

DINAMIKA INTERAKSI SISTEM IMUN TUBUH DAN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS MENGGUNAKAN PERSAMAAN DIFERENSIAL FRAKSIONAL

ROSITA, YUDI ARI ADI*

Program Studi Matematika,

Fakultas Sains dan Teknologi Terapan, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia
email : rosita1900015055@webmail.uad.ac.id , yudi.adi@math.uad.ac.id

Diterima 25 November 2024 Direvisi 18 Desember 2024 Dipublikasikan 31 Juli 2025

Abstrak. Tuberkulosis (TB) yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (MTb) merupakan penyakit menular yang terutama menyerang paru-paru dan masih menjadi salah satu penyebab utama kematian global. Artikel ini mengkaji dinamika interaksi antara sistem imun tubuh dan bakteri MTb melalui model matematika berbasis persamaan diferensial fraksional, dengan mempertimbangkan efek vaksinasi. Model fraksional tipe Caputo–Fabrizio digunakan karena memiliki kernel nonsingular, sehingga lebih sesuai dalam merepresentasikan proses biologis yang memungkinkan pencatatan memori sistem, yaitu ketergantungan terhadap seluruh riwayat keadaan sebelumnya, serta ketergantungan temporal, yakni pengaruh waktu lokal terhadap dinamika saat ini. Analisis dilakukan terhadap kestabilan titik kesetimbangan dan simulasi numerik untuk melihat pengaruh variasi orde fraksional. Ditemukan dua titik kesetimbangan: titik bebas infeksi yang stabil jika $R_0 < 1$, dan titik endemik yang stabil jika $R_0 > 1$ serta terpenuhinya kondisi kestabilan lokal dari sistem. Simulasi menunjukkan bahwa semakin kecil orde fraksional α , semakin kuat efek memori yang mempercepat sistem mencapai kestabilan, memperlihatkan pengaruh signifikan dari parameter ini terhadap dinamika respons imun. Hasil ini diharapkan memberikan wawasan baru dalam pengendalian infeksi TB secara lebih efektif melalui pendekatan model fraksional.

Kata Kunci: *Mycobacterium tuberculosis*, Caputo Fabrizio, Fraksional, sel imun

Abstract. Tuberculosis caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis*, is a major infectious disease that affects the lungs and is still a global cause of death. This article examines the dynamics of the interaction between the immune system and the MTB bacteria using a mathematical model based on fractional differential equations, taking into account the effects of vaccination. The Caputo–Fabrizio fractional model is used because it has a non-singular kernel, making it more suitable for representing biological processes that allow for the system’s memory, i.e., dependence on the entire previous state history, and temporal dependence, i.e., the influence of local time on current dynamics. An analysis of the equilibrium point stability and numerical simulations were performed to examine the effect of varying the fractional order. Two equilibrium points were found: a stable infection-free point if $R_0 < 1$, and a stable endemic point if

*Penulis korespondensi

$R_0 > 1$ and the system's local stability conditions are met. Simulations show that the smaller the fractional order α , the stronger the memory effect, accelerating the system's attainment of stability, demonstrating the significant influence of this parameter on the dynamics of the immune response. These results are expected to provide new insights into more effective TB infection control through a fractional model approach.

Keywords: Mycobacterium tuberculosis, Caputo Fabrizio, Fractional, immune cell

1. Pendahuluan

Tuberkulosis adalah penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri Mycobacterium tuberculosis dan menjadi salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia sebelum pandemi COVID-19, bahkan melebihi HIV/AIDS. Pada tahun 2021, WHO melaporkan bahwa ada 10,6 juta kasus tuberkulosis, meningkat dari 10 juta pada tahun 2020. Dari jumlah ini, 60,3% telah dilaporkan dan mendapatkan pengobatan, sementara 39,7% belum didiagnosis. Kasus terbanyak terjadi di Asia Tenggara, Afrika, dan Pasifik Barat. Negara-negara dengan jumlah kasus tertinggi termasuk India, Indonesia, Filipina, Pakistan, Nigeria, Bangladesh, dan Republik Demokratik Kongo [1]. Indonesia berada pada posisi kedua setelah India dalam jumlah penderita tuberkulosis terbanyak di dunia. Pada tahun 2021, terdapat 443.235 kasus baru yang ditemukan dan diobati di Indonesia dari perkiraan 969.000 kasus, yang berarti masih ada 525.765 kasus yang belum diobati [2]. Untuk mengatasi masalah ini, pemerintah Indonesia telah melaksanakan berbagai upaya penanggulangan melalui Rencana Pembangunan Jangka Menengah Nasional (RPJMN) 2020-2024, dengan tujuan menurunkan kasus tuberkulosis menjadi 190 per 100.000 penduduk pada tahun 2024 [3]. Upaya ini melibatkan peningkatan kualitas hidup dengan membudayakan perilaku hidup sehat dan meningkatkan daya tahan tubuh.

Penelitian tentang tuberkulosis terus dilakukan untuk memahami lebih dalam tentang penyakit ini. Penelitian oleh [4] menunjukkan bahwa kondisi fisik individu yang mengandung bakteri Mycobacterium tuberculosis memiliki risiko tiga kali lebih besar terkena tuberkulosis. Beberapa pemodelan matematika terkait penyakit tuberkulosis tingkat sel telah disusun, seperti dalam [5,6,7,8]. Zhang dkk. [5] menganalisis solusi dan perkembangan penyakit dalam model tuberkulosis dalam tubuh, mengidentifikasi faktor yang mempengaruhi progresi infeksi. Sementara itu, Pagalay dan Handono [6] mempertimbangkan pengaruh usia dalam interaksi makrofag, sel T, dan sitokin, yang menunjukkan variasi respons imun berdasarkan usia individu yang terinfeksi. Selanjutnya Adi [7] membahas pendekatan kontrol optimal untuk menekan populasi bakteri di dalam tubuh, menawarkan strategi parameterisasi dalam penanganan infeksi. Selain itu, Adi dan Thobirin [8] menunjukkan fenomena bifurkasi backward dalam model tuberkulosis, yang menunjukkan kondisi di mana infeksi tetap bertahan meskipun laju infeksi rendah. Mondragon dkk. [9] telah mengembangkan model untuk memahami imunologi seluler tuberkulosis, yang menyoroti kompleksitas respons imun seluler terhadap infeksi. Sedangkan Rahmawati dan Adi [10] mempelajari respons sel imun terhadap Mycobacterium tuberculosis, yang memberikan wawasan tambahan mengenai peran sel imun dalam pengendalian infeksi. Selanjutnya Zhang [11] mengeksplorasi model deterministik dan stokastik untuk kombinasi terapi yang berfokus pada bakteri dan manusia se-

bagai inang dan menyoroti pentingnya pendekatan kombinasi dalam penanganan tuberkulosis. Sedangkan Flores-Garza [12] menganalisis bifurkasi pada model progresi tuberkulosis untuk mengidentifikasi target obat, yang membuka peluang untuk intervensi terapeutik yang lebih efektif. Studi-studi ini memberikan wawasan tentang faktor-faktor yang memengaruhi keberhasilan pengendalian tuberkulosis dan progresinya dalam tubuh manusia. Dalam penelitian ini, model-model dari penelitian sebelumnya dikembangkan menggunakan turunan fraksional Caputo-Fabrizio untuk memahami dinamika interaksi sistem imun terhadap infeksi tuberkulosis serta mencari titik kesetimbangan sistem, kestabilan, dan melakukan simulasi numerik.

