

**ANALISIS KESTABILAN MODEL MATEMATIKA PENYEBARAN
PENYAKIT TUBERKULOSIS YANG KOINFEKSI DIABETES
MELITUS DENGAN PENGOBATAN**

**STABILITY ANALYSIS OF MATHEMATICAL MODEL OF
TUBERCULOSIS DISEASE SPREAD CO-INFECTED DIABETES
MELLITUS WITH TREATMENT**

MUTMAINNAH



**PROGRAM STUDI MAGISTER MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**ANALISIS KESTABILAN MODEL MATEMATIKA PENYEBARAN PENYAKIT
TUBERKULOSIS YANG KOINFEKSI DIABETES MELITUS DENGAN
PENGOBATAN**

TESIS

***Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Magister Sains
pada Program Studi Magister Matematika Departemen Matematika
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Hasanuddin***

MUTMAINNAH

H022201002

**PROGRAM STUDI MAGISTER MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

LEMBAR PENGESAHAN

**ANALISIS KESTABILAN MODEL MATEMATIKA PENYEBARAN
PENYAKIT TUBERKULOSIS YANG KOINFEKSI DIABETES MELITUS
DENGAN PENGOBATAN**

Disusun dan diajukan oleh

**MUTMAINNAH
H022201002**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Studi Magister Matematika
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin
pada tanggal 1 April 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan.

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

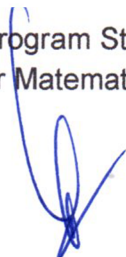


Prof. Dr. Syamsuddin Toaha, M.Sc.
NIP. 19680114 199412 1 001



Dr. Kashawati, S.Si., M.Si
NIP. 19800904 200312 2 001

Ketua Program Studi
Magister Matematika,



Dr. Muhammad Zakir, M.Si.
NIP. 19640207 199103 1 013

Dekan Fakultas MIPA
Universitas Hasanuddin,




Dr. Eng. Amiruddin, M.Si.
NIP. 19720515 199702 1 002

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Analisis Kestabilan Model Matematika Penyebaran Penyakit Tuberkulosis Yang Koinfeksi Diabetes Melitus Dengan Pengobatan" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing Prof. Dr. Syamsuddin Toaha, M.Sc. sebagai pembimbing utama dan Dr. Kasbawati, S.Si., M.Si. sebagai pembimbing pendamping. karya ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Sebagian dari isi tesis ini telah dipublikasikan di Jurnal Matematika, Statistika dan Komputasi (JMSK) sebagai artikel dengan judul "Analisis Kestabilan Model Matematika Penyebaran Penyakit Tuberkulosis Yang Koinfeksi Diabetes Melitus Dengan Strategi DOTS".

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 18 Mei 2022


Mutmainnah
NIM H022201002

Ucapan Terima Kasih

Segala puji bagi Allah Subhanahu Wa ta'ala Rabb semesta alam, shalawat serta salam semoga senantiasa tercurahkan kepada Nabi yang paling dimuliakan, pemimpin orang-orang bertakwa yakni Rasulullah Shallallahu Alaihi Wasallam dan kepada para keluarga serta sahabat beliau yang senantiasa kita rindukan perjumpaan dengannya. Amma ba'du. Alhamdulillah wasy-sukurillah, semua kemudahan yang penulis dapatkan tidak lepas dari pertolongan Allah dan doa dari orang-orang yang tulus, akhirnya tesis dengan judul "**Analisis Kestabilan Model Matematika Penyebaran Penyakit Tuberkulosis yang Koinfeksi Diabetes Melitus dengan Pengobatan**" yang disusun sebagai salah satu syarat akademik untuk meraih gelar magister pada Program Studi Matematika Terapan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin ini dapat diselesaikan meski dalam suasana Pandemi Covid-19 ini.

Penulis menyadari bahwa penyelesaian tesis ini dengan segala keterbatasan kemampuan dan pengetahuan dapat melewati segala hambatan dan masalah berkat bantuan dan dorongan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis haturkan rasa terima kasih serta penghargaan yang setinggi-tingginya untuk orang tua penulis, Ayahanda **Samsul Alam**, ibunda **Hadrah Tara** yang telah menjadi inspirasi, mendidik dan membesarkan penulis dengan bertabur cinta, kasih sayang, serta dengan ikhlas telah mengiringi setiap langkah penulis dengan doa dan dukungannya selama ini. Tak lupa pula kepada adik saya **Wahyudi Syamsul** terima kasih atas segala bentuk bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung yang telah diberikan kepada penulis. Serta untuk keluarga besar penulis, terima kasih atas doa dan dukungannya selama ini.

Penghargaan yang tulus, terima kasih dengan penuh keikhlasan juga penulis ucapkan kepada Ibu **Prof. Dr. Dwia Aris Tina Pulubuhu, MA**, selaku Rektor Universitas Hasanuddin beserta seluruh jajarannya dan Bapak **Dr. Eng Amiruddin, M.Si** selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin serta seluruh jajarannya.

Bapak **Prof. Dr. Nurdin, S.Si., M.Si.** selaku Ketua Departemen Matematika, Bapak **Dr. Muhammad Zakir, M.Si.** selaku Ketua Program Studi Matematika Terapan S2 dan segenap bapak dan ibu dosen serta staf Departemen Matematika, yang telah membekali ilmu dan kemudahan kepada penulis dalam berbagai hal selama menjadi mahasiswa di Departemen Matematika.

Bapak **Prof. Dr. Syamsuddin Toaha, M.Sc.** selaku dosen Pembimbing Utama sekaligus penasehat akademik selama menempuh pendidikan magister. Terima kasih

atas waktu yang telah diluangkan untuk memberikan nasihat, dukungan, doa, dan dengan setulus hati telah membimbing penulis selama menjalani pendidikan di Departemen Matematika, dan ibu **Dr. Kasbawati, S.Si., M.Si.** selaku Pembimbing Pendamping, yang dengan sabar tulus, ikhlas meluangkan begitu banyak waktu di tengah berbagai kesibukan dan prioritasnya untuk membimbing dan memberikan masukan serta motivasi dalam penulisan tesis ini.

Bapak **Prof. Dr. Jeffry Kusuma**, Bapak **Dr. Agustinus Ribal, S.Si., M.Sc.** dan Bapak **Dr. Khaeruddin, M.Sc.** selaku Dewan Penguji. Terima kasih atas waktu yang telah diluangkan dan memberikan kritikan yang membangun dalam penyempurnaan penulisan tesis ini.

