

Stability Analysis of Tuberculosis Spread Model Co-Infected Diabetes Mellitus with DOTS Strategy

Analisis Kestabilan Model Penyebaran Penyakit Tuberkulosis yang koinfeksi Diabetes Melitus dengan pengobatan strategi DOTS

Mutmainnah^{1*}, Syamsuddin Toaha^{2*}, Kasbawati^{3*}

Abstract

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis*. Patients with symptoms of TB can be caused by immune disorders such as diabetes mellitus infection. Patients with diabetes mellitus can affect the clinical symptoms of TB patients and are associated with a slow response to TB treatment. This study aims to analyze and determine the stability of the equilibrium point of the TB disease spread model coinfecting with DM by considering nine compartments, namely *susceptible TB without DM*, *exposed TB without DM*, *infected TB without DM*, *recovered TB without DM*, *susceptible TB with DM*, *exposed TB with DM*, *infected TB with DM*, *recovered TB with DM*, and *treatment with DOTS*. The research method used is a qualitative method by determining the basic reproduction number obtained with *next generation matrix* method to analyze the stability of the non-endemic and endemic equilibrium points. The non-endemic and endemic equilibrium points are said to be locally asymptotically stable if $R_0 < 1$, and unstable if $R_0 > 1$. The results obtained from sensitivity analysis show that the spread of disease can be reduced and eliminated if treated with DOTS in the infected compartment.

Keywords: Equilibrium point, Basic Reproduction Number, Tuberculosis, Diabetes Mellitus, Treatment with DOTS.

Abstrak

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium Tuberculosis*. Pasien dengan gejala TB dapat disebabkan oleh gangguan imunitas tubuh seperti infeksi diabetes melitus, seseorang yang menderita diabetes melitus dapat lebih beresiko menjadi pasien TB. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis dan menentukan kestabilan titik kesetimbangan dari model penyebaran penyakit TB yang koinfeksi DM dengan mempertimbangkan sembilan kompartemen yaitu rentan TB tanpa DM, infeksi TB laten tanpa DM, infeksi TB aktif tanpa DM,

*Program Studi Magister Matematika, FMIPA UNHAS

Email address: ¹mutmainnahsyamsul24@gmail.com, ²syamsuddint@gmail.com,

³kasbawati@gmail.com

sembuh TB tanpa DM, rentan TB dengan DM, infeksi TB laten dengan DM, infeksi TB aktif dengan DM, sembuh TB dengan DM. Metode penelitian yang digunakan adalah metode kualitatif dengan menentukan bilangan reproduksi dasar (R_0) yang diperoleh dari metode *next generation matrix* untuk menganalisis kestabilan dari titik kesetimbangan non-endemik dan endemik. Titik kesetimbangan non-endemik dan endemik dikatakan stabil asimtotik lokal jika $R_0 < 1$, dan tidak stabil jika $R_0 > 1$. Hasil yang diperoleh dari analisis sensitivitas menunjukkan bahwa penyebaran penyakit dapat dikurangi dan dihilangkan jika diberikan pengobatan dengan DOTS pada kompartemen yang terinfeksi.

Kata kunci: Titik kesetimbangan, Bilangan Reproduksi Dasar, Tuberkulosis, Diabetes Melitus, pengobatan dengan DOTS.

1. PENDAHULUAN

Penggunaan model matematika sebagai suatu pendekatan dalam upaya memahami penyebaran penyakit telah banyak digunakan dalam berbagai dinamika penyebaran penyakit. Wiraningsih dkk ([15],[16]) telah mengidentifikasi penyebaran penyakit rabies dan penggunaan vaksin serta pengobatan sebagai upaya penanggulangan penyebaran penyakit. Selain itu, dinamika penyebaran penyakit malaria dengan menggunakan varian-varian model SIR juga telah dikaji oleh Beay dkk [1] dengan mempertimbangkan faktor migrasi dalam modelnya. Sementara Hartati dkk [3] menggunakan vaksin dan penyemprotan insektisida sebagai upaya mengatasi penyebaran penyakit malaria. Muin dkk [8] mengkaji pengembangan model SEIR untuk menganalisis penyebaran penyakit hepatitis dengan menggunakan vaksin dan pengobatan kepada kompartemen yang menderita penyakit hepatitis.

Tuberkulosis atau yang sering disingkat dengan TB adalah jenis penyakit menular yang disebabkan oleh *mycobacterium tuberculosis* [6]. Pasien dengan gejala TB dapat disebabkan oleh gangguan imunitas tubuh karena infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dan *Diabetes mellitus* (DM) [7]. *Internasional Diabetes Federation* (2012) melaporkan penderita diabetes melitus (DM) beresiko lebih tinggi untuk menjadi pasien tuberkulosis dibanding yang tidak DM. Pasien dengan penyakit diabetes melitus dapat mempengaruhi gejala klinis pasien TB serta berhubungan dengan lambatnya respon pengobatan TB, seseorang dengan infeksi TB dapat menjadi pemicu tidak terkontrolnya gula darah pada pasien DM [13]. Penelitian oleh Balewgizie [10] berkesimpulan bahwa DM secara signifikan mempengaruhi perkembangan TB, sehingga perlu perlakuan atau *treatment* untuk pasien TB dengan DM. Salah satu jenis pengobatan pada penderita tuberkulosis jenis paru ini dikenal dengan strategi DOTS. Salah satu jenis pengobatan yang dapat menurunkan angka penderita TB yaitu DOTS (*Directly, Observed, Treatment, Short Course*). DOTS adalah suatu strategi pengobatan TB dengan obat anti tuberkulosis (OAT) yang mengutamakan pengawasan minum obat selama masa pengobatan, mencegah pasien *drop out* putus berobat serta pencarian dan penemuan kasus baru di masyarakat [4].