Model Caputo-Fabrizio telah secara luas digunakan dalam mendeskripsikan penyakit menular dan respon kekebalan tubuh, baik pada tingkat populasi [13] dan multi-skala [14]. Studi terbaru oleh Olayiwola & Yunus [15] pada dinamika virus dengue dalam tubuh inang menunjukkan bahwa pendekatan fraksional dengan turunan Caputo secara efektif merepresentasikan interaksi imun adaptif terhadap infeksi virus. Hasil penelitian tersebut memperkuat peran penting orde fraksional dalam mengontrol dinamika infeksi in-host dan sekaligus mengarahkan penggunaan pendekatan serupa pada kasus infeksi *Mycobacterium tuberculosis*.

2. Landasan Teori

Pada bagian ini akan diberikan beberapa definisi dan teorema yang akan digunakan diantaranya turunan fraksional tipe Caputo dan Caputo-Fabrizio, sistem persamaan diferensial fraksional, titik ekuilibrium, linierisasi, bilangan reproduksi dasar, dan interpolasi Lagrange.

Definisi 2.1. [16] Fungsi Gamma (Γ) didefinisikan sebagai berikut.

$$\Gamma(n) = \int_0^{\infty} e^{-x} x^{n-1} dx, \text{ untuk } n > 0. \quad (2.1)$$

Oleh karena itu,

$$\Gamma(n+1) = n\Gamma(n), \quad (2.2)$$

yang mengarah pada hasil bahwa $\Gamma(n+1) = n!$ ketika $n \in \mathbb{N}$.

Definisi 2.2. [17] Turunan fraksional Caputo dengan order α didefinisikan dengan:

$$({}^C D_t^\alpha f(t)) = \frac{1}{\Gamma(n-\alpha)} \int_{t_0}^t \frac{f^{(n)}(x)}{(t-x)^{\alpha+1-n}} dx, \quad (2.3)$$

untuk $n-1 < \alpha < n$.

Definisi 2.3. [18] Diberikan sebuah fungsi $f : [0, +\infty] \rightarrow \mathbb{R}$. Turunan fraksional tipe Caputo-Fabrizio dengan orde α direpresentasikan dengan persamaan:

$$({}^{CF} D_t^\alpha f(t)) = \frac{M(\alpha)}{1-\alpha} \int_{t_0}^t f'(x) \exp \left[-\frac{\alpha(t-x)}{1-\alpha} \right] dx, \quad (2.4)$$

dengan $M(\alpha)$ merepresentasikan bentuk normalisasi dengan $M(0) = M(1) = 1$.

Kelebihan dari turunan fraksional ini adalah terhindar dari singularitas yang terdapat pada turunan fraksional Caputo yang diusulkan [11]. Integral fraksional

Caputo-Fabrizio untuk suatu fungsi didefinisikan sebagai rata-rata antara fungsi itu sendiri dan integralnya, sehingga diperoleh rumus eksplisit dari $M(\alpha)$:

$$M(\alpha) = \frac{2}{2-\alpha}, \quad 0 \leq \alpha \leq 1.$$

Definisi 2.4. [19] Sistem persamaan diferensial fraksional dimensi n dinyatakan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} D^\alpha x_1(t) &= b_{11}x_1(t) + b_{12}x_2(t) + \cdots + b_{1n}x_n(t), \\ D^\alpha x_2(t) &= b_{21}x_1(t) + b_{22}x_2(t) + \cdots + b_{2n}x_n(t), \\ &\vdots \\ D^\alpha x_n(t) &= b_{n1}x_1(t) + b_{n2}x_2(t) + \cdots + b_{nn}x_n(t), \end{aligned} \quad (2.5)$$

dimana D^α menyatakan operator turunan dari x_i berorde fraksional α dengan $0 < \alpha \leq 1$ dan $i = 1, 2, 3, \dots, n$.

Definisi 2.5. [20] Diberikan suatu sistem persamaan diferensial $\dot{x} = f(x)$ yang memiliki penyelesaian $x(t, x_0)$ dengan keadaan awal $x(0) = x_0$. Vektor $\bar{x}$ yang memenuhi $f(\bar{x}) = 0$ disebut dengan titik kesetimbangan atau titik ekuilibrium.

Definisi 2.6. [20] Diberikan sistem persamaan diferensial non-linier:

$$\dot{x} = f(x), \quad (2.6)$$

dimana $f = (f_1, f_2, \dots, f_n)$ dengan $f_i \in C'(E, \mathbb{R})$, dan f_i adalah fungsi kontinu pada E , untuk $i = 1, 2, \dots, n$. Matriks Jacobian dari $f(\bar{x})$ dinyatakan sebagai:

$$Jf(\bar{x}) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(\bar{x}) & \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(\bar{x}) & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n}(\bar{x}) \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(\bar{x}) & \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(\bar{x}) & \cdots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n}(\bar{x}) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1}(\bar{x}) & \frac{\partial f_n}{\partial x_2}(\bar{x}) & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n}(\bar{x}) \end{bmatrix}. \quad (2.7)$$

Persamaan (2.7) disebut dengan matriks Jacobian dari $f(\bar{x})$.

Definisi 2.7. [20] Diberikan matriks $Jf(\bar{x})$ pada sistem (2.7), sistem linier $\dot{x} = Jf(x)$ disebut linierisasi sistem (2.6) di sekitar titik $\bar{x}$.

Definisi 2.8. [21] Bilangan reproduksi dasar, R_0 , dalam model kompartemen penyakit, mengacu pada kompartemen yang berisi individu terinfeksi yang disebut kompartemen penyakit.

Model ini dinyatakan dengan persamaan:

$$\dot{x} = F(x, y) - V(x, y), \quad (2.8)$$

di mana F adalah laju individu yang masuk ke kelas terinfeksi, dan V adalah laju individu yang keluar dari kelas terinfeksi. Dengan melakukan linearisasi pada titik kesetimbangan bebas infeksi, persamaan ini menghasilkan bentuk:

$$\dot{x} = (F - V)x, \quad (2.9)$$

dengan F dan V sebagai matriks berukuran $n \times n$. Selanjutnya, matriks *next generation* G didefinisikan sebagai:

$$G = FV^{-1}. \quad (2.10)$$

Bilangan reproduksi dasar R_0 adalah nilai eigen dominan (radius spektral) dari matriks G , yang ditulis sebagai:

$$R_0 = \rho(G) = \rho(FV^{-1}). \quad (2.11)$$

Definisi 2.9. [16] Titik ekuilibrium $\bar{x}$ dari sistem 2.6 stabil asimtotik lokal jika semua nilai eigen dari matriks Jacobian di $\bar{x}$ memenuhi $|\arg(\lambda_i)| > \alpha\pi/2$.

