

**ANALISIS DINAMIK MODEL INFEKSI VIRUS HEPATITIS B DENGAN
TINGKAT KEJADIAN STANDAR DAN PENYEMBUHAN**

TESIS



Oleh

**LISA RISFANA SARI
136090417011001**

**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
MINAT PEMODELAN MATEMATIKA**

**PROGRAM PASCASARJANA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2015**

**ANALISIS DINAMIK MODEL INFEKSI VIRUS HEPATITIS B DENGAN
TINGKAT KEJADIAN STANDAR DAN PENYEMBUHAN**

TESIS

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Magister**



Oleh

**LISA RISFANA SARI
136090417011001**

**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
MINAT PEMODELAN MATEMATIKA**

**PROGRAM PASCASARJANA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2015**

TESIS

**ANALISIS DINAMIK MODEL INFEKSI VIRUS HEPATITIS B DENGAN
TINGKAT KEJADIAN STANDAR DAN PENYEMBUHAN**

Oleh:

LISA RISFANA SARI

**Telah dipertahankan di depan Majelis Penguji
pada tanggal 27 Juli 2015
dan dinyatakan lulus**

KOMISI PEMBIMBING

Ketua

Anggota

**Prof. Dr. Agus Suryanto, M.Sc
NIP. 196908071994121001**

**Dra. Trisilowati, M.Sc, Ph.D
NIP. 196309261989032001**

**Program Pascasarjana
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Ketua Program Studi S2 Matematika**

**Dra. Trisilowati, M.Sc, Ph.D
NIP. 196309261989032001**

IDENTITAS TIM PENGUJI

JUDUL :

**ANALISIS DINAMIK MODEL INFEKSI VIRUS HEPATITIS B DENGAN
TINGKAT KEJADIAN STANDAR DAN PENYEMBUHAN**

Nama Mahasiswa : Lisa Risfana Sari
NIM : 136090417011001
Program Studi : Matematika
Minat : Pemodelan Matematika

KOMISI PEMBIMBING

Ketua : Prof. Dr. Agus Suryanto, M.Sc
Anggota : Dra. Trisilowati, M.Sc, Ph.D

TIM DOSEN PENGUJI

Dosen Penguji 1 : Dr. Noor Hidayat, M.Si
Dosen Penguji 2 : Dr. Sobri Abusini, M.T

Tanggal Ujian : 27 Juli 2015
SK Penguji :

PERNYATAAN ORISINALITAS LAPORAN PENELITIAN TESIS

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa sepanjang pengetahuan saya, di dalam naskah tesis ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu perguruan tinggi dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila ternyata di dalam naskah tesis ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur jiplakan, saya bersedia diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku dan tesis ini dibatalkan.

Malang, 27 Juli 2015

Lisa Risfana Sari
136090417011001

RIWAYAT HIDUP PENULIS

Penulis bernama lengkap Lisa Risfana Sari lahir pada tanggal 28 Juli 1992 di Kediri, Jawa Timur. Penulis merupakan anak dari Bapak Yaris Santoso dan Ibu Syarifah Ismail. Penulis menyelesaikan pendidikan di SDN Purwantoro IX Malang pada tahun 2004, SMP 3 Malang pada tahun 2007, dan SMA 3 Malang pada tahun 2010. Pada tahun 2014, penulis menyelesaikan studi S1 Matematika Fakultas MIPA Universitas Brawijaya, yang kemudian dilanjutkan dengan menempuh studi S2 Matematika di Fakultas MIPA Universitas Brawijaya.

Malang, 27 Juli 2015

Lisa Risfana Sari
136090417011001

ANALISIS DINAMIK MODEL INFEKSI VIRUS HEPATITIS B DENGAN TINGKAT KEJADIAN STANDAR DAN PENYEMBUHAN

ABSTRAK

Pada tesis ini dibahas model infeksi virus hepatitis B dengan tingkat kejadian standar dan penyembuhan. Laju perubahan sel rentan menjadi sel terinfeksi diasumsikan mengikuti tingkat kejadian standar. Penyembuhan sel terinfeksi diasumsikan terjadi akibat mekanisme imun non-sitolitik. Analisis dinamik model meliputi penentuan titik kesetimbangan, syarat eksistensi titik kesetimbangan, serta analisis kestabilan lokal dan global. Model memiliki dua titik kesetimbangan, yaitu titik kesetimbangan bebas infeksi dan titik kesetimbangan endemik. Eksistensi dan kestabilan masing-masing titik kesetimbangan dipengaruhi oleh bilangan reproduksi dasar (R_0). Jika $R_0 \leq 1$ maka hanya terdapat satu titik kesetimbangan yang eksis dan stabil global, yaitu titik kesetimbangan bebas infeksi. Jika $R_0 > 1$ maka kedua titik kesetimbangan eksis, dengan titik kesetimbangan bebas infeksi tak stabil dan titik kesetimbangan endemik stabil asimtotik lokal. Berdasarkan hasil analisis kestabilan global, terdapat dua syarat cukup untuk kestabilan asimtotik global titik kesetimbangan endemik. Simulasi numerik disajikan untuk mengilustrasikan hasil analisis. Hasil simulasi numerik menunjukkan bahwa parameter penyembuhan sel terinfeksi memiliki peran yang cukup penting dalam mengendalikan penyebaran infeksi virus.

Kata kunci: analisis dinamik, bilangan reproduksi dasar, penyembuhan sel terinfeksi, tingkat kejadian standar, virus hepatitis B.

DYNAMICAL ANALYSIS OF HEPATITIS B VIRUS INFECTION MODEL WITH STANDARD INCIDENCE AND CURE RATE

ABSTRACT

This thesis studies the hepatitis B virus infection model with standard incidence and cure rate. The transmission rate of susceptible cells to infected cells is assumed to follow the standard incidence form. It is assumed that non-cytolytic immune mechanisms induce cure of infected cells. The determination of equilibrium points, existence condition of equilibrium points, local and global stability of equilibrium points are included in the dynamical analysis. The model has two equilibrium points that are referred as free virus equilibrium point and endemic equilibrium point. The existence and stability of equilibrium points are determined by the basic reproduction number (R_0). If $R_0 \leq 1$ then there is only one equilibrium point that exists and globally stable namely free virus equilibrium point. On the other hand, if $R_0 > 1$ then the two equilibrium points exist with free virus equilibrium point is unstable and endemic equilibrium point is locally asymptotically stable. Based on global stability analysis results, there are two sufficient conditions for the global asymptotic stability of the endemic equilibrium point. Numerical simulations are presented to illustrate the analysis results. Numerical simulations suggest that cure of infected cells has a key role to control the viral infection.

Keywords: basic reproduction number, cure of infected cells, dynamical analysis, hepatitis B virus, standard incidence.

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur ke hadirat Allah SWT yang telah memberikan bimbingan dan petunjuk-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul *Analisis Dinamik Model Infeksi Virus Hepatitis B dengan Tingkat Kejadian Standar dan Penyembuhan* dengan baik dan lancar. Shalawat serta salam selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW sebagai suri tauladan bagi penulis.

Tesis ini tidak dapat diselesaikan dengan baik tanpa bantuan, bimbingan serta motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada

1. Prof. Dr. Agus Suryanto, M.Sc, selaku dosen pembimbing I dan Dra. Trisilowati, M.Sc, Ph.D, selaku dosen pembimbing II, atas segala bimbingan, motivasi, bantuan, serta kesabaran yang telah diberikan selama penulisan tesis ini.
2. Dr. Noor Hidayat, M.Si dan Dr. Sobri Abusini, M.T selaku dosen penguji, atas segala kritik dan saran yang telah diberikan untuk perbaikan tesis ini.
3. Dra. Trisilowati, M.Sc, Ph.D selaku Ketua Program Pascasarjana Matematika dan Bapak/Ibu dosen Jurusan Matematika yang telah memberikan ilmunya kepada penulis, serta segenap staf MIPA atas segala bantuannya.
4. Keluarga terutama kedua orang tua penulis untuk segala do'a, motivasi dan dukungannya.
5. Teman-teman program pascasarjana matematika atas semangat dan bantuan yang telah diberikan serta kebersamaannya selama ini.
6. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Sebagai manusia yang memiliki keterbatasan, penulis menyadari bahwa dalam penulisan tesis ini masih terdapat kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang dapat disampaikan melalui email risfanasari@yahoo.com. Semoga tesis ini bermanfaat bagi berbagai pihak.