Penyebaran penyakit TB yang koinfeksi DM telah dimodelkan oleh Malik dkk [5] yang mengklasifikasikan populasi manusia ke dalam kelas penderita tuberkulosis (TB) tanpa diabetes melitus (DM) dengan indeks 1 dan TB dengan DM dengan indeks 2 dengan pembagian kompartemen yaitu : kelas rentan TB tanpa DM (S_1), kelas terinfeksi laten TB tanpa DM (E_1), kelas terinfeksi aktif TB tanpa DM (I_1), kelas sembuh TB tanpa DM (R_1), kelas rentan TB dengan DM (S_2), kelas terinfeksi laten TB dengan DM (E_2), kelas terinfeksi aktif TB dengan

DM (I_2), kelas sembuh TB tanpa DM (R_2). Liu dkk [11] mengklasifikasikan populasi manusia kelas penderita tuberkulosis (TB) dengan pembagian kompartemen yaitu : kelas rentan TB (S), kelas treatment (V), kelas terinfeksi laten (E), kelas terinfeksi aktif (I) dan kelas sembuh (R) dengan asumsi pemberian vaksin untuk setiap individu yang lahir yang mempertimbangkan metode penyembuhan dengan strategi DOTS. dengan adanya perlakuan berupa treatment (pengobatan) yang dilakukan untuk individu yang terinfeksi TB secara aktif yang juga berpotensi terkena DM maupun yang telah terkena DM, dapat melahirkan satu kelompok individu berupa kompartemen treatment.

2. Model Matematika Penyakit Tuberkulosis

Dinamika penyebaran penyakit tuberkulosis (TB) yang koinfeksi dengan diabetes melitus (DM) dapat dibentuk dengan mengklasifikasikan ke dalam sembilan kompartemen yaitu susceptible TB without DM, expose TB without DM, infected TB without DM, recovered TB without DM, susceptible TB with DM, expose TB with DM, infected TB with DM, recovered TB with DM, dan treatment with DOTS. Diasumsikan bahwa individu yang rentan mendapat infeksi TB dari individu yang terinfeksi TB aktif dengan laju $\lambda = \beta \frac{I_1 + \varepsilon I_2}{N}$ dimana β adalah tingkat kontak efektif individu rentan TB dengan penderita TB dengan dan tanpa DM. Parameter modifikasi $\varepsilon > 1$ mengukur tingginya laju infeksi TB dengan DM yang berada pada kompartemen I_2 . Diasumsikan pula bahwa setiap individu yang lahir sehat dan rentan TB, kemudian masuk ke dalam kompartemen S_1 dengan laju Λ . Individu dalam kompartemen diasumsikan ketika tubuh telah didiami oleh bakteri TB, kompartemen S_1 dapat menjadi TB aktif sehingga dapat berpindah ke kompartemen I_1 dengan laju yang diberikan $p_1 \lambda$, namun individu dengan sistem kekebalan tubuh yang baik yaitu $(1 - p_1) \lambda$ berpindah ke kompartemen E_1 . Individu dari kompartemen E_1 menjalani treatment dengan berpindah ke kompartemen T dengan laju ψ_1 dan dapat berpindah ke kompartemen I_1 jika tidak dilakukan pengobatan dengan laju σ_1 . Selanjutnya individu dari kompartemen dapat menjalani treatment dan berpindah ke kompartemen T dengan laju w_1 , diasumsikan individu yang terinfeksi aktif TB memiliki pemulihan alami dan dapat menjadi individu sembuh (R_1).

Individu pada S_2 diasumsikan memiliki penyakit lain selain TB yaitu DM sehingga ketika berinteraksi dengan individu pada I_2 dapat lebih beresiko menjadi kelompok yang terinfeksi TB aktif dengan laju $\theta p_2 \lambda$ dimana θ adalah faktor percepatan. Individu dengan imunitas tubuh yang baik berpindah ke kompartemen E_2 . Individu yang terinfeksi TB dapat menjalani pengobatan dengan DOTS dan berpindah ke kompartemen T, ketika pengobatannya berhasil, maka individu akan berpindah ke kompartemen R_2 . Dengan asumsi yang diberikan, dinamika penyebaran penyakit tuberkulosis dinyatakan dalam sistem berikut :

$$\frac{dS_1(t)}{dt} = \Lambda - (\alpha + \mu + \lambda)S_1I_1,$$

$$\begin{aligned}
\frac{dE_1(t)}{dt} &= (1-p_1)\lambda S_1 - (\alpha + \mu + \sigma_1 + \psi_1)E_1, \\
\frac{dI_1(t)}{dt} &= p_1\lambda S_1 I_1 + \sigma_1 E_1 + (1-q)\delta_1 T - ((\mu + d_1) + \tau\alpha + w_1 + n_1)I_1, \\
\frac{dR_1(t)}{dt} &= n_1 I_1 + q\delta_1 T - (\alpha + \mu)R_1, \\
\frac{dS_2(t)}{dt} &= \alpha S_1 I_1 - (\mu + \theta\lambda)S_2 I_2, \\
\frac{dE_2(t)}{dt} &= \alpha E_1 + \theta(1-p_2)\lambda S_2 I_2 - (\mu + \theta\sigma_2 + \psi_2)E_2, \\
\frac{dI_2(t)}{dt} &= \tau\alpha I_1 + \theta p_2 \lambda S_2 I_2 + \theta\sigma_2 E_2 + \theta(1-q)\delta_2 T - ((\mu + d_2) + w_2 + n_2)I_2, \\
\frac{dR_2(t)}{dt} &= \alpha R_1 + n_2 I_2 + q\delta_2 T - \mu R_2, \\
\frac{dT(t)}{dt} &= w_1 I_1 + w_2 I_2 + \psi_1 E_1 + \psi_2 E_2 - \mu T.
\end{aligned} \tag{2.1}$$

dengan $\lambda = \frac{\beta(I_1 + \varepsilon I_2)}{N}$.