3. Pembahasan

3.1. Formulasi model

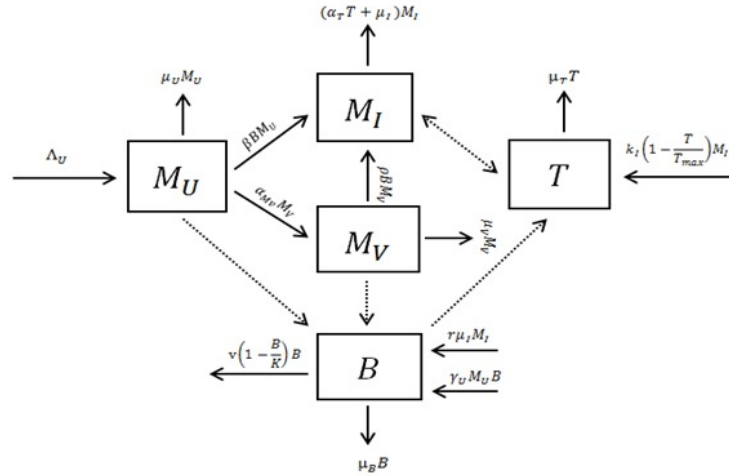
Model matematika yang dibahas dalam penelitian ini adalah model dinamika interaksi sistem imun tubuh terhadap Mycobacterium tuberculosis merujuk pada [5],[9],[10] dengan memperhatikan pemberian vaksinasi tuberculosis. Model ini mendeskripsikan dinamika interaksi sistem imun tubuh terhadap infeksi Mycobacterium tuberculosis. Dalam pemodelan tuberculosis beberapa asumsi yang digunakan terkait populasi makrofag, yaitu ada makrofag tidak terinfeksi yang memiliki peluang menjadi terinfeksi karena berinteraksi dengan bakteri. Selain itu terdapat makrofag tervaksinasi dengan mempertimbangan pemberian vaksin. Kematian yang disebabkan selain terinfeksi bakteri bisa disebut sebagai kematian alami. Pertumbuhan bakteri dan sel T mengikuti pertumbuhan makrofag terinfeksi. Model dinamika interaksi sistem imun terhadap infeksi bakteri Mycobacterium tuberculosis dengan pemberian vaksinasi dijelaskan pada diagram alir seperti dalam Gambar 1. Adapun parameter yang digunakan disajikan dalam Tabel 1. Dalam model ini diasumsikan bahwa pertumbuhan makrofag tervaksinasi, α_{M_V} lebih besar daripada kematian alami makrofag, μ_V .

Berdasarkan Gambar 1 diperoleh sistem persamaan diferensial sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dM_U(t)}{dt} &= \Lambda_U - \alpha_{M_V}M_V(t) - \beta B(t)M_U(t) - \mu_U M_U(t), \\ \frac{dM_V(t)}{dt} &= \alpha_{M_V}M_V(t) - \rho B M_V(t) - \mu_V M_V(t), \\ \frac{dM_I(t)}{dt} &= \beta B(t)M_U(t) + \rho B M_V(t) - \alpha_T M_I(t)T(t) - \mu_I M_I(t), \\ \frac{dB(t)}{dt} &= r\mu_I M_I(t) + v(1 - \frac{B(t)}{K})B(t) - \gamma_u M_U(t)B(t) - \mu_B B(t), \\ \frac{dT(t)}{dt} &= k(1 - \frac{T(t)}{T_{\max}})M_I(t) - \mu_T T(t). \end{aligned} \quad (3.1)$$

Untuk lebih menyederhanakan model, digunakan variabel non-dimensi berikut:

$$M_U = \frac{M_U(t)}{\Lambda_U/\mu_U}, \quad M_I = \frac{M_I(t)}{\Lambda_U/\mu_U}, \quad B = \frac{B}{K}, \quad T = \frac{T(t)}{T_{\max}}.$$



Gambar 1. Diagram alir bakteri, makrofag dan sel T

Tabel 1. Definisi parameter dan syarat-syaratnya

Notasi	Keterangan
ρ	Laju infeksi bakteri pada makrofag tervaksinasi
β	Laju infeksi bakteri
α_T	Laju pertumbuhan sel T
α_{M_v}	Laju pertumbuhan makrofag tervaksinasi
μ_U	Kematian alami makrofag yang tidak terinfeksi
μ_V	Kematian alami makrofag yang tervaksinasi
μ_I	Kematian alami makrofag terinfeksi
μ_B	Kematian alami bakteri
μ_T	Kematian alami sel T
v	Laju pertumbuhan bakteri
r	Jumlah rata-rata produksi bakteri pada makrofag terinfeksi
k	Laju pertumbuhan makrofag terinfeksi
γ_U	Kematian bakteri karena makrofag yang tidak terinfeksi

Substitusi ke sistem (3.1) diperoleh

$$\begin{aligned}
 \frac{dM_U(t)}{dt} &= \mu_U - \alpha_{M_v} M_V(t) - \beta B(t) M_U(t) - \mu_U M_U(t), \\
 \frac{dM_V(t)}{dt} &= \alpha_{M_v} M_V(t) - \rho B M_V(t) - \mu_V M_V(t), \\
 \frac{dM_I(t)}{dt} &= \beta B(t) M_U(t) + \rho B M_V(t) - \alpha_T M_I(t) T(t) - \mu_I M_I(t), \\
 \frac{dB(t)}{dt} &= r \mu_I M_I(t) + v(1 - B(t)) B(t) - \gamma_U M_U(t) B(t) - \mu_B B(t), \\
 \frac{dT(t)}{dt} &= k(1 - T(t)) M_I(t) - \mu_T T(t),
 \end{aligned} \tag{3.2}$$

dimana

$$\alpha_T = \alpha_T T_{\max}, \beta = \beta K, \gamma_u = \frac{\gamma_u \Lambda_U}{\mu_U}, r = \frac{r \Lambda_U}{K \mu_U}, k = \frac{k \Lambda_U}{\mu_U}. \quad (3.3)$$

Model fraksional dinamika interaksi sistem imun tubuh terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dengan turunan fraksional Caputo-Fabrizio untuk $t > 0$ dan $\alpha \in (0, 1)$ adalah sebagai berikut.

$$\begin{aligned} {}^{CF}D_t^\alpha M_U(t) &= \mu_U - \alpha_{Mv} M_V(t) - \beta B(t) M_U(t) - \mu_U M_U(t), \\ {}^{CF}D_t^\alpha M_V(t) &= \alpha_{Mv} M_V(t) - \rho B M_V(t) - \mu_V M_V(t), \\ {}^{CF}D_t^\alpha M_I(t) &= \beta B(t) M_U(t) + \rho B M_V(t) - \alpha_T M_I(t) T(t) - \mu_I M_I(t), \\ {}^{CF}D_t^\alpha B(t) &= r \mu_I M_I(t) - \gamma_u M_U(t) B(t) + v(1 - B(t)) B(t) - \mu_B B(t), \\ {}^{CF}D_t^\alpha T(t) &= k M_I(t) (1 - T(t)) - \mu_T T(t), \end{aligned} \quad (3.4)$$

dengan kondisi kondisi awal sebagai berikut:

$$M_U(0), M_V(0), M_I(0), B(0), T(0) \geq 0. \quad (3.5)$$

3.2. Titik Ekuilibrium dan Bilangan Reproduksi Dasar

Hal penting yang perlu dibahas dalam model penyebaran penyakit adalah menentukan titik ekuilibrium dan analisis kestabilannya. Pada bagian ini akan dianalisis kasus jika pemberian vaksin efektif mencegah terjadinya infeksi. Dalam hal ini Makrofag yang telah tervaksin tidak akan terpapar bakteri, sehingga $\rho = 0$. Selanjutnya titik ekuilibrium dapat ditentukan dengan menyelesaikan persamaan berikut:

$$\begin{aligned} {}^{CF}D_t^\alpha M_U(t) &= \mu_U - \alpha_{Mv} M_V - \beta B M_U(t) - \mu_U M_U = 0, \\ {}^{CF}D_t^\alpha M_V(t) &= \alpha_{Mv} M_V - \mu_V M_V = 0, \\ {}^{CF}D_t^\alpha M_I(t) &= \beta B M_U - \alpha_T M_I T - \mu_I M_I = 0, \\ {}^{CF}D_t^\alpha B(t) &= r \mu_I M_I + v(1 - B) B - \gamma_u M_U B - \mu_B B = 0, \\ {}^{CF}D_t^\alpha T(t) &= k(1 - T) M_I - \mu_T T = 0. \end{aligned} \quad (3.6)$$

Diperoleh titik ekuilibrium bebas infeksi $E_0 = (M_U, M_V, M_I, B, T) = (1, 0, 0, 0, 0)$.