Malang, 27 Juli 2015

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
IDENTITAS TIM PENGUJI	iii
PERNYATAAN ORISINILITAS	iv
RIWAYAT HIDUP PENULIS	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
 BAB 1. PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
 BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	 5
2.1 Persamaan Diferensial Biasa	5
2.2 Sistem Dinamik Kontinu	6
2.2.1 Sistem Otonomus	6
2.2.2 Titik Keseimbangan	6
2.2.3 Kestabilan Titik Keseimbangan	7
2.3 Sistem Otonomus Linear	7
2.4 Sistem Otonomus Nonlinear	9
2.4.1 Analisis Kestabilan Lokal Titik Keseimbangan	9
2.4.2 Analisis Kestabilan Global Titik Keseimbangan	11
2.5 Bilangan Reproduksi Dasar	11
2.6 Model Dinamika Virus	12
2.7 Model Dinamika Virus Hepatitis B	13
 BAB 3. HASIL DAN PEMBAHASAN	 17
3.1 Konstruksi Model	17
3.2 Titik Keseimbangan	19
3.2.1 Titik Keseimbangan E_0	20
3.2.2 Titik Keseimbangan E_1	21
3.3 Analisis Kestabilan Lokal Titik Keseimbangan	21
3.3.1 Kestabilan Titik Keseimbangan E_0	22

3.3.2	Kestabilan Titik Keseimbangan E_1	23
3.4	Analisis Kestabilan Global Titik Keseimbangan	26
3.4.1	Kestabilan Global Titik Keseimbangan E_0	26
3.4.2	Kestabilan Global Titik Keseimbangan E_1	27
3.5	Simulasi Numerik	32
3.5.1	Kasus $R_0 < 1$	33
3.5.2	Kasus $1 < R_0 \leq (1 + \mu/p)$	34
3.5.3	Kasus $1 + \mu/p < R_0$	35
3.6	Interpretasi Hasil	37
BAB 4.	PENUTUP	39
4.1	Kesimpulan	39
4.2	Saran	40
DAFTAR PUSTAKA		41
LAMPIRAN		43

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 3.1 Simulasi numerik untuk $R_0 < 1$	33
Gambar 3.2 Simulasi numerik untuk $1 < R_0 \leq (1 + \mu/p)$	35
Gambar 3.3 Simulasi numerik untuk $1 + \mu/p < R_0$	36

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Bilangan Reproduksi Dasar	25
Tabel 3.2 Syarat Eksistensi dan Kestabilan Titik Keseimbangan	31
Tabel 3.3 Nilai Parameter	32

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Analisis Kestabilan Lokal Titik Keseimbangan E_1	43
Lampiran 2. Analisis Kestabilan Global Titik Keseimbangan E_0	45
Lampiran 3. Analisis Kestabilan Global Titik Keseimbangan E_1	46
Lampiran 4. Listing Program	48

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hepatitis B merupakan penyakit menular berbahaya dengan prevalensi global yang cukup tinggi. Menurut data WHO tahun 2015, diperkirakan terdapat 240 juta orang yang mengidap hepatitis B kronik dengan tingkat kematian sekitar 650.000 orang per tahun di seluruh dunia. Peningkatan jumlah orang terinfeksi hepatitis B di seluruh dunia memacu perkembangan kajian mengenai faktor penentu dan pola distribusi penyakit hepatitis B. Dalam bidang matematika, salah satu metode ilmiah yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi faktor yang meningkatkan resiko seseorang terjangkit penyakit, serta mempelajari mekanisme penyebaran penyakit adalah pemodelan matematika.

Model matematika yang menggambarkan interaksi antara partikel virus hepatitis B dengan sel hati individu terinfeksi, diperkenalkan pertama kali oleh Nowak dkk. pada tahun 1996. Model tersebut mempelajari dinamika populasi sel hati individu terinfeksi hepatitis B, dengan memperhatikan empat populasi, yaitu populasi sel hati rentan (x), sel hati terinfeksi (y), dan partikel virus bebas (v). Laju perubahan sel rentan menjadi sel terinfeksi diasumsikan mengikuti tingkat kejadian bilinear, kxv , dengan k menotasikan laju infeksi virus.

Pengembangan model infeksi virus hepatitis B terus dilakukan pada tahun-tahun berikutnya. Pada tahun 2008, Min dkk. mengusulkan pengembangan model Nowak dkk. (1996) dengan mengubah tingkat kejadian bilinear menjadi tingkat kejadian standar, $kxv/(x + y)$. Hasil simulasi menunjukkan bahwa tingkat

kejadian standar lebih cocok dengan uji klinis dibandingkan dengan tingkat kejadian bilinear.

Wang dkk. (2010), De-León (2012), dan Hattaf dkk. (2012), masing-masing mengembangkan model dengan mempertimbangkan adanya kemungkinan penyembuhan sel hati terinfeksi. Pada model Wang dkk. (2010), diasumsikan tingkat kejadian mengikuti tingkat kejadian standar. Pada model De-León (2012), diasumsikan tingkat kejadian mengikuti tingkat kejadian bilinear dan terdapat waktu tunda intraseluler pada produksi partikel virus. Sementara itu, pada model Hattaf dkk. (2012), tingkat kejadiannya dinyatakan sebagai tingkat kejadian general. Dipertimbangkannya penyembuhan sel hati terinfeksi pada ketiga model, didasari oleh adanya mekanisme imun non-sitolitik yang menghambat replikasi virus tanpa mengakibatkan kerusakan atau kematian sel terinfeksi, sehingga memicu eliminasi virus pada sel terinfeksi (Bartholomeusz dkk., 2006).

Selanjutnya, pada tahun 2015, Manna dan Chakrabarty mengembangkan model dengan mempertimbangkan adanya transmisi partikel virus ke dalam darah, yang dihasilkan dari DNA VHB (virus hepatitis B) dengan kapsid (selubung) dalam sel terinfeksi. Adanya asumsi tersebut mengakibatkan dihasilkan model dengan empat variabel tak bebas, dengan satu variabel tambahannya menyatakan populasi kapsid DNA VHB intraseluler (z). Pada model tersebut, tingkat kejadian yang digunakan merupakan tingkat kejadian bilinear dan asumsi adanya penyembuhan sel terinfeksi belum dipertimbangkan.

Berdasarkan pengembangan model tersebut, pada tesis ini dikembangkan model infeksi virus hepatitis B dengan mempertimbangkan asumsi tingkat kejadian standar, penyembuhan sel terinfeksi akibat mekanisme imun non-

sitolitik, serta transmisi partikel virus ke dalam darah oleh kapsid DNA VHB intraseluler. Dalam tesis ini, model Manna dan Chakrabarty (2015) dimodifikasi dengan menggunakan tingkat kejadian standar dan menambahkan asumsi adanya laju penyembuhan sel terinfeksi. Analisis dinamik model dilakukan dengan menentukan titik kesetimbangan dan syarat eksistensi titik kesetimbangan, serta menganalisis kestabilan lokal dan global titik kesetimbangan. Pada bagian akhir, hasil analisis yang diperoleh diilustrasikan dengan simulasi numerik.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, pokok permasalahan yang dibahas dalam tesis ini adalah sebagai berikut:

1. bagaimana konstruksi model infeksi virus hepatitis B dengan tingkat kejadian standar dan penyembuhan?
2. bagaimana titik kesetimbangan model infeksi virus hepatitis B dengan tingkat kejadian standar dan penyembuhan serta kondisi apa yang menunjukkan eksistensi titik kesetimbangan tersebut?
3. bagaimana hasil analisis kestabilan titik kesetimbangan model infeksi virus hepatitis B dengan tingkat kejadian standar dan penyembuhan?
4. bagaimana simulasi numerik model infeksi virus hepatitis B dengan tingkat kejadian standar dan penyembuhan?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penulisan tesis ini adalah:

1. mengembangkan model infeksi virus hepatitis B dengan mempertimbangkan tingkat kejadian standar dan penyembuhan,

2. menentukan titik kesetimbangan model infeksi virus hepatitis B dengan tingkat kejadian standar dan penyembuhan serta kondisi yang menunjukkan eksistensi titik kesetimbangan tersebut,
3. menentukan kestabilan titik kesetimbangan model infeksi virus hepatitis B dengan tingkat kejadian standar dan penyembuhan,
4. mengetahui perilaku solusi model infeksi virus hepatitis B dengan tingkat kejadian standar dan penyembuhan.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Persamaan Diferensial Biasa

Ross (1989) mendefinisikan persamaan diferensial sebagai suatu persamaan yang memuat turunan dari satu atau lebih variabel tak bebas terhadap satu atau lebih variabel bebas. Orde dari persamaan diferensial merupakan urutan tertinggi dari turunan yang terdapat pada persamaan tersebut. Salah satu bentuk persamaan diferensial orde n dinyatakan sebagai

$$F \left[t, x, \frac{dx}{dt}, \dots, \frac{d^n x}{dt^n} \right] = 0,$$

dengan F adalah fungsi real dari $(n + 2)$ variabel, yaitu, $t, x, \frac{dx}{dt}, \dots, \frac{d^n x}{dt^n}$.

Berdasarkan jumlah variabel bebasnya, persamaan diferensial terbagi menjadi dua, yaitu persamaan diferensial biasa dan persamaan diferensial parsial. Ross (1989) menyatakan, persamaan diferensial yang melibatkan turunan dari satu atau lebih variabel tak bebas terhadap satu variabel bebas disebut persamaan diferensial biasa. Sementara itu, persamaan diferensial yang melibatkan turunan dari satu atau lebih variabel tak bebas terhadap lebih dari satu variabel bebas disebut persamaan diferensial parsial.

Persamaan diferensial biasa linear orde n , dengan variabel tak bebas x dan variabel bebas t , merupakan persamaan yang dapat dinyatakan dalam bentuk berikut,

$$a_0(t) \frac{d^n x}{dt^n} + a_1(t) \frac{d^{n-1} x}{dt^{n-1}} + \dots + a_{n-1}(t) \frac{dx}{dt} + a_n(t)x = b(t),$$

dengan a_0 tidak sama dengan nol. Persamaan diferensial biasa yang tidak linear disebut sebagai persamaan diferensial biasa nonlinear.

2.2 Sistem Dinamik Kontinu

Alligood dkk. (2000) mendefinisikan sistem dinamik sebagai sistem yang terdiri dari serangkaian kemungkinan keadaan dilengkapi dengan suatu ketentuan, yang digunakan untuk menentukan keadaan sistem saat ini berdasarkan keadaan sistem di masa lalu. Apabila ketentuan yang dimiliki sistem diaplikasikan pada waktu diskrit maka sistem disebut sistem dinamik diskrit. Sementara itu, apabila ketentuan yang dimiliki sistem diaplikasikan pada waktu kontinu maka sistem disebut sistem dinamik kontinu.

2.2.1 Sistem Otonomus

Misalkan diberikan suatu sistem persamaan diferensial biasa berikut.

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= F_1(x_1, \dots, x_n), \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= F_n(x_1, \dots, x_n).\end{aligned}\tag{2.1}$$

Pada sistem (2.1), masing-masing $F_i(x_1, \dots, x_n), i = 1, \dots, n$, tidak bergantung secara eksplisit terhadap variabel bebas t , namun hanya bergantung pada variabel tak bebas $x_1, \dots, x_n$. Sistem persamaan yang memiliki sifat tersebut dikatakan sebagai sistem otonomus (Boyce dan DiPrima, 2009).

2.2.2 Titik Keseimbangan

Pandang sistem otonomus (2.1). Solusi dari sistem otonomus (2.1) dengan $F_i(x_1, \dots, x_n) = 0, i = 1, \dots, n$, disebut solusi ekuilibrium sistem. Titik $\vec{x}^* = (x_1^*, \dots, x_n^*)$ yang merupakan solusi ekuilibrium disebut titik kritis atau titik keseimbangan sistem (Boyce dan DiPrima, 2009).

2.2.3 Kestabilan Titik Keseimbangan

Boyce dan DiPrima (2009) menyatakan, misalkan $\vec{x}^* = (x_1^*, \dots, x_n^*)$ adalah titik keseimbangan sistem (2.1) dan $\vec{x} = \vec{\phi}(t)$ adalah solusi dari sistem tersebut. Titik keseimbangan $\vec{x}^*$ dikatakan

(a) **stabil**, jika untuk setiap $\epsilon > 0$ terdapat suatu $\delta > 0$ sedemikian sehingga

jika $\|\vec{\phi}(0) - \vec{x}^*\| < \delta$ maka berlaku $\|\vec{\phi}(t) - \vec{x}^*\| < \epsilon$, untuk setiap $t > 0$,

(b) **tidak stabil**, jika tidak memenuhi kriteria (a),

(c) **stabil asimtotik**, jika $\vec{x}^*$ stabil dan terdapat $\delta_0 > 0$ sedemikian sehingga

jika $\|\vec{\phi}(0) - \vec{x}^*\| < \delta_0$ maka $\lim_{t \rightarrow \infty} \vec{\phi}(t) = \vec{x}^*$.

2.3 Sistem Otonomus Linear

Apabila fungsi $F_i(x_1, \dots, x_n), i = 1, \dots, n$, merupakan fungsi linear, maka sistem otonomus (2.1) disebut sistem otonomus linear dan dapat dinyatakan sebagai sistem berikut

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= a_{11}x_1 + \dots + a_{1n}x_n, \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= a_{n1}x_1 + \dots + a_{nn}x_n. \end{aligned} \tag{2.2}$$

Bentuk vektor dari sistem otonomus (2.2) adalah

$$\frac{d\vec{x}}{dt} = A\vec{x},$$

dengan $\vec{x} = (x_1, \dots, x_n)^T$ dan A merupakan matriks koefisien sistem (2.2).

Misalkan $\vec{x}^* = (x_1^*, \dots, x_n^*)$ adalah titik keseimbangan sistem (2.2), kestabilan titik keseimbangan bergantung pada nilai eigen atau akar persamaan karakteristik sistem. Persamaan karakteristik sistem (2.2) diperoleh melalui persamaan $\det(A - \lambda I) = 0$, dengan A matriks koefisien dan I matriks identitas (Boyce dan

Diprima, 2009). Tipe kestabilan titik kesetimbangan sistem otonomus linear (2.2) dapat ditentukan berdasarkan Teorema 2.1.

Teorema 2.1 (Mattheij dan Molenaar, 2002)

Misalkan $\lambda_1, \dots, \lambda_n$ adalah nilai eigen atau akar persamaan karakteristik dari sistem (2.2). Titik kesetimbangan $\vec{x}^*$ dikatakan

(a) **stabil asimtotik**, jika semua nilai eigen memiliki bagian real negatif,

$$Re(\lambda_i) < 0 \quad \forall \lambda_i, i = 1, \dots, n,$$

(b) **stabil**, namun tidak stabil asimtotik, jika semua nilai eigen memiliki bagian real tak positif, $Re(\lambda_i) \leq 0 \quad \forall \lambda_i, i = 1, \dots, n$,

(c) **tak stabil**, jika tidak memenuhi kriteria (a) dan (b).

Pada beberapa sistem otonomus, penentuan akar persamaan karakteristik memerlukan langkah yang sangat rumit. Untuk kasus tersebut, kestabilan titik kesetimbangan dapat ditentukan berdasarkan kriteria Routh-Hurwitz.

Teorema 2.2 (Murray, 2002).