Keterangan mengenai satuan dari semua variabel dan parameter diberikan dalam Tabel 2.1

Tabel 2.1. Keterangan Variabel dan Parameter Model dalam Sistem (2.1)

Variabel/ parameter	Deskripsi	Nilai
S_1	Jumlah individu rentan TB non DM	-
E_1	Jumlah individu yang terinfeksi TB laten non DM	-
I_1	Jumlah populasi yang terinfeksi TB aktif non DM	-
R_1	Jumlah populasi sembuh TB non DM	-
S_2	Jumlah individu rentan TB dengan DM	-
E_2	Jumlah individu yang terinfeksi TB laten dengan DM	-
I_2	Jumlah populasi yang terinfeksi TB aktif dengan DM	-
R_2	Jumlah populasi sembuh TB yang terkena DM	-
T	Jumlah populasi yang menjalani pengobatan strategi DOTS	-
Λ	Rata-rata laju kelahiran alami	-
β	Tingkat interaksi individu rentan dengan penderita TB dengan dan tanpa DM	1.2
λ	Laju individu terinfeksi TB	-
μ	Tingkat kematian/kelahiran alami	0.02
α	Tingkat terkena DM	0.3
ψ_1	Tingkat individu terinfeksi TB laten non DM menjalani pengobatan	0.61
ψ_2	Tingkat individu terinfeksi TB laten dengan DM menjalani pengobatan	0.45

w_1	Tingkat individu terinfeksi aktif TB non DM menjalani pengobatan	0.55
w_2	Tingkat individu terinfeksi aktif TB dengan DM menjalani pengobatan	0.7
q	Proporsi individu sembuh	0.94
δ_1	Peluang individu sembuh dengan pengobatan strategi DOTS non DM	0.14
δ_2	Peluang individu sembuh dengan pengobatan strategi DOTS dengan DM	0.33
n_1	Rata-rata laju kesembuhan alami penderita TB non DM	1.07
n_2	Rata-rata laju kesembuhan alami penderita TB dengan DM	0.05
σ_1	Rata-rata laju individu laten TB menjadi individu aktif TB non DM	0.38
σ_2	Rata-rata laju individu laten TB menjadi individu aktif TB penderita DM	0.86
p_1	Proporsi perkembangan cepat aktif TB non DM	0.4
p_2	Proporsi perkembangan cepat aktif TB pada penderita DM	0.8
d_1	Rata-rata laju kematian akibat TB non DM	0.73
d_2	Rata-rata laju kematian akibat TB penderita DM	0.58
θ	Faktor peningkatan	2
τ	Faktor peningkatan	1.01

Adapun nilai untuk setiap parameter pada tabel 2.1 diatas diperoleh dari estimasi parameter dengan menggunakan data penderita TB yang terkonfirmasi terinfeksi BTA+ dari tahun 2000 hingga 2020, data ini diperoleh dari *E-book* profil kesehatan indonesia. Estimasi ini dilakukan dengan meminimalkan fungsi tujuan dari fungsi non linear multivariabel dengan bantuan '*fmincon*' pada program Matlab.

3. Hasil dan Pembahasan

Ukuran populasi total pada persamaan (2.1) dinyatakan sebagai :

$$N(t) = S_1(t) + E_1(t) + I_1(t)$$

+ $R_1(t) + S_2(t) + E_2(t) + I_2(t) + R_2(t) + T(t)$, dapat dinyatakan dalam bentuk proporsi antara banyaknya individu dalam suatu subpopulasi dengan banyaknya populasi total.

Diberikan pemisalan sebagai berikut : $\frac{S_1(t)}{N(t)}, e_1 = \frac{E_1(t)}{N(t)}, i_1 = \frac{I_1(t)}{N(t)}, r_1 = \frac{R_1(t)}{N(t)}$,

$$s_2 = \frac{S_2(t)}{N(t)}, e_2 = \frac{E_2(t)}{N(t)},$$

$i_2 = \frac{I_2(t)}{N(t)}, r_2 = \frac{R_2(t)}{N(t)}, t = \frac{T(t)}{N(t)}$, disubstitusi ke dalam persamaan (2.1) diperoleh :

$$\frac{ds_1(t)}{dt} = \mu - (\alpha + \mu + \lambda)s_1,$$

$$\begin{aligned}
\frac{de_1(t)}{dt} &= (1-p_1)\lambda s_1 - (\alpha + \mu + \sigma_1 + \psi_1)e_1, \\
\frac{di_1(t)}{dt} &= p_1\lambda s_1 + \sigma_1 e_1 + (1-q)\delta_1 t - (\mu + d_1 + \tau\alpha + w_1 + n_1)i_1, \\
\frac{dr_1(t)}{dt} &= n_1 i_1 + q\partial_1 t - (\alpha + \mu)r_1, \\
\frac{ds_2(t)}{dt} &= \alpha s_1 - (\mu + \theta\lambda)s_2, \\
\frac{de_2(t)}{dt} &= \alpha e_1 + \theta(1-p_2)\lambda s_2 - (\mu + \theta\sigma_2 + \psi_2)e_2, \\
\frac{di_2(t)}{dt} &= \tau\alpha i_1 + \theta p_2 \lambda s_2 + \theta\sigma_2 e_2 + \theta(1-q)\delta_2 t - (\mu + d_2 + w_2 + n_2)i_2, \\
\frac{dr_2(t)}{dt} &= \alpha r_1 + n_2 i_2 + q\partial_2 t - \mu r_2, \\
\frac{dt(t)}{dt} &= w_1 i_1 + w_2 i_2 + \psi_1 e_1 + \psi_2 e_2 - \mu t, \quad \lambda = \frac{\beta(I_1 + \varepsilon I_2)}{N}
\end{aligned} \tag{3.1}$$