Berikutnya ditentukan bilangan reproduksi dasar. Bilangan reproduksi dasar atau R_0 digunakan untuk menunjukkan jumlah perkiraan infeksi sekunder yang timbul akibat satu sel terinfeksi primer. Bilangan reproduksi atau R_0 diperoleh menggunakan matriks generasi selanjutnya. Diketahui titik ekuilibrium bebas infeksi $E_0 = (1, 0, 0, 0, 0)$. Pada model matematika dinamika interaksi sistem imun tubuh terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dengan memperhatikan vaksinasi, kelas yang menyebabkan infeksi yaitu populasi M_I dan populasi B . Persamaan diferensial yang digunakan adalah sebagai berikut.

$$\begin{aligned} {}^{CF}D_t^\alpha M_I &= \beta B M_U - \alpha_T M_I T - \mu_I M_I, \\ {}^{CF}D_t^\alpha B &= r \mu_I M_I + v(1 - B) B - \gamma_u M_U B - \mu_B B. \end{aligned}$$

Sehingga diperoleh R_0 sebagai berikut:

$$R_0 = \frac{\beta r + v}{\gamma_u + \mu_B}.$$

3.3. Analisis Kestabilan Titik Ekuilibrium

Analisis mengenai kestabilan titik ekuilibrium pada sistem (3.6) diberikan oleh teorema berikut.

Teorema 3.1. *Titik ekuilibrium bebas infeksi $E_0 = (M_U, M_V, M_I, B, T) = (1, 0, 0, 0, 0)$ stabil asimtotik lokal jika $R_0 < 1$.*

Bukti. Matriks Jacobian sistem (3.6) di titik $E_0 = (1, 0, 0, 0, 0)$ adalah:

$$J(E_0) = \begin{bmatrix} -\mu_U & -\alpha_{Mv} & 0 & -\beta & 0 \\ 0 & \alpha_{Mv} - \mu_V & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_I & \beta & 0 \\ 0 & 0 & r\mu_I & v - \gamma_u - \mu_B & 0 \\ 0 & 0 & k & 0 & -\mu_T \end{bmatrix}, \quad (3.7)$$

dengan nilai eigen:

$$\lambda_1 = -\mu_U, \quad \lambda_2 = -(\alpha_{Mv} - \mu_V), \quad \lambda_3 = -\mu_T,$$

dan dua nilai eigen lainnya adalah akar dari:

$$\begin{aligned} 0 &= \lambda^2 + (\gamma_u + \mu_B - v + \mu_I)\lambda + \mu_I(\gamma_u + \mu_B - v - \beta r), \\ &= \lambda^2 + (\mu_I + \beta r + (\gamma_u + \mu_B))(R_0 - 1)\lambda + \mu_I(\gamma_u + \mu_B)(R_0 - 1), \end{aligned}$$

yang memiliki akar real negatif atau $|\arg(\lambda_i)| > \alpha\pi/2$ jika $R_0 < 1$. Dengan demikian titik ekuilibrium bebas infeksi $E_0 = (1, 0, 0, 0, 0)$ stabil asimtotik lokal jika $R_0 < 1$. $\square$

Selanjutnya, kestabilan titik ekuilibrium infeksi ditunjukkan dalam Teorema 3.2 berikut.

Teorema 3.2. *Titik ekuilibrium infeksi E_1 bersifat stabil asimtotik lokal jika $R_0 > 1$ memenuhi syarat $U > 0$, $Bv\beta + \mu_U(\gamma_u + \mu_B)(R_0 - 1) > Z$, $\lambda = -D < 0$, dan $S_3S_2S_1 - (S_1^2 + S_3^2S_0) > 0$.*

Bukti.

$$J(E_1) = \begin{bmatrix} -D & -G & 0 & -K & 0 \\ 0 & G - H & 0 & 0 & 0 \\ E & 0 & -I & K & -M \\ -F & 0 & J & -L + v & 0 \\ 0 & 0 & k - kT & 0 & -N \end{bmatrix}$$

Untuk mendapatkan nilai eigen yang negatif dari matriks $J(E_1)$, dibentuk persamaan karakteristik:

$$\det(\lambda I - J(E_1)) = 0,$$

atau:

$$(\lambda + D)(\lambda^4 + S_3\lambda^3 + S_2\lambda^2 + S_1\lambda + S_0) = 0, \quad (3.8)$$

dimana:

$$\begin{aligned} S_3 &= (L - v + I + H - G + N), \\ S_2 &= (L - v + H - G + N)I + (L - v + H - G)N + (L - v)H + (v - L)G, \\ S_1 &= (L - v + N)HI - (L - v + N)GI + (I + H - G)N + (G - I - H)vN, \\ S_0 &= (L - v)HIN + (L - v)GIN. \end{aligned}$$

Berdasarkan kriteria Routh-Hurwitz, akar-akar persamaan (3.8) akan memiliki bagian real negatif jika dan hanya jika $S_3S_2S_1 - (S_1^2 + S_3^2S_0) > 0$, $U > 0$, dan $Bv\beta + \mu_U(\gamma_u + \mu_B)(R_0 - 1) > Z$ sehingga $|\arg(\lambda_i)| > \alpha\pi/2, i = 1, 2, 3, 4$ terpenuhi. $\square$

4. Simulasi Numerik

4.1. Titik Ekuilibrium Bebas Infeksi

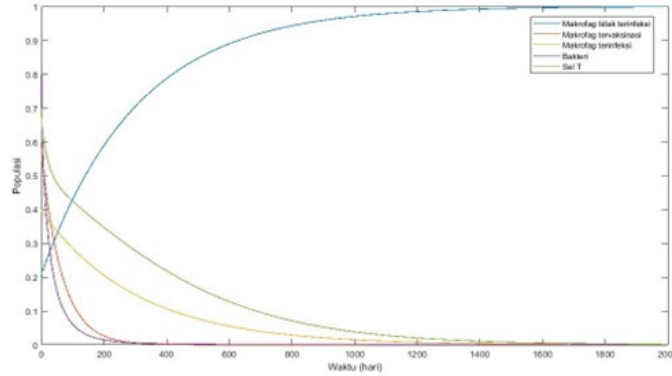
Untuk keperluan simulasi digunakan nilai-nilai parameter yang diperoleh dari referensi terkait, diberikan dalam Tabel 2.