Misalkan diberikan persamaaan karakteristik dari sistem otonomus berdimensi n berikut.

$$P(\lambda) = \lambda^n + A_{n-1}\lambda^{n-1} + \dots + A_0 = 0, \quad (2.3)$$

dengan koefisien $A_{n-i}, i = 1, \dots, n$ bernilai real dan $A_0 \neq 0$. Akar-akar persamaan karakteristik (2.3) memiliki bagian real negatif jika dan hanya jika

$$A_0 > 0, D_1 = |A_{n-1}| > 0, D_2 = \begin{vmatrix} A_{n-1} & A_{n-3} \\ 1 & A_{n-2} \end{vmatrix} > 0,$$

$$D_3 = \begin{vmatrix} A_{n-1} & A_{n-3} & A_{n-5} \\ 1 & A_{n-2} & A_{n-4} \\ 0 & A_{n-1} & A_{n-3} \end{vmatrix} > 0, \dots, D_k = \begin{vmatrix} A_{n-1} & A_{n-3} & A_{n-5} & \dots & 0 \\ 1 & A_{n-2} & A_{n-4} & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & A_{n-k} \end{vmatrix} > 0,$$

dengan $k = 1, \dots, n$.

2.4 Sistem Otonomus Nonlinear

Sistem otonomus (2.1) disebut sistem otonomus nonlinear jika masing-masing fungsi $F_i(x_1, \dots, x_n), i = 1, \dots, n$, merupakan fungsi nonlinear. Penentuan kestabilan titik kesetimbangan sistem otonomus nonlinear dijelaskan berikut.

2.4.1 Analisis Kestabilan Lokal Titik Kesetimbangan

Misalkan fungsi $F_i(x_1, \dots, x_n), i = 1, \dots, n$, memiliki turunan parsial kontinu hingga orde dua, dan diberikan titik $\vec{x}^* = (x_1^*, \dots, x_n^*)$ sebagai titik kesetimbangan sistem. Kestabilan lokal titik kesetimbangan $\vec{x}^*$ ditentukan berdasarkan perilaku solusi di sekitar titik kesetimbangan. Dalam hal ini, diperlukan suatu sistem linear hampiran untuk sistem otonomus nonlinear (2.1), dimana akar persamaan karakteristik sistem linear hampiran tersebut menentukan tipe kestabilan titik kesetimbangan.

Sistem linear hampiran dari sistem (2.1) diperoleh dari ekspansi deret Taylor fungsi $F_i(x_1, \dots, x_n)$ di sekitar titik $\vec{x}^*$ yang dinyatakan sebagai berikut.

$$\begin{aligned} F_i(x_1, \dots, x_n) = & F_i(x_1^*, \dots, x_n^*) + \frac{\partial F_i(x_1^*, \dots, x_n^*)}{\partial x_1} (x - x_1^*) + \dots \\ & + \frac{\partial F_i(x_1^*, \dots, x_n^*)}{\partial x_n} (x - x_n^*) + \eta_i(x_1, \dots, x_n), \end{aligned} \quad (2.4)$$

dengan $\eta_i(x_1, \dots, x_n)$ merupakan suku sisa yang bersifat

$$\lim_{(x_1, \dots, x_n) \rightarrow (x_1^*, \dots, x_n^*)} \frac{\eta_i(x_1, \dots, x_n)}{[(x - x_1^*)^2 + \dots + (x - x_n^*)^2]^{1/2}} = 0.$$

Mengingat bahwa $F_i(x_1^*, \dots, x_n^*) = 0$, dan $d\vec{x}/dt = d(\vec{x} - \vec{x}^*)/dt$, untuk $\vec{x} = (x_1, \dots, x_n)^T$ dan $\vec{x}^* = (x_1^*, \dots, x_n^*)^T$, maka substitusi persamaan (2.4) pada sistem persamaan (2.1) akan menghasilkan sistem berikut.

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} x_1 - x_1^* \\ \vdots \\ x_n - x_n^* \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial F_1(x_1^*, \dots, x_n^*)}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial F_1(x_1^*, \dots, x_n^*)}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial F_n(x_1^*, \dots, x_n^*)}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial F_n(x_1^*, \dots, x_n^*)}{\partial x_n} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 - x_1^* \\ \vdots \\ x_n - x_n^* \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \eta_1(x_1, \dots, x_n) \\ \vdots \\ \eta_n(x_1, \dots, x_n) \end{bmatrix}. \quad (2.5)$$

Sistem linear hampiran yang digunakan untuk mengaproksimasi sistem otonomus nonlinear (2.1) di sekitar titik $\vec{x}^*$ diperoleh dengan mengabaikan suku sisa pada persamaan (2.5), sehingga dihasilkan sistem persamaan linear berikut.

$$\frac{d}{dt} \vec{w} = J \vec{w}, \quad (2.6)$$

dengan

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial F_1(x_1^*, \dots, x_n^*)}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial F_1(x_1^*, \dots, x_n^*)}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial F_n(x_1^*, \dots, x_n^*)}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial F_n(x_1^*, \dots, x_n^*)}{\partial x_n} \end{bmatrix}$$

disebut matriks Jacobi atau *partial derivative matrix* dan $\vec{w} = (x_1 - x_1^*, \dots, x_n - x_n^*)^T$. Untuk $(x_1, \dots, x_n) = (x_1^*, \dots, x_n^*)$ diperoleh $\vec{w} = \mathbf{0}$ yang merupakan titik kesetimbangan sistem (2.6) (Boyce dan DiPrima, 2009).

Tipe kestabilan lokal titik kesetimbangan sistem otonomus nonlinear (2.1) dapat ditentukan berdasarkan Teorema 2.3.

Teorema 2.3 (Robinson, 2004)

Titik kesetimbangan $\vec{x}^*$ dari sistem otonomus nonlinear (2.1) dikatakan

- (a) **stabil asimtotik**, jika titik kesetimbangan sistem linear hampiran stabil asimtotik,
- (b) **tidak stabil**, jika titik kesetimbangan sistem linear hampiran tidak stabil,
- (c) **tidak dapat ditentukan kestabilannya**, jika terdapat nilai eigen atau akar persamaan karakteristik dari matriks J yang memiliki bagian real nol.

Apabila akar persamaan karakteristik dari sistem otonomus nonlinear (2.1) sulit ditentukan, maka kriteria Routh-Hurwitz seperti pada sistem otonomus linear dapat digunakan untuk menentukan kestabilan titik kesetimbangan.

2.4.2 Analisis Kestabilan Global Titik Keseimbangan

Teorema 2.3 hanya dapat digunakan untuk menentukan tipe kestabilan lokal titik keseimbangan sistem otonomus nonlinear. Sementara itu, salah satu metode yang dapat digunakan untuk menentukan kestabilan global titik keseimbangan adalah menggunakan fungsi Lyapunov. Penentuan kestabilan global titik keseimbangan menggunakan fungsi Lyapunov dijelaskan sebagai berikut.

Misalkan $\vec{x}^* = (x_1^*, \dots, x_n^*)$ merupakan titik keseimbangan sistem otonomus nonlinear (2.1). Fungsi $L: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ disebut fungsi **Lyapunov lemah** untuk $\vec{x}^*$ jika untuk suatu persekitaran $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$ dari $\vec{x}^*$, ketentuan berikut terpenuhi.

- (a) $L(\vec{x}^*) = 0$ dan $L(\vec{x}) > 0 \forall \vec{x} \neq \vec{x}^*$ dalam Ω , serta
- (b) $L'(\vec{x}) \leq 0 \forall \vec{x} \in \Omega$.

Sementara itu, jika pada kriteria (b) berlaku $L'(\vec{x}) < 0 \forall \vec{x} \neq \vec{x}^*$ dalam Ω maka fungsi L disebut sebagai fungsi **Lyapunov kuat** (Alligood dkk., 2000).

Kriteria tipe kestabilan global titik keseimbangan dengan menggunakan fungsi Lyapunov diberikan pada Teorema 2.4 berikut.