Selanjutnya sistem (3.1) akan dianalisis dengan menentukan titik kesetimbangan bebas penyakit dan endemik. Keadaan setimbang dalam model dipenuhi pada saat sistem $\frac{ds_1}{dt} = \frac{de_1}{dt} = \frac{di_1}{dt} = \frac{dr_1}{dt} = \frac{ds_2}{dt} = \frac{de_2}{dt} = \frac{di_2}{dt} = \frac{dr_2}{dt} = 0$. Titik kesetimbangan bebas penyakit adalah keadaan saat semua kompartemen yang berhubungan dengan penyakit bernilai nol dan dengan itu penyakit tidak menyebar dalam suatu populasi, diperoleh titik kesetimbangan bebas penyakit (non endemik) yaitu $\Sigma_0 = (s_0, e_0, i_0, r_0, s_2, e_2, i_2, r_2, t_0) = \left(\frac{\mu}{(\alpha + \mu)}, 0, 0, 0, \frac{\alpha}{(\alpha + \mu)}, 0, 0, 0, 0 \right)$. (3.2)

Titik kesetimbangan endemik merupakan suatu keadaan saat penyakit menyebar dalam populasi dan terjadi saat $e_1 > 0$ dan $e_2 > 0$. jika $e_1 > 0$ dan $e_2 > 0$ maka $i_1, i_2, r_1, r_2, t > 0$. sehingga diperoleh :

$$\begin{aligned}
s_1 &= \frac{\mu}{\alpha + \mu + \lambda}, \quad e_1 = \frac{(1-p_1)\lambda s_1}{(\alpha + \mu + \sigma_1 + \psi_1)}, \quad i_1 = \frac{p_1\lambda s_1 + \sigma_1 e_1 + (1-q)\delta_1 t}{(\mu + d_1) + \tau\alpha + w_1 + n_1}, \quad r_1 = \frac{n_1 i_1 + q\partial_1 t}{(\alpha + \mu)}, \quad s_2 = \frac{\alpha s_1}{(\mu + \theta\lambda)}, \\
e_2 &= \frac{\alpha e_1 + \theta(1-p_2)\lambda s_2}{(\mu + \theta\sigma_2 + \psi_2)}, \quad i_2 = \frac{\tau\alpha i_1 + \theta p_2 \lambda s_2 + \theta\sigma_2 e_2 + \theta(1-q)\delta_2 t}{(\mu + d_2) + w_2 + n_2}, \quad r_2 = \frac{\alpha r_1 + n_2 i_2 + q\partial_2 t}{\mu}, \\
t &= \frac{w_1 i_1 + w_2 i_2 + \psi_1 e_1 + \psi_2 e_2}{\mu}.
\end{aligned} \tag{3.3}$$

Analisis kestabilan titik kesetimbangan untuk sistem (2.1) didekati dengan sistem linear yang menggunakan metode pelinearan dengan menggunakan matriks Jacobi. Dari sistem (2.1) diperoleh matriks Jacobi yang dievaluasi pada titik kesetimbangan (Σ_0) dan (Σ_1) diberikan sebagai

$$J\Sigma_0 = \begin{bmatrix} -a & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -b & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_1 & -c & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & g \\ 0 & 0 & n_1 & -d & 0 & 0 & 0 & 0 & h \\ \alpha & 0 & 0 & 0 & \mu & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha & 0 & 0 & 0 & -e & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \tau\alpha & 0 & 0 & \theta\sigma_2 & -f & 0 & i \\ 0 & 0 & 0 & \alpha & 0 & 0 & n_2 & -\mu & j \\ 0 & \psi_1 & w_1 & 0 & 0 & \psi_2 & w_2 & 0 & -\mu \end{bmatrix} \quad J\Sigma_1 = \begin{bmatrix} -k & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ r & -l & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ s & \sigma_1 & -m & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & t \\ 0 & 0 & n_1 & -n & 0 & 0 & 0 & 0 & u \\ \alpha & 0 & 0 & 0 & o & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha & 0 & 0 & v & -p & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \tau\alpha & 0 & w & \theta\sigma_2 & -q & 0 & x \\ 0 & 0 & 0 & \alpha & 0 & 0 & n_2 & -\mu & y \\ 0 & \psi_1 & w_1 & 0 & 0 & \psi_2 & w_2 & 0 & -\mu \end{bmatrix}$$

$$a = (\alpha + \mu), b = (\alpha + \mu + \sigma_1 + \psi_1), c = ((\mu + d_1) + \tau\alpha + w_1 + n_1), d = (\alpha + \mu), e = (\mu + \theta\sigma_2 + \psi_2),$$

dimana $f = (\mu + d_2 + w_2 + n_2), g = (1 - q)\delta_1, h = q\delta_1, i = \theta(1 - q)\delta_2, j = q\delta_2, k = (\alpha + \mu + \lambda), l = (\alpha + \mu + \sigma_1 + \psi_1),$

$$m = ((\mu + d_1) + \tau\alpha + w_1 + n_1), n = (\alpha + \mu), o = (\mu + \theta\lambda), p = (\mu + \theta\sigma_2 + \psi_2), q = (\mu + d_2 + w_2 + n_2), r = (1 - p_1)\lambda, s = p_1\lambda,$$

$$t = (1 - q)\delta_1, u = q\delta_1, v = \theta(1 - p_2)\lambda, w = \theta p_2\lambda, x = \theta(1 - q)\delta_2, y = q\delta_2.$$

dari matriks Jacobi $J\Sigma_0$ diperoleh nilai eigen dari $\det(J\Sigma_0 - \lambda I) = 0$, yaitu

$$\lambda^9 + A_1\lambda^8 + A_2\lambda^7 + A_3\lambda^6 + A_4\lambda^5 + A_5\lambda^4 + A_6\lambda^3 + A_7\lambda^2 + A_8\lambda^1 + A_9 = 0. \tag{3.4}$$

Solusi dari persamaan karakteristik (3.4) sulit diperoleh secara eksplisit karena melibatkan banyak parameter didalamnya. Salah satu cara yang dapat digunakan untuk mengetahui jenis akar polinomial (3.4) yaitu dengan menerapkan uji kestabilan Routh-Hurwitz, dimana semua akar bagian realnya bernilai negatif jika dan hanya jika syarat-syarat dari uji Routh-Hurwitz dipenuhi, lihat ([9],[12],[14]). begitupun dengan matriks Jacobi $J\Sigma_1$.