Tabel 2. Parameter dan nilai beserta sumbernya

Parameter	Nilai	Sumber
β	$0.4 - 2.5 \times 10^{-8}$	[9,10]
α_T	$2.5 \times 10^{-1}(10^{-4}, 10^{-5})$	[9,10]
μ_U	$0.0033 - 0.025$	[9,10]
α_{Mv}	2.5×10^{-5}	asumsi
μ_V	0.01	asumsi
μ_I	$0.11 - 0.4$	[9,10]
μ_B	$0.1 - 0.52$	[9,10]
μ_T	0.2	[10]
r	0.1	[10]
v	0.4	[10]
k	0.484848	[10]
γ_U	1.25×10^{-8}	[10]

Simulasi terkait titik ekuilibrium bebas infeksi $E_0 = (M_U, M_V, M_I, B, T) = (1, 0, 0, 0, 0)$ dengan orde satu atau dengan persamaan diferensial biasa dilakukan dengan nilai parameter $\beta = 2.5 \times 10^{-8}$, $\alpha_T = 2.5 \times 10^{-5}$, $\mu_B = 0.5$, $\mu_U = 0.02$, dan $\mu_I = 0.02$. Simulasi dilakukan dalam interval $t = 0$ hingga $t = 2000$ dengan langkah waktu 0.4 dan menggunakan nilai awal $M_U(0) = 0.2$, $M_V(0) = 0.6$, $M_I(0) = 0.4$, $B(0) = 0.8$, dan $T(0) = 0$. Grafik interaksi M_U , M_V , M_I , B , dan T terhadap t dapat dilihat pada Gambar 2.

Gambar 2 merupakan grafik interaksi antara makrofag tidak terinfeksi, makrofag tervaksinasi, makrofag terinfeksi, *Mycobacterium tuberculosis*, dan sel T. Pada grafik tersebut, makrofag tidak terinfeksi terus mengalami kenaikan hingga

Gambar 2. Grafik interaksi M_U , M_V , M_I , B , T dengan $R_0 < 1$

mendekati satu, sedangkan makrofag tervaksinasi berkurang karena makrofag tersebut sudah menjadi makrofag yang sehat, sehingga populasi makrofag tervaksinasi menurun menuju nol. Makrofag terinfeksi dan bakteri (*Mycobacterium tuberculosis*) terus mengalami penurunan hingga mencapai nol. Penurunan ini disebabkan oleh interaksi dengan sel T. Makrofag terinfeksi dan bakteri menurun menuju nol atau menjadi tidak aktif, hal ini terjadi karena sel T akan bertambah jumlahnya ketika mendeteksi adanya sel yang terinfeksi. Akibatnya, ketika makrofag terinfeksi mengalami penurunan, sel T juga mengalami penurunan.

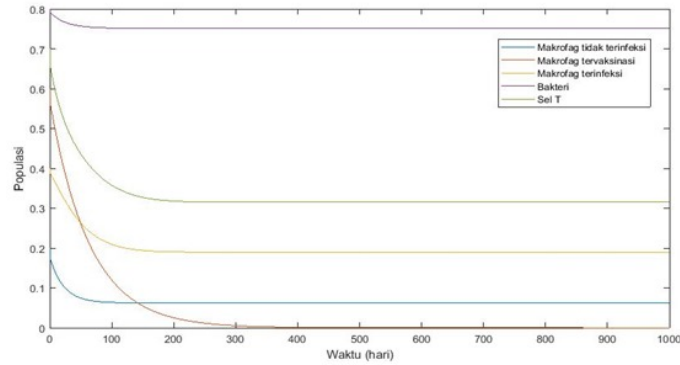
4.2. Titik Ekuilibrium Infeksi

Dengan menggunakan nilai parameter $\beta = 0.4$, $\alpha_T = 2.5 \times 10^{-1}$, $\mu_B = 0.1$, $\mu_U = 0.02$, dan $\mu_I = 0.02$, diperoleh satu titik ekuilibrium infeksi E_1 , dengan semua nilai yang positif, yaitu:

$$E_1 = (0.06240145323, 0, 0.1898281341, 0.7512633907, 0.3151357585).$$

Simulasi terhadap titik ekuilibrium infeksi $E_1 = (M_U^*, M_V^*, M_I^*, B^*, T^*) = (0.0624, 0, 0.1898, 0.7513, 0.3151)$ dilakukan dengan orde satu atau dengan persamaan diferensial biasa. Simulasi dilakukan dalam interval $t = 0$ hingga $t = 1000$ dengan langkah waktu 0.3 dan menggunakan nilai awal $M_U(0) = 0.2$, $M_V(0) = 0.6$, $M_I(0) = 0.4$, $B(0) = 0.8$, dan $T(0) = 0.7$. Grafik interaksi M_U , M_V , M_I , B , dan T terhadap t dapat dilihat pada Gambar 3.

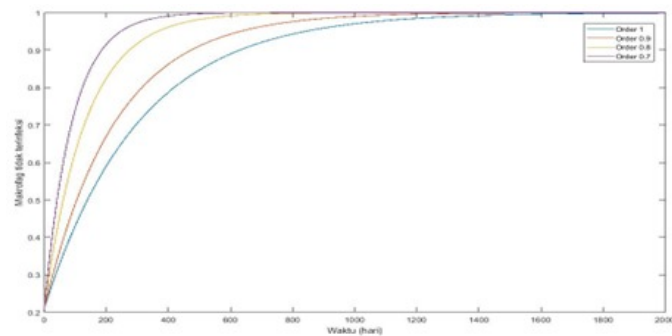
Gambar 3 menunjukkan grafik interaksi M_U , M_V , M_I , B , dan T untuk parameter $\beta = 0.4$, $\alpha_T = 2.5 \times 10^{-1}$, dan $\mu_B = 0.1$, dengan nilai awal $M_U(0) = 0.2$, $M_V(0) = 0.6$, $M_I(0) = 0.4$, $B(0) = 0.8$, dan $T(0) = 0.7$, dalam interval waktu $t = (0, 1000]$. Pada Gambar 3, terlihat bahwa populasi makrofag tidak terinfeksi mengalami penurunan hingga mendekati titik kesetimbangan, akibat adanya interaksi dengan bakteri. Makrofag tervaksinasi, yang sudah menjadi makrofag yang sehat, menunjukkan penurunan populasi. Makrofag terinfeksi menunjukkan kenaikan karena interaksi dengan bakteri. Bakteri sempat mengalami kenaikan, namun kemudian menurun karena interaksi dengan makrofag tidak terinfeksi. Sel T mengalami

Gambar 3. Grafik interaksi M_U , M_V , M_I , B , T dengan $R_0 > 1$

kenaikan akibat tingginya jumlah sel terinfeksi yang terdeteksi. Oleh karena itu, ketika makrofag terinfeksi mengalami kenaikan, sel T juga meningkat. Hal ini disebabkan oleh sifat sel T yang akan bertambah jumlahnya ketika mendeteksi adanya sel yang terinfeksi.