Teorema 2.4 (Alligood dkk., 2000)

Misalkan $\vec{x}^*$ merupakan titik keseimbangan sistem otonomus nonlinear (2.1). Apabila terdapat fungsi **Lyapunov lemah** untuk $\vec{x}^*$ maka $\vec{x}^*$ bersifat stabil. Sementara itu, jika terdapat fungsi **Lyapunov kuat** untuk $\vec{x}^*$ maka $\vec{x}^*$ bersifat stabil asimtotik.

2.5 Bilangan Reproduksi Dasar

Bilangan reproduksi dasar pada model epidemi, digunakan sebagai batas ambang untuk memprediksi apakah penyebaran suatu penyakit akan terjadi atau tidak. Bilangan reproduksi dasar (R_0) dari virus menyatakan rata-rata banyaknya

infeksi sekunder yang diakibatkan satu sel terinfeksi ketika proses awal infeksi berlangsung (Wodarz, 2007).

Bilangan reproduksi dasar yang bernilai lebih besar dari satu, $R_0 > 1$, menunjukkan bahwa dihasilkan lebih dari satu sel baru terinfeksi yang diakibatkan oleh satu sel yang telah terinfeksi sebelumnya. Kondisi dengan $R_0 > 1$ akan memacu penyebaran infeksi lebih lanjut sehingga terjadi suatu endemik. Sementara itu, kondisi dengan $R_0 < 1$ mengakibatkan tercapainya bebas infeksi karena pada kondisi tersebut rata-rata dihasilkan kurang dari satu sel baru terinfeksi sedemikian sehingga populasi virus gagal menyebar dan mengalami kepunahan (Wodarz, 2007).

2.6 Model Dinamika Virus

Salah satu bentuk model epidemi adalah model dinamika virus. Model dinamika virus pada dasarnya menggambarkan interaksi yang terjadi antara partikel virus dengan sel suatu organisme, ketika infeksi berlangsung dalam tubuh organisme tersebut. Wodarz (2007) menyebutkan, model dinamika virus dengan tiga variabel dinyatakan oleh persamaan diferensial biasa berikut.

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= s - \mu x - kxv, \\ \frac{dy}{dt} &= kxv - \delta y, \\ \frac{dv}{dt} &= \beta y - cv.\end{aligned}\tag{2.7}$$

dengan parameter s, μ, k, δ, β dan c merupakan konstanta real positif.

Pada sistem (2.7), variabel $x(t)$ menyatakan populasi sel organisme yang rentan atau tak terinfeksi, variabel $y(t)$ menyatakan populasi sel organisme yang terinfeksi, dan variabel $v(t)$ menyatakan populasi partikel virus bebas. Parameter-

parameter yang digunakan dalam sistem tersebut, masing-masing menyatakan laju konstan produksi sel (s), laju kematian alami sel (μ), laju produksi sel terinfeksi akibat infeksi virus (k), laju produksi virus oleh sel terinfeksi (β), laju kematian alami sel terinfeksi (δ) dan laju kematian partikel virus (c) (Wodarz, 2007).

2.7 Model Dinamika Virus Hepatitis B

Model dinamika virus yang dinyatakan oleh sistem (2.7) telah banyak diaplikasikan untuk mengkaji virus yang lebih spesifik. Pada tahun 1996, Nowak dkk. mengkaji virus hepatitis B dengan menggunakan model tersebut. Pada model tersebut diasumsikan, tingkat kejadian yang berkaitan dengan transmisi perubahan sel hati rentan menjadi sel hati terinfeksi sebagai tingkat kejadian bilinear kxv , dengan k menyatakan laju infeksi virus. Min dkk. (2008) menyatakan bahwa digunakannya tingkat kejadian bilinear pada model tersebut mengakibatkan dihasilkan bilangan reproduksi dasar, yaitu $R_0 = ks\beta/c\mu\delta$, dengan s/μ merepresentasikan jumlah total sel hati. Hal ini menyiratkan laju infeksi virus sebanding dengan ukuran populasi sel.

Laju infeksi virus yang sebanding dengan ukuran populasi sel mengakibatkan semakin besar ukuran populasi sel maka semakin tinggi tingkat infeksi virus. Pada kenyataannya, rata-rata terdapat miliaran sel hati pada hati manusia. Oleh karena itu, pada model Nowak dkk. (1996) diperoleh tingkat infeksi virus hepatitis B yang sangat tinggi. Untuk menghindari hal tersebut, Min dkk. (2008) mengembangkan model Nowak dkk. (1996) dengan mengubah tingkat kejadian bilinear kxv menjadi tingkat kejadian standar $kxv/(x + y)$. Pada tingkat kejadian standar, laju infeksi virus diasumsikan konstan dan tidak

bergantung pada ukuran populasi sel (Ma dan Xia, 2009). Model yang dikembangkan oleh Min dkk. (2008) dinyatakan sebagai berikut.

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= s - \mu x - \frac{kxv}{x+y}, \\ \frac{dy}{dt} &= \frac{kxv}{x+y} - \delta y, \\ \frac{dv}{dt} &= \beta y - cv.\end{aligned}\tag{2.8}$$

Penggunaan tingkat kejadian standar pada sistem (2.8) mengakibatkan diperoleh bilangan reproduksi dasar, yaitu $R_0 = k\beta/c\delta$, yang tidak bergantung pada jumlah total sel hati (s/μ). Simulasi model dengan tingkat kejadian bilinear maupun tingkat kejadian standar menunjukkan bahwa tingkat kejadian standar lebih realistis karena hasilnya lebih cocok dengan uji klinis.

Nowak dkk. (1996) dan Min dkk. (2008) mengembangkan model tanpa mempertimbangkan kemungkinan penyembuhan sel terinfeksi, sedangkan Wang dkk. (2010), De-León (2012) dan Hattaf dkk. (2012) masing-masing mempertimbangkan kemungkinan tersebut. Penyembuhan sel terinfeksi diasumsikan terjadi akibat mekanisme imun non-sitolitik yang menghambat replikasi virus dalam sel terinfeksi tanpa mengakibatkan kematian sel terinfeksi. Wang dkk. (2010) mengembangkan model dengan menggunakan tingkat kejadian standar dan De-León (2012) mengembangkan model dengan menggunakan tingkat kejadian bilinear serta mengasumsikan terdapat waktu tunda intraseluler pada produksi partikel virus. Sementara itu, Hattaf dkk. (2012) mengembangkan model dengan menyatakan tingkat kejadian sebagai tingkat kejadian general.

Model dengan tingkat kejadian general dan penyembuhan yang diperkenalkan oleh Hattaf dkk. (2012) dinyatakan pada persamaan berikut.

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= s - \mu x - f(x, y, v)v + py, \\ \frac{dy}{dt} &= f(x, y, v)v - (\delta + p)y, \\ \frac{dv}{dt} &= \beta y - cv,\end{aligned}\tag{2.9}$$

dengan $f(x, y, v)$ merupakan fungsi kejadian yang diasumsikan terdiferensial kontinu pada $\mathbb{R}_+^3$ dan memenuhi hipotesis (H1), (H2) dan (H3).

(H1) $f(0, y, v) = 0$, untuk setiap $y \geq 0$ dan $v \geq 0$,

(H2) $\frac{\partial f(x, y, v)}{\partial x} > 0$, untuk setiap $x > 0, y \geq 0$ dan $v \geq 0$,

(H3) $\frac{\partial f(x, y, v)}{\partial y} \leq 0$ dan $\frac{\partial f(x, y, v)}{\partial v} \leq 0$ untuk setiap $x \geq 0, y \geq 0$ dan $v \geq 0$.

Beberapa bentuk fungsi kejadian $f(x, y, v)$ yang umum digunakan dan memenuhi hipotesis tersebut adalah, kx yang merupakan fungsi kejadian bilinear, $kx/(x + y)$ yang merupakan fungsi kejadian standar dan $kx/(1 + ax + bv + abxv)$ yang merupakan fungsi kejadian Crowley-Martin (Hattaf dkk., 2012).