Suatu model epidemiologi biasanya memiliki parameter *threshold* yang dikenal sebagai bilangan reproduksi dasar (R_0), sedemikian sehingga jika $R_0 < 1$ maka titik ekuilibrium bebas penyakit stabil asimtotik lokal dan penyakit tidak menyerang populasi, namun jika $R_0 > 1$ maka titik ekuilibrium bebas penyakit tidak stabil dan penyakit sangat mungkin untuk menyebar. Nilai R_0 diperoleh berdasarkan linearisasi dari sistem persamaan diferensial yang didekati pada titik kesetimbangan bebas penyakit [2]. Misalkan $F_i(x)$ adalah laju penambahan infeksi baru pada kompartemen i dan $V_i(x)$ adalah laju perpindahan individu pada kompartemen i , maka $F_i(x)$ dan $V_i(x)$ dari persamaan (4.29) sebagai berikut :

$$F(x) = \begin{pmatrix} (1 - p_1)\lambda s_1 \\ p_1\lambda s_1 \\ \theta(1 - p_2)\lambda s_2 \\ \theta p_2\lambda s_2 \end{pmatrix} \quad V(x) = \begin{pmatrix} (\alpha + \mu + \sigma_1 + \psi_1)e_1 \\ -\sigma_1 e_1 - (1 - q)\delta_1 t + ((\mu + d_1) - \tau\alpha - w_1 - n_1)i_1 \\ -\alpha e_1 + (\mu + \theta\sigma_2 + \psi_2)e_2 \\ -\tau\alpha i_1 - \theta\sigma_2 e_2 - \theta(1 - q)\delta_2 t + ((\mu + d_2) - w_2 - n_2)i_2 \end{pmatrix} \tag{3.5} \tag{3.6}$$

diperoleh matriks F dan V dari persamaan (3.5) dan (3.6) berikut

$$F = \frac{\partial F_i(\Sigma_0)}{\partial(e_1, i_1, e_2, i_2)} = \begin{pmatrix} 0 & x_1\beta & 0 & x_1\beta\varepsilon \\ 0 & x_2\beta & 0 & x_2\beta\varepsilon \\ 0 & x_3\beta & 0 & x_3\beta\varepsilon \\ 0 & x_4\beta & 0 & x_4\beta\varepsilon \end{pmatrix} \quad V = \frac{\partial V_i(\Sigma_0)}{\partial(e_1, i_1, e_2, i_2)} = \begin{pmatrix} y_1 & 0 & 0 & 0 \\ -\sigma_1 & y_2 & 0 & 0 \\ -\alpha & 0 & y_3 & 0 \\ 0 & -\tau\alpha & -\theta\sigma_2 & y_4 \end{pmatrix} \tag{3.7} \tag{3.8}$$

dengan

$$x_1 = (1 - p_1)s_1, x_2 = p_1s_1, x_3 = \theta(1 - p_2)s_2, x_4 = \theta p_2 \lambda s_2 y_1 = (\alpha + \mu + \sigma_1 + \psi_1), y_2 = (\mu + d_1) - \tau\alpha - w_1 - n_1, \\ y_3 = (\mu + \theta\sigma_2 + \psi_2), y_4 = ((\mu + d_2) - w_2 - n_2)$$

Nilai bilangan reproduksi dasar dapat ditentukan melalui matriks FV^{-1} kemudian nilai eigen dari matriks FV^{-1} diperoleh dengan menyelesaikan $\det(FV^{-1} - \lambda I) = 0$ sehingga diperoleh persamaan karakteristik dengan multiplisitas 4, selanjutnya spectral radius dari nilai eigen yang diperoleh sebagai bilangan reproduksi dasar yaitu

$$R_0 = \frac{\beta(\alpha\varepsilon\sigma_1\tau x_1 y_3 + \alpha\varepsilon\sigma_2\theta x_1 y_2 + \alpha\varepsilon\tau x_2 y_1 y_3 + \varepsilon\sigma_2\theta x_3 y_1 y_2 + \varepsilon x_4 y_1 y_2 y_3 (\sigma_1 x_1 + x_2 y_1)) y_3 + \theta\sigma_2 \varepsilon y_2 + \sigma_1 x_1 y_3 y_4 + x_2 y_1 y_3 y_4}{y_1 y_2 y_3 y_4} \quad (3.9)$$

Untuk menekan terjadinya kondisi endemik dalam populasi, dilakukan kontrol terhadap parameter yang dianggap berpengaruh kepada R_0 sehingga syarat dari penyebaran penyakit TB dianggap stabil bisa terpenuhi ($R_0 < 1$). Diketahui bahwa nilai R_0 bergantung pada parameter yang terkait dengan upaya mencegah penyebaran dan meningkatnya jumlah populasi yang terinfeksi TB diantaranya laju kontak individu rentan TB dengan individu TB aktif dengan dan tanpa DM (β), tingkat individu yang terinfeksi aktif TB tanpa DM yang menjalani pengobatan DOTS (w_1), dan tingkat individu yang terinfeksi aktif TB tanpa DM yang menjalani pengobatan DOTS (w_2).

