

Model Penyebaran Penyakit Filariasis dengan Intervensi Pengobatan Massal

Nova Meyana Sabara¹, Hengki Tasman¹

¹Departemen Matematika, FMIPA, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia
e-mail: nova.meyana@ui.ac.id, htasman@sci.ui.ac.id

Diajukan: 10 April 2023, Diperbaiki: 29 September 2023, Diterima: 23 Oktober 2023

Abstrak

Penyakit filariasis disebabkan oleh infeksi cacing mikrofilaria yang ditularkan oleh nyamuk betina *Anopheles sp.* ke manusia. Salah satu cara untuk mengeliminasi penyebaran infeksi tersebut adalah dengan menggunakan pengobatan massal. Pengobatan massal merupakan pemberian obat tahunan ke seluruh populasi berisiko. Pada artikel ini, dikonstruksi model baru untuk melihat pengaruh intervensi pengobatan massal terhadap penyebaran filariasis dalam populasi. Populasi manusia dipartisi ke dalam 6 kelas berdasarkan kerentanan, partisipasi dalam pengobatan massal, serta tingkat infeksi. Populasi nyamuk betina dipartisi menjadi dua kelas berdasarkan kerentanan dan keinfeksian. Berdasarkan analisis titik ekuilibrium dan simulasi numerik, dapat disimpulkan bahwa penyakit akan menghilang jika $R_0 < 1$ dan penyakit akan mewabah jika $R_0 > 1$. Pengobatan massal dapat mengurangi laju penyebaran penyakit, tapi tidak menjamin penyakit filariasis akan menghilang dari populasi jika laju infeksi individu rentan dan laju infeksi nyamuk rentan membesar.

Kata Kunci: Filariasis Limfatik, Pengobatan Massal, Model Matematika.

Abstract

Filariasis is a disease caused by microfilaria infection transmitted by female *Anopheles sp.* mosquitoes. To eliminate the spread of the infection, mass drug administration (MDA) is used. MDA involves administering an annual drug to the entire at-risk population. In this article, a new model is constructed to assess the effect of MDA. The human population is partitioned into 6 classes according to susceptibility, participation in MDA, and infectivity status. The vector population is divided into two classes according to susceptibility and infectivity. Based on the equilibrium point analysis and numerical simulation, it can be concluded that the disease will disappear if $R_0 < 1$, and the disease will become epidemic if $R_0 > 1$. MDA can reduce the rate of spread of the disease. But, MDA does not guarantee that filariasis will disappear if the infection rate of susceptible individuals and the infection rate of susceptible mosquitoes increase.

Keywords: Lymphatic Filariasis, Mass Drug Administration, Mathematical Model.

1 Pendahuluan

Secara global, penyakit filariasis atau penyakit kaki gajah dianggap sebagai penyakit tropis yang terabaikan (*neglected tropical disease*). Filariasis merupakan penyakit parasit yang disebabkan oleh cacing mikroskopis (mikrofilaria). Terdapat tiga spesies yang menyebabkan filariasis pada manusia, yaitu *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* dan *Brugia timori* [1].

Filariasis ditularkan melalui nyamuk. Infeksi filariasis pada manusia terjadi ketika nyamuk *Anopheles sp.* betina yang terinfeksi mikrofilaria menggigit manusia [1], [2].

Kebanyakan orang terinfeksi filariasis tidak merasakan gejala dan dapat berlangsung seumur hidup. Manifestasi akut filariasis adalah serangan limfangitis (demam dan nyeri pada beberapa bagian tubuh) [3]. Walau penyakit filariasis tidak mematikan, tapi dalam jangka waktu lama filariasis dapat merusak sistem limfatik, menyebabkan rasa sakit dan dapat menyebabkan cacat permanen. Perubahan patologis pada pembuluh limfatik memicu timbulnya limfedema kemudian menimbulkan berbagai manifestasi klinis seperti peradangan pada kulit, kelenjar getah bening, pembengkakan pada payudara dan skrotum pada pria [4], [5].

Terdapat 863 juta orang di 47 negara di seluruh dunia saat ini yang terancam oleh filariasis dan diperlukan strategi untuk menghentikan penyebaran infeksi parasit tersebut [6]. *World Health Organization (WHO)* telah mengidentifikasi filariasis sebagai masalah kesehatan global [7]. Di tahun 2020, *WHO* mendeklarasikan program global untuk mengeliminasi filariasis, yaitu: "*The Global Goal of Elimination of Lymphatic Filariasis as a Public Health Problem by the Year 2020*". Program tersebut mempunyai 2 strategi, yaitu menghentikan penyebaran infeksi melalui pengobatan tahunan berskala besar di daerah endemis filariasis dan meringankan penderitaan akibat filariasis melalui penyediaan paket perawatan esensial yang direkomendasikan. Strategi yang direkomendasikan *WHO* untuk eliminasi filariasis adalah pengobatan massal atau *mass drug administration*. Pengobatan massal adalah pemberian obat tahunan ke seluruh populasi yang berisiko terinfeksi. Pengobatan massal dilakukan minimal 5 tahun untuk mengurangi kepadatan mikrofilaria dalam aliran darah dan mencegah penyebaran parasit ke nyamuk namun memiliki efek terbatas pada parasit dewasa [6] [8]. Obat yang direkomendasikan pada pengobatan massal adalah *albendazole*, atau dengan diberikan juga *ivermectin*, atau *dietilkarbamazin*, atau kombinasi ketiganya, tergantung pada kondisinya [9].

Model matematika dapat digunakan untuk menilai keefektifan program eliminasi filariasis. Sudah banyak model matematika dikembangkan oleh peneliti untuk memahami dinamika penyebaran penyakit filariasis dalam populasi.

Pada tahun 2015, Bhunu melakukan penelitian mengenai penyakit filariasis. Penulis menunjukkan bahwa vaksinasi *pre-exposure* akan membantu dalam mengurangi beban penyakit filariasis [10]. Kemudian pada tahun 2017, Mwanmube, dkk melakukan penelitian dengan mengategorikan individu terinfeksi filariasis ke dalam dua bagian, yaitu individu terinfeksi akut dan individu terinfeksi kronis [11].

Selanjutnya Oguntolu, dkk pada tahun 2021 melakukan penelitian mengenai filariasis dengan menambahkan kontrol vektor pada model berupa penyemprotan insektisida dan

pemakaian kelambu [12]. Pada tahun yang sama, Salonga, dkk melakukan penelitian filariasis dengan asumsi dalam model yaitu perekrutan ke dalam populasi manusia dan nyamuk hanya melalui kelahiran dan tidak ada penularan infeksi secara vertikal (yaitu ibu hamil yang terinfeksi tidak dapat menularkan infeksi ke janin) [13].