Hasil analisis Hattaf dkk. (2012) menunjukkan bahwa sistem (2.9) menghasilkan bilangan reproduksi dasar $R_0 = \beta f(s/\mu, 0, 0)/[c(\delta + p)]$. Terdapat dua titik kesetimbangan pada sistem, yaitu titik kesetimbangan bebas infeksi $E_u = (s/\mu, 0, 0)$ dan titik kesetimbangan endemik $E_f = (x^*, y^*, v^*)$. Jika $R_0 \leq 1$, sistem (2.9) memiliki satu titik kesetimbangan yang eksis dan stabil asimtotik global yaitu E_u . Jika $R_0 > 1$, sistem (2.9) memiliki dua titik kesetimbangan yang eksis yaitu E_u dan E_f , dengan E_u tak stabil dan E_f stabil asimtotik global.

Pengembangan model dinamika virus hepatitis B selanjutnya dilakukan oleh Manna dan Chakrabarty pada tahun 2015. Pada model tersebut diasumsikan partikel virus diproduksi dari DNA VHB (virus hepatitis B) dengan kapsid yang telah matang dalam sel terinfeksi, hingga akhirnya ditransmisi ke dalam darah. Model yang dikembangkan oleh Manna dan Chakrabarty (2015) terdiri dari empat variabel tak bebas, yang masing-masing menyatakan populasi sel hati rentan (x), sel hati terinfeksi (y), kapsid DNA VHB intraseluler (z), dan partikel virus bebas (v). Model tersebut dinyatakan pada sistem berikut.

$$\begin{aligned}
 \frac{dx}{dt} &= s - \mu x - kxv, \\
 \frac{dy}{dt} &= kxv - \delta y, \\
 \frac{dz}{dt} &= ay - (\beta + \delta)z, \\
 \frac{dv}{dt} &= \beta z - cv.
 \end{aligned} \tag{2.10}$$

Parameter s, μ, k, δ dan c menyatakan hal yang sama seperti pada sistem (2.7), sedangkan parameter a menyatakan laju produksi DNA VHB dengan kapsid dan β menyatakan laju transmisi DNA VHB dengan kapsid dari sel terinfeksi menuju darah. Pada sistem tersebut diasumsikan laju kematian sel rentan lebih kecil dibandingkan laju kematian sel terinfeksi, $\mu \leq \delta$.

Manna dan Chakrabarty (2015) menyatakan, bilangan reproduksi dasar yang dihasilkan oleh sistem (2.10) adalah $R_0 = a\beta sk / c\delta\mu(\beta + \delta)$. Terdapat dua titik kesetimbangan, yaitu titik kesetimbangan bebas infeksi $E_u = (s/\mu, 0, 0, 0)$ yang selalu eksis dan titik kesetimbangan endemik $E_f = (x^*, y^*, z^*, v^*)$ yang eksis jika $R_0 > 1$. Seperti pada model Hattaf dkk. (2012), kestabilan lokal dan global titik kesetimbangan model bergantung pada bilangan reproduksi dasar.

BAB III

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian pada tesis ini diawali dengan mengkonstruksi model infeksi virus hepatitis B dengan tingkat kejadian standar dan penyembuhan. Model yang telah dikonstruksi dianalisis dengan menentukan titik kesetimbangan beserta syarat eksistensinya, menentukan kestabilan lokal dan global titik kesetimbangan, serta simulasi numerik model. Hasil dan pembahasan penelitian tesis dijelaskan berikut.

3.1 Konstruksi Model

Model infeksi virus hepatitis B dengan tingkat kejadian standar dan penyembuhan yang dikonstruksi pada tesis ini, merupakan pengembangan dari model yang diperkenalkan oleh Manna dan Chakrabarty (2015). Seperti yang dinyatakan pada sistem (2.10), terdapat empat populasi yang menjadi fokus utama model, yaitu populasi sel hati rentan (x), sel hati terinfeksi (y), DNA VHB dengan kapsid dalam sel terinfeksi (z) dan partikel virus bebas dalam darah (v). Dipertimbangkannya populasi DNA VHB dengan kapsid pada model tersebut, didasari oleh asumsi bahwa partikel virus dihasilkan dari proses pematangan DNA VHB dengan kapsid dalam sel terinfeksi.

Tingkat kejadian pada model (2.10) merupakan tingkat kejadian bilinear. Menurut hasil kajian Min dkk. (2008), tingkat kejadian bilinear kurang realistis jika dibandingkan tingkat kejadian standar. Model dengan tingkat kejadian bilinear menghasilkan bilangan reproduksi yang sebanding dengan jumlah total sel hati (s/μ), sehingga menyiratkan bahwa laju infeksi akan terus meningkat seiring dengan bertambahnya ukuran populasi sel. Untuk menghindari peningkatan laju infeksi yang sangat tajam, Min dkk. (2008) menyarankan untuk

menggunakan tingkat kejadian standar pada model. Oleh karena itu, dilakukan modifikasi pada (2.10) dengan mengubah tingkat kejadian bilinear kxv menjadi tingkat kejadian standar $kxv/(x + y)$.

Beberapa model infeksi VHB, seperti model yang diperkenalkan oleh Wang dkk. (2010), De-León (2012), dan Hattaf dkk. (2012), mempertimbangkan asumsi adanya laju penyembuhan sel terinfeksi menjadi sel rentan. Penyembuhan sel terinfeksi terjadi karena sel imun memicu penghambatan replikasi virus tanpa mengakibatkan kerusakan sel terinfeksi, yang disebut mekanisme imun non-sitolitik. Pada infeksi hepatitis B akut, respon imun nonspesifik dan spesifik mengakibatkan produksi antivirus sitokin (cytokines) oleh sel imun, yang berfungsi untuk menghambat replikasi virus. Sementara itu, pada infeksi hepatitis B kronik, penghambatan replikasi virus disebabkan oleh respon imun spesifik, dimana sel limfosit T sitotoksik mengontrol replikasi virus tanpa mengakibatkan kerusakan sel terinfeksi (Bartholomeusz dkk., 2006). Oleh karena model (2.10) belum mempertimbangkan kemungkinan penyembuhan sel terinfeksi, maka model tersebut dikembangkan dengan menambahkan asumsi terdapat laju penyembuhan sebesar p dari sel terinfeksi menjadi sel rentan.

Dengan mempertimbangkan tingkat kejadian standar dan asumsi adanya laju penyembuhan sel terinfeksi pada model (2.10), maka diperoleh model infeksi virus hepatitis B dengan tingkat kejadian standar dan penyembuhan berikut.

$$\begin{aligned}
 \frac{dx}{dt} &= s - \mu x - \frac{kxv}{x+y} + py, \\
 \frac{dy}{dt} &= \frac{kxv}{x+y} - (\delta + p)y, \\
 \frac{dz}{dt} &= ay - (\beta + \delta)z, \\
 \frac{dv}{dt} &= \beta z - cv.
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

Sistem (3.1) merupakan sistem persamaan diferensial biasa nonlinear dengan $s, \mu, k, p, \delta, a, \beta$ dan c merupakan konstanta positif. Masing-masing parameter pada sistem (3.1) menyatakan hal yang sama seperti pada sistem (2.10). Pada sistem (3.1), diasumsikan laju kematian sel rentan lebih kecil dibandingkan laju kematian sel terinfeksi, yaitu $\mu \leq s$. Analisis dinamik sistem (3.1) dibahas lebih lanjut pada Subbab 3.2, 3.3 dan 3.4.