Efek dari laju kontak individu rentan TB dengan individu terinfeksi TB aktif dengan dan tanpa DM dapat diketahui dari perhitungan *normalized sensitivity index* R_0 terhadap (β) yaitu,

$$C_{\beta}^{R_0} = \frac{\partial R_0}{\partial \beta} \times \frac{\beta}{R_0} \\ = \left(-\frac{((-x_4 y_1) \varepsilon - \theta \sigma_2 \varepsilon (\alpha x_1 + x_3 y_1)) \beta}{y_1 y_3 y_4} \right) \left(\frac{\beta}{\frac{((\alpha \tau x_2 + x_4 y_2) y_1 + x_1 \alpha \sigma_1 \tau) \varepsilon + y_4 (\sigma_1 x_1 + x_2 y_1)) y_3 + \theta \sigma_2 \varepsilon y_2 (\alpha x_1 + x_3 y_1)) \beta}{y_1 y_2 y_3 y_4}} \right) \\ = 1 > 0.$$

Efektivitas pengobatan yang terinfeksi TB aktif dengan dan tanpa DM yang menjalani pengobatan dengan DOTS diketahui dari perhitungan *normalized sensitivity index* R_0 terhadap (w_1) yaitu,

$$C_{w_1}^{R_0} = \frac{\partial R_0}{\partial w_1} \times \frac{w_1}{R_0} = \left(-\frac{\alpha \varepsilon \sigma_1 \tau x_1 \beta}{y_1 y_2^2 y_4} + \frac{\alpha \varepsilon \tau x_2 \beta}{y_2^2 y_4} - \frac{\sigma_1 x_1 \beta}{y_1 y_2^2} + \frac{x_2 \beta}{y_2^2} \right) \\ \left(\frac{-w_1 \frac{y_1 y_2 y_3 y}{\beta (\alpha \varepsilon \sigma_1 \tau x_1 y_3 + \alpha \varepsilon \sigma_2 \theta x_1 y_2 + \alpha \varepsilon \tau x_2 y_1 y_3 + \varepsilon \sigma_2 \theta x_3 y_1 y_2 + \varepsilon x_4 y_1 y_2 y_3 + \sigma_1 x_1 y_3 y_4 + x_2 y_1 y_3 y_4)}}{(\sigma_1 x_1 + x_2 y_1) (\alpha \varepsilon \tau + y_4) w_1 y_3} \right) \\ = -\frac{((\alpha \tau x_2 + x_4 y_2) y_1 + \tau \alpha \sigma_1 x_1) y_3 + \theta \sigma_2 y_2 (\alpha x_1 + x_3 y_1) \varepsilon + y_3 y_4 (\sigma_1 x_1 + x_2 y_1) y_2}{(\sigma_1 x_1 + x_2 y_1) (\alpha \varepsilon \tau + y_4) w_1 y_3} < 0.$$

Selanjutnya untuk Efektivitas pengobatan yang terinfeksi TB aktif dengan dan tanpa DM yang menjalani pengobatan dengan DOTS diketahui dari perhitungan *normalized sensitivity index* R_0 terhadap (w_2) diperoleh,

$$C_{w_2}^{R_0} = \frac{\partial R_0}{\partial w_2} \times \frac{w_2}{R_0} = \left(-\frac{\alpha \varepsilon \sigma_1 \tau x_1 \beta}{y_1 y_2 y_4^2} + \frac{\alpha \varepsilon \sigma_2 \theta x_1 \beta}{y_1 y_3 y_4^2} - \frac{\alpha \varepsilon \tau x_2 \beta}{y_2 y_4^2} + \frac{\varepsilon \sigma_2 \theta x_3 \beta}{y_3 y_4^2} + \frac{\varepsilon x_4 \beta}{y_4^2} \right)$$

$$\left(-w_2 \frac{y_1 y_2 y_3 y}{\beta (\alpha \varepsilon \sigma_1 \tau x_1 y_3 + \alpha \varepsilon \sigma_2 \theta x_1 y_2 + \alpha \varepsilon \tau x_2 y_1 y_3 + \varepsilon \sigma_2 \theta x_3 y_1 y_2 + \varepsilon x_4 y_1 y_2 y_3 + \sigma_1 x_1 y_3 y_4 + x_2 y_1 y_3 y_4)} \right)$$

$$= - \frac{((\alpha \tau x_2 + x_4 y_2) y_1 + \tau \alpha \sigma_1 x_1) y_3 + y_2 \theta \sigma_2 (\alpha x_1 + x_3 y_1) \varepsilon w_2}{(((\alpha \tau x_2 + x_4 y_2) \varepsilon + y_4 x_2) y_1 + \sigma_1 x_1 (\alpha \varepsilon \tau + y_4)) y_3 + y_2 \theta \sigma_2 \varepsilon (\alpha x_1 + x_3 y_1) y_4} < 0.$$

Hasil yang diperoleh dari bentuk $C_{\beta}^{R_0} > 0$ pada kasus penyakit TB menunjukkan bahwa semakin besar interaksi individu rentan terhadap infeksi TB aktif maka nilai R_0 akan semakin besar yang berarti akan terjadi kondisi tidak bebas penyakit atau endemik. $C_{w_1}^{R_0} < 0$ menunjukkan bahwa semakin besar pemberian pengobatan pada individu terinfeksi TB tanpa DM maka nilai R_0 akan semakin kecil yang berarti terjadi kondisi bebas penyakit. Begitu pula dengan $C_{w_2}^{R_0} < 0$ menunjukkan bahwa peningkatan pemberian pengobatan pada individu yang terinfeksi TB yang koinfeksi DM dapat mengurangi nilai R_0 sehingga terjadi kondisi bebas penyakit, lihat [2].