Untuk teman-teman yang selama ini membantu penulis terutama teman-teman dan kakak-kakak seperjuangan **S2 Matematika Terapan 2020-1** dari support, semangat dan doa penulis ucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya, serta kepada seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, terima kasih karena selalu kebersamai disetiap momen yang ada dan memberikan cambukan semangat untuk menyelesaikan tugas akhir ini demi menjadi insan yang berilmu.

Penulis

Mutmainnah

Abstrak

MUTMAINNAH. Analisis Kestabilan Model Matematika Penyebaran Penyakit Tuberkulosis yang Koinfeksi Diabetes Melitus dengan Pengobatan (dibimbing oleh Syamsuddin Toaha dan Kasbawati).

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobakterium Tuberculosis*. Seseorang dengan gangguan imunitas tubuh seperti 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, sembuh TB tanpa DM, rentan TB dengan DM, infeksi TB laten dengan DM, infeksi TB aktif dengan DM, sembuh TB dengan DM dan pengobatan. Analisis model dilakukan dengan menentukan bilangan reproduksi dasar (R_0) yang diperoleh dari *next generation matrix* untuk menganalisis kestabilan dari titik kesetimbangan non-endemik dan endemik. Hasil yang diperoleh dari analisis sensitivitas menunjukkan bahwa penyebaran penyakit tuberkulosis dapat dikurangi dan dihilangkan jika interaksi individu rentan TB terhadap individu terinfeksi TB dikurangi minimal setengah dari nilai yang diberikan. Adapun pengobatan pada kompartemen yang terinfeksi TB baik yang koinfeksi DM maupun tanpa DM dapat berubah menjadi kondisi bebas penyakit apabila laju individu yang menjalani pengobatan baik tanpa DM maupun yang koinfeksi DM ditingkatkan. Efektivitas pengobatan bagi individu yang menjalani pengobatan TB yang koinfeksi DM memerlukan waktu yang lebih lama dibandingkan individu yang menjalani pengobatan TB tanpa DM, sehingga individu yang terinfeksi TB dengan DM memerlukan penanganan yang lebih ekstra dibandingkan individu yang terinfeksi TB tanpa DM.

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

Abstract

MUTMAINNAH. Stability Analysis of Tuberculosis Disease Spread Co-Infected Diabetes Mellitus with Treatment (mentored by Syamsuddin Toaha and Kasbawati).

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis*. A person with immune disorders such as diabetes mellitus can be more at risk of becoming a TB patient. 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, latent TB infection without DM, active TB infection without DM, cured TB without DM, susceptible TB with DM, latent TB infection with DM, active TB infection with DM, cured TB with DM and treatment. Model analysis is performed by determining the basic reproduction number (R_0) obtained from the next generation matrix to analyze the stability of the non-endemic and endemic equilibrium points. The results obtained from the sensitivity analysis show that the spread of tuberculosis can be reduced and eliminated if the interaction between susceptible individuals with TB and infected individuals is reduced by at least half of the given value. As for the treatment in the TB-infected compartment, both DM coinfecting and without DM can change to a disease-free condition if the rate of individuals undergoing treatment both without DM and DM coinfecting is increased. The effectiveness of treatment for individuals undergoing TB treatment who are coinfecting with DM requires a longer treatment time than individuals undergoing TB treatment without DM, so that individuals infected with TB with DM require more extra treatment than individuals infected with TB without DM.

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

DAFTAR ISI

ABSTRAK	ii
ABSTRACT	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR SIMBOL	vii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.5 Batasan Masalah.....	4
BAB II KAJIAN PUSTAKA	5
2.1 Studi Review Perkembangan Model Tuberkulosis	5
2.2 Tuberkulosis	6
2.3 Diabetes Melitus	6
2.4 Tuberkulosis pada Penderita Diabetes Melitus	7
2.5 Pengobatan	7
2.6 Model Epidemiologi	8
2.7 Nilai Eigen dan Vektor Eigen	9
2.8 Titik Keseimbangan	10
2.9 Bilangan Reproduksi Dasar	10
2.10 Kestabilan Titik Keseimbangan.....	12
2.11 Kriteria Kestabilan Routh-Hurwitz	13
2.12 Analisis Sensitivitas	15
2.13 Penyebaran Tuberkulosis pada Penderita Diabetes	15
BAB III METODE PENELITIAN	17
3.1 Identifikasi Masalah	17
3.2 Studi Literatur	17
3.3 Formula Model	17
3.4 Analisis Kestabilan	17
3.5 Simulasi Model	17
3.6 Penarikan Kesimpulan.....	18
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	19
4.1 Model Penyebaran Penyakit Tuberkulosis	19
4.2 Analisis Model	29
4.3 Titik Keseimbangan Bebas Penyakit.....	30
4.4 Titik Keseimbangan Endemik	31
4.5 Bilangan Reproduksi Dasar	32

4.6 Analisis Sensitivitas Bilangan Reproduksi Dasar	34
4.7 Analisis Kestabilan Model.....	37
4.8 Simulasi Numerik Model.....	42
BAB V PENUTUP.....	60
5.1 Kesimpulan.....	60
5.2 Saran.....	61
DAFTAR PUSTAKA.....	62

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
Tabel 2.1	Kestabilan sistem linear $\dot{x} = f(x)$	13
Tabel 4.1	Variabel pada model tuberkulosis	27
Tabel 4.2	Parameter Model Tuberkulosis	27
Tabel 4.3	Nilai parameter pada model penyebaran TB koinfeksi DM	43
Tabel 4.4	Pengaruh interaksi individu rentan pada individu infeksi TB terhadap bilangan reproduksi dasar (R_0)	45
Tabel 4.5	Perubahan analisis sensitivitas pada individu terinfeksi TB yang menjalani pengobatan tanpa DM terhadap nilai (R_0)	50
Tabel 4.6	Perubahan analisis sensitivitas pada individu terinfeksi TB menjalani pengobatan yang koinfeksi DM terhadap nilai (R_0)	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
Gambar 2.1	Penyebaran penyakit tuberkulosis yang koinfeksi Diabetes Melitus	15
Gambar 4.1	Diagram kompartemen penyebaran penyakit tuberkulosis yang koinfeksi diabetes melitus dengan pengobatan	21
Gambar 4.2	Grafik perubahan nilai R_0 terhadap parameter β	44
Gambar 4.3	Grafik perubahan populasi terhadap waktu dengan parameter interaksi individu rentan terhadap infeksi TB dengan dan tanpa DM	48
Gambar 4.4	Grafik perubahan nilai R_0 terhadap parameter w_1	49
Gambar 4.5	Grafik perubahan jumlah individu terhadap waktu dengan paramete pengobatan tanpa DM	53
Gambar 4.6	Grafik perubahan nilai R_0 terhadap parameter w_2	54
Gambar 4.7	Grafik perubahan jumlah individu terhadap waktu dengan paramete pengobatan yang terkena DM	57
Gambar 4.8	Grafik perubahan populasi infeksi TB tanpa DM (I_1) dan perubahan populasi infeksi TB dengan DM (I_2)	58

