

## Analisis Dinamik Model Hepatitis B dengan Sirosis Hati

Muna Afdi Muniroh<sup>1\*</sup>, Trisilowati<sup>2</sup>, Wuryansari Muharini Kusumawinahyu<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup>Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

e-mail: [munaafdimuniroh@gmail.com](mailto:munaafdimuniroh@gmail.com)

*Diajukan: 14 Oktober 2021, Diperbaiki: 18 Februari 2022, Diterima: 11 Maret 2022*

### Abstrak

Hepatitis B adalah suatu penyakit peradangan pada organ hati yang memiliki dua fase infeksi yaitu akut dan kronis. Sirosis hati terjadi akibat terbentuknya jaringan parut pada individu hepatitis B berkepanjangan (kronis). Oleh karena itu, pada penelitian ini dibentuk model penyebaran penyakit hepatitis B dengan sirosis hati. Selain itu, pada model diasumsikan virus hepatitis B (HBV) dapat ditularkan baik secara vertikal maupun horizontal. Analisis dinamik dilakukan untuk menentukan eksistensi dan kestabilan titik kesetimbangan. Berdasarkan hasil analisis dinamik, diperoleh dua titik kesetimbangan yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit dan titik kesetimbangan endemik. Angka reproduksi dasar ( $R_0$ ) didapatkan dengan menggunakan matriks generasi selanjutnya. Titik kesetimbangan bebas penyakit eksis tanpa syarat, sedangkan titik kesetimbangan endemik eksis ketika  $R_0 > 1$ . Hasil analisis kestabilan menunjukkan bahwa titik kesetimbangan bebas penyakit dan endemik bersifat stabil asimtotik lokal jika kriteria Routh-Hurwitz terpenuhi. Selain itu, titik kesetimbangan bebas penyakit bersifat stabil asimtotik global jika  $R_0 < 1$  dan titik kesetimbangan endemik bersifat stabil asimtotik global jika memenuhi kondisi tertentu. Simulasi numerik mendukung hasil analisis yang telah diperoleh.

**Kata Kunci :** Hepatitis B, Sirosis Hati, Kestabilan, Kriteria Routh-Hurwitz

### Abstract

*Hepatitis B is a disease of inflammation of the liver and has two-phase infections that are acute and chronic. Cirrhosis of the liver is due to formed scar tissue in long-term hepatitis B infection (chronic). Therefore, this study demonstrates a model of hepatitis B transmission with liver cirrhosis. In addition, the model is assumed that the hepatitis B virus (HBV) can be transmitted both vertically and horizontally. The dynamical analysis is performed for determining the existence and stability of equilibrium points. Based on dynamic analysis results, is acquired two equilibrium points, i.e., free-disease and endemic equilibrium points. The basic reproduction number ( $R_0$ ) is obtained by using the next-generation matrix. The free-disease equilibrium point unconditionally exists, while the endemic equilibrium point exists when  $R_0 > 1$ . The stability analysis shows that those equilibrium points are locally asymptotically stable if the Routh-Hurwitz criterion is satisfied. Moreover, the free-disease equilibrium point is globally asymptotically stable if  $R_0 < 1$  and the endemic equilibrium point is globally asymptotically stable under certain conditions. The numerical simulation supports the analysis result.*

**Keywords:** Hepatitis B, Liver Cirrhosis, Stability, Routh-Hurwitz Criterion

## 1 Pendahuluan

Hepatitis adalah suatu penyakit peradangan pada organ hati. Umumnya, hepatitis B disebabkan oleh suatu virus, yaitu virus hepatitis B (HBV). Infeksi hepatitis B dibagi menjadi dua fase infeksi, yaitu infeksi akut dan infeksi kronis. Hepatitis B akut adalah infeksi jangka pendek yang terjadi dalam waktu 6 bulan pertama setelah seseorang mengalami masa inkubasi. Infeksi hepatitis B yang berkepanjangan disebut sebagai infeksi hepatitis B kronis [1]. Menurut WHO, pada tahun 2019 diperkirakan sekitar 296 juta orang hidup dengan hepatitis B kronis di seluruh dunia terutama di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Di tahun yang sama diperkirakan mencapai 820.000 kasus kematian, dengan kasus kematian terbanyak disebabkan oleh infeksi sirosis dan kanker hati [2]. Diperkirakan sekitar 30% penderita hepatitis B kronis berkembang menjadi sirosis hati dan 5-10% penderita hepatitis B kronis berkembang menjadi kanker hati [3]. Hal ini menunjukkan bahwa penderita hepatitis B kronis berpotensi lebih banyak mengalami sirosis hati. Sirosis hati adalah kerusakan yang terjadi pada organ hati akibat jaringan parut yang menghambat aliran darah normal di hati.

Penularan HBV dapat terjadi baik secara horizontal maupun vertikal. Penularan secara horizontal yaitu penularan yang terjadi melalui jarum suntik, hubungan seks, atau bersentuhan langsung dengan darah atau cairan tubuh seperti air liur, cairan menstruasi, vagina, dan cairan mani yang telah terkontaminasi oleh HBV. Penularan secara vertikal yaitu penularan yang terjadi saat proses persalinan, melalui ibu penderita hepatitis B kronis pada bayinya [2]. Pencegahan infeksi HBV pada bayi sangatlah diperlukan, yaitu dengan memberikan vaksinasi.

Model matematika telah banyak dikembangkan oleh beberapa peneliti dalam mempelajari dinamika penularan HBV. Zhang dan Zhou [4] membahas model penyebaran hepatitis B dengan tipe *SEICR* serta menerapkan laju penularan secara vertikal dan horizontal. Khan, dkk. mengonstruksi model dengan hanya melibatkan laju penularan secara horizontal [5]. Khan, dkk. mengusulkan adanya subpopulasi individu yang diobati [6]. Ullah, dkk. mengasumsikan bahwa bayi baru lahir dari ibu penderita kronis yang terinfeksi masuk ke dalam subpopulasi laten [7]. Model penularan hepatitis B dengan melibatkan penyakit sirosis hati dan menggunakan tipe model *SEIL<sub>C</sub>R* telah dibahas oleh Khatun dan Biswas [8]. Oleh karena sirosis hati juga memegang peranan penting dalam penyebaran HBV, maka dalam penelitian ini dikembangkan model penularan hepatitis B tipe *SEICR* yang dibahas oleh Khatun dan Biswas dengan menambahkan subpopulasi sirosis hati.