4.3. Simulasi Menggunakan Order Fraksional

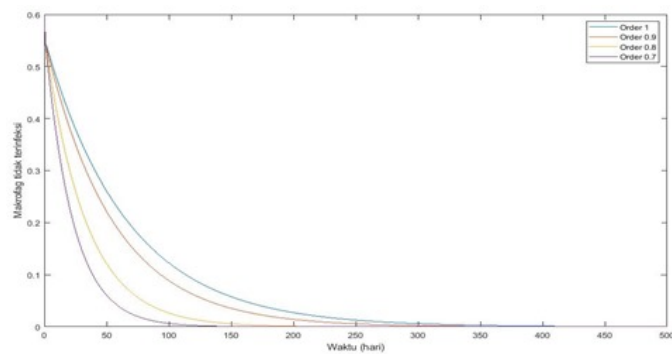
Pada bagian ini akan dilakukan simulasi numerik dengan beberapa order fraksional $\alpha = 0.7, 0.8, 0.9, 1$ dan menggunakan parameter yang tertera pada Tabel 3. Grafik hasil populasi makrofag tidak terinfeksi, makrofag terinfeksi, makrofag yang terinfeksi, bakteri, dan sel T dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Grafik makrofag tidak terinfeksi dengan order berbeda

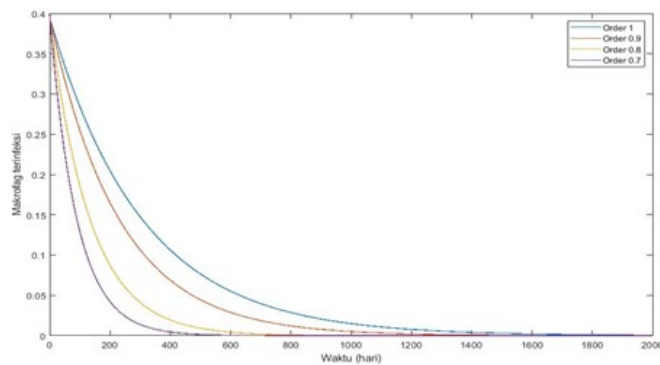
Gambar 4 menunjukkan populasi makrofag tidak terinfeksi (M_U) dengan order fraksional $\alpha = 0.7, 0.8, 0.9, 1$, serta menggunakan nilai awal yang sama. Dari grafik tersebut, terlihat bahwa populasi makrofag tidak terinfeksi bergerak mendekati titik ekuilibrium dalam setiap kasus order fraksional. Untuk order $\alpha = 0.7$, makrofag tidak terinfeksi lebih cepat mencapai titik ekuilibrium dibandingkan dengan order $\alpha = 0.8$, $\alpha = 0.9$, dan $\alpha = 1$. Hal ini menunjukkan bahwa dengan nilai order

fraksional yang lebih rendah, sistem memiliki respons yang lebih cepat dalam mencapai stabilitas dibandingkan dengan order yang lebih tinggi. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa semakin kecil nilai order fraksional α , semakin cepat populasi makrofag tidak terinfeksi menuju titik ekuilibrium.



Gambar 5. Grafik makrofag tervaksinasi dengan order berbeda

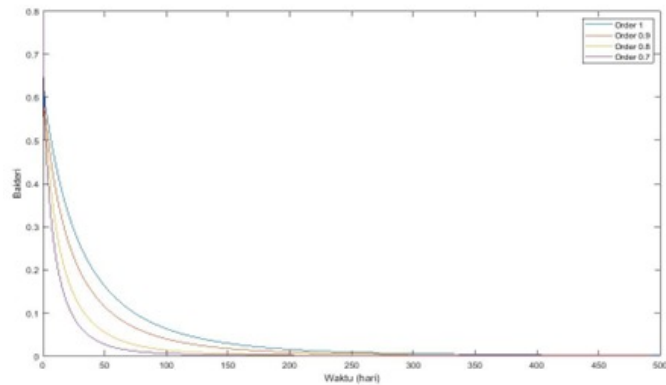
Gambar 5 menunjukkan populasi makrofag tervaksinasi (M_V) dengan order fraksional $\alpha = 0.7, 0.8, 0.9, 1$, serta menggunakan nilai awal yang sama. Pada grafik tersebut, populasi makrofag tervaksinasi bergerak menuju titik ekuilibrium untuk setiap nilai order fraksional yang diuji.



Gambar 6. Grafik makrofag terinfeksi dengan order berbeda

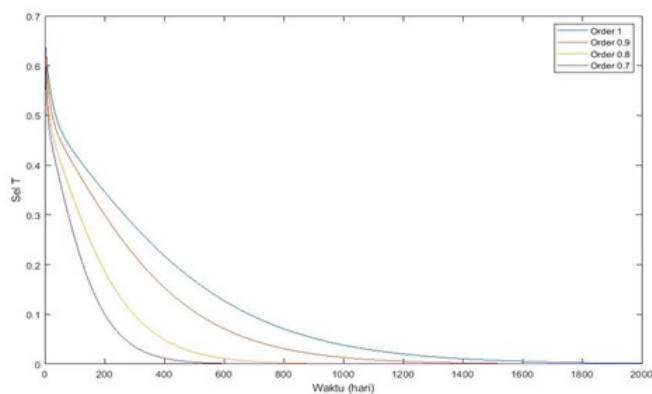
Gambar 6 menunjukkan populasi makrofag terinfeksi (M_I) dengan order fraksional $\alpha = 0.7, 0.8, 0.9, 1$, dengan menggunakan nilai awal yang sama. Pada grafik tersebut, terlihat bahwa populasi makrofag terinfeksi bergerak menuju titik ekuilibrium pada setiap kasus order fraksional. Grafik dengan order $\alpha = 0.7$ menunjukkan bahwa populasi makrofag terinfeksi lebih cepat mencapai titik ekuilibrium dibandingkan dengan order $\alpha = 0.8$, $\alpha = 0.9$, dan $\alpha = 1$. Semakin rendah nilai order fraksional, semakin cepat sistem mencapai keseimbangan. Oleh karena itu, semakin

kecil nilai α , semakin cepat populasi makrofag terinfeksi menstabilkan dirinya di sekitar titik ekuilibrium.



Gambar 7. Grafik bakteri dengan order berbeda

Gambar 7 menunjukkan populasi bakteri (B) dengan order fraksional $\alpha = 0.7, 0.8, 0.9, 1$, serta menggunakan nilai awal yang sama. Pada grafik tersebut, populasi bakteri bergerak menuju titik ekuilibrium untuk setiap nilai order fraksional. Grafik untuk order $\alpha = 0.7$ menunjukkan bahwa populasi bakteri lebih cepat mencapai titik ekuilibrium dibandingkan dengan order $\alpha = 0.8$, $\alpha = 0.9$, dan $\alpha = 1$. Semakin rendah nilai order fraksional, semakin cepat populasi bakteri menstabilkan dirinya di sekitar titik ekuilibrium. Hal ini menunjukkan bahwa nilai order fraksional yang lebih kecil mempercepat dinamika sistem menuju stabilitas.



Gambar 8. Grafik sel T dengan order berbeda

Gambar 8 menunjukkan populasi sel T (T) dengan order fraksional $\alpha = 0.7, 0.8, 0.9, 1$, serta menggunakan nilai awal yang sama. Pada grafik tersebut, populasi sel T bergerak menuju titik ekuilibrium untuk setiap nilai order fraksional.

sional. Grafik untuk order $\alpha = 0.7$ menunjukkan bahwa populasi sel T lebih cepat mencapai titik ekuilibrium dibandingkan dengan order $\alpha = 0.8$, $\alpha = 0.9$, dan $\alpha = 1$. Semakin kecil nilai order fraksional, semakin cepat sistem mencapai stabilitas. Ini menunjukkan bahwa order fraksional yang lebih rendah mempercepat proses menuju keseimbangan dalam populasi sel T.