DAFTAR SIMBOL

Simbol	Definisi
Λ	Rata-rata laju kelahiran alami
λ	Laju individu terinfeksi TB
μ	Tingkat kematian/kelahiran alami
$\varepsilon, \tau, \theta$	Faktor pemberat
α	Tingkat terkena DM
ψ_1	Tingkat individu terinfeksi laten TB tanpa DM menjalani pengobatan
ψ_2	Tingkat individu terinfeksi laten TB dengan DM menjalani pengobatan
w_1	Tingkat individu terinfeksi aktif TB tanpa DM menjalani pengobatan
w_2	Tingkat individu terinfeksi aktif TB dengan DM menjalani pengobatan
q	Proporsi individu sembuh
δ	Laju individu sembuh dengan pengobatan
n_1	Rata-rata laju kesembuhan alami penderita TB tanpa DM
n_2	Rata-rata laju kesembuhan alami penderita TB dengan DM
σ_1	Rata-rata laju individu laten TB menjadi individu aktif TB tanpa DM
σ_2	Rata-rata laju individu laten TB menjadi individu aktif TB dengan DM
p_1	Proporsi perkembangan cepat aktif TB tanpa DM
p_2	Proporsi perkembangan cepat aktif TB dengan DM
d_1	Rata-rata laju kematian akibat TB tanpa DM
d_2	Rata-rata laju kematian akibat TB dengan DM

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Tuberkulosis atau yang sering disingkat dengan TB adalah jenis penyakit menular yang disebabkan oleh *mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini termasuk ke dalam kategori penyakit mematikan, dimana menyerang paru-paru juga bagian tubuh lain seperti ginjal, tulang belakang dan otak (Puji Eka Mathofani, 2019). Menurut WHO *global TB report dari tahun 2017 hingga tahun 2020*, Indonesia merupakan salah satu negara beban TB tertinggi di dunia dengan perkiraan jumlah orang yang jatuh sakit akibat TBC mencapai 845.000 jiwa dengan angka kematian sebanyak 98.000 jiwa atau setara dengan 11 kematian/ jam. dari jumlah kasus tersebut, baru 67% yang ditemukan dan diobati, sehingga terdapat sebanyak 283.000 pasien TB yang belum diobati dan beresiko menjadi sumber penularan bagi orang disekitarnya. Hal ini dapat disebabkan oleh banyak faktor diantaranya lingkungan yang tidak sehat, banyaknya kasus gizi buruk serta munculnya epidemik HIV/AIDS khususnya di Indonesia (Mustiko, 2018).

Pasien dengan gejala TB dapat disebabkan oleh gangguan imunitas tubuh karena infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dan *Diabetes mellitus* (DM). Pada tahun 2012 *Internasional Diabetes Federation* melaporkan penderita diabetes melitus (DM) beresiko lebih tinggi untuk menjadi pasien tuberkulosis dibanding yang tidak DM (Laurentia Mihardja dkk, 2015). 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. DM mempengaruhi pengobatan pada pasien penderita TB seperti *kemotaksis*, *fagositosis*, dan *antigen presenting* yang disebabkan oleh bakteri fagosit yang ada pada DM (Wijaya, 2015). Penelitian oleh Balewgizie (2018) berkesimpulan bahwa DM secara signifikan mempengaruhi perkembangan TB, sehingga perlu perlakuan atau *treatment* untuk pasien TB dengan DM. Pengendalian TB di Indonesia telah menggunakan strategi DOTS dan telah direkomendasikan sejak 1995. WHO menargetkan pada tahun 2022 dapat menurunkan angka kematian

akibat tuberkulosis sebesar 40% dari jumlah penderita tahun 2015 dan pada tahun 2030 dapat menurunkan angka kesakitan sebesar 30% dibanding yang terjadi pada tahun 2014 (WHO, 2019).

Pemodelan matematika merupakan bentuk representasi dari suatu fenomena atau sistem dalam kehidupan. Bentuknya dapat berupa grafik, simulasi yang disajikan bersama dengan simbol-simbol matematika dan asumsi-asumsi serta penyederhanaan. Menurut Toaha (2013) model matematika telah digunakan secara meluas sebagai suatu metode pendekatan untuk mengenali dengan baik mekanisme penyebaran suatu penyakit.

Penelitian tentang penyebaran penyakit TB dengan menggunakan model matematika sebelumnya dikaji oleh Dhara, dkk (2018) yang menganalisis dinamika penyebaran TB diantara pasien dengan DM. Penelitian ini membagi populasi dalam tiga kompartemen yaitu DM tanpa komplikasi (D), DM dengan komplikasi (C), dan infeksi TB (T). Malik, dkk (2018) menganalisis dua kelompok populasi. Populasi pertama dibagi ke dalam kelompok rentan, laten, infeksi, dan sembuh atau SEIR tanpa komplikasi DM. Dengan mempertimbangkan bahwa DM dapat meningkatkan penyebaran TB, model SEIR selanjutnya dibagi ke dalam model SEIR tanpa komplikasi DM dan model SEIR dengan DM. Liu, dkk (2020), menganalisis penyebaran penyakit TB dengan membagi populasi menjadi rentan (S), treatment (V), laten (E), infeksi (I), sembuh (R), dimana jenis treatment yang dimaksud pada penelitian ini adalah pemberian vaksin pada bayi baru lahir dengan mempertimbangkan metode penyembuhan berupa strategi DOTS. Model ini menjelaskan bahwa individu laten TB dapat sembuh tanpa menjadi individu TB aktif dengan adanya metode penyembuhan tersebut. Berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan bahwa ada perlakuan (*treatment*) berupa pengobatan yang dapat dilakukan dalam menangani individu penderita TB, sehingga penulis tertarik menganalisis dampak pengobatan ini pada pengendalian TB dengan menggunakan tipe SEITR (*suspect, exposed, infectious, treatment, recovered*) pada individu yang menderita DM maupun tanpa DM. Penelitian ini dituangkan dalam bentuk tesis yang diberi judul "Analisis Kestabilan Model Penyebaran Penyakit Tuberkulosis Yang Koinfeksi Diabetes Melitus Dengan Pengobatan".