## 2 Metode Penelitian

Penelitian ini dimulai dengan melakukan konstruksi model penyebaran hepatitis B dengan sirosis hati. Syarat eksistensi titik kesetimbangan dinyatakan dalam batas angka reproduksi dasar yang didapatkan dengan menggunakan matriks generasi selanjutnya. Kestabilan lokal titik kesetimbangan ditentukan berdasarkan tanda akar-akar karakteristik dari hasil linearisasi yang berbentuk matriks Jacobi dan metode kriteria Routh-Hurwitz. Kemudian memperoleh kestabilan global titik kesetimbangan dengan mendefinisikan fungsi Lyapunov dan prinsip LaSalle. Pada bagian akhir dilakukan simulasi secara numerik pada model penularan hepatitis B dengan metode Runge-Kutta orde 4 untuk memverifikasi hasil analitik.

## 3 Hasil dan Pembahasan

Bagian ini diawali dengan mengonstruksi model hepatitis B dengan sirosis hati. Kemudian dilakukan analisis dinamik pada model dan simulasi secara numerik.

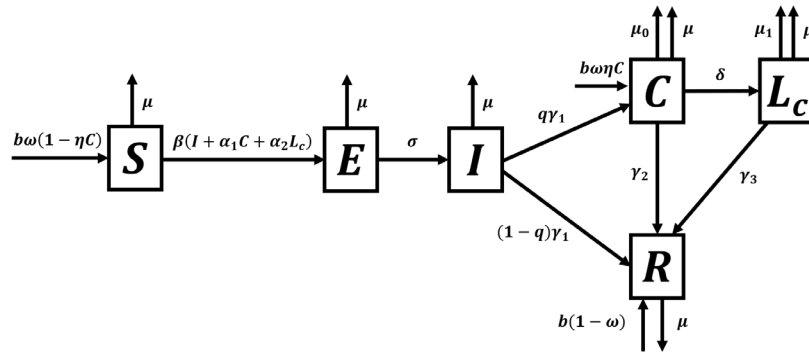
### 3.1 Konstruksi Model

Model pada penelitian ini menggambarkan perkembangan penyakit hepatitis B menjadi sirosis hati. Model hepatitis B dengan sirosis hati terdiri dari enam subpopulasi, yaitu  $S$  adalah subpopulasi individu rentan,  $E$  adalah subpopulasi individu *exposed* yang terinfeksi HBV namun tidak menularkan,  $I$  adalah subpopulasi individu terinfeksi HBV akut,  $C$  adalah subpopulasi individu terinfeksi hepatitis B kronis,  $L_C$  adalah subpopulasi individu terinfeksi sirosis hati yang disebabkan oleh HBV, dan  $R$  adalah subpopulasi individu sembuh. Terdapat beberapa asumsi untuk mengonstruksi model pada penelitian ini, antara lain

- 1) Setiap bayi baru lahir diberikan vaksinasi hepatitis B dengan tingkat kemanjuran yang sama. Bayi yang berhasil divaksinasi akan mendapatkan kekebalan secara permanen, sedangkan bayi yang gagal divaksinasi akan menjadi individu rentan,
- 2) Penularan HBV secara vertikal dapat menyebabkan bayi yang gagal vaksinasi menjadi individu kronis,
- 3) Jika individu rentan tertular akibat penularan HBV secara horizontal, maka individu tersebut akan mengalami masa inkubasi dan selanjutnya dapat beresiko menjadi individu terinfeksi hepatitis B akut,
- 4) Individu dewasa dengan infeksi hepatitis B akut dapat sembuh dengan sendirinya dan memberikan kekebalan secara permanen karena telah memiliki antibodi terhadap HBV. Namun jika lebih dari 6 bulan tidak mengalami kesembuhan, maka individu tersebut dapat dikatakan sebagai individu hepatitis B kronis,

- 5) Penyakit sirosis hati dapat terjadi akibat terbentuknya jaringan parut pada individu hepatitis B kronis,
- 6) Individu dengan sirosis hati dapat menularkan HBV kepada individu rentan,
- 7) Penyakit hepatitis B dapat menyebabkan kematian akibat komplikasi dari infeksi hepatitis B kronis dan sirosis hati,

Dinamika penyebaran virus hepatitis B dideskripsikan dalam diagram kompartemen yang disajikan pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Diagram kompartemen model penyebaran hepatitis B dengan sirosis hati

Berdasarkan diagram kompartemen, dapat dikonstruksi model Hepatitis B dengan sirosis hati yang berbentuk sistem persamaan diferensial nonlinear sebagai berikut.

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= b\omega(1-\eta C) - \beta(I + \alpha_1 C + \alpha_2 L_C)S - \mu S, \\
 \frac{dE}{dt} &= \beta(I + \alpha_1 C + \alpha_2 L_C)S - (\sigma + \mu)E, \\
 \frac{dI}{dt} &= \sigma E - (\gamma_1 + \mu)I, \\
 \frac{dC}{dt} &= q\gamma_1 I + b\omega\eta C - (\delta + \gamma_2 + \mu + \mu_0)C, \\
 \frac{dL_C}{dt} &= \delta C - (\gamma_3 + \mu + \mu_1)L_C, \\
 \frac{dR}{dt} &= (1-q)\gamma_1 I + b(1-\omega) + \gamma_2 C + \gamma_3 L_C - \mu R,
 \end{aligned} \tag{1}$$

dengan

- $b$  : laju kelahiran alami,
- $\mu$  : laju kematian alami,
- $\omega$  : proporsi individu yang gagal vaksinasi,
- $\eta$  : peluang bayi terinfeksi yang dilahirkan dari ibu penderita kronis,
- $\beta$  : laju penularan,
- $\alpha_1, \alpha_2$  : pengurangan laju penularan,

- $\sigma$  : laju perpindahan dari individu *exposed* menjadi individu akut,  
 $\gamma_1$  : laju perpindahan dari individu akut menjadi individu kronis atau sembuh,  
 $\gamma_2$  : laju perpindahan dari individu kronis menjadi sembuh,  
 $q$  : proporsi individu akut yang mengalami infeksi kronis,  
 $\delta$  : laju perpindahan dari individu kronis menjadi sirosis hati,  
 $\mu_0, \mu_1$  : laju kematian akibat penyakit,  
 $\gamma_3$  : laju perpindahan dari individu sirosis hati menjadi sembuh,

dan semua nilai parameter bernilai positif.