Dengan model matematika, dapat diperoleh solusi eliminasi penyebaran penyakit filariasis. Pertama, bisa digambarkan secara matematis pola eliminasi penyakit filariasis dengan keadaan sebenarnya. Kedua, pola eliminasi penyakit dianalisis melalui model matematika yang telah dirumuskan kemudian menginterpretasikan hasil analisis tersebut pada keadaan sebenarnya. Untuk itu, pada penelitian ini dapat ditentukan bentuk model, pola penyebaran, analisis dan interpretasi dari model matematika eliminasi penyakit filariasis.

2 Metode Penelitian

Pertama, disusun asumsi-asumsi untuk model. Lalu, model baru matematika dikonstruksi dengan memperhatikan asumsi-asumsi yang telah disusun. Setelah itu, model dianalisis. Dengan menggunakan metode *Next Generation Matrix* didapatkan bilangan reproduksi dasar (*basic reproduction number*). Bilangan ini berkaitan dengan syarat eksistensi titik ekuilibrium dan kestabilan titik ekuilibrium dari model yang dikonstruksi. Selanjutnya dilakukan simulasi numerik dari model dengan metode Range Kutta orde 45. Kemudian, dilakukan analisis elastisitas untuk mengetahui parameter-parameter yang paling berpengaruh terhadap model penyebaran penyakit filariasis dengan intervensi pengobatan massal.

3 Hasil dan Pembahasan

3.1 Konstruksi Model

Model pada penelitian ini terdiri atas dua populasi, yaitu populasi manusia dan populasi nyamuk. Populasi manusia dibagi dalam 6 kelas dan populasi nyamuk dibagi ke dalam 2 kelas. Pembagian kelas kedua populasi tersebut dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Pendefinisian Variabel

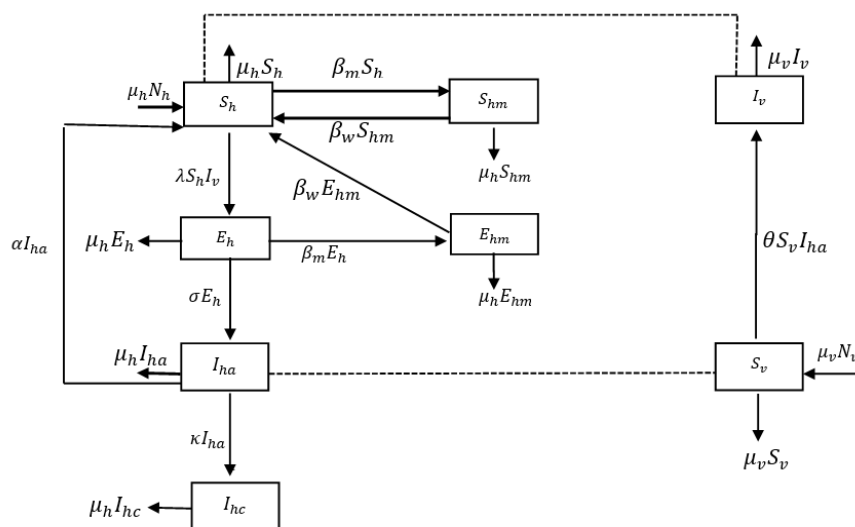
Variabel	Definisi	Satuan
S_h	Populasi individu rentan	Manusia
S_{hm}	Populasi individu rentan yang mendapatkan pengobatan massal	Manusia
E_h	Populasi individu terinfeksi filariasis	Manusia
E_{hm}	Populasi individu terinfeksi filariasis dan mendapatkan pengobatan massal	Manusia
I_{ha}	Populasi individu terinfeksi filariasis akut dan dapat menularkan	Manusia

Variabel	Definisi	Satuan
I_{hc}	Populasi individu terinfeksi filariasis kronis	Manusia
S_v	Populasi nyamuk rentan	Nyamuk
I_v	Populasi nyamuk yang menularkan filariasis	Nyamuk

Peluang manusia yang terinfeksi akut untuk menginfeksi nyamuk rentan lebih besar daripada peluang manusia terinfeksi kronis untuk menginfeksi nyamuk rentan. Hal ini dikarenakan kebanyakan pasien kronis mempunyai gejala limfedema dan sudah tidak secara aktif terinfeksi parasit filaria [1].

Model dikonstruksi dengan menerapkan asumsi-asumsi berikut. Populasi manusia dan nyamuk diasumsikan tertutup, sehingga tidak ada manusia dan nyamuk yang masuk atau keluar dari populasi. Selanjutnya, kedua populasi konstan, sehingga ukuran populasi total manusia dan nyamuk tidak berubah seiring berjalannya waktu. Kemudian kedua populasi homogen yang artinya setiap manusia dan nyamuk memiliki peluang yang sama untuk terinfeksi, tidak membedakan jenis kelamin dan tidak membedakan usia. Diasumsikan pula tidak ada penularan penyakit filariasis secara vertikal yang artinya penularan cacing dari manusia ke keturunannya dan penularan nyamuk ke telurnya tidak diperhatikan. Penularan penyakit filariasis hanya terjadi melalui vektor nyamuk dan melibatkan pasien filariasis akut saja. Kemudian diasumsikan individu yang telah sembuh mempunyai kekebalan sementara, yang artinya dapat terinfeksi kembali.

Dengan asumsi-asumsi tersebut, maka dikonstruksi diagram transmisi penyakit filariasis seperti pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram Transmisi Penyebaran Penyakit Filariasis

Berdasarkan diagram transmisi pada Gambar 1, dikonstruksi sistem persamaan diferensial biasa non-linier berdimensi 8 sebagai berikut.

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_h}{dt} &= \mu_h N_h - \beta_m S_h - \mu_h S_h - \lambda S_h I_v + \beta_w S_{hm} + \beta_w E_{hm} + \alpha I_{ha}, \\
 \frac{dS_{hm}}{dt} &= \beta_m S_h - (\mu_h + \beta_w) S_{hm}, \\
 \frac{dE_h}{dt} &= \lambda S_h I_v - (\mu_h + \beta_m + \sigma) E_h, \\
 \frac{dE_{hm}}{dt} &= \beta_m E_h - (\mu_h + \beta_w) E_{hm}, \\
 \frac{dI_{ha}}{dt} &= \sigma E_h - (\mu_h + \kappa + \alpha) I_{ha}, \\
 \frac{dI_{hc}}{dt} &= \kappa I_{ha} - \mu_h I_{hc}, \\
 \frac{dS_v}{dt} &= \mu_v N_v - \mu_v S_v - \theta S_v I_{ha}, \\
 \frac{dI_v}{dt} &= \theta S_v I_{ha} - \mu_v I_v,
 \end{aligned} \tag{1}$$

dengan $N_h = S_h + S_{hm} + E_h + E_{hm} + I_{ha} + I_{hc}$ dan $N_v = S_v + I_v$. Perhatikan N_h dan N_v konstan karena $\frac{dN_h}{dt} = \frac{dN_v}{dt} = 0$. Hal ini sesuai dengan asumsi populasi manusia dan nyamuk konstan.