3.2 Titik Keseimbangan

Titik keseimbangan sistem (3.1) diperoleh dari solusi sistem persamaan berikut.

$$0 = s - \mu x - \frac{kxv}{x+y} + py, \quad (3.2a)$$

$$0 = \frac{kxv}{x+y} - (\delta + p)y, \quad (3.2b)$$

$$0 = ay - (\beta + \delta)z, \quad (3.2c)$$

$$0 = \beta z - cv. \quad (3.2d)$$

Apabila persamaan (3.2a) ditambahkan dengan (3.2b) diperoleh

$$0 = s - \mu x - \delta y. \quad (3.2e)$$

Solusi dari persamaan (3.2c), (3.2d) dan (3.2e) adalah

$$z = \frac{a}{(\beta + \delta)} y, \quad (3.3a)$$

$$v = \frac{\beta}{c} z, \quad (3.3b)$$

$$x = \frac{s - \delta y}{\mu}. \quad (3.3c)$$

Jika persamaan (3.3a), (3.3b) dan (3.3c) disubstitusikan pada persamaan (3.2b) maka diperoleh

$$0 = [ak\beta - c(p + \delta)(\beta + \delta)]sy - [\delta(ak\beta - c(p + \delta)(\beta + \delta)) + c\mu(p + \delta)(\beta + \delta)]y^2. \quad (3.4)$$

Penyelesaian persamaan (3.4) adalah

$$y = 0 \quad \text{atau} \quad y = \frac{s[ak\beta - c(p+\delta)(\beta+\delta)]}{\delta[ak\beta - c(p+\delta)(\beta+\delta)] + c\mu(p+\delta)(\beta+\delta)}. \quad (3.5)$$

Substitusi persamaan (3.5) pada persamaan (3.3a), (3.3b) dan (3.3c) menghasilkan

$$x = \frac{s}{\mu}, y = 0, z = 0, v = 0 \quad (3.6a)$$

atau

$$\begin{aligned} x &= \frac{cs(p+\delta)(\beta+\delta)}{\delta c(p+\delta)(\beta+\delta) \left(\frac{ak\beta}{c(p+\delta)(\beta+\delta)} - 1 \right) + c\mu(p+\delta)(\beta+\delta)}, \\ y &= \frac{cs(p+\delta)(\beta+\delta) \left(\frac{ak\beta}{c(p+\delta)(\beta+\delta)} - 1 \right)}{c\delta(p+\delta)(\beta+\delta) \left(\frac{ak\beta}{c(p+\delta)(\beta+\delta)} - 1 \right) + c\mu(p+\delta)(\beta+\delta)}, \\ z &= \frac{a}{(\beta+\delta)} y, \\ v &= \frac{\beta}{c} z. \end{aligned} \quad (3.6b)$$

Dengan demikian, diperoleh dua titik kesetimbangan, yaitu $E_0 = (s/\mu, 0, 0, 0)$ yang ditunjukkan oleh persamaan (3.6a) dan $E_1 = (x^*, y^*, z^*, v^*)$ yang ditunjukkan oleh persamaan (3.6b). Titik kesetimbangan E_0 dan E_1 dibahas lebih lanjut pada Subbab 3.2.1 dan 3.2.2.

3.2.1 Titik Kesetimbangan E_0

Masing-masing variabel pada titik kesetimbangan menyatakan ukuran populasi sel hati rentan $x(t)$, sel hati terinfeksi $y(t)$, kapsid DNA VHB intraseluler $z(t)$, dan partikel virus bebas $v(t)$. Dalam hal ini, titik kesetimbangan $E_0 = (s/\mu, 0, 0, 0)$ menunjukkan bahwa populasi sel hati rentan mampu bertahan hidup sedangkan tiga populasi lainnya, yaitu populasi sel hati terinfeksi, kapsid DNA VHB, dan partikel virus bebas mengalami kepunahan. Kondisi tersebut berkaitan dengan kondisi bebas infeksi, sehingga titik kesetimbangan E_0 disebut

sebagai titik kesetimbangan bebas infeksi. Titik kesetimbangan E_0 selalu eksis karena masing-masing variabelnya bernilai positif.

3.2.2 Titik Kesetimbangan E_1

Titik kesetimbangan $E_1 = (x^*, y^*, z^*, v^*)$ menunjukkan bahwa keempat populasi mampu bertahan hidup. Populasi sel hati terinfeksi, kapsid DNA VHB, dan partikel virus bebas yang tidak mengalami kepunahan mengindikasikan kondisi endemik, sehingga titik kesetimbangan E_1 disebut titik kesetimbangan endemik. Masing-masing variabel pada titik kesetimbangan E_1 bernilai positif jika $ak\beta/[c(p + \delta)(\beta + \delta)] > 1$. Oleh karena itu, titik kesetimbangan E_1 eksis jika $ak\beta/[c(p + \delta)(\beta + \delta)] > 1$.

Berdasarkan hasil analisis eksistensi titik kesetimbangan disimpulkan bahwa sistem (3.1) selalu memiliki titik kesetimbangan E_0 , namun ketika $ak\beta/[c(p + \delta)(\beta + \delta)] > 1$ sistem (3.1) memiliki satu titik kesetimbangan tambahan yaitu titik kesetimbangan E_1 .

3.3 Analisis Kestabilan Lokal Titik Kesetimbangan

Sistem (3.1) merupakan sistem persamaan diferensial biasa nonlinear. Penentuan kestabilan lokal titik kesetimbangan sistem dilakukan dengan mempertimbangkan sistem linear hampiran berikut.

$$\frac{d}{dt}\vec{w} = J\vec{w},$$

dengan

$$J = \begin{pmatrix} -\mu - \frac{kv}{x+y} + \frac{kxv}{(x+y)^2} & \frac{kxv}{(x+y)^2} + p & 0 & -\frac{kx}{x+y} \\ \frac{kv}{x+y} - \frac{kxv}{(x+y)^2} & -\frac{kxv}{(x+y)^2} - \delta - p & 0 & \frac{kx}{x+y} \\ 0 & a & -\beta - \delta & 0 \\ 0 & 0 & \beta & -c \end{pmatrix} \quad (3.7)$$

dan $\vec{w} = (x - x^*, y - y^*, z - z^*, v - v^*)^T$. Analisis kestabilan lokal masing-masing titik kesetimbangan dibahas pada Subbab 3.3.1 dan 3.3.2.

3.3.1 Kestabilan Titik Kesetimbangan E_0

Jika titik kesetimbangan E_0 disubstitusikan pada matriks Jacobi (3.7) maka dihasilkan persamaan karakteristik

$$(\lambda + \mu)[(\lambda + p + \delta)(\lambda + \beta + \delta)(\lambda + c) - a\beta k] = 0. \quad (3.8)$$

Berdasarkan persamaan (3.8), diperoleh salah satu akar persamaan karakteristik adalah $\lambda_1 = -\mu$. Sementara itu, akar persamaan karakteristik lainnya ditentukan berdasarkan persamaan berikut.

$$\lambda^3 + A_2\lambda^2 + A_1\lambda + A_0 = 0, \quad (3.9)$$

dengan

$$A_2 = c + p + \beta + 2\delta, \quad (3.10a)$$

$$A_1 = c(p + \beta + 2\delta) + (p + \delta)(\beta + \delta), \quad (3.10b)$$

$$A_0 = c(p + \delta)(\beta + \delta) \left(1 - \frac{ak\beta}{c(p + \delta)(\beta + \delta)}\right). \quad (3.10c)$$

Menurut Teorema 2.2, akar-akar persamaan (3.9) memiliki bagian real negatif jika dan hanya jika $A_2 > 0$, $A_0 > 0$ dan $A_2A_1 - A_0 > 0$. Syarat agar persamaan (3.9) memiliki bagian real negatif adalah sebagai berikut.

(a) Syarat $A_2 > 0$

Persamaan (3.10a) menunjukkan bahwa $A_2 > 0$ karena masing-masing parameter bernilai positif.

(b) Syarat $A_0 > 0$

Berdasarkan persamaan (3.10c), $A_0 > 0$ jika $ak\beta/[c(p + \delta)(\beta + \delta)] < 1$.

(c) Syarat $A_2A_1 - A_0 > 0$

Berdasarkan persamaan (3.10a), (3.10b) dan (3.10c) diperoleh

$$A_2A_1 - A_0 = (p + \beta + 2\delta)[c(p + \beta + 2\delta) + (p + \delta)(\beta + \delta)] + ak\beta + c^2(p + \beta + 2\delta).$$

Karena masing-masing parameter bernilai positif maka $A_2A_1 - A_0 > 0$ terpenuhi.