Pada sistem (1) terlihat bahwa  $\frac{dS}{dt}, \frac{dE}{dt}, \frac{dI}{dt}, \frac{dC}{dt}, \frac{dL_C}{dt}$  tidak memuat variabel  $R$ , maka untuk melakukan analisis dinamik persamaan  $\frac{dR}{dt}$  dapat direduksi sehingga sistem (1) menjadi

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= b\omega(1-\eta C) - \beta(I + \alpha_1 C + \alpha_2 L_C)S - \mu S, \\
 \frac{dE}{dt} &= \beta(I + \alpha_1 C + \alpha_2 L_C)S - (\sigma + \mu)E, \\
 \frac{dI}{dt} &= \sigma E - (\gamma_1 + \mu)I, \\
 \frac{dC}{dt} &= q\gamma_1 I + b\omega\eta C - (\delta + \gamma_2 + \mu + \mu_0)C, \\
 \frac{dL_C}{dt} &= \delta C - (\gamma_3 + \mu + \mu_1)L_C,
 \end{aligned} \tag{2}$$

Jika seluruh persamaan pada model (2) dijumlahkan, maka diperoleh

$$\frac{dN}{dt} = b\omega - (1-q)\gamma_1 I - (\gamma_2 + \mu_0)C - (\gamma_3 + \mu_1)L_C - \mu N \leq b\omega - \mu N, \tag{3}$$

kemudian dengan menggunakan pertidaksamaan Gronwall [9] maka persamaan (3) menjadi

$$\begin{aligned}
 N(t) &\leq N(0) e^{-\int_0^t \mu dr} + \int_0^t \left( b\omega e^{-\int_s^t \mu dr} \right) ds, \\
 &= N(0) e^{-(\mu r)_0^t} + \int_0^t \left( b\omega e^{-(\mu r)_s^t} \right) ds, \\
 &= N(0) e^{-\mu t} + \int_0^t \left( b\omega e^{(-\mu t + \mu s)} \right) ds, \\
 &= N(0) e^{-\mu t} + \left( \frac{b\omega}{\mu} e^{(-\mu t + \mu s)} \right) \Bigg|_0^t, \\
 &= N(0) e^{-\mu t} + \frac{b\omega}{\mu} e^{(-\mu t + \mu t)} - \frac{b\omega}{\mu} e^{(-\mu t + 0)},
 \end{aligned}$$

$$= N(0) e^{-\mu t} + \frac{b\omega}{\mu} - \frac{b\omega}{\mu} e^{-\mu t}.$$

Jika  $t \rightarrow \infty$  maka diperoleh  $N(t) \leq \frac{b\omega}{\mu}$ . Dengan demikian, solusi dari sistem (2) didefinisikan dalam daerah invarian berikut.

$$\Omega = \left\{ (S, E, I, C, L_C) \in \mathbb{R}^5 \mid S + E + I + C + L_C \leq \frac{b\omega}{\mu} \right\}.$$

### 3.2 Titik Keseimbangan dan Angka Reproduksi Dasar

Misalkan  $d_1 = \sigma + \mu$ ,  $d_2 = \gamma_1 + \mu$ ,  $d_3 = \delta + \gamma_2 + \mu + \mu_0 - b\omega\eta$ , dan  $d_4 = \gamma_3 + \mu + \mu_1$ . Titik kesetimbangan sistem (2) diperoleh ketika

$$\frac{dS}{dt} = \frac{dE}{dt} = \frac{dI}{dt} = \frac{dC}{dt} = \frac{dL_C}{dt} = 0,$$

sehingga sistem (2) dapat memiliki dua titik kesetimbangan dalam  $\Omega$ . Ketika  $I = 0$  maka diperoleh titik kesetimbangan bebas penyakit sebagai berikut.

$$X_0 = (S^0, E^0, I^0, C^0, L_C^0) = \left( \frac{b\omega}{\mu}, 0, 0, 0, 0 \right).$$

Angka reproduksi dasar ( $R_0$ ) adalah parameter utama dalam epidemiologi yang digunakan untuk memprediksi ada atau tidaknya wabah penyakit dalam suatu populasi. Secara umum,  $R_0$  didefinisikan sebagai angka yang menyatakan rata-rata banyaknya individu baru yang terinfeksi oleh satu individu yang telah terinfeksi sebelumnya, selama periode berlangsungnya penyebaran penyakit dalam subpopulasi rentan. Metode yang dapat digunakan untuk menentukan  $R_0$  adalah matriks generasi selanjutnya [10]. Berdasarkan sistem (2), misalkan kompartemen terinfeksi  $Z = (E, I, C, L_C)^T$  maka penyusun matriks  $\mathcal{F}$  dan  $\mathcal{V}$  dapat dituliskan sebagai berikut.

$$Z' = \mathcal{F} - \mathcal{V},$$

dengan

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} \beta(I + \alpha_1 C + \alpha_2 L_C)S \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \text{dan} \quad \mathcal{V} = \begin{pmatrix} d_1 E \\ d_2 I - \sigma E \\ d_3 C - q\gamma_1 I \\ d_4 L_C - \delta C \end{pmatrix}.$$

Matriks Jacobi  $F$  dan  $V$  diperoleh dengan menentukan turunan parsial entri-entri  $\mathcal{F}$  dan  $\mathcal{V}$  terhadap  $E, I, C, L_C$  di  $X_0$ , yaitu

$$F(X_0) = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta b \omega}{\mu} & \frac{\alpha_1 \beta b \omega}{\mu} & \frac{\alpha_2 \beta b \omega}{\mu} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad \text{dan} \quad V(X_0) = \begin{pmatrix} d_1 & 0 & 0 & 0 \\ -\sigma & d_2 & 0 & 0 \\ 0 & -q\gamma_1 & d_3 & 0 \\ 0 & 0 & -\delta & d_4 \end{pmatrix}.$$

