0 \Leftrightarrow S = \frac{\Lambda}{\mu}$, $E_s = 0$, $I_s = 0$, $E_r = 0$, dan $I_r = 0$. Sehingga himpunan invarian terbesar yang termuat di S_2 hanya \hat{X}_0 yang merupakan titik ekuilibrium bebas penyakit dan berlaku $E_{\kappa_2} = \Gamma$ untuk suatu $\kappa_2 > 0$. Berdasarkan konsep Lyapunov-Lasalle, titik ekuilibrium \hat{X}_0 stabil asimtotik global pada Γ . Ini berarti bahwa lama kelamaan penyakit akan hilang dalam populasi. ■

Kestabilan lokal titik X_r dijelaskan pada teorema berikut.

Teorema 6. *Jika $\mathfrak{R}_{0r} > 1$, $\mathfrak{R}_{0s} < \mathfrak{R}_{0r}$, $b_1 > 0$, $c_1 > 0$, dan $c_1 c_2 > c_3$, maka titik ekuilibrium endemik $X_r = (S^r, 0, E_r^r, 0, I_r^r)$ pada Sistem (2) stabil asimtotik lokal.*

Bukti:

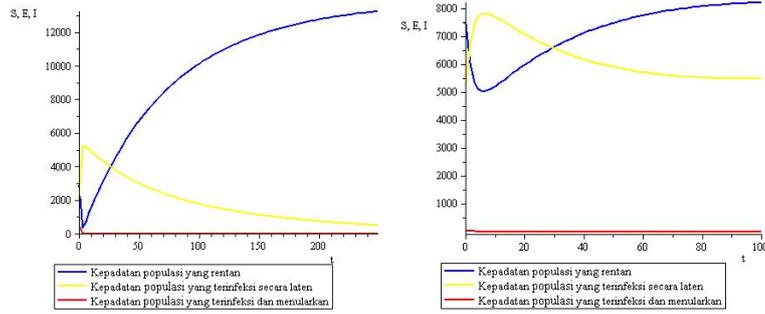
Matriks Jacobian Sistem (2) disekitar titik X_r adalah

$$Df(X_r) = \begin{bmatrix} -\mu \mathfrak{R}_{0r} & 0 & 0 & -\frac{\Lambda \beta_s}{\mu \mathfrak{R}_{0r}} & -\frac{\Lambda \beta_r}{\mu \mathfrak{R}_{0r}} \\ 0 & -A_s & 0 & \frac{\Lambda \beta_s (1-p_s)}{\mu \mathfrak{R}_{0r}} + r_{2s} & 0 \\ \beta_r (1-p_r) I_r^r & k_2 & -A_r & k_4 & \frac{\Lambda \beta_r (1-p_r)}{\mu \mathfrak{R}_{0r}} + r_{2r} \\ 0 & k_1 & 0 & \frac{\Lambda \beta_s p_s}{\mu \mathfrak{R}_{0r}} - B_s & 0 \\ \beta_r p_r I_r^r & k_3 & k_6 & k_5 & \frac{\Lambda \beta_r p_r}{\mu \mathfrak{R}_{0r}} - B_r \end{bmatrix}.$$

Nilai eigennya yaitu akar dari persamaan $[\lambda^2 + b_1 \lambda + b_2] [\lambda^3 + c_1 \lambda^2 + c_2 \lambda + c_3] = 0$ dengan $b_1, b_2, c_1, c_2, c_3 \in \mathbb{R}$. Oleh karena itu, titik X_r stabil asimtotik lokal jika $\mathfrak{R}_{0r} > 1$, $\mathfrak{R}_{0s} < \mathfrak{R}_{0r}$, $b_1 > 0$, $c_1 > 0$, dan $c_1 c_2 > c_3$. Ini berarti bahwa untuk waktu yang lama, semua individu yang terinfeksi menjadi resisten terhadap obat dan tentunya akan menjadi masalah utama kesehatan masyarakat. ■