1.2 RUMUSAN MASALAH

Adapun rumusan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengembangan model matematika penyebaran penyakit tuberkulosis yang koinfeksi diabetes melitus dengan pengobatan?
2. Bagaimana menganalisis tingkat sensitivitas nilai R_0 dari model penyebaran penyakit tuberkulosis yang koinfeksi diabetes melitus yang digunakan untuk mengetahui faktor-faktor apa saja yang dapat mencegah penyebaran penyakit?
3. Bagaimana dinamika penyebaran penyakit tuberkulosis yang koinfeksi diabetes melitus dengan pengobatan ?

1.3 TUJUAN

Adapun tujuan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengembangkan model matematika penyebaran penyakit tuberkulosis yang koinfeksi diabetes melitus dengan pengobatan.
2. Menganalisis kondisi kesetimbangan dari model penyebaran penyakit tuberkulosis yang koinfeksi diabetes melitus dengan pengobatan.
3. Menganalisis tingkat sensitivitas nilai R_0 dari model penyebaran penyakit tuberkulosis yang koinfeksi diabetes melitus yang digunakan untuk mengetahui faktor-faktor apa saja yang dapat mencegah penyebaran penyakit.
4. Menganalisis hasil simulasi numerik dari model penyebaran penyakit tuberkulosis yang koinfeksi diabetes melitus dengan pengobatan.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman tentang model penyebaran penyakit tuberkulosis yang koinfeksi diabetes melitus dalam memprediksi dan menentukan strategi dalam penanganan dan pengobatannya.

1.5 Batasan Masalah

Agar tidak menimbulkan penafsiran yang lebih luas, beberapa asumsi diberikan sebagai batasan masalah yaitu:

1. Kompartemen pada penelitian ini dibagi menjadi 9 kelas yaitu: kelompok individu yang rentan TB tanpa DM (S_1), kelompok individu yang terpapar TB tanpa DM (E_1), kelompok individu yang terinfeksi TB tanpa DM (I_1), kelompok individu yang telah pulih dari TB tanpa DM (R_1), kelompok individu yang rentan TB dengan DM (S_2), kelompok individu yang terpapar TB dengan DM (E_2), kelompok individu yang terinfeksi TB dengan DM (I_2), kelompok individu yang telah pulih dari TB dengan DM (R_2), Individu yang melakukan *treatment*/pengobatan (T).
2. Tidak mempertimbangan penambahan populasi dari faktor migrasi.
3. Individu yang dapat menularkan infeksi bakteri *mycobacterium tuberculosis* adalah individu yang terinfeksi TB secara aktif.
4. Jenis *treatment*/pengobatan yang diberikan hanya berupa efektivitas lama waktu pengobatan.

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Studi Review Perkembangan Model Penyebaran Penyakit Tuberkulosis Yang Koinfeksi Diabetes Melitus

Pada bagian ini akan diberikan studi review mengenai penelitian model matematika penyebaran penyakit TB dengan penyakit DM. Joen dan Murray (2008) mengkaji mengenai hubungan penyebaran penyakit TB dengan DM, menemukan hasil bahwa dengan melakukan diagnosis dan pengobatan awal pada penderita DM dapat berdampak baik dalam pengendalian penyebaran penyakit TB, pada penelitian membagi individu kedalam kasus TB aktif dan TB laten. Moualeu,dkk (2012) menganalisis dampak DM pada penyebaran TB yang membagi populasi kedalam enam kompartemen yaitu kelompok rentan, laten, terinfeksi, dan sembuh. penyebaran TB dibagi dalam kelompok TB tanpa DM namun berpotensi DM dan TB dengan komplikasi DM.

Dhara, dkk (2018) menganalisis dinamika penyebaran TB diantara pasien dengan DM, penelitian ini membagi populasi dalam tiga kompartemen yaitu DM tanpa komplikasi (D), DM dengan komplikasi (C), dan infeksi TB (T). Malik, dkk (2018) menganalisis dua kelompok populasi, populasi pertama dibagi kedalam kelompok rentan, laten, infeksi, dan sembuh atau SEIR tanpa komplikasi DM. Dengan mempertimbangkan bahwa DM dapat meningkatkan penyebaran TB, model SEIR dibagi ke dalam model SEIR tanpa komplikasi DM dan model SEIR dengan DM. Liu, dkk (2020) menganalisis penyebaran penyakit TB dengan mambagi populasi menjadi rentan (S), treatment (V), laten (E), infeksi (I), sembuh (R), dimana jenis treatment yang dimaksud pada penelitian ini adalah pemberian vaksin pada bayi baru lahir dengan mempertimbangkan metode penyembuhan berupa strategi DOTS. Model ini menjelaskan bahwa individu laten TB dapat sembuh tanpa menjadi individu TB aktif dengan adanya metode penyembuhan tersebut. Berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan bahwa ada perlakuan (*treatment*) berupa pengobatan yang dapat dilakukan dalam menangani individu penderita TB. Oleh karena itu, peneliti akan menganalisis dampak pengobatan pada pengendalian TB dengan menggunakan tipe SEITR pada individu yang menderita DM maupun tanpa DM.