Selanjutnya angka reproduksi dasar ( $R_0$ ) diperoleh berdasarkan nilai eigen terbesar dari matriks  $F(X_0)V^{-1}(X_0)$ , yaitu

$$R_0 = \frac{b\omega}{\mu} \frac{\beta\sigma((d_3 + q\gamma_1\alpha_1)d_4 + \delta q\gamma_1\alpha_2)}{d_1 d_2 d_3 d_4}. \quad (4)$$

Ketika  $I \neq 0$  maka titik kesetimbangan endemik  $X^* = (S^*, E^*, I^*, C^*, L_C^*)$  adalah

$$S^* = \frac{b\omega}{\mu} \frac{1}{R_0},$$

$$E^* = \frac{d_2}{\sigma} I^*,$$

$$I^* = \frac{b\omega\sigma d_3}{b\omega\eta\sigma q\gamma_1 + d_1 d_2 d_3} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right),$$

$$C^* = \frac{q\gamma_1}{d_3} I^*,$$

$$L_C^* = \frac{\delta q\gamma_1}{d_3 d_4} I^*.$$

Titik kesetimbangan endemik  $X^*$  eksis jika  $R_0 > 1$ .

### 3.3 Analisis Kestabilan pada Titik Kesetimbangan

#### 3.3.1 Kestabilan lokal titik kesetimbangan bebas penyakit

Untuk mengetahui perilaku sistem (2) dapat dilakukan dengan pendekatan linearisasi. Hasil linearisasi sistem (2) di titik kesetimbangan bebas penyakit dinyatakan dalam bentuk matriks Jacobi berikut.

$$J(X_0) = \begin{pmatrix} -\mu & 0 & -\beta S^0 & -\beta\alpha_1 S^0 - b\omega\eta & -\beta\alpha_2 S^0 \\ 0 & -d_1 & \beta S^0 & \beta\alpha_1 S^0 & \beta\alpha_2 S^0 \\ 0 & \sigma & -d_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & q\gamma_1 & -d_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \delta & -d_4 \end{pmatrix}. \quad (5)$$

Persamaan karakteristik matriks Jacobi (5) diperoleh dengan menyelesaikan persamaan  $|\lambda I - J(X_0)| = 0$ , sehingga didapatkan akar persamaan karakteristik yaitu  $\lambda_1 = -\mu$ , dan  $\lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5$  adalah nilai eigen dari persamaan karakteristik yang dinyatakan dengan

$$\lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + a_4 = 0, \quad (6)$$

dengan

$$a_1 = d_1 + d_2 + d_3 + d_4,$$

$$a_2 = (d_1 + d_2)(d_3 + d_4) + d_1d_2 + d_3d_4 - \beta\sigma S^0,$$

$$a_3 = d_1d_2(d_3 + d_4) + d_3d_4(d_1 + d_2) - \beta\sigma(q\gamma_1\alpha_1 + d_3 + d_4)S^0,$$

$$a_4 = d_1d_2d_3d_4(1 - R_0).$$

Berdasarkan kriteria Routh-Hurwitz [11], bagian real dari akar persamaan karakteristik (6) bernilai negatif jika dan hanya jika

- i)  $a_1 > 0$  dan  $a_4 > 0$ ,
- ii)  $a_1a_2 - a_3 > 0$ ,
- iii)  $a_1a_2a_3 - a_3^2 - a_1^2a_4 > 0$ .

Kriteria ii) dapat diuraikan sebagai berikut.

$$\begin{aligned} a_1a_2 - a_3 &= \beta\sigma q\gamma_1\alpha_1 S^0 + (d_1 + d_2)(d_3 + d_4)(d_1 + d_2 + d_3 + d_4) + d_3d_4(d_3 + d_4) \\ &\quad + d_1d_2(d_1 + d_2) \left( \frac{q\gamma_1\alpha_1 d_4 + \delta q\gamma_1\alpha_2 + d_3d_4(1 - R_0)}{(d_3 + q\gamma_1\alpha_1)d_4 + \delta q\gamma_1\alpha_2} \right). \end{aligned}$$

Jika  $R_0 < 1$  maka kriteria i) dan ii) terpenuhi. Dengan demikian, titik kesetimbangan bebas penyakit  $X_0$  bersifat stabil asimtotik lokal jika dan hanya jika  $a_1a_2a_3 - a_3^2 - a_1^2a_4 > 0$ .

### 3.3.2 Kestabilan global titik kesetimbangan bebas penyakit

Didefinisikan fungsi Lyapunov

$$\mathcal{L}_1 = A_1E + A_2I + A_3C + A_4L_C,$$

dengan

$$A_1 = 1, \quad A_2 = \frac{d_1}{\sigma}, \quad A_3 = \left( \frac{\beta\alpha_1}{d_3} + \frac{\beta\delta\alpha_2}{d_3d_4} \right) S^0, \quad A_4 = \frac{\beta\alpha_2}{d_4} S^0.$$

Jika persamaan  $\mathcal{L}_1$  diturunkan terhadap  $t$ , maka diperoleh

$$\begin{aligned} \mathcal{L}'_1 &= A_1(\beta(I + \alpha_1C + \alpha_2L_C)S - d_1E) + A_2(\sigma E - d_2I) + A_3(q\gamma_1I - d_3C) + A_4(\delta C - d_4L_C), \\ &= (\beta S - A_2d_2 + A_3q\gamma_1)I + (\beta\alpha_1S - A_3d_3 + A_4\delta)C + (\beta\alpha_2S - A_4d_4)L_C + (A_2\sigma - d_1)E. \end{aligned}$$