Dari hasil simulasi di atas, grafik makrofag yang tidak terinfeksi, makrofag ter-vaksinasi, makrofag yang terinfeksi, bakteri, dan sel T bergerak menuju titik ekuilibrium dengan nilai awal yang sama, menggunakan order fraksional yang berbeda-beda. Namun, grafik-grafik tersebut memiliki tren yang sama seperti yang ditunjukkan pada Gambar 4, 5, 6, 7, dan 8. Grafik-grafik tersebut mengindikasikan bahwa semakin kecil order fraksional yang digunakan, semakin cepat pula pertumbuhan sel-sel respon imun menuju titik ekuilibrium. Hal ini menunjukkan bahwa pengaruh order fraksional terhadap dinamika sistem cukup signifikan, di mana order yang lebih rendah mempercepat pencapaian stabilitas dalam interaksi sistem sel imun dan bakteri.

4.4. Analisis Sensitivitas

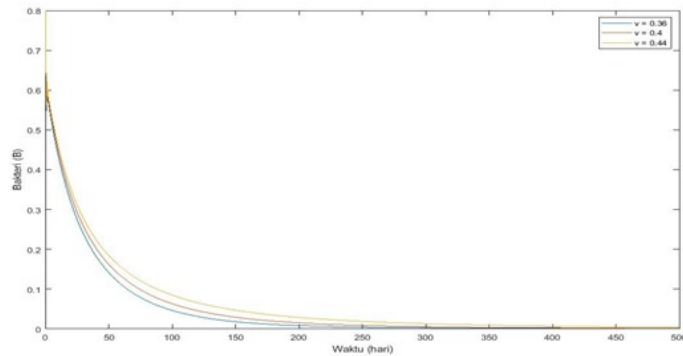
Analisis sensitivitas dilakukan untuk menentukan parameter yang berpengaruh pada interaksi sistem imun tubuh terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Analisis ini dilakukan pada kondisi $R_0 < 1$, yang menunjukkan bahwa terjadi interaksi sistem imun tubuh terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, dengan menentukan indeks sensitivitas pada masing-masing parameter yang berkaitan. Dengan mengambil nilai $\beta = 2.5 \times 10^{-8}$; $r = 0.1$; $v = 0.4$; $\gamma_U = 1.25 \times 10^{-8}$; $\mu_U = 0.02$, dan $\mu_B = 0.5$. Menggunakan formula pada [23], indeks sensitivitas dari setiap parameter terhadap bilangan reproduksi dasar R_0 disajikan pada Tabel 3 sebagai berikut.

Tabel 3. Indeks sensitivitas dari R_0

Parameter	Indeks sensitivitas
β	$+6.25 \times 10^{-9}$
r	$+6.25 \times 10^{-9}$
v	$+1.000000000$
γ_U	-2.5×10^{-8}
μ_B	-1.000000000

Dari Tabel 3 terlihat bahwa indeks sensitivitas memiliki hubungan dengan semua parameter, baik dalam arah peningkatan maupun penurunan. Laju pertumbuhan bakteri (v) dan laju kematian bakteri (μ_B) merupakan parameter yang paling berpengaruh terhadap R_0 . Parameter v memiliki hubungan positif terhadap R_0 , sedangkan parameter μ_B memiliki hubungan negatif terhadap R_0 . Untuk melihat perubahan nilai R_0 , dilakukan perubahan nilai parameter, baik dengan menambah maupun mengurangnya. Misalnya, jika nilai parameter v ditambah 10% dari 0.4 menjadi 0.44, maka nilai R_0 naik dari 0.8 menjadi 0.88. Oleh karena itu, untuk

mengurangi nilai R_0 , laju pertumbuhan bakteri harus diperkecil. Sebaliknya, jika nilai v dikurangi 10% dari 0.4 menjadi 0.36, maka nilai R_0 akan turun dari 0.8 menjadi 0.72. Pada Gambar 9 disajikan grafik *Mycobacterium tuberculosis* untuk v berbeda.



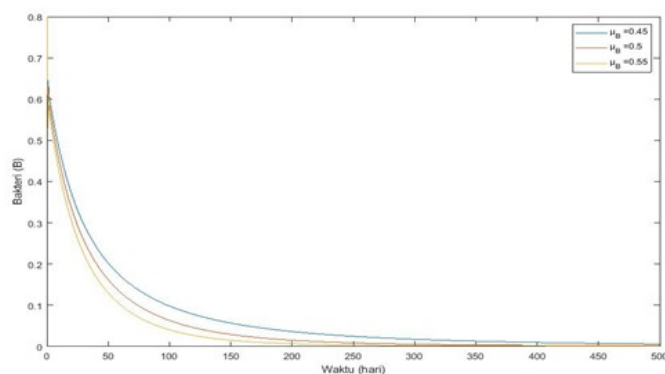
Gambar 9. Grafik *Mycobacterium tuberculosis* untuk v berbeda

Gambar 9 menunjukkan bahwa semakin kecil nilai v , maka semakin kecil pula populasi bakteri, yang menyebabkan nilai R_0 juga akan semakin kecil. Sebaliknya, semakin besar nilai v , maka semakin besar pula populasi bakteri, sehingga nilai R_0 juga semakin besar. Oleh karena itu, untuk menekan pertumbuhan bakteri, diperlukan pengurangan laju pertumbuhan bakteri (v). Secara biologis, dengan mempertimbangkan pemberian vaksin dan pengobatan lainnya, laju pertumbuhan bakteri dapat dicegah. Nilai parameter μ_B juga berpengaruh terhadap R_0 . Jika parameter μ_B ditambah 10% dari 0.5 menjadi 0.55, maka nilai R_0 akan turun dari 0.8 menjadi 0.72. Sebaliknya, jika nilai μ_B dikurangi 10% dari 0.5 menjadi 0.45, maka nilai R_0 akan naik dari 0.8 menjadi 0.88. Oleh karena itu, laju kematian bakteri harus diperbesar untuk mengurangi nilai R_0 . Hasil analisis ini terbukti sejalan dengan uji coba pada nilai R_0 , menunjukkan bahwa pengaruh parameter v dan μ_B terhadap populasi bakteri dan angka reproduksi dasar R_0 sangat signifikan. Sedangkan untuk Grafik *Mycobacterium tuberculosis* dengan μ_B berbeda dapat dilihat pada Gambar 10.

Gambar 10 menunjukkan bahwa semakin kecil nilai μ_B , maka semakin besar populasi bakteri, yang menyebabkan nilai R_0 juga semakin besar. Sebaliknya, semakin besar nilai μ_B , maka semakin kecil populasi bakteri, yang menyebabkan nilai R_0 juga semakin kecil. Oleh karena itu, untuk menekan pertumbuhan bakteri, diperlukan peningkatan laju kematian bakteri (μ_B). Dengan memperbesar laju kematian bakteri, angka reproduksi dasar (R_0) dapat ditekan, sehingga membantu mengurangi penyebaran infeksi.