Pendefinisian parameter yang digunakan pada sistem (1) dapat dilihat pada Tabel 2. Semua parameter yang digunakan bernilai positif dan konstan.

Tabel 2. Pendefinisian Parameter

Parameter	Definisi	Satuan
N_h	Populasi total manusia	manusia
μ_h	Laju kelahiran/kematian alami manusia	1/hari
β_m	Laju pemberian pengobatan massal	1/hari
β_w	Laju penurunan perlindungan dari pengobatan massal	1/hari
λ	Laju individu rentan yang terinfeksi	1/(nyamuk . hari)
α	Laju pengobatan individu kronis yang telah sembuh	1/hari
κ	Laju perkembangan individu terinfeksi akut menjadi individu kronis	1/hari
σ	Laju perkembangan individu laten menjadi individu terinfeksi akut	1/hari
N_v	Populasi total nyamuk	nyamuk
μ_v	Laju kelahiran/kematian alami nyamuk	1/hari

Parameter	Definisi	Satuan
θ	Laju infeksi dari nyamuk rentan menjadi nyamuk terinfeksi	1/(manusia . hari)

3.2 Titik Ekuilibrium Bebas Penyakit

Titik ekuilibrium bebas penyakit (*disease-free equilibrium point*) menyatakan keadaan setimbang dengan tidak terdapatnya penyakit dalam populasi. Dalam koordinat $(S_h, S_{hm}, E_h, E_{hm}, I_{ha}, I_{hc}, S_v, I_v)$, sistem (1) mempunyai titik ekuilibrium bebas penyakit

$$E_0 = \left(\frac{N_h(\mu_h + \beta_w)}{\mu_h + \beta_w + \beta_m}, \frac{N_h \beta_m}{\mu_h + \beta_w + \beta_m}, 0, 0, 0, 0, N_v, 0 \right). \quad (2)$$

Perhatikan jumlah dari populasi S_h dan populasi S_{hm} adalah N_h yang bernilai konstan.

3.3 Bilangan Reproduksi Dasar R_0

Bilangan reproduksi dasar (*basic reproduction number*) R_0 merupakan ambang batas yang dapat digunakan untuk mengetahui apakah suatu penyakit menular dapat menjadi wabah atau endemik dalam suatu populasi. Bilangan reproduksi dasar R_0 dapat dikonstruksi dengan menggunakan metode *Next Generation Matrix* sebagai berikut [14].

- Konstruksi subsistem infeksi $E_h, E_{hm}, I_{ha}, I_{hc}$ dan I_v .
- Linearkan subsistem infeksi tersebut di sekitar titik ekuilibrium bebas penyakit, sehingga menghasilkan matriks

$$J = \begin{pmatrix} -\mu_h - \beta_m - \sigma & 0 & 0 & 0 & \lambda \frac{N_h(\mu_h + \beta_w)}{(\mu_h + \beta_w + \beta_m)} \\ \beta_m & -\mu_h - \beta_w & 0 & 0 & 0 \\ \sigma & 0 & -\mu_h - \kappa - \alpha & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \kappa & -\mu_h & 0 \\ 0 & 0 & \theta N_v & 0 & -\mu_v \end{pmatrix}.$$

- Dekomposisi matriks J menjadi matriks T dan matriks Σ yang memenuhi $J = T + \Sigma$. Didapat matriks T dan Σ sebagai berikut.

$$T = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda \frac{N_h(\mu_h + \beta_w)}{(\mu_h + \beta_w + \beta_m)} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \theta N_v & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$\Sigma = \begin{pmatrix} -\mu_h - \beta_m - \sigma & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \beta_m & -\mu_h - \beta_w & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_h - \kappa - \alpha & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \kappa & -\mu_h & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_v \end{pmatrix}.$$

- d. Hitung matriks $K = -T\Sigma^{-1}$ dan cari nilai eigen dominan dari matriks K . Diperoleh bilangan reproduksi dasar R_0 yang merupakan nilai eigen dominan dari matriks K , yaitu

$$R_0 = \sqrt{\frac{\theta N_v \sigma \lambda N_h (\mu_h + \beta_w)}{\mu_v (\beta_w + \beta_m + \mu_h) (\mu_h + \beta_m + \sigma) (\mu_h + \kappa + \alpha)}}. \quad (3)$$

Besaran $\frac{\lambda N_h (\mu_h + \beta_w)}{\mu_v (\beta_w + \beta_m + \mu_h)}$ menyatakan banyaknya infeksi sekunder pada populasi manusia yang dihasilkan oleh 1 nyamuk terinfeksi filariasis selama masa menularnya dalam populasi individu yang seluruhnya rentan. Besaran $\frac{\theta N_v \sigma}{(\mu_h + \beta_m + \sigma) (\mu_h + \kappa + \alpha)}$ menyatakan banyaknya infeksi sekunder pada populasi nyamuk yang dihasilkan oleh 1 manusia yang terinfeksi filariasis selama masa menularnya dalam populasi nyamuk yang seluruhnya rentan.

3.4 Titik Ekuilibrium Endemik

Titik ekuilibrium endemik (*endemic equilibrium point*) menyatakan keadaan setimbang dalam populasi yang di dalamnya ada manusia dan nyamuk yang terinfeksi. Dalam koordinat $(S_h, S_{hm}, E_h, E_{hm}, I_{ha}, I_{hc}, S_v, I_v)$, sistem (1) mempunyai titik ekuilibrium endemik

$$E_1 = \left(\frac{(\mu_h + \beta_w)\chi}{\phi}, \frac{\beta_m \chi}{\phi}, \frac{A}{B}, \frac{\beta_m A}{(\mu_h + \beta_w)B}, \frac{\mu_h \Delta}{B}, \frac{\kappa \Delta}{B}, \frac{(\omega + \zeta)N_v}{\tau + \zeta}, \frac{\mu_h o N_v \sigma \theta}{B} \right), \quad (4)$$

dengan

$$o = (R_0^2 - 1)(\mu_h + \beta_w)N_h,$$

$$\omega = R_0^2 \mu_v \mu_h^3 + (\mu_v (\beta_w + \beta_m + \alpha + \kappa + \sigma) R_0^2 + N_h \sigma \theta) \mu_h^2,$$