Karena  $S^0 = \frac{b\omega}{\mu}$  adalah batas untuk total subpopulasi pada model (2), maka dapat ditunjukkan

bahwa  $S \leq S^0$ . Oleh sebab itu, diperoleh

$$\begin{aligned}
\mathcal{L}'_1 &\leq (\beta S^0 - A_2 d_2 + A_3 q \gamma_1) I + (\beta \alpha_1 S^0 - A_3 d_3 + A_4 \delta) C + (\beta \alpha_2 S^0 - A_4 d_4) L_C + (A_2 \sigma - d_1) E, \\
&= \left( \beta S^0 - \frac{d_1 d_2}{\sigma} + \left( \frac{\beta q \gamma_1 \alpha_1}{d_3} + \frac{\beta \delta q \gamma_1 \alpha_2}{d_3 d_4} \right) S^0 \right) I + \left( \beta \alpha_1 S^0 - \beta \alpha_1 S^0 - \frac{\beta \delta \alpha_2}{d_4} S^0 + \frac{\beta \delta \alpha_2}{d_4} S^0 \right) C \\
&\quad + (\beta \alpha_2 S^0 - \beta \alpha_2 S^0) L_C + (d_1 - d_1) E, \\
&= \left( \beta S^0 - \frac{d_1 d_2}{\sigma} + \beta S^0 \left( \frac{q \gamma_1 \alpha_1}{d_3} + \frac{\delta q \gamma_1 \alpha_2}{d_3 d_4} \right) \right) I, \\
&= \beta S^0 \left( \left( 1 + \frac{q \gamma_1 \alpha_1}{d_3} + \frac{\delta q \gamma_1 \alpha_2}{d_3 d_4} \right) - \frac{d_1 d_2}{\sigma} \right) I, \\
&= \beta S^0 \left( \left( \frac{d_3 d_4 + q \gamma_1 \alpha_1 d_4 + \delta q \gamma_1 \alpha_2}{d_3 d_4} \right) - \frac{d_1 d_2}{\sigma} \right) I, \\
&= \frac{d_1 d_2}{\sigma} \left( \beta \sigma S^0 \left( \frac{d_3 d_4 + q \gamma_1 \alpha_1 d_4 + \delta q \gamma_1 \alpha_2}{d_1 d_2 d_3 d_4} \right) - 1 \right) I, \\
&= \frac{d_1 d_2}{\sigma} (R_0 - 1) I.
\end{aligned}$$

Jika  $R_0 < 1$  maka dapat dipastikan bahwa  $\mathcal{L}'_1(E, I, C, L_C) \leq 0$ . Kemudian persamaan  $\mathcal{L}'_1(E, I, C, L_C) = 0$  berlaku hanya di titik kesetimbangan bebas penyakit  $I = 0$ . Dengan demikian, himpunan invarian terbesar dalam  $\{(S, E, I, C, L_C) \in \Omega : \mathcal{L}'_1 = 0\}$  adalah singleton  $\{X_0\}$ . Berdasarkan prinsip LaSalle [12], titik kesetimbangan bebas penyakit  $X_0$  pada sistem adalah stabil asimtotik global di  $\Omega$ .

### 3.3.3 Kestabilan lokal titik kesetimbangan endemik

Hasil linearisasi sistem (2) di titik kesetimbangan endemik sebagai berikut.

$$J(X^*) = \begin{pmatrix} -\beta(I^* + \alpha_1 C^* + \alpha_2 L_C^*) - \mu & 0 & -\beta S^* & -\beta \alpha_1 S^* - b\omega\eta & -\beta \alpha_2 S^* \\ \beta(I^* + \alpha_1 C^* + \alpha_2 L_C^*) & -d_1 & \beta S^* & \beta \alpha_1 S^* & \beta \alpha_2 S^* \\ 0 & \sigma & -d_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & q\gamma_1 & -d_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \delta & -d_4 \end{pmatrix}.$$

Selanjutnya, akar-akar persamaan karakteristik diperoleh dengan menyelesaikan persamaan , yaitu

$$\lambda^5 + b_1\lambda^4 + b_2\lambda^3 + b_3\lambda^2 + b_4\lambda + b_5 = 0, \quad (7)$$

dengan

$$b_1 = \mu + d_1 + d_2 + d_3 + d_4 + d_5,$$

$$b_2 = d_1d_2 + d_3d_4 + (d_1 + d_2)(d_3 + d_4) + (\mu + d_5)(d_1 + d_2 + d_3 + d_4) - \beta\sigma S^*,$$

$$b_3 = d_1d_2(d_3 + d_4) + d_3d_4(d_1 + d_2) + (\mu + d_5)(d_1d_2 + d_3d_4 + (d_1 + d_2)(d_3 + d_4)) - \beta\sigma(\mu + d_3 + d_4 + q\gamma_1\alpha_1)S^*,$$

$$b_4 = b\omega\eta q\sigma\gamma_1d_5 + (\mu + d_5)(d_1d_2(d_3 + d_4) + d_3d_4(d_1 + d_2)) - \beta\sigma\mu(d_3 + d_4 + q\gamma_1\alpha_1)S^*,$$

$$b_5 = \mu d_1d_2d_3d_4(R_0 - 1),$$

$$\text{dengan } d_5 = \beta(I^* + \alpha_1C^* + \alpha_2L_C^*) = \frac{(R_0 - 1)\mu d_1d_2d_3}{b\omega\eta q\alpha\gamma_1 + d_1d_2d_3}.$$

Jelas bahwa jika  $R_0 > 1$  maka  $b_1 > 0$  dan  $b_5 > 0$ . Berdasarkan kriteria Routh-Hurwitz, titik kesetimbangan endemik  $X^*$  pada sistem (2) bersifat stabil asimtotik lokal jika dan hanya jika memenuhi kriteria

$$\text{i) } b_1b_2 - b_3 > 0,$$

$$\text{ii) } b_3(b_1b_2 - b_3) + b_1(b_5 - b_1b_4) > 0,$$

$$\text{iii) } (b_1b_2 - b_3)(b_3b_4 - b_2b_5) - (b_5 - b_1b_4)^2 > 0.$$

Kriteria i) diuraikan sebagai berikut.

$$\begin{aligned} b_1b_2 - b_3 &= \beta\sigma S^* q\alpha_1\gamma_1 + d_3d_4(d_3 + d_4) + (d_1 + d_2)(d_3 + d_4)(\mu + d_1 + d_2 + d_3 + d_4 + d_5) \\ &\quad + \mu(d_1 + d_2)^2 + d_5(d_1^2 + d_1d_2 + d_2^2) + (\mu + d_5)(d_1 + d_2 + d_3 + d_4)(\mu + d_3 + d_4 + d_5) \\ &\quad + \frac{\beta\sigma S^* (\delta q\alpha_2\gamma_1 + q\alpha_1d_4\gamma_1)}{d_3d_4} (d_1 + d_2 + d_5). \end{aligned}$$

Jika  $R_0 > 1$  maka  $d_5 > 0$ , sehingga i) terpenuhi. Dengan demikian, titik kesetimbangan endemik bersifat stabil asimtotik lokal jika dan hanya jika ii) dan iii) terpenuhi.