5. Kesimpulan

Artikel ini membahas dinamika interaksi sistem imun tubuh terhadap *Mycobacterium tuberculosis* menggunakan model matematika dengan order fraksional

Gambar 10. Grafik Mycobacterium tuberculosis dengan μ_B berbeda

Caputo–Fabrizio, dengan mempertimbangkan pemberian vaksinasi. Dari model ini, bilangan reproduksi dasar R_0 digunakan sebagai ambang batas infeksi oleh bakteri MTb, di mana jika $R_0 < 1$ bakteri dapat hilang, sedangkan jika $R_0 > 1$ bakteri akan terus menyebar. Diperoleh dua titik ekuilibrium, yaitu titik ekuilibrium bebas infeksi E_0 yang stabil asimtotik jika $R_0 < 1$ dan titik ekuilibrium infeksi E_1 yang stabil asimtotik jika $R_0 > 1$. Simulasi numerik memperlihatkan bahwa semakin kecil orde fraksional, semakin cepat konvergensi respons imun menuju keadaan stabil, menunjukkan peran penting memori biologis dalam dinamika infeksi. Analisis sensitivitas menunjukkan bahwa parameter laju pertumbuhan bakteri memiliki pengaruh signifikan terhadap kestabilan sistem.

Penelitian selanjutnya disarankan untuk mengeksplorasi variasi orde fraksional lainnya, seperti Caputo klasik, Atangana–Baleanu, serta mempertimbangkan variabel kontrol tambahan seperti pengobatan aktif dan heterogenitas respons makrofag terhadap vaksinasi. Hasil ini diharapkan dapat memberikan landasan bagi strategi pengendalian TB yang lebih akurat berbasis pendekatan matematika in-host.

6. Ucapan Terima kasih

Terima kasih kepada Universitas Ahmad Dahlan yang telah membantu dalam penulisan makalah ini.

Daftar Pustaka

- [1] World Health Organization, 2022. *Global Tuberculosis Report 2022*
- [2] Biro Komunikasi dan Pelayanan Publik, Kementerian Kesehatan RI, *Melalui Kegiatan INA–TIME 2022 Ke-4, Menkes Budi Minta 90% Penderita TBC Dapat Terdeteksi di Tahun 2024*
- [3] Kementerian Kesehatan RI, *Strategi Nasional Penanggulangan Tuberkulosis di Indonesia 2020 – 2024*
- [4] Kenedyanti, E., Sulistyorini, L. 2017. Analisis Mycobacterium Tuberculosis dan Kondisi Fisik Rumah Dengan Kejadian Tuberkulosis Paru. *Jurnal Berkala Epidemiologi* Vol. 5(2), 152 – 162, doi:10.20473/jbe.V5I22017.152-162

- [5] Zhang, W., Frascoli, F., Heffernan, J. M. 2020. Analysis of Solutions and Disease Progressions for a Within-Host Tuberculosis Model. *Journal Mathematics in Applied Sciences and Engineering* Vol. **1**(1): 39 – 49, doi:10.5206/mase/10221
- [6] Pagalay, U., Handono, K., 2014, A Mathematical Model For Interaction Macrophages, T Lymphocytes and Cytokines at Infection of Mycobacterium tuberculosis with Age Influence, *IEEESE International Journal of Science and Technology (IJSTE)* Vol. **3**(3): 5 – 14
- [7] Adi, Y. A., 2021, A Within-host Tuberculosis Model Using Optimal Control, *JTAM (Jurnal Teori dan Aplikasi Matematika)* Vol. **5**(1): 162 – 170
- [8] Adi, Y. A., Thobirin, A., 2020, Backward bifurcation in a within-host tuberculosis model, *Advances in Mathematics: Scientific Journal* Vol. 9(9): 7269 – 7282 .
- [9] Mondragon, I.E., Esteva, L., Galán, L.C., 2011, A mathematical model for cellular immunology of tuberculosis, *Journal of Mathematical Biosciences and Engineering*, Vol. **8**(4): 973 – 986, doi:10.3934/mbe.2011.8.973
- [10] Rahmawati, F. N., Adi, Y. A., 2021, A Mathematical Model for the Response of Immune Cells to Mycobacterium Tuberculosis, *Journal of Applied Mathematics and Computation* Vol. **5**(1): 1 – 8, doi:10.26855/jamc.2021.03.001
- [11] Zhang, W., 2022, Deterministic and stochastic in-host tuberculosis models for bacterium-directed and host-directed therapy combination, *Math Med Biol.* Vol. **39**(2): 126 – 155, doi:10.1093/imammb/dqac001
- [12] Flores-Garza, E., Hernández-Pando, R., García-Zárate, I., Aguirre, P., Domínguez-Hüttinger, E., 2023, Bifurcation analysis of a tuberculosis progression model for drug target identification [published correction appears in Sci Rep. **13**(1):20169, doi: 10.1038/s41598-023-46856-9]. *Sci Rep.* 2023;**13**(1):17567
- [13] Butt, A.I.K., Imran, M., Azeem, K., Ismaeel, T., McKinney, B.A., 2024, Analyzing HIV/AIDS dynamics with a novel Caputo-Fabrizio fractional order model and optimal control measures, *PLoS One*, Vol. **19**(12): e0315850. doi: 10.1371/journal.pone.0315850. PMID: 39739752; PMCID: PMC11687732. <https://doi.org/10.3390/molecules26061806>
- [14] Zinihi, A., Sidi Ammi, M.R., dan Ehrhardt, M., 2025, Fractional differential equations of a reaction-diffusion SIR model involving the Caputo-fractional time-derivative and a nonlinear diffusion operator, *Evolution Equations and Control Theory* Vol. **14**(5): 944 – 967, doi: 10.3934/eect.2025018.
- [15] Olayiwola, M.O., Yunus, A.O., 2025, Mathematical analysis of a within-host dengue virus dynamics model with adaptive immunity using Caputo fractional-order derivatives, *J. Umm Al-Qura Univ. Appl. Sci.* Vol. **11**: 104 – 123, <https://doi.org/10.1007/s43994-024-00151-z>.
- [16] Podlubny, I., 1999, Fractional differential equations : An introduction to fractional derivatives, fractional differential equations, to methods of their solution and some of their applications, *Mathematics in Science and Engineering*, doi: 10.1016/s0076-5392(99)x8001-5
- [17] Yamamoto, M., 2022, Fractional Calculus and Time-Fractional Differential Equations: Revisit and Construction of a Theory, *Mathematics* Vol. **10** Issue 5, doi: 10.3390/math10050698
- [18] Caputo, M., Fabrizio, M., 2015, A new definition of fractional derivative with-

- out singular kernel, *Progress in Fractional Differentiation and Applications* Vol. **1**(2): 73 – 85, doi: 10.12785/pfda/010201
- [19] Diethelm, K., 2010, The Analysis of Fractional Differential Equations, in *Lecture Notes in Mathematics* Volume 2004, Springer
 - [20] Perko, 2001, *Texts in Applied Mathematics 7: Differential Equations and Dynamical System*, Third Edition, Springer, New York
 - [21] Martcheva, M., 2015, Chapter 2: Introduction to Epidemic Modeling, in *An Introduction to Mathematical Epidemiology*, Springer, New York
 - [22] Higham, N. J., 2004, The numerical stability of barycentric Lagrange interpolation, *IMA Journal of Numerical Analysis* Vol. **24**(4): 547 – 556, doi: 10.1093/imanum/24.4.547
 - [23] Chitnis, N., Hyman, J. M., dan Cushing, J. M., 2008, Determining important parameters in the spread of malaria through the sensitivity analysis of a mathematical model, *Bull. Math. Biol.* Vol. **70**(5): 1272 – 1296