Simulasi dilakukan untuk menunjukkan laju kontak individu rentan TB dengan individu TB aktif dengan dan tanpa DM, efektivitas individu terinfeksi TB aktif menjalani pengobatan DOTS dengan dan tanpa DM. Pada gambar 3.1 diberikan simulasi sistem dengan nilai parameter $\beta = 2, \mu = 0.02, \varepsilon = 0.8806, \psi_1 = 0.61, \psi_2 = 0.45, w_1 = 0.55, w_2 = 0.7, q = 0.94,$

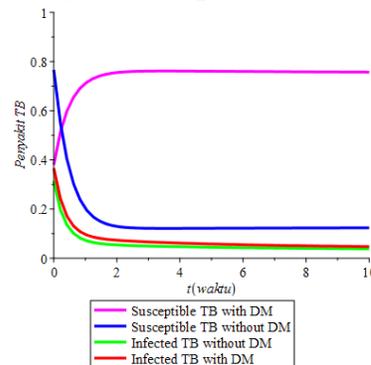
$$\delta_1 = 0.14, \delta_2 = 0.33, n_1 = 1.07, n_2 = 0.05, \sigma_1 = 0.38, \sigma_2 = 0.86, p_1 = 0.4, p_2 = 0.8, d_1 = 0.73,$$

$d_2 = 0.58, \theta = 2, \tau = 1.01.$ Nilai parameter kontak individu rentan TB dengan individu TB aktif yang terkena DM relatif lebih tinggi dibanding yang non DM, sedangkan laju pengobatan TB dengan dan tanpa DM relatif lebih rendah. Dengan nilai parameter ini dan nilai parameter pada tabel 2.1 diperoleh titik kesetimbangan endemik yaitu,

$$\Sigma_1 = (s_1, e_1, i_1, r_1, s_2, e_2, i_2, r_2, t_1) = (-1.9637, 0.0681, 0.0158, -4.4902, 0.5867, -0.0055,$$

$$-0.0521, -35.3220, -1.8347) \text{ dengan nilai eigen } \lambda_1 = -0.02, \lambda_2 = -0.05, \lambda_3 = -4.38, \lambda_4 = -2.67,$$

$\lambda_5 = -1.23, \lambda_6 = -1.23, \lambda_7 = -0.01, \lambda_8 = -0.01, \lambda_9 = -0.15.$ Semua nilai eigen pada titik kesetimbangan endemik memiliki bagian real yang negatif, maka titik kesetimbangan endemiknya stabil yang berarti penyakit TB dengan dan tanpa DM akan menyebar dalam populasi. Berikut disajikan grafik simulasi perubahan untuk kompartemen individu yang rentan TB dan individu terinfeksi TB aktif dengan dan tanpa DM yaitu,



Gambar 3.1 Grafik Perubahan populasi *Susceptible TB with DM*, *Susceptible TB without DM*, *Infected TB without DM*, dan *Infected TB with DM* terhadap waktu dengan titik kesetimbangan endemik yang stabil.

Gambar 3.1 menunjukkan bahwa individu rentan TB dengan DM memiliki penyebaran yang lebih tinggi dibanding individu yang rentan TB tanpa DM, sedangkan individu yang terinfeksi TB dengan DM memiliki tingkat sembuh yang lebih lama dibanding individu yang terinfeksi TB tanpa DM, namun dengan tingkat interaksi individu rentan TB dan individu terinfeksi TB masih tinggi sehingga pengurangan individu infeksi TB membutuhkan waktu sembuh yang lebih lama baik yang DM maupun non DM.

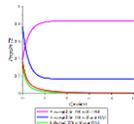
Selanjutnya diberikan simulasi dengan mengurangi nilai parameter laju interaksi individu rentan TB dengan individu terinfeksi aktif TB dengan dan tanpa DM. Nilai parameter diberikan

$$\beta = 1, \mu = 0.02, \varepsilon = 0.8806, \psi_1 = 0.61, \psi_2 = 0.45, w_1 = 0.55, w_2 = 0.7, q = 0.94, \delta_1 = 0.14, \delta_2 = 0.33, n_1 = 1.07, n_2 = 0.05, \sigma_1 = 0.38, \sigma_2 = 0.86, p_1 = 0.4, p_2 = 0.8, d_1 = 0.73, d_2 = 0.58, \theta = 2, \tau = 1.01.$$

dengan nilai parameter tersebut diperoleh titik kesetimbangan non endemik

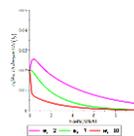
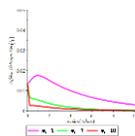
$$\Sigma_0 = (s_{1_0}, e_{1_0}, i_{1_0}, r_{1_0}, s_{2_0}, e_{2_0}, i_{2_0}, r_{2_0}, t_0) = (0.4, 0, 0, 0, 0.6, 0, 0, 0, 0) \text{ dan diperoleh nilai eigen}$$

$$\lambda_1 = -0.02, \lambda_2 = -0.05, \lambda_3 = -0.02, \lambda_4 = -0.05, \lambda_5 = -11.69, \lambda_6 = -0.05, \lambda_7 = -0.98, \lambda_8 = -1.28, \lambda_9 = -2.63.$$



Gambar 3.2 Grafik Perubahan populasi *Susceptible TB with DM*, *Susceptible TB without DM*, *Infected TB without DM*, dan *Infected TB with DM* terhadap waktu dengan titik kesetimbangan endemik yang stabil.

Pada gambar 3.2 menunjukkan dengan pengurangan laju interaksi individu rentan TB dengan individu terinfeksi TB aktif maka penyebaran populasi rentan dan terinfeksi akan semakin kecil, terlihat bahwa individu yang terinfeksi TB lebih cepat menuju titik kesetimbangan bebas penyakit dibandingkan dengan gambar 3.1, namun individu yang terinfeksi TB dengan DM membutuhkan waktu yang lebih lama untuk menuju ke titik kesetimbangan bebas penyakitnya dibandingkan dengan individu terinfeksi TB tanpa DM.



Gambar 3.3 Grafik perubahan populasi infeksi TB tanpa DM (I_1) dan perubahan populasi infeksi TB dengan DM (I_2)

Dari gambar 3.3 diatas, disajikan grafik pemberian pengobatan dengan DOTS pada individu terinfeksi TB aktif dengan dan tanpa DM. gambar 3.3 a) menunjukkan bahwa jika nilai parameter pengobatan ditingkatkan maka ukuran populasi yang terinfeksi TB aktif akan semakin berkurang sehingga akan menyebabkan terjadinya populasi bebas penyakit. sama halnya dengan gambar 3.3 b) jika pemberian pengobatan dengan DOTS pada individu terinfeksi TB aktif dengan DM akan semakin berkurang dan bisa menyebabkan terjadinya populasi bebas penyakit. Namun dari kedua perbandingan diatas, populasi yang terinfeksi TB aktif dengan DM akan konvergen ke titik kesetimbangan bebas penyakit untuk jangka waktu panjang sedikit lebih lama dibandingkan dengan populasi yang terinfeksi TB aktif tanpa DM.