$$\Gamma = (\mu_v ((\sigma + \alpha + \kappa)\beta_w + \sigma\kappa + \beta_m(\kappa + \alpha)) R_0^2 + N_h \sigma \beta_w \theta) \mu_h,$$

$$\tau = (\mu_h^3 \mu_v + ((\kappa + \beta_m + \alpha + \sigma + \beta_w)\mu_v + N_h \sigma \theta) \mu_h^2),$$

$$\eta = ((\beta_w + \kappa)\sigma + (\beta_w + \beta_m)(\alpha + \kappa)) \mu_v,$$

$$\psi = R_0^2 \mu_h \beta_w \sigma \kappa,$$

$$\zeta = (\eta + N_h \sigma \beta_w \theta),$$

$$\chi = N_h \tau + \zeta \frac{1}{R_0^2},$$

$$\phi = \omega + \zeta(\beta_w + \beta_m + \mu_h),$$

$$A = \mu_h \mu_v o (\mu_h + \kappa + \alpha),$$

$$B = \omega + \Gamma + \psi,$$

$$\Delta = \mu_v o \sigma.$$

Karena $o = (R_0^2 - 1)(\mu_h + \beta_w)N_h$, maka titik endemik E_1 ada jika $R_0 > 1$.

3.5 Analisis Kestabilan Titik Ekuilibrium Bebas Penyakit

Analisis kestabilan titik ekuilibrium bebas penyakit dilakukan dengan terlebih dahulu membentuk matriks Jacobian hasil pelinearan di sekitar titik ekuilibrium E_0 , yaitu:

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -\beta_m - \mu_h & \beta_w & 0 & \beta_w & \alpha & 0 & 0 & -\lambda \frac{N_h(\mu_h + \beta_w)}{(\mu_h + \beta_w + \beta_m)} \\ \beta_m & -\mu_h - \beta_w & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_h - \beta_m - \sigma & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda \frac{N_h(\mu_h + \beta_w)}{(\mu_h + \beta_w + \beta_m)} \\ 0 & 0 & \beta_m & -\mu_h - \beta_w & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma & 0 & -\mu_h - \kappa - \alpha & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \kappa & -\mu_h & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\theta N_v & 0 & -\mu_v & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \theta N_v & 0 & 0 & -\mu_v \end{pmatrix}.$$

Selanjutnya, didapat persamaan karakteristik dari matriks $J(E_0)$, yaitu

$$(\mu_h + x)^2 (\mu_v + x) (\beta_w + \mu_h + x) (\beta_w + \mu_h + \beta_m + x) P = 0, \quad (5)$$

dengan

$$P = x^3 + a_1 x^2 + a_2 x + a_3, \quad (6)$$

$$a_1 = 2\mu_h + \mu_v + \beta_m + \sigma + \alpha + \kappa,$$

$$a_2 = \mu_h^2 + (\sigma + \beta_m + \alpha + 2\mu_v + \kappa)\mu_h + (\sigma + \beta_m + \alpha + \kappa)\mu_v + (\sigma + \beta_m)(\alpha + \kappa),$$

$$a_3 = -(\mu_h + \sigma + \beta_m)(\mu_h + \kappa + \alpha)\mu_v(R_0^2 - 1).$$

Dari Persamaan (5) diperoleh nilai eigen $x_{1,2} = -\mu_h$, $x_3 = -\mu_v$, $x_4 = -(\beta_w + \mu_h)$, $x_5 = -(\beta_w + \mu_h + \beta_m)$. Untuk mendapatkan nilai eigen x_6, x_7 dan x_8 digunakan kriteria Routh-Hurwitz.

Koefisien a_1 dan a_2 jelas bernilai positif. Koefisien a_3 bernilai positif jika $R_0 < 1$. Lebih lanjut, didapat

$$\begin{aligned} a_1 a_2 - a_3 = & \frac{1}{\beta_w + \beta_m + \mu_h} \left(2\mu_h^4 + (5\beta_m + 2\beta_w + 3\alpha + 4\mu_v + 3\sigma + 3\kappa)\mu_h^3 + (4\beta_m^2 + \right. \\ & (5\sigma + 8\mu_v + 7\alpha + 7\kappa + 3\beta_w)\beta_m + 2\mu_v^2 + (4\sigma + 4\alpha + 4\kappa + 4\beta_w)\mu_v + \sigma^2 + \\ & (3\beta_w + 4\kappa + 4\alpha)\sigma + (\alpha + \kappa)(\alpha + 3\beta_w + \kappa)\mu_h^2 + (\beta_m^3 + (5\alpha + 5\mu_v + \beta_w + \\ & 5\kappa + 2\sigma)\beta_m^2 + (3\mu_v^2 + (6\kappa + 4\beta_w + 6\sigma + 6\alpha)\mu_v + \sigma^2 + (2\beta_w + 6\kappa + 6\alpha)\sigma + \\ & 2(\alpha + \kappa)(\alpha + 2\beta_w + \kappa))\beta_m + (\sigma + 2\beta_w + \alpha + \kappa)\mu_v^2 + (\sigma + \alpha + \kappa)(\sigma + \alpha + \\ & \kappa + 4\beta_w)\mu_v + (\kappa + \alpha + \beta_w)\sigma^2 + ((4\alpha + 4\kappa)\beta_w + 2\kappa\alpha + \alpha^2 + \kappa^2 + \\ & \left. \lambda N_v N_h \theta)\sigma + \beta_w(\alpha + \kappa)^2\right)\mu_h + (\alpha + \kappa + \mu_v)\beta_m^3 + (\alpha + \kappa + \mu_v)(\mu_v + \kappa + \beta_w + \\ & 2\sigma + \alpha)\beta_m^2 + ((\beta_w + \sigma + \kappa + \alpha)\mu_v + \sigma^2 + (\alpha + 2\beta_w + \kappa)\sigma + \beta_w(\alpha + \kappa))(\alpha + \end{aligned}$$

$$\kappa + \mu_v)\beta_m + \beta_w((\sigma + \alpha + \kappa)\mu_v^2 + (\sigma + \alpha + \kappa)^2\mu_v + \sigma(\sigma(\alpha + \kappa) + 2\kappa\alpha + \alpha^2 + \kappa^2 + \lambda N_v N_h \theta)).$$

Jelas $a_1 a_2 - a_3$ bernilai positif.

Berdasarkan kriteria Routh-Hurwitz, maka titik ekulibirum bebas penyakit E_0 stabil asimtotik lokal jika $R_0 < 1$. Hasil ini dirangkum dalam Teorema 1.