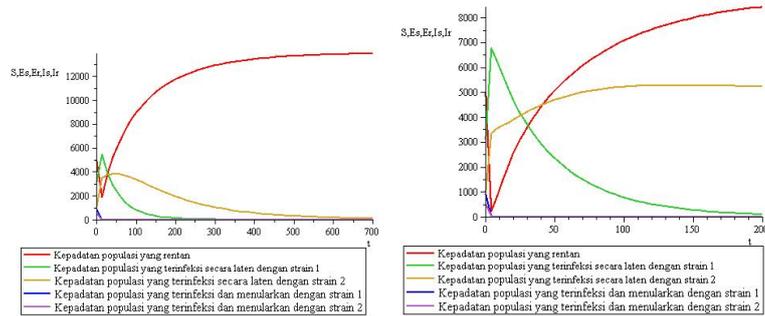
4 Simulasi Numerik

Diasumsikan luas wilayah yang diteliti adalah 30 km². Berikut diberikan nilai-nilai parameter untuk model dasar: $\Lambda = 200$, $\beta = 0.008$, $\mu = 0.014286$, $d = 0.15$, $p = 0.0015$, $r_1 = 0.7$, $r_2 = 0.65$, $k = 0.00013$, diperoleh titik $X_0 = (13999.72001, 0, 0)$. Jika nilai diganti untuk parameter $p = 0.0085$, $r_1 = 0.65$, $r_2 = 0.6$, maka diperoleh titik $X^* = (8181.572633, 5803.543821, 1.269897260)$ seperti diagram berikut:



Gambar 3: Diagram trayektori Sistem (1) untuk kestabilan titik X_0 (kiri) dan titik X^* (kanan)

Selanjutnya, untuk kasus resistensi obat diberikan nilai-nilai parameter: $\Lambda = 200$, $\beta_s = 0.008$, $\beta_r = 0.0075$, $\mu = 0.014286$, $d_s = 0.15$, $d_r = 0.35$, $p_s = 0.0015$, $p_r = 0.0035$, $r_{1s} = 0.7$, $r_{1r} = 0.7$, $r_{2s} = 0.65$, $r_{2r} = 0.75$, $k_{1s} = 0.00013$, $k_{1r} = 0.0002$, $\gamma_s = 0.02$, $\delta_s = 0.015$, $\varepsilon_s = 0.00023$, $\phi_s = 0.001$, $\theta_s = 0.005$, diperoleh titik $\hat{X}_0 = (13999.72001, 0, 0, 0, 0)$. Jika nilai diganti untuk parameter $p_r = 0.0045$, $k_{1r} = 0.00033$, $\varepsilon_s = 0.00033$, $r_{1r} = 0.65$, $r_{2r} = 0.56$, maka diperoleh titik $\hat{X}_0 = (13999.72001, 0, 0, 0, 0)$ dan titik ekuilibrium, $X_r = (8755.749733, 0, 5222.865544, 0, 1.140817735)$ seperti diagram berikut:



Gambar 4: Diagram trayektori Sistem (2) untuk kestabilan titik \hat{X}_0 (kiri) dan titik X_r (kanan)

5 Kesimpulan

Berdasarkan hasil pembahasan yang telah dipaparkan, diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

Model dasar penularan tuberkulosis dibentuk berdasarkan cepat atau lambatnya perkembangan infeksi, efektivitas *chemoprophylaxis* dan terapi pengobatan. Jika bilangan reproduksi dasar $\mathfrak{R}_0 \leq 1$, maka titik ekuilibrium bebas penyakit stabil asimtotik global. Ini berarti bahwa untuk waktu yang lama penyakit tuberkulosis akan menghilang dari populasi dengan sendirinya. Sedangkan jika $\mathfrak{R}_0 > 1$, maka titik ekuilibrium endemik ada dan stabil asimtotik lokal. Ini berarti bahwa untuk waktu yang lama penyakit tuberkulosis akan tetap ada di dalam populasi.