2.2 Tuberkulosis

Tuberkulosis atau disingkat dengan TB adalah penyakit yang tergolong sebagai penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *mycobacterium tuberculosis*. *Mycobacterium tuberculosis* ini menyebar dari satu individu ke individu lain ketika individu penderita TB mengeluarkan dahak atau cairan liur dari mulutnya yang berisi kuman ke udara baik itu saat batuk, bersin, berbicara dan lain sebagainya (Kemenkes, 2014). Dalam satu kali batuk, seseorang biasanya menghasilkan sekitar 3.000 percikan dahak, percikan yang berupa bakteri ini dapat bertahan di udara yang lembab tanpa terpapar sinar matahari selama berjam-jam, sehingga orang yang kontak atau berinteraksi langsung atau berada di sekitar orang yang menderita TB ini akan berpotensi menghirup dan akibatnya dapat tertular (Hello Sehat, 2021). Individu yang terinfeksi dan dapat menularkan kepada individu lain merupakan individu terinfeksi aktif, sedangkan individu yang terinfeksi namun belum dapat menularkan kepada individu lain merupakan individu terinfeksi secara laten (Nainggolan, 2017).

2.3 Diabetes Melitus

Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Diabetes Melitus adalah suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat dari insufisiensi fungsi insulin. Penyakit ini adalah salah satu penyebab utama penyakit dini dan kematian diseluruh dunia, dimana penyakit yang tergolong bukan suatu penyakit menular ini menyumbang 60% dari semua kematian di seluruh dunia (Moualeu, 2012).

Diabetes Melitus atau disingkat (DM) memiliki dua tipe, tipe pertama ditandai dengan produksi insulin yang kurang dan membutuhkan pemberian insulin setiap hari, gejalanya meliputi pengeluaran urin yang berlebihan (*poliuria*), haus (*polidipsia*), lapar terus menerus, penurunan berat badan, perubahan penglihatan, serta mudah merasa kelelahan. DM tipe kedua terjadi akibat penggunaan insulin yang tidak efektif oleh tubuh, DM tipe dua ini terdiri dari 90% penderita DM diseluruh dunia, dan sebagian besar disebabkan oleh kelebihan berat badan dan kurangnya aktivitas fisik (Wijaya, 2015).

Terjadinya komplikasi pada penderita DM dapat merusak dinding pembuluh darah akibat dari gula darah tinggi. Dinding pembuluh darah menyempit sehingga menyebabkan kurangnya aliran darah hingga akhirnya buntu, hal ini dapat menyebabkan jaringan tubuh tidak memperoleh makanan hingga tidak/berkurangnya fungsi dari jaringan tubuh tersebut. komplikasi DM ini dapat terjadi pada organ maupun sistem pada tubuh misalnya otak, jantung, syaraf, ginjal dan pembuluh darah (Tandra, 2014).

2.4 Tuberkulosis pada Penderita Diabetes Melitus

Seseorang yang menderita diabetes melitus (DM) beresiko tiga kali lebih tinggi untuk mengembangkan tuberkulosis daripada orang yang tanpa DM (Jeon, dkk., 2008). Pada penderita DM dengan infeksi TB laten akan menjadi TB aktif sebesar 10%. Data WHO 2010 menunjukkan sekitar 10% pasien TB berhubungan dengan DM, dan terdapat peningkatan risiko infeksi TB sebesar 2-3 kali pada penderita DM. Restrepo (2007) menunjukkan data *odds ratio* (OR) pasien TB dengan DM sebesar 1,3 sampai 7,8 kali dan terlihat DM memang meningkatkan risiko TB aktif. Hal ini disebabkan oleh gangguan sistem imun yang ada pada penderita DM, peningkatan daya lekat kuman *mycobacterium* TB pada sel penderita DM, adanya komplikasi *mikroangeopati*, *makroangeopati* dan *neuropati* serta banyaknya intervensi medis pada pasien tersebut (Geerlings, 2004).

DM mempengaruhi pengobatan pada pasien penderita TB seperti *kemotaksis*, *fagositosis*, dan *antigen presenting* yang disebabkan oleh bakteri *fagosit* yang ada pada DM. Kurang teraktivasi *makrofag alveolar* penderita TB paru dengan DM mengurangi interaksi antara *infosit sel-T* dengan *makrofag* sehingga terjadi *defek eliminasi M-TB*. Defek fungsi sel-sel imun dan mekanisme pertahanan pejamu menyebabkan penderita DM lebih rentan terserang infeksi TB utamanya TB paru (Indra, 2015).

2.5 Pengobatan

Sebagian besar kematian akibat TB dapat dicegah dengan diagnosis dini dan tren pengobatan yang efektif. Jenis pengobatan pada pasien dengan infeksi TB secara laten dapat dilakukan dengan pemberian Obat Anti Tuberkulosis (OAT) *izoniazid*, sedangkan pada penderita dengan infeksi TB aktif adalah

pemberian Obat Anti Tuberkulosis (OAT) *izomizid, pirazinamid, etambutol* (Nainggolan, 2017). Adapun untuk pasien TB dengan kadar gula darah yang tinggi harus dilakukan kontrol dengan baik untuk memaksimalkan pengobatan (Tandra, 2008). Jia, dkk sebagaimana dikutip oleh Atkins (2008), telah memodelkan penyebaran TB dan melakukan monitoring dan evaluasi tahun 2005, dimana hasilnya menunjukkan bahwa penemuan kasus TB di RS cukup tinggi, tetapi rendah pada angka keberhasilan pengobatan dimana angka putus berobat yang masih tinggi. Hal ini dapat menyebabkan masalah pada kemungkinan terjadinya peningkatan resistensi obat anti tuberkulosis (MRD-TB) (Kemenkes, 2010). Salah satu tren pengobatan yang di kenal adalah strategi pengobatan DOTS. DOTS (*Directly, Observed, Treatment, Short Course*) merupakan tindakan pengendalian yang dirumuskan dan dilakukan oleh WHO untuk mengakhiri penularan TB (Liu, dkk 2020).

2.6 Model Epidemiologi

Model epidemiologi merupakan pemodelan matematika di bidang kesehatan (Herri, 2008). Pemodelan matematika dapat dipandang sebagai suatu proses membangun dan mengkonstruksi suatu model matematika untuk menggambarkan dinamika suatu sistem agar dapat memperkirakan sesuatu yang akan dialami pada sistem tersebut dalam jangka waktu tertentu (Tri, dkk 2015).