Teorema 1. *Titik ekuilibrium bebas penyakit E_0 stabil asimtotik lokal jika $R_0 < 1$.*

3.6 Analisis Kestabilan Titik Ekuilibrium Endemik

Analisis kestabilan titik ekuilibrium endemik dilakukan dengan terlebih dahulu membentuk matriks Jacobian hasil pelinearan di sekitar titik ekuilibrium endemik E_1 sebagai berikut.

$$J(E_1) = \begin{pmatrix} -\beta_m - \mu_h - \lambda \frac{\mu_h \theta N_v \sigma \theta}{B} & \beta_w & 0 & \beta_w & \alpha & 0 & 0 & -\lambda \frac{(\mu_h + \beta_w) \chi}{\phi} \\ \beta_m & -\mu_h - \beta_w & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \lambda \frac{\mu_h \theta N_v \sigma \theta}{B} & 0 & -\mu_h - \beta_m - \sigma & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda \frac{(\mu_h + \beta_w) \chi}{\phi} \\ 0 & 0 & \beta_m & -\mu_h - \beta_w & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma & 0 & -\mu_h - \kappa - \alpha & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \kappa & -\mu_h & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\theta \frac{(\omega + \zeta) N_v}{\tau + \zeta} & 0 & -\mu_v - \theta \frac{\mu_h \Delta}{B} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \theta \frac{(\omega + \zeta) N_v}{\tau + \zeta} & 0 & \theta \frac{\mu_h \Delta}{B} & -\mu_v \end{pmatrix}$$

Selanjutnya, didapat persamaan karakteristik

$$(\mu_h + x)(\mu_v + x)(\beta_w + \mu_h + x)P = 0, \quad (7)$$

dengan

$$P = x^5 + a_1 x^4 + a_2 x^3 + a_3 x^2 + a_4 x + a_5, \quad (8)$$

$$a_1 = B\phi(\tau + \zeta)((4\mu_h + \beta_w + 2\beta_m + \sigma + \kappa + \alpha + \mu_v)B + \mu_h \theta(\lambda N_v \sigma \theta + \Delta)),$$

$$a_2 = \left((ON_v \mu_h \sigma(\sigma + \beta_m + \beta_w + \alpha + \kappa + 3\mu_h)\theta\lambda + (\mu_h(\beta_w + \beta_m + \mu_h) + (2\mu_h + \beta_w + \beta_m)(\beta_m + \mu_h + \sigma) + (3\mu_h + \beta_w + 2\beta_m + \sigma)(\mu_h + \kappa + \alpha))B)B + (\lambda\mu_h \theta N_v \sigma \theta + (4\mu_h + \beta_w + 2\beta_m + \sigma + \kappa + \alpha)B)(\theta\mu_h \Delta + \mu_v B) \right) (\tau + \zeta) \phi,$$

$$a_3 = -\chi N_v B^2 \theta \sigma \lambda (\mu_h + \beta_w) (\omega + \zeta) + \left(\left((3\mu_h^2 + (2\beta_m + 2\alpha + 2\sigma + 2\kappa + 2\beta_w)\mu_h + (\kappa + \beta_w)\sigma + (\beta_w + \beta_m)(\alpha + \kappa))\theta\sigma N_v \theta \mu_h \lambda + (\mu_h(\beta_w + \beta_m + \mu_h)(\beta_m + \sigma + \mu_h) + (\mu_h(\beta_w + \beta_m + \mu_h) + (2\mu_h + \beta_w + \beta_m)(\beta_m + \sigma + \mu_h))(\mu_h + \kappa + \alpha))B \right) (\tau + \zeta) B + ((\sigma + \beta_m + \alpha + \beta_w + \kappa + 3\mu_h)\theta\sigma N_v \theta \mu_h \lambda + \right.$$

$$\left(\mu_h (\beta_w + \beta_m + \mu_h) + (2\mu_h + \beta_w + \beta_m)(\beta_m + \sigma + \mu_h) + (3\mu_h + \beta_w + 2 + \sigma)(\mu_h + \kappa + \alpha) \right) B (\tau + \zeta) (\theta \mu_h \Delta + \mu_v B) \phi,$$

$$a_4 = (\mu_h (\beta_w + \beta_m + \mu_h) (\beta_m + \sigma + \mu_h) (\mu_h + \kappa + \alpha) B + (\mu_h^3 + (\sigma + \beta_m + \alpha + \beta_w + \kappa) \mu_h^2 + ((\kappa + \beta_w) \sigma + (\beta_w + \beta_m) (\alpha + \kappa)) \mu_h + \kappa \beta_w \sigma) \theta \sigma N_v \omega \mu_h \lambda) (\tau + \zeta) B + ((3\mu_h^2 + (2\beta_m + 2\alpha + 2\sigma + 2\kappa + 2\beta_w) \mu_h + (\kappa + \beta_w) \sigma + (\beta_w + \beta_m) (\alpha + \kappa)) \theta \sigma N_v \omega \mu_h \lambda + (\mu_h (\beta_w + \beta_m + \mu_h) (\beta_m + \sigma + \mu_h) + (\mu_h (\beta_w + \beta_m + \mu_h) + (2\mu_h + \beta_w + \beta_m) (\beta_m + \sigma + \mu_h)) (\mu_h + \kappa + \alpha)) B) (\tau + \zeta) (\theta \mu_h \Delta + \mu_v B) \phi - (\chi N_v B^2 \theta \sigma \lambda (\mu_h + \beta_w) \mu_h + \chi N_v B^2 \theta \sigma \lambda (\mu_h + \beta_w) (\beta_w + \beta_m + \mu_h)) (\omega + \zeta),$$

$$a_5 = \mu_h \mu_v (R_0^2 - 1) (\beta_w + \beta_m + \mu_h) (\beta_m + \sigma + \mu_h) (\mu_h + \kappa + \alpha).$$

Perhatikan koefisien a_1, a_2 bernilai positif. Selain itu, koefisien a_5 bernilai positif jika $R_0 > 1$.

Karena koefisien persamaan karakteristik dari titik ekuilibrium endemik memiliki kompleksitas yang tinggi, maka sulit dianalisis secara analitik. Oleh karena itu, dilakukan pendekatan secara numerik pada Bagian 3.7.