### 3.3.4 Kestabilan global titik kesetimbangan endemik

Didefinisikan fungsi Lyapunov [13]

$$\mathcal{L}_2 = \frac{1}{2} \left[ (S - S^*) + (E - E^*) + (I - I^*) + (C - C^*) + (L_C - L_C^*) \right]^2,$$

Jika persamaan  $\mathcal{L}_2$  diturunkan terhadap  $t$ , maka diperoleh

$$\mathcal{L}_2' = \frac{\partial \mathcal{L}_2}{\partial S} \frac{dS}{dt} + \frac{\partial \mathcal{L}_2}{\partial E} \frac{dE}{dt} + \frac{\partial \mathcal{L}_2}{\partial I} \frac{dI}{dt} + \frac{\partial \mathcal{L}_2}{\partial C} \frac{dC}{dt} + \frac{\partial \mathcal{L}_2}{\partial L_C} \frac{dL_C}{dt},$$

$$\begin{aligned}
&= \left[ (S - S^*) + (E - E^*) + (I - I^*) + (C - C^*) + (L_C - L_C^*) \right] \left( \frac{dS}{dt} + \frac{dE}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dC}{dt} + \frac{dL_C}{dt} \right), \\
&= \left[ (S + E + I + C + L_C) - (S^* + E^* + I^* + C^* + L_C^*) \right] \left( \frac{dS}{dt} + \frac{dE}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dC}{dt} + \frac{dL_C}{dt} \right), \\
&= \left[ N - N^* \right] \left( \frac{dN}{dt} \right),
\end{aligned}$$

karena  $\frac{dN}{dt} \leq b\omega - \mu N$  dan  $S^* + E^* + I^* + C^* + L_C^* \leq \frac{b\omega}{\mu}$  dengan  $S^*, E^*, I^*, C^*, L_C^*$  adalah positif ketika  $R_0 > 1$  maka diperoleh

$$\begin{aligned}
\mathcal{L}_2' &\leq \left[ N - \frac{b\omega}{\mu} \right] (b\omega - \mu N), \\
&= -\frac{1}{\mu} [b\omega - \mu N][b\omega - \mu N], \\
&= -\frac{1}{\mu} [b\omega - \mu N]^2, \\
&\leq 0.
\end{aligned}$$

Persamaan  $\mathcal{L}_2'(S, E, I, C, L_C) = 0$  diperoleh jika dan hanya jika  $S = S^*, E = E^*, I = I^*, C = C^*, L_C = L_C^*$ . Dengan demikian, himpunan invarian terbesar dalam  $\{(S, E, I, C, L_C) \in \Omega : \mathcal{L}_2' = 0\}$  adalah singleton  $\{X^*\}$ . Berdasarkan prinsip LaSalle, titik kesetimbangan bebas penyakit  $X^*$  pada sistem adalah stabil asimtotik global di  $\Omega$ .

### 3.4 Simulasi Numerik

Simulasi numerik dilakukan untuk mendukung hasil analisis yang telah diperoleh dengan menggunakan metode Runge-Kutta orde 4. Pada penelitian ini ditunjukkan hasil simulasi untuk mengetahui perilaku solusi kestabilan model. Nilai-nilai parameter diberikan pada Tabel 1.

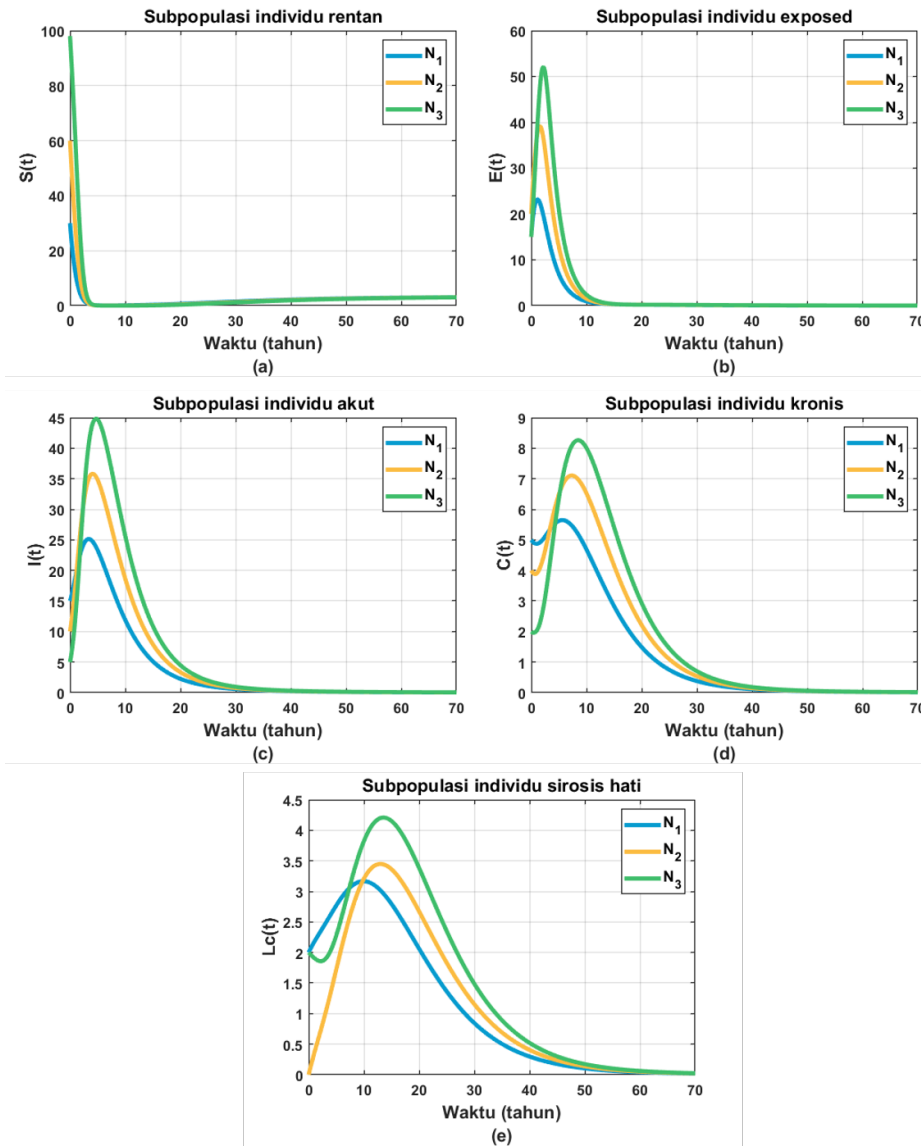
Tabel 1. Nilai Parameter Simulasi Numerik