Model epidemiologi pada umumnya berfokus pada suatu dinamika tentang perpindahan karakter antara individu dengan individu, populasi dengan populasi, daerah dengan daerah bahkan negara dengan negara. Karakter tersebut dapat berbentuk penyakit, karakteristik genetik, dan karakteristik sistem saraf. Dalam model epidemiologi dikenal beberapa istilah seperti *epidemi, endemi, dan pandemi*. *Epidemi* merupakan suatu fenomena ketika sebuah penyakit tiba-tiba muncul dalam populasi dan menjangkit secara cepat sebelum penyakit tersebut menghilang dan kemudian muncul kembali dalam interval waktu tertentu, *endemi* merupakan sebuah fenomena dimana suatu penyakit yang muncul akan selalu ada dalam populasi yang terjangkit tersebut, sedangkan *pandemi* merupakan suatu fenomena dimana munculnya suatu penyakit dengan cakupan yang luas dalam suatu negara (Fred & Carlos-Charez, 2000).

2.7 Nilai Eigen dan Vektor Eigen

Nilai eigen merupakan nilai karakteristik dari suatu matriks berukuran $n \times n$ yang dilambangkan dengan λ . Sedangkan vektor eigen adalah vektor kolom yang tak nol yang jika dikalikan dengan suatu matriks berukuran $n \times n$ akan menghasilkan vektor lain yang memiliki nilai kelipatan dari vektor eigen.

Definisi 2.1. (Matthews, 2012) *Jika A adalah matriks berukuran $n \times n$, maka vektor tak nol x di dalam R^n dinamakan vektor eigen dari A jika Ax adalah kelipatan skalar dari x yakni :*

$$Ax = \lambda x \quad (2.1)$$

dengan scalar λ dinamakan nilai eigen dari matriks A dan x dikatakan vektor eigen yang bersesuaian dengan λ .

Teorema 2.1 *Bilangan real λ merupakan nilai eigen dari matriks berukuran $n \times n$, jika dan hanya jika*

$$\det(A - \lambda I)x = 0. \quad (2.2)$$

Definisi 2.2. (Matthews, 2012) *Persamaan yang diperoleh dari $\det(A - \lambda I)x = 0$ merupakan persamaan karakteristik dari matriks A .*

Nilai eigen diperlukan untuk menentukan bilangan reproduksi dasar. Suatu persamaan karakteristik akan diperoleh dari matriks generasi FV^{-1} . Selanjutnya nilai-nilai eigen yang diperoleh tersebut akan ditentukan nilai eigen terbesar (spektral radius). Spektral radius adalah maksimum dari absolut nilai eigen suatu matriks, yang dilambangkan dengan $\rho(\cdot)$ dan merupakan spektral radius matriks generasi FV^{-1} .

Definisi 2.3. (Kuttler, 2012). *Jika $\sigma(A)$ merupakan himpunan nilai-nilai eigen dari matriks A , maka*

$$\rho(A) = \max\{|\lambda| : \lambda \in \sigma(A)\} \quad (2.3)$$

dengan $\rho(A)$ merupakan spectral radius dari matriks A .

2.8 Titik Keseimbangan

Titik keseimbangan atau biasa disebut solusi setimbang ialah suatu keadaan dari sistem yang tidak berubah terhadap waktu. Titik keseimbangan dapat diklasifikasikan menjadi dua, yaitu titik keseimbangan bebas penyakit dan titik keseimbangan endemik penyakit. Titik keseimbangan bebas penyakit adalah keseimbangan saat kelas terinfeksi nol atau saat penyakit tidak menyebar dalam populasi. Sedangkan titik keseimbangan endemik penyakit ialah keseimbangan saat kelas terinfeksi tidak nol atau saat penyakit menyebar dalam populasi.

Definisi 2.4. (Wiggins, 2003). Diberikan sistem persamaan diferensial $\dot{x} = f(x)$. Titik $\hat{x} \in \mathbf{R}^n$ disebut titik keseimbangan dari $\dot{x} = f(x)$ jika memenuhi $f(\hat{x}) = 0$.

2.9 Bilangan Reproduksi Dasar

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 (Driesche dan Watmough, 2002).

Diberikan X_s sebagai himpunan semua kondisi bebas penyakit yaitu :

$$X_s = \{x \geq 0 : x_i = 0, i = 1, 2, \dots, m\}.$$

Misalkan $f_i(x)$ menyatakan laju kemunculan infeksi baru dalam kompartemen i , $V_i(x)$ menyatakan laju perpindahan individu ke dalam kompartemen i . Perhatikan bahwa $f_i(x)$ terdiri dari infeksi baru dari *susceptible*, sedangkan $V_i(x)$ mencakup perpindahan individu-individu terinfeksi dari satu kompartemen ke kompartemen yang lain. Model penyebaran penyakit dinyatakan dengan sistem persamaan berikut:

$$\dot{x}_i = f_i(x) = f_i(x) - V_i(x), i = 1, 2, \dots, n \quad (2.4)$$

dengan $V_i(x)_i(x) = V_i^- - V_i^+$.

Fungsi $f_i(x)$ memenuhi asumsi-asumsi berikut.

- 1) Setiap fungsi mewakili perpindahan langsung pada individu-individu, sehingga semua variabel bernilai tidak negatif dengan demikian jika $x \geq 0$, maka $f_i, V_i^+, V_i^- \geq 0$ untuk $i = 1, \dots, n$.
- 2) Jika kompartemen kosong, maka tidak akan ada penularan pada individu dari kompartemen pada kematian, infeksi, atau lainnya. Sehingga, jika $x_i = 0$ maka $V_i^- = 0$ namun jika $x \in X_s$ maka $V_i^- = 0$ untuk $i = 1, \dots, m$.
- 3) Kondisi berikutnya dari fakta bahwa keadaan dari infeksi menjadi tidak infeksi adalah nol, $F_i = 0$ jika $i > m$.
- 4) Diasumsikan daerah bebas penyakit adalah daerah yang *invariant* yaitu daerah tersebut mempunyai populasi yang bebas penyakit maka populasi tersebut akan tetap bebas dari penyakit (tidak ada infeksi yang dihasilkan).
- 5) Kondisi tersebut terkait dengan turunan dari sistem f_i disekitar titik kesetimbangan bebas penyakit x_0 . Diasumsikan x_0 stabil asimtotik secara lokal, yang berarti jika populasi berada disekitar x_0 maka populasi tersebut akan konvergen ke x_0 berdasarkan sistem linear,

$$\dot{x} = Df(x_0)(x - x_0) \quad (2.5)$$

dengan $Df(x_0)$ adalah matriks Jacobi.