Selanjutnya, untuk model penularan tuberkulosis dengan adanya kasus resistensi obat, jika $\mathfrak{R}_{0s} \leq 1$ dan $\mathfrak{R}_{0r} \leq 1$, maka titik ekuilibrium bebas penyakit stabil asimtotik global. Jika $\mathfrak{R}_{0r} > 1$, maka titik ekuilibrium endemik yang hanya terdiri dari strain 2 (TB resisten) ada, sedangkan jika $\mathfrak{R}_{0s} > 1$ dan $\mathfrak{R}_{0s} > \mathfrak{R}_{0r}$, maka titik ekuilibrium endemik ada dengan kedua jenis strain tuberkulosis dapat menyebar di dalam populasi.

Daftar Pustaka

- [1] Aditama, Tj. A. 2006. *Jurnal Tuberkulosis Indonesia*. Vol.3. Nomor:2. Jakarta Selatan:PPTI.
- [2] Agarwal, R. P., dan O'regan, D. 2008. *An Introduction to Ordinary Differential Equation*. Springer. New York.
- [3] Anton, H. 1988. *Calculus*. Drexel University. John Wiley and Sons, Inc. New York, USA.
- [4] Anton, H., dan Rorres C. 2005. *Elementary Linear Algebra : Applications Version Ninth Edition*. John Wiley and Sons. New Jersey.
- [5] Bowong S., Jules J. T., dan Claude J. K. 2011. Stability Analysis of the Transmission Dynamics of Tuberculosis Models. *World Journal of Modelling and Simulation*. **7** : 83 – 100.
- [6] Boyd. 2008. *Basic Lyapunov Theory*. <http://www.coursehero.com/file/4461957/lyap/> diakses 19 April 2014.
- [7] Burhan, E. 2010. *Tuberkulosis Multi Drug Resistance(TB-MDR)*. Vol.60. Nomor:12. Jakarta:Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- [8] Depkes RI. 2008. *Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis Edisi 2*. Jakarta.
- [9] Depkes RI. 2009. *Buku Saku Kader Program Penanggulangan TB*. Departemen Kesehatan.
- [10] Diekmann, O., dan Heesterbeek, J. A. P. 2000. *Mathematical Epidemiology og Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation*. John Wiley and Sons. Chichester.
- [11] Driessche, P., dan Watmough, J. 2002. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*. **180**:29-48.
- [12] Hahn, W. 1967. *Stability of Motion*. Springer-Verlag New York Inc. USA.
- [13] Khalil, H. K. 2002. *Nonlinear System Third Edition*. Prentice-Hall, Inc. New Jersey.
- [14] Kreyszig. 1978. *Introductory Functional Analysis with Applications*. John Wiley and Sons. New York, USA.
- [15] Luenberger, D. G. 1979. *Introduction to Dynamical Systems : Theory, Models, and Application*. John Wiley and Sons. New York, USA.
- [16] Olsder, G. J. 1994. *Mathematical System Theory*. Delftse Uitgevers Maatschappij, CW Delft. Netherlands.
- [17] Perko, S. 2001. *Differential Equations and Dynamical Systems 3rd Edition*. Texts in Applied Mathematics Vol.7. Springer-Verlag. New York, USA.
- [18] Qu, Z. 2009. *Cooperative Control of Dynamical Systems: Applicationd to Autonomous Vehicles*. Springer-Verlag, Inc. New York.
- [19] Tu, P. N. V. 1994. *Dynamical System: An Introduction with Application in Economics and Biology*. Springer Verlag. New York, USA.
- [20] Verhulst, F. 1990. *Nonlinear Differential Equations and Dynamical Systems*. Springer-Verlag. New York, USA.
- [21] Wiggins, S. 2003. *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos Second Edition*. Springer-Verlag New York Inc. New York.