3.7 Simulasi Numerik.

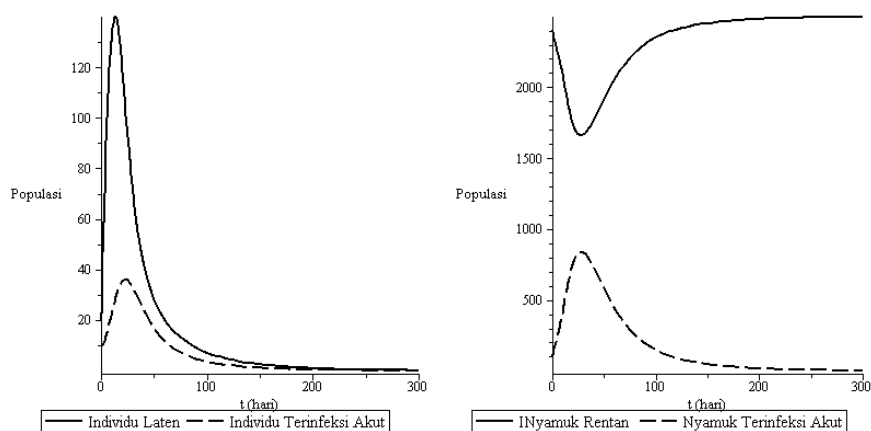
Nilai parameter yang digunakan dapat dilihat pada Tabel 3. Dalam koordinat $(S_h, S_{hm}, E_h, E_{hm}, I_{ha}, I_{hc}, S_v, I_v)$, syarat awal ($t = 0$) yang digunakan adalah $(965, 0, 20, 0, 10, 5, 2400, 100)$.

Tabel 3. Nilai Parameter pada Sistem (1)

Parameter	Definisi	Nilai	Sumber
N_h	Populasi total manusia	1.000	Diasumsikan
μ_h	Laju kelahiran/kematian alami manusia	0,000039	[11]
β_m	Laju pengobatan massal	0,0833	Diasumsikan
β_w	Laju penurunan perlindungan dari pengobatan massal	0,00274	Diasumsikan
λ	Laju individu rentan yang terinfeksi	0,000161	[13]
α	Laju pengobatan individu kronis yang telah sembuh	0,0844	[13]
κ	Laju perkembangan individu terinfeksi akut menjadi individu kronis	0,000137	Diasumsikan
σ	Laju perkembangan individu laten menjadi individu terinfeksi akut	0,0288	[13]
N_v	Populasi total nyamuk	2.500	Diasumsikan

Parameter	Definisi	Nilai	Sumber
μ_v	Laju kelahiran/kematian alami nyamuk	0,1429	[11]
θ	Laju infeksi dari nyamuk rentan menjadi nyamuk terinfeksi	0,0021	[13]

Dengan nilai parameter pada Tabel 3, didapatkan $R_0 = 0,76$ dan titik ekuilibrium bebas penyakit $E_0 = (32,284; 967,716; 0; 0; 0; 0; 2.500; 0)$ dan nilai eigen dari matriks pelinearasi di titik ekuilibrium E_0 adalah $\lambda_1 = -3,9 \times 10^{-7}, \lambda_2 = -0,143, \lambda_3 = -0,162 + 0,076 I, \lambda_4 = -0,162 - 0,07752 I, \lambda_5 = -0,0196, \lambda_6 = -0,003, \lambda_7 = -0,086$ dan $\lambda_8 = -3,9 \times 10^{-7}$.

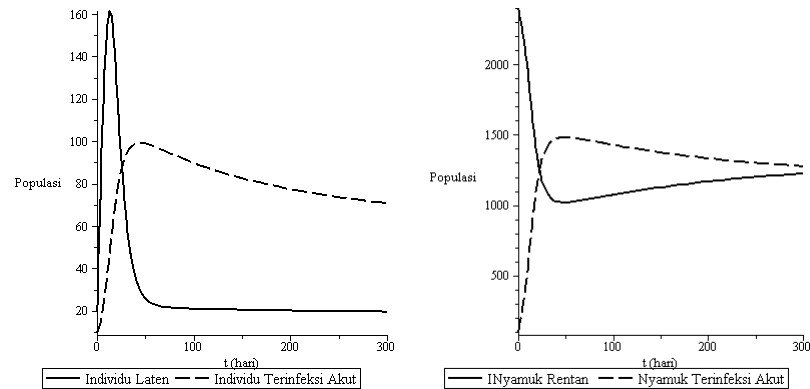


Gambar 2. Dinamik Penyebaran Filariasis ketika $R_0 < 1$.

Berdasarkan Gambar 2, dinamik populasi laten E_h mengalami kenaikan sampai hari ke-15 kemudian mengalami penurunan pada hari berikutnya menuju keadaan ekuilibrium $E_h = 0$. Populasi terinfeksi akut I_{ha} mengalami kenaikan dan penurunan menuju keadaan ekuilibrium $I_{ha} = 0$. Populasi nyamuk rentan S_v mengalami penurunan dan kenaikan menuju keadaan ekuilibrium $S_v = 2500$. Populasi nyamuk terinfeksi I_v mengalami kenaikan sampai hari ke-34 kemudian mengalami penurunan pada hari berikutnya menuju keadaan ekuilibrium $I_v = 0$.

Selanjutnya, dilakukan simulasi numerik untuk $R_0 > 1$. Jika nilai parameter α diperkecil dari $\alpha = 0,0844$ menjadi $\alpha = 0,00844$, diperoleh bilangan reproduksi dasar $R_0 = 2,39$ dengan titik kesetimbangan $E_1 = (9,871; 295,885; 15,073; 451,804; 50,283; 308,732; 1436,45; 1063,55)$ dan nilai eigen $\lambda_1 = -3,9 \times 10^{-7}, \lambda_2 = -0,211, \lambda_3 = -0,341 + 0,034 I, \lambda_4 = -0,341 - 0,034 I, \lambda_5 = -6 \times 10^{-6}, \lambda_6 = -5,9 \times 10^{-3}, \lambda_7 = -3,7 \times 10^{-3}$, dan $\lambda_8 = -0,143$.

Karena bagian real dari semua nilai eigen dari matriks pelineran sistem (1) di sekitar titik ekuilibrium endemik E_1 bernilai negatif, maka titik ekuilibrium endemik E_1 stabil asimtotik lokal.



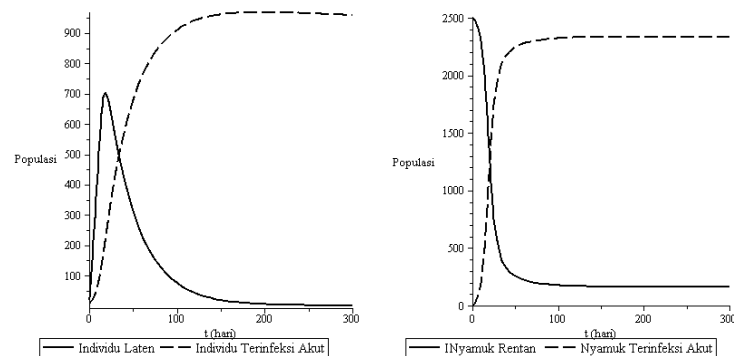
Gambar 3. Dinamik Penyebaran Filariasis ketika $R_0 > 1$.