Parameter	Nilai	Sumber
$b$	0.6	[7]
$\mu$	0.08	Diasumsikan
$\omega$	0.44	[4]
$\eta$	0.11	[4]
$\beta$	0.16	[8]
$\alpha_1$	0.16	[6]
$\alpha_2$	0.00693	[8]
$\sigma$	0.36	Diasumsikan

Parameter	Nilai	Sumber
$\gamma_1$	0.11059	Diasumsikan
$\gamma_2$	0.025	[4]
$q$	0.5155	Diasumsikan
$\delta$	0.096	Diasumsikan
$\mu_0$	0.005	[7]
$\mu_1$	0.006	Diasumsikan
$\gamma_3$	0.003	Diasumsikan

3.4.1 Simulasi model untuk kestabilan  $X_0$

Pada simulasi ini digunakan nilai-nilai parameter yang diberikan pada Tabel 1, kecuali nilai parameter  $\beta = 0.05$ , sehingga diperoleh  $R_0 = 0.7383 < 1$  dan  $X_0 = (3.3, 0, 0, 0, 0)$ . Selain itu, diperoleh nilai  $a_1 a_2 a_3 - a_3^2 - a_1^2 a_4 = 0.0066 > 0$ .

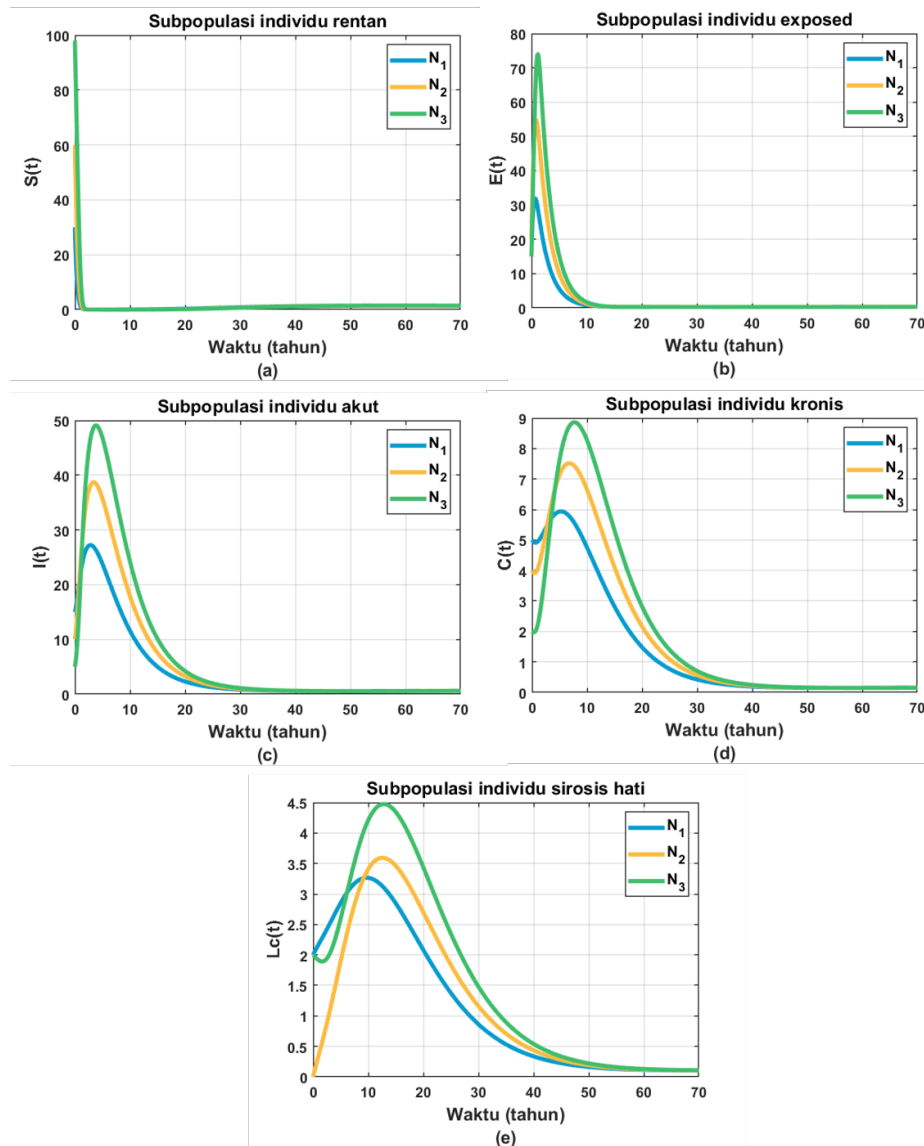


Gambar 2. Hasil simulasi model (2) saat  $R_0 < 1$  dengan tiga nilai awal yang berbeda

Dengan beberapa nilai awal yang diberikan, yaitu  $N_1 = (30, 15, 15, 5, 2)$ ,  $N_2 = (60, 20, 10, 4, 0)$ , dan  $N_3 = (98, 15, 5, 2, 2)$ , Gambar 2 menunjukkan bahwa solusi numerik konvergen ke  $X_0$ . Ketika  $R_0 < 1$ , jumlah individu yang terinfeksi mengalami penurunan sehingga dalam jangka waktu yang panjang penyebaran virus hepatitis B akan hilang dari suatu populasi. Hasil simulasi tersebut sesuai dengan hasil analisis dinamik bahwa  $X_0$  bersifat stabil asimtotik global.