4. Kesimpulan

Dari hasil analisis dan simulasi yang dilakukan diperoleh kesimpulan bahwa model penyebaran penyakit tuberkulosis yang koinfeksi diabetes melitus dengan pengobatan menggunakan DOTS menghasilkan dua titik kesetimbangan, yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit (Σ_0) dan titik kesetimbangan endemik (Σ_1). Titik kesetimbangan bebas penyakit stabil jika $R_0 < 1$ dan tidak stabil jika $R_0 > 1$. Berdasarkan hasil uji sensitivitas nilai R_0 terhadap beberapa parameter model diperoleh hasil yang menunjukkan bahwa nilai R_0 akan bertambah jika parameter interaksi individu rentan TB terhadap individu terinfeksi TB aktif dengan dan tanpa DM (β) semakin besar sehingga penyakit akan menyebar dalam populasi. Sedangkan nilai R_0 akan berkurang jika nilai pada parameter laju individu terinfeksi TB menjalani pengobatan DOTS tanpa DM (w_1) dan parameter laju individu terinfeksi TB menjalani pengobatan DOTS dengan DM (w_2) semakin besar yang berarti populasi terinfeksi akan berkurang atau bebas dari penyakit.

Berdasarkan simulasi numerik yang dilakukan dengan bantuan program Maple 16, diperoleh bahwa semakin besar efek pengobatan dengan DOTS pada individu terinfeksi TB tanpa DM (w_1) dan individu terinfeksi TB dengan DM (w_2) maka kondisi endemik dapat berubah menjadi kondisi dengan populasi bebas penyakit. kemudian diperoleh bahwa pemberian efek pengobatan dengan DOTS pada w_2 perlu dilakukan dalam waktu yang lebih lama atau dilakukan pengobatan khusus dalam penanganan penyakit yang koinfeksi dengan TB untuk mengurangi dan mencegah penyebaran penyakit.

Daftar Pustaka

- [1] Beay, L. K., Kasbawati & Toaha, S., 2017. Effects of human and mosquito migrations on the dynamical behavior of the spread of malaria AIP Conference. Proceedings 1825, 020006. <http://doi.org/10.1063/1.4978975>.
- [2] Driessche. & Watmough., 2002. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*. Vol. 2002, No. 180, hal 29-48.
- [3] Hartati, H., Toaha, S. & Kasbawati., 2019. Stability analysis of SEISEIR-SEI modelling on the dynamics of spread dengue fever with vaccination and insecticide. *J. Phys. : Conf. Ser.* 1341 062033. doi:10.1088/1742-6596/1341/6/062033.

- [4] Inayah, S., 2019. Penanggulangan Tuberkulosis Paru dengan Strategi DOTS. *Higeia Journal of Public Health Research and Development*. doi : <https://doi.org/10.15294/higeia/v2i3/25499>.
- [5] Malik, M. D., 2018. Mathematical modelling and numerical simulation of tuberculosis spread with diabetes effect. *Jurnal of Phisics : Conference Series*. doi : 10.1088/1742-6596/1108/1/012061.
- [6] Mahtofani, P. E., 2020. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian penyakit tuberkulosis (tb) paru di wilayah kerja puskesmas serang kota tahun 2019. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Masyarakat*. doi : <https://doi.org/10.52022/jjkm.v12i1.53>.
- [7] Miharja, L., 2015. The prevalence of diabetes mellitus in tuberculosis and the treatment problems. *Jurnal Ekologi Kesehatan*. Vol 14.
- [8] Muin, R. M., Toaha, S. & Kasbawati, 2019. Effect of vaccination and treatment on the MSEICR model of the transmission of hepatitis B virus. *J. Phys.: Conf. Ser.* 1341 062031. doi : 10.1088/1742-6596/1341/6/062031.
- [9] Murray, J. D., 2012. *Mathematical Biology I. An Intriduction (Third Edition ed)*. New York, USA : Springer.
- [10] Sileshi, B., 2018. Association between diabetes mellitus and multi-drug-resistant tuberculosis. *National Library of Medicine*. doi : 10.1186/s13643-018-0828-0.
- [11] Siyu, L. B., 2020. Modelling and dynamic analysis of tuberculosis in mainland China form 1998 to 2017 : the effect of DOTS strategy and further control. *Theoretical Biology and Medical Modelling*. doi : 10.1186/s12976-020-00124-9.
- [12] Toaha, S., 2013. *Pemodelan Matematika dalam Dinamika Populasi*. Makassar : Dua Satu Press.
- [13] Wijaya, I., 2015. Tuberkulosis paru pada penderita diabetes mellitus. *Continuing Medical Education*. Vol 42.
- [14] Willems, J. L., 1970. *Stability Theory of Dynamical System*. London : Thomas Nelson & Sons.
- [15] Wiraningsih, E. D., Aryati, W. L., Toaha, S. & Lenhart, S., 2010. Optimal control for SEIR rabies model between dogs and human with vaccination effect in dogs. *Proceedings of the 6th IMT-GT Conference on Mathematics, Statistics and its Applications (ICMSA2010)* Universiti Tunku Abdul Rahman, Kuala Lumpur, Malaysia. Vol. 6. 1161-1175.
- [16] Wiraningsih, E. D., Agosto, F., Aryati, L., Lenhart, S., Toaha, S., Widodo & Govaerts, W., 2015. Stability analysis of rabies model with vaccination effect and culling in dogs. *Applied Mathematical Sciences*, 9(77), 3805-3817. doi : 10.12988/ams.201553197.