Berdasarkan Gambar 3, populasi manusia laten E_h mengalami kenaikan sampai hari ke-15 kemudian mengalami penurunan pada hari berikutnya menuju keadaan ekuilibrium $E_h = 15,073$. Populasi manusia terinfeksi akut filariasis I_{ha} mengalami kenaikan dan penurunan menuju keadaan ekuilibrium $I_{ha} = 50,283$. Populasi nyamuk rentan S_v mengalami penurunan dan kenaikan menuju keadaan ekuilibrium $S_v = 1436,45$ dan populasi nyamuk terinfeksi I_v mengalami kenaikan, kemudian mengalami penurunan menuju keadaan ekuilibrium $I_v = 1.063,55$.

Selanjutnya, terdapat dua kasus yang ditinjau, yaitu: (1) dimisalkan pada populasi terdapat manusia yang terinfeksi akut pada saat awal dan (2) dimisalkan pada populasi terdapat nyamuk terinfeksi pada saat awal.

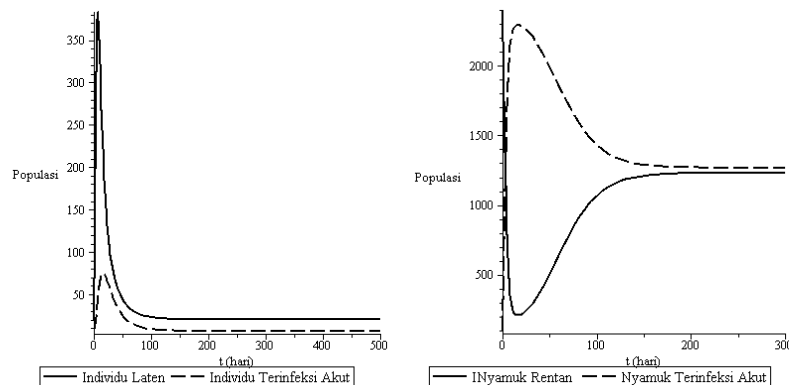
Kasus 1

Misalkan suatu populasi pada awalnya terdapat 35 manusia terinfeksi akut ($I_{ha}(0) = 35$) dan semua nyamuk bebas penyakit ($I_v(0) = 0$). Dengan menggunakan parameter pada Tabel 3, dan tidak ada pengobatan $\beta_m = \alpha = 0$ didapatkan $R_0 = 183,2$ yang berarti penyakit akan mewabah dan menjadi endemik. Pada **Gambar 4** ditampilkan dinamik penyebaran penyakit filariasis tanpa pengobatan massal.



Gambar 4. Dinamik Penyebaran Filariasis tanpa Pengobatan Massal

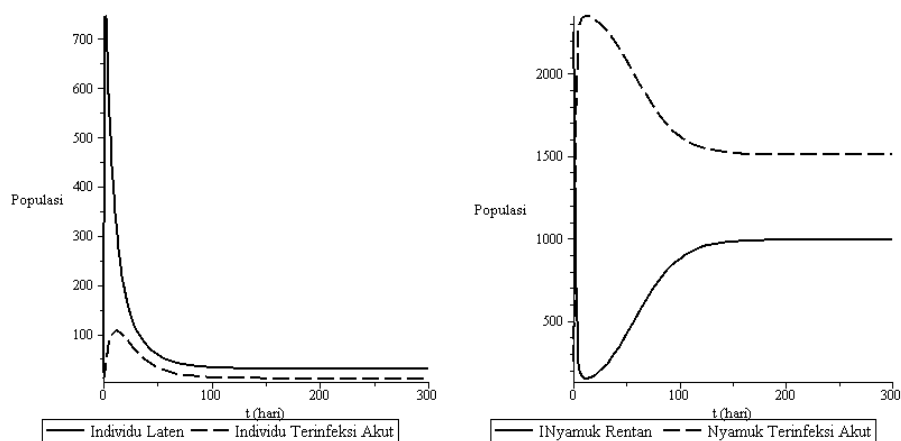
Jika nilai laju infeksi nyamuk θ diperbesar dari $\theta = 0,0021$ menjadi $\theta = 0,021$ dengan pengobatan massal $\beta_m = 0,0833$ dan $\alpha = 0,0844$ didapatkan $R_0 = 2,408$ yang artinya jika penularan dari manusia terinfeksi akut tinggi, akan menyebabkan penyakit menjadi endemik walaupun telah dilakukan pengobatan massal. Pada **Gambar 5**, ditampilkan dinamik penyebaran penyakit filariasis dengan memperbesar nilai θ dan dilakukan pengobatan massal.



Gambar 5. Dinamik Penyebaran Filariasis dengan memperbesar nilai θ

Kasus 2

Misalkan populasi pada awalnya terdapat 150 nyamuk yang terinfeksi ($I_v(0) = 150$). Dengan memperbesar nilai λ dari $\lambda = 0,000161$ menjadi $\lambda = 0,00161$ didapatkan $R_0 = 7,615$ yang artinya dengan meningkatnya jumlah nyamuk terinfeksi dan tetap dilakukan pengobatan massal, penyakit akan tetap menjadi endemik. Pada **Gambar 6** ditampilkan dinamik penyebaran penyakit filariasis dengan memperbesar nilai λ dan dilakukan pengobatan massal.



Gambar 6. Dinamik Penyebaran Filariasis dengan memperbesar nilai λ

3.7 Analisis Elastisitas Bilangan Reproduksi Dasar R_0

Analisis elastisitas diperlukan untuk mengetahui parameter-parameter yang paling berpengaruh terhadap suatu besaran [15]. Elastisitas bilangan reproduksi dasar R_0 terhadap parameter laju infeksi θ dapat dihitung dengan rumus berikut.

$$\begin{aligned}\varepsilon_{\theta}^{R_0} &= \frac{\partial R_0}{\partial \theta} \times \frac{\theta}{R_0} \\ &= \frac{1}{2} \sqrt{\frac{N_v \sigma \lambda N_h (\mu_h + \beta_w)}{\theta \mu_v (\mu_h + \kappa + \alpha) (\mu_h + \beta_m + \sigma) (\beta_w + \beta_m + \mu_h)}} \times \frac{\theta}{R_0}.\end{aligned}$$

Berdasarkan nilai parameter pada Tabel 3, didapatkan elastisitas R_0 terhadap parameter laju infeksi pada nyamuk θ , yaitu $\varepsilon_{\theta}^{R_0} = 0,5$.