Hal tersebut berarti bahwa jika terjadi penambahan infeksi baru dalam populasi, penambahan tersebut tidak menyebabkan endemik. Kondisi ini dapat dituliskan sebagai berikut : jika $f(x) = 0$, maka matriks $Df(x_0)$ mempunyai nilai eigen dengan bagian yang negatif. Sehingga kondisi ini memungkinkan untuk mempartisi matriks $Df(x_0)$ yang ditunjukkan pada Lemma 2.1.

Lemma 2.1. *Jika x_0 merupakan salah satu titik kesetimbangan bebas penyakit dari (2.4) dan $f_i(x)$ memenuhi pernyataan 1)-5), maka matriks $Df(x_0)$ dan $DV(x_0)$ dapat dipartisi menjadi :*

$$Df(x_0) = \begin{pmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad DV(x_0) = \begin{pmatrix} V & 0 \\ j_3 & j_4 \end{pmatrix}$$

dengan F dan V adalah matriks dengan ukuran $m \times m$ yang ditentukan dengan cara sebagai berikut.

$$F = \left[\frac{\partial f_i}{\partial x_j}(x_0) \right] \text{ dan } V = \left[\frac{\partial V_i}{\partial x_j}(x_0) \right] \text{ dengan } 1 \leq i, j \leq m.$$

Matriks F adalah matriks tak negatif, V adalah matriks nonsingular, dan semua nilai eigen j_4 merupakan bagian real yang positif. Menurut Diekman (1990) FV^{-1} adalah matriks generasi dari model (2.4), maka bilangan reproduksi dasar dinyatakan pada persamaan (2.6).

$$R_0 = \rho(FV^{-1}) \quad (2.6)$$

dengan $\rho(FV^{-1})$ merupakan spectral radius dari matriks FV^{-1} .

2.10 Kestabilan Titik Kesetimbangan

Analisis kestabilan dilakukan untuk mengetahui apakah suatu penyakit menyebar atau menghilang dari suatu populasi. Linearisasi sistem di sekitar titik kesetimbangan dilakukan untuk menganalisis kestabilan sistem persamaan diferensial nonlinear. Linearisasi dilakukan untuk melihat perilaku sistem di sekitar titik kesetimbangan.

Definisi 2.5 (Hale dkk, 1991) *Jika x^* merupakan titik kesetimbangan dari $\dot{x} = f(x)$ maka persamaan diferensial linear*

$$\dot{x} = J(x^*)x \quad (2.7)$$

disebut persamaan linearisasi di sekitar titik kesetimbangan x^ dimana*

$$J(x^*) = \begin{pmatrix} \frac{\delta f_1(x^*)}{\delta x_1} & \frac{\delta f_1(x^*)}{\delta x_2} & \dots & \frac{\delta f_1(x^*)}{\delta x_n} \\ \frac{\delta f_2(x^*)}{\delta x_1} & \frac{\delta f_2(x^*)}{\delta x_2} & \dots & \frac{\delta f_2(x^*)}{\delta x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\delta f_n(x^*)}{\delta x_1} & \frac{\delta f_n(x^*)}{\delta x_2} & \dots & \frac{\delta f_n(x^*)}{\delta x_n} \end{pmatrix},$$

$J(x^*)$ disebut matriks Jacobi di titik x^* .

Kestabilan titik kesetimbangan x^* dapat ditentukan dengan memperhatikan nilai eigen λ yang merupakan solusi dari persamaan karakteristik

$$\det(\mathbf{J} - \lambda \mathbf{I}) = 0 \quad (2.8)$$

dengan \mathbf{I} adalah suatu matriks identitas. Pada Tabel 2.1 disajikan beberapa jenis sifat kestabilan yang dikategorikan berdasarkan nilai eigen dari persamaan karakteristik (2.8).

Tabel 2.1 Jenis kestabilan dari sistem linear (2.7) berdasarkan nilai eigen $\mathbf{J}(x^*)$.

NO.	Nilai eigen $\mathbf{J}(x^*)$	Sifat kestabilan x^*
1.	$\lambda_i > \lambda_j > 0, i, j = 1, \dots, n$	Tidak stabil
2.	$\lambda_i < \lambda_j < 0, i, j = 1, \dots, n$	Stabil asimtotik
3.	$\lambda_i < 0 < \lambda_j, i, j = 1, \dots, n$	Tidak stabil
4.	$\lambda_i = \lambda_j > 0, i, j = 1, \dots, n$	Tidak stabil
5.	$\lambda_i = \lambda_j < 0, i, j = 1, \dots, n$	Stabil Asimtotik
6.	$\lambda_i, \lambda_j = r \pm ic, i, j = 1, \dots, n$	$r > 0$, tidak stabil
7.	$\lambda_i, \lambda_j = r \pm ic, i, j = 1, \dots, n$	$r < 0$, stabil asimtotik
8.	$\lambda_i = ic, \lambda_j = -ic, i, j = 1, \dots, n$	Stabil

Sumber : Boyce dan Dprima (2012)

2.11 Kriteria Kestabilan Routh-Hurwitz

Kriteria kestabilan Routh-Hurwitz digunakan untuk menentukan jenis nilai eigen dari suatu persamaan karakteristik. Analisis dilakukan melalui koefisien-koefisien persamaan karakteristik tersebut.

Teorema 2.2. Misalkan diberikan suatu polinomial,

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1 \lambda^{n-1} + \dots + a_n \quad (2.9)$$

dengan a_i untuk $i = 1, \dots, n$ adalah konstanta real. Persamaan ini mempunyai n buah akar $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$. Masing-masing akar dapat bernilai real atau kompleks yang memenuhi $P(\lambda_i) = 0$ untuk $i = 1, 2, \dots, n$.

Misalkan diberikan sistem linear dengan koefisien konstanta, yaitu :

$$\frac{dx}{dt} = Ax \quad (2.10)$$

dengan x adalah vektor yang berukuran $n \times 1$ dan A adalah matriks yang berukuran $n \times n$. Misalkan polinom (2.9) adalah persamaan karakteristik dari sistem (2.10), maka nilai eigen dari matriks A merupakan akar-akar dari polinomial $P(\lambda)$ tersebut.