### 3.4.2 Simulasi model untuk kestabilan $X^*$

Berdasarkan nilai-nilai parameter pada Tabel 1, diperoleh  $R_0 = 2.3625 > 1$ ,  $X^* = (1.3968, 0.3353, 0.6333, 0.1627, 0.1092)$ . Selain itu, diperoleh  $b_3(b_1b_2 - b_3) + b_1(b_5 - b_1b_4) = 0.0260 > 0$  dan  $(b_1b_2 - b_3)(b_3b_4 - b_2b_5) - (b_5 - b_1b_4)^2 = 0.0001 > 0$ .



**Gambar 3.** Hasil simulasi model (2) saat  $R_0 > 1$  dengan tiga nilai awal yang berbeda

Beberapa nilai awal diberikan pada simulasi, yaitu  $N_1 = (30, 15, 15, 5, 2)$ ,  $N_2 = (60, 20, 10, 4, 0)$ , dan  $N_3 = (98, 15, 5, 2, 2)$ , kemudian diperoleh Gambar 3 yang menunjukkan bahwa solusi numerik konvergen ke titik kesetimbangan endemik  $X^*$ . Oleh karena itu, ketika  $R_0 > 1$  maka terjadi penyebaran virus hepatitis B secara horizontal maupun vertikal pada suatu populasi dan dalam jangka panjang akan terjadi endemik. Oleh karena itu, meskipun kasus ini terdapat pengendalian seperti vaksinasi untuk bayi baru lahir, penyakit ini tetap bertahan dalam populasi karena vaksinasi tersebut tidak cukup untuk menekan penyebaran virus hepatitis B. Dengan demikian, hasil simulasi numerik pada Gambar 3 menunjukkan kesesuaian dengan hasil analisis yang telah diperoleh, yaitu titik kesetimbangan endemik  $X^*$  bersifat stabil asimtotik global.

#### 4 Simpulan

Model hepatitis B berbentuk sistem persamaan nonlinear yang terdiri dari enam subpopulasi yaitu  $S, E, I, C, L_C, R$ . Model ini memiliki dua titik kesetimbangan, yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit dan titik kesetimbangan endemik. Titik kesetimbangan bebas penyakit dapat dikatakan eksis tanpa adanya syarat, sedangkan titik kesetimbangan endemik dapat dikatakan eksis jika  $R_0 > 1$ . Berdasarkan hasil analisis, titik kesetimbangan bebas penyakit dan endemik bersifat stabil asimtotik lokal jika kriteria Routh-Hurwitz terpenuhi. Selain itu, titik kesetimbangan bebas penyakit bersifat stabil asimtotik global jika  $R_0 < 1$  dan titik kesetimbangan endemik bersifat stabil asimtotik global jika memenuhi kondisi tertentu. Simulasi numerik menunjukkan hasil yang sesuai dengan hasil analisis yang telah diperoleh.

#### 5 Daftar Pustaka

- [1] CDC, "Viral Hepatitis: Q&As for The Public," *CDC*, 2020. <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/bfaq.htm> (accessed Apr. 19, 2021).
- [2] WHO, "Hepatitis B," *WHO*, 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (accessed Feb. 21, 2022).
- [3] J. Torresi and S. Locarnini, "Antiviral Chemotherapy for the Treatment of Hepatitis B Virus Infections," *Gastroenterology*, vol. 118, pp. S83–S103, 2000.
- [4] S. Zhang and Y. Zhou, "The Analysis and Application of An HBV Model," *Appl. Math. Model.*, vol. 36, no. 3, pp. 1302–1312, 2012, doi: 10.1016/j.apm.2011.07.087.

- [5] T. Khan, G. Zaman, and M. I. Chohan, “The Transmission Dynamic and Optimal Control of Acute and Chronic Hepatitis B,” *J. Biol. Dyn.*, vol. 11, no. 1, pp. 172–189, 2017, doi: 10.1080/17513758.2016.1256441.
- [6] T. Khan, S. Ahmad, and G. Zaman, “Modeling and Qualitative Analysis of A Hepatitis B Epidemic Model,” *Chaos*, vol. 29, no. 10, 2019, doi: 10.1063/1.5111699.
- [7] S. Ullah, M. A. Khan, and J. F. Gómez-Aguilar, “Mathematical Formulation of Hepatitis B Virus with Optimal Control Analysis,” *Optim. Control Appl. Methods*, vol. 40, no. 3, pp. 529–544, 2019, doi: 10.1002/oca.2493.
- [8] M. S. Khatun and M. H. A. Biswas, “Optimal Control Strategies for Preventing Hepatitis B Infection and Reducing Chronic Liver Cirrhosis Incidence,” *Infect. Dis. Model.*, vol. 5, pp. 91–110, 2020, doi: 10.1016/j.idm.2019.12.006.
- [9] J. Burke, *Lecturer Notes: Linear Analysis*. 2015. Accessed: Oct. 26, 2021. [Online]. Available: <https://sites.math.washington.edu/~burke/crs/555/>
- [10] F. Brauer and C. Castillo-Chavez, *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. 2010. doi: 10.1007/978-1-4614-1686-9.
- [11] J. D. Murray, *Mathematical Biology I. An Introduction*. 2002.
- [12] K. T. Alligood, T. D. Sauer, and J. A. Yorke, *CHAOS: An Introduction to Dynamical Systems*. 2000.
- [13] M. A. Safi, “Global Stability Analysis of Two-Stage Quarantine-Isolation Model with Holling Type II Incidence Function,” *Mathematics*, vol. 7, no. 4, 2019, doi: 10.3390/math7040350.