Dilakukan hal yang sama untuk parameter lainnya, sehingga diperoleh nilai elastisitas R_0 terhadap parameter-parameter yang digunakan seperti pada Tabel 4.

Tabel 4. Nilai Elastisitas R_0 terhadap parameter

Parameter	Nilai Elastisitas R_0 terhadap parameter
β_m	-0,72
θ	0,5
λ	0,5
α	-0,49
β_w	0,47
σ	0,25
κ	-0,008

Dari Tabel 4, tiga nilai mutlak terbesar dari nilai elastisitas parameter adalah β_m , θ , dan λ . Jika laju pengobatan massal β_m ditingkatkan (atau diturunkan) sebesar 10%, maka nilai R_0 akan menurun (atau meningkat) sekitar 7,2 %. Sementara itu, jika laju infeksi pada nyamuk θ ditingkatkan (atau diturunkan) sebesar 10%, maka nilai R_0 akan meningkat (atau menurun) sekitar 5%.

4 Simpulan

Berdasarkan diagram transmisi yang dikonstruksi, diperoleh model SEI-SI penyebaran penyakit filariasis dengan pengobatan massal, yaitu sistem (1). Terdapat dua titik ekuilibrium, yaitu titik ekuilibrium bebas penyakit E_0 yang stabil asimtotik lokal jika bilangan reproduksi dasar $R_0 < 1$ dan titik ekuilibrium endemik E_1 yang eksistensinya bergantung pada R_0 . Titik ekuilibrium endemik E_1 ada jika $R_0 > 1$.

Berdasarkan analisis titik ekuilibrium dan simulasi numerik, penyakit akan menghilang jika $R_0 < 1$ dan penyakit akan mewabah jika $R_0 > 1$. Berdasarkan hasil analisis elastisitas bilangan reproduksi dasar R_0 terhadap parameter, tiga parameter yang paling berpengaruh terhadap R_0 adalah laju pengobatan massal β_m , laju infeksi pada nyamuk θ dan laju infeksi pada manusia λ , sehingga langkah yang dapat dilakukan untuk eliminasi filariasis adalah meningkatkan laju pengobatan massal β_m , mengurangi laju perkembangan dari nyamuk rentan menjadi nyamuk terinfeksi θ dan mengurangi laju kontak individu rentan dengan individu terinfeksi λ .

5 Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi Republik Indonesia yang telah mendukung penelitian ini melalui Hibah PUTI Q2 – Batch 3 Nomor: NKB-1458/UN2.RST/HKP.05.00/2022.

6 Daftar Pustaka

- [1] CDC, “Filariasis,” <https://www.cdc.gov/parasites/lymphaticfilariasis/>.
- [2] M. A. Stephano, M. M. Mayengo, J. I. Irunde, and D. Kuznetsov, “Sensitivity analysis and parameters estimation for the transmission of lymphatic filariasis,” *Heliyon*, vol. 9, no. 9, p. e20066, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20066.
- [3] A. Chandy, A. S. Thakur, M. P. Singh, and A. Manigauha, “A review of neglected tropical diseases: filariasis,” *Asian Pac J Trop Med*, vol. 4, no. 7, pp. 581–586, Jul. 2011, doi: 10.1016/S1995-7645(11)60150-8.
- [4] R. P. Singh, L. De Britto, and G. Vijayalakshmi, “A study on ‘clinical epidemiology of filarial lymphedema patients attending filariasis clinic in Pondicherry,’” *Clin Epidemiol Glob Health*, vol. 8, no. 3, pp. 915–919, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.cegh.2020.02.023.
- [5] P. Kulkarni, J. J. Thomas, J. Dowerah, M. R. Narayana Murthy, and K. Ravikumar, “Mass drug administration programme against lymphatic filariasis-an evaluation of coverage and compliance in a northern Karnataka district, India,” *Clin Epidemiol Glob Health*, vol. 8, no. 1, pp. 87–90, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.cegh.2019.04.013.
- [6] WHO, “Filariasis,” <https://www.cdc.gov/parasites/lymphaticfilariasis/>.
- [7] A. Zerbo, R. Castro Delgado, and P. Arcos González, “Exploring the dynamic complexity of risk factors for vector-borne infections in sub-Saharan Africa: Case of urban lymphatic

- filariasis,” *J Biosaf Biosecur*, vol. 3, no. 1, pp. 17–21, Jun. 2021, doi: 10.1016/j.jobb.2021.03.002.
- [8] M. Laman *et al.*, “Mass drug administration of ivermectin, diethylcarbamazine, plus albendazole compared with diethylcarbamazine plus albendazole for reduction of lymphatic filariasis endemicity in Papua New Guinea: a cluster-randomised trial,” *Lancet Infect Dis*, vol. 22, no. 8, pp. 1200–1209, Aug. 2022, doi: 10.1016/S1473-3099(22)00026-3.
- [9] M. A. Irvine *et al.*, “Effectiveness of a triple-drug regimen for global elimination of lymphatic filariasis: a modelling study,” *Lancet Infect Dis*, vol. 17, no. 4, pp. 451–458, Apr. 2017, doi: 10.1016/S1473-3099(16)30467-4.
- [10] C. P. Bhunu, “Assessing the potential of pre-exposure vaccination and chemoprophylaxis in the control of lymphatic filariasis,” *Appl Math Comput*, vol. 250, pp. 571–579, Jan. 2015, doi: 10.1016/j.amc.2014.11.018.
- [11] P. M. Mwamtobe, S. M. Simelane, S. Abelman, and J. M. Tchenche, “Mathematical analysis of a lymphatic filariasis model with quarantine and treatment,” *BMC Public Health*, vol. 17, no. 1, p. 265, Dec. 2017, doi: 10.1186/s12889-017-4160-8.
- [12] F. A. Oguntolu, G. Bolarin, O. J. Peter, A. I. Enagi, and K. Oshinubi, “Mathematical model for the control of lymphatic filariasis transmission dynamics,” *Communications in Mathematical Biology and Neuroscience*, vol. 2021, 2021, doi: 10.28919/cmbn/5307.
- [13] P. K. N. Salonga, V. M. P. Mendoza, R. G. Mendoza, and V. Y. Belizario, “A mathematical model of the dynamics of lymphatic filariasis in Caraga Region, the Philippines,” *R Soc Open Sci*, vol. 8, no. 6, p. 201965, Jun. 2021, doi: 10.1098/rsos.201965.
- [14] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek, and M. G. Roberts, “The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models,” *J R Soc Interface*, vol. 7, no. 47, pp. 873–885, Jun. 2010, doi: 10.1098/rsif.2009.0386.
- [15] M. Martcheva, *An introduction to mathematical epidemiology*, 1st ed. Springer, 2015.