Uji kestabilan Hurwitz digunakan untuk menentukan jenis nilai eigen dari matriks A , yaitu melalui determinan dari matriks H_n yang disebut dengan matriks Hurwitz. Syarat perlu dan cukup agar $P(\lambda)$ mempunyai nilai eigen dengan bagian real yang negatif adalah $a_n > 0$ dan $H_1 = a_1 > 0$,

$$H_2 = \begin{vmatrix} a_1 & 0 \\ 1 & a_2 \end{vmatrix} > 0, H_3 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & 0 \\ 1 & a_2 & 0 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{vmatrix} > 0, \dots H_k = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & a_5 & \dots & \dots \\ 1 & a_2 & a_4 & \dots & \dots \\ 0 & a_1 & a_3 & \dots & \dots \\ 0 & 1 & a_2 & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & \dots & a_k \end{vmatrix} > 0$$

untuk $k = 1, 2, \dots, n$, (Murray, 2002).

Teorema 2.3. (Willems, 1970) *Setiap matriks Hurwitz mempunyai determinan positif jika dan hanya jika setiap bagian real dari nilai eigen matriks A bernilai negatif dan nol merupakan suatu trajektori atraktor yaitu keseimbangan yang stabil asimtotik.*

2.12 Analisis Sensitivitas

Misalkan diberikan secara umum variabel V yang bergantung pada parameter P , analisis sensitivitas dilakukan untuk mengetahui pengaruh perubahan nilai parameter P terhadap variabel V yang diberikan pada definisi 2.6.

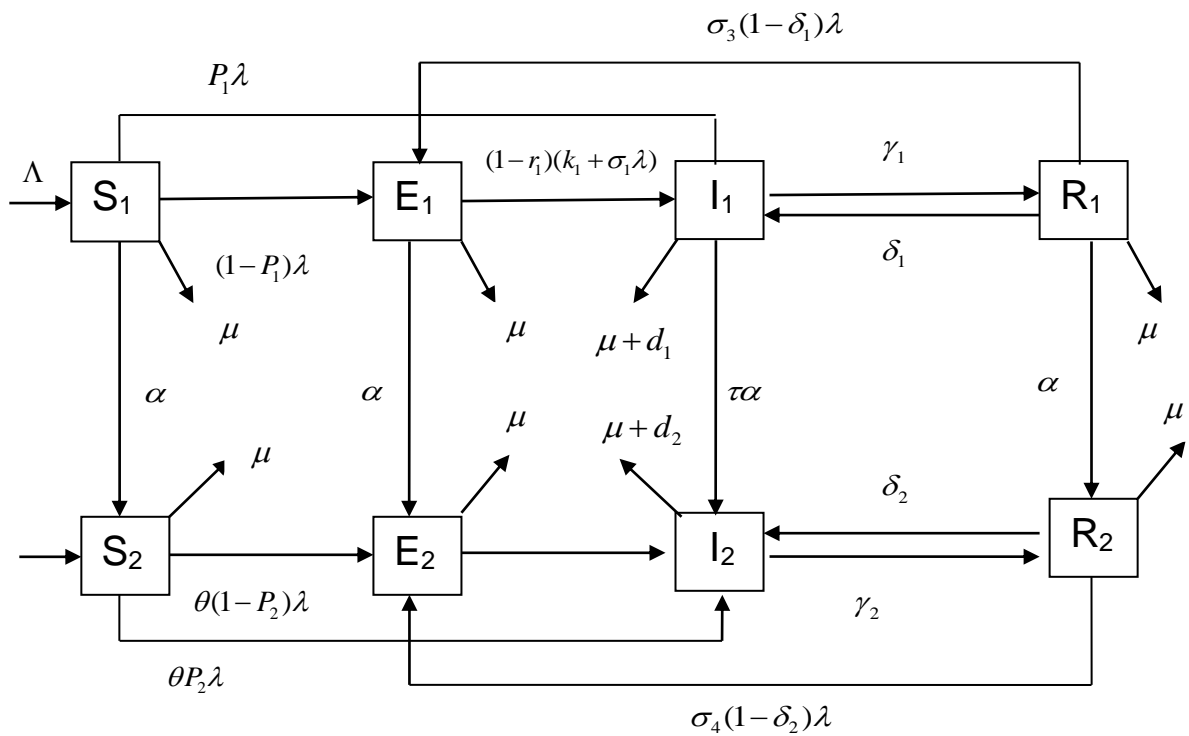
Definisi 2.6. (Chitnis dkk., 2008) *Normalized sensitivity index dari variabel V terhadap parameter p , didefinisikan sebagai berikut :*

$$C_p^V = \frac{\partial V}{\partial p} \times \frac{p}{V}. \quad (2.11)$$

Jika dimisalkan V adalah variabel R_0 maka definisi ini selanjutnya akan digunakan untuk menganalisa bagaimana pengaruh perubahan parameter P terhadap nilai R_0 . Analisis sensitivitas pada definisi ini akan digunakan untuk menganalisa sensitivitas dari R_0 terhadap parameter-parameter yang paling signifikan mempengaruhi R_0 dan dapat dikendalikan pada realitanya.

2.13 Penyebaran Tuberkulosis pada Penderita Diabetes

Penyebaran penyakit tuberkulosis pada penderita diabetes telah dimodelkan oleh Malik, dkk (2018). Penelitian tersebut membagi populasi ke dalam delapan kompartemen dengan tuberkulosis (TB) tanpa diabetes melitus (DM) pada indeks 1, dan tuberkulosis (TB) yang terkena diabetes melitus (DM) pada indeks 2. Populasi pada model ini dibagi menjadi populasi yang rentan TB tanpa DM (S_1), populasi yang terpapar TB tanpa DM (E_1), populasi yang terinfeksi TB tanpa DM (I_1), populasi yang sembuh TB tanpa DM (R_1), populasi yang rentan TB dengan DM (S_2), populasi yang terpapar TB dengan DM (E_2), populasi yang terinfeksi TB dengan DM (I_2), populasi yang sembuh TB dengan DM (R_2) seperti yang ditunjukkan dalam Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Diagram Skematik penyebaran penyakit Tuberkulosis yang Koinfeksi Diabetes Melitus

Pada penelitian ini, penulis tertarik untuk mengembangkan skema yang dibangun oleh penelitian sebelumnya dengan menambahkan kompartemen *treatment*/pengobatan. Individu dari kelas sembuh (R) yang berpeluang untuk kambuh dan kembali ke kelas rentan akan dilakukan sebuah *treatment* (T) yang dijadikan dalam satu kelas kompartemen.