Berdasarkan syarat (a), (b) dan (c), persamaan (3.8) memiliki akar-akar persamaan dengan bagian real negatif jika $ak\beta/[c(p + \delta)(\beta + \delta)] < 1$. Oleh karena itu, titik kesetimbangan E_0 stabil asimtotik lokal jika $ak\beta/[c(p + \delta)(\beta + \delta)] < 1$.

3.3.2 Kestabilan Titik Kesetimbangan E_1

Misalkan $\Delta_1 = c(p + \delta)(\beta + \delta)$ dan $\Delta_2 = ak\beta - \Delta_1$, maka titik kesetimbangan E_1 dapat dinyatakan kembali sebagai berikut

$$x^* = \frac{s\Delta_1}{\delta\Delta_2 + \mu\Delta_1}, \quad (3.11a)$$

$$y^* = \frac{s\Delta_2}{\delta\Delta_2 + \mu\Delta_1}, \quad (3.11b)$$

$$z^* = \left(\frac{a}{\beta + \delta}\right)y^*, \quad (3.11c)$$

$$v^* = \frac{\beta}{c}z^*. \quad (3.11d)$$

Jika persamaan (3.11a), (3.11b), (3.11c) dan (3.11d) disubstitusikan pada matriks Jacobi (3.7) maka dihasilkan persamaan karakteristik berikut.

$$\lambda^4 + A_3\lambda^3 + A_2\lambda^2 + A_1\lambda + A_0 = 0, \quad (3.12)$$

dengan

$$A_3 = c + p + \beta + 2\delta + \mu + \frac{\Delta_2}{c(\beta + \delta)}, \quad (3.13a)$$

$$\begin{aligned}
A_2 &= (c + \beta + 2\delta) \frac{\Delta_2^2}{ak\beta c (\beta + \delta)} + (c + \beta + \delta + \mu) \frac{\Delta_1 \Delta_2}{ak\beta c (\beta + \delta)} \\
&\quad + c(p + \beta + 2\delta) + \mu(c + p + \beta + 2\delta) + (\beta + \delta)(p + \delta), \\
A_1 &= [(c + \delta)(\beta + \delta) + c\delta] \frac{\Delta_2^2}{ak\beta c (\beta + \delta)} + [c\mu + (c + \mu)(\beta + \delta)] \frac{\Delta_1 \Delta_2}{ak\beta c (\beta + \delta)} \\
&\quad + \mu(\beta + \delta)(p + \delta) + c\mu(p + \beta + 2\delta), \\
A_0 &= \delta \frac{\Delta_2^2}{ak\beta} + \mu \frac{\Delta_1 \Delta_2}{ak\beta}. \tag{3.13b}
\end{aligned}$$

Menurut Teorema 2.2, akar-akar persamaan (3.12) memiliki bagian real negatif jika dan hanya jika $A_3 > 0$, $A_0 > 0$, $A_3 A_2 - A_1 > 0$ dan $(A_3 A_2 - A_1) A_1 - A_3^2 A_0 > 0$. Syarat agar persamaan (3.12) memiliki bagian real negatif adalah sebagai berikut.

(a) Syarat $A_3 > 0$

Perhatikan persamaan (3.13a). Oleh karena masing-masing parameter bernilai positif, maka $A_3 > 0$ jika $\Delta_2 > 0$.

(b) Syarat $A_0 > 0$

Diketahui bahwa masing-masing parameter bernilai positif dan $\Delta_1 > 0$. Persamaan (3.13b) menunjukkan bahwa jika $\Delta_2 > 0$ maka $A_0 > 0$.

(c) Syarat $A_3 A_2 - A_1 > 0$

Seperti yang dijabarkan pada Lampiran 1, jika $\Delta_2 > 0$ maka $A_3 A_2 - A_1 > 0$.

(d) Syarat $(A_3 A_2 - A_1) A_1 - A_3^2 A_0 > 0$

Penjabaran pada Lampiran 1 menunjukkan bahwa jika $\Delta_2 > 0$ maka $(A_3 A_2 - A_1) A_1 - A_3^2 A_0 > 0$.

Berdasarkan syarat (a), (b), (c), dan (d), jika $\Delta_2 > 0$ maka akar-akar persamaan (3.12) memiliki bagian real negatif. Karena

$$\Delta_2 = c(p + \delta)(\beta + \delta) \left(\frac{ak\beta}{c(p + \delta)(\beta + \delta)} - 1 \right),$$

diperoleh jika $ak\beta/[c(p + \delta)(\beta + \delta)] > 1$ maka titik kesetimbangan E_1 bersifat stabil asimtotik lokal.

Hasil analisis kestabilan lokal menunjukkan bahwa jika $ak\beta/[c(p + \delta)(\beta + \delta)] < 1$ maka titik kesetimbangan bebas infeksi E_0 bersifat stabil asimtotik lokal. Sementara itu, jika $ak\beta/[c(p + \delta)(\beta + \delta)] > 1$ maka titik kesetimbangan endemik E_1 bersifat stabil asimtotik lokal. Oleh karena itu, disimpulkan bahwa $ak\beta/[c(p + \delta)(\beta + \delta)]$ mendefinisikan bilangan reproduksi dasar model (3.1) atau $R_0 = ak\beta/[c(p + \delta)(\beta + \delta)]$.

Perbandingan antara bilangan reproduksi dasar dari model yang dikembangkan oleh Manna dan Chakrabarty (2015) dengan bilangan reproduksi dasar model (3.1), dapat dilihat pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Bilangan Reproduksi Dasar

Model	Asumsi	Bilangan Reproduksi Dasar
Model (2.10) (Model Infeksi VHB dengan Tingkat Kejadian Bilinear dan Tanpa Penyembuhan) (Manna dan Chakrabarty, 2015)	a. Tingkat kejadian: Bilinear b. Penyembuhan sel terinfeksi: Tidak Ada c. Transmisi virus oleh kapsid DNA VHB: Ada	$\frac{ak\beta}{c\delta(\beta + \delta)} \frac{s}{\mu}$
Model (3.1) (Model Infeksi VHB dengan Tingkat Kejadian Standar dan Penyembuhan)	a. Tingkat kejadian: Standar b. Penyembuhan sel terinfeksi: Ada c. Transmisi virus oleh kapsid DNA VHB: Ada	$\frac{ak\beta}{c(p + \delta)(\beta + \delta)}$

Berdasarkan Tabel 3.1, penggunaan tingkat kejadian standar pada model (3.1), mengakibatkan bilangan reproduksi dasar yang diperoleh tidak bergantung pada jumlah total sel hati yang direpresentasikan oleh (s/μ) . Sementara itu,

adanya asumsi penyembuhan sel terinfeksi pada model (3.1), mengakibatkan bilangan reproduksi dasar yang diperoleh bergantung pada laju penyembuhan sel terinfeksi (p). Dalam hal ini, peningkatan laju penyembuhan sel terinfeksi mengakibatkan penurunan nilai bilangan reproduksi dasar atau rata-rata jumlah sel terinfeksi akibat infeksi sekunder. Dengan demikian, disimpulkan bahwa modifikasi model (2.10) dengan menggunakan tingkat kejadian standar dan menambahkan asumsi penyembuhan sel terinfeksi, menghasilkan bilangan reproduksi dasar yang lebih realistis.

3.4 Analisis Kestabilan Global Titik Keseimbangan

Merujuk pada Subbab 2.4.2, dalam menentukan kestabilan global masing-masing titik keseimbangan dari sistem (3.1) digunakan fungsi Lyapunov. Analisis kestabilan global masing-masing titik keseimbangan dijelaskan pada Subbab 3.4.1 dan 3.4.2.

3.4.1 Kestabilan Global Titik Keseimbangan E_0

Pada titik keseimbangan E_0 , analisis kestabilan global dilakukan dengan menggunakan fungsi Lyapunov

$$L_1(x, y, z, v) = \frac{a\beta}{(p+\delta)(\beta+\delta)}y(t) + \frac{\beta}{(\beta+\delta)}z(t) + v(t) \quad (3.14)$$

yang didefinisikan pada persekitaran $\Omega = \mathbb{R}_+^4 - \Omega_1$ dengan $\Omega_1 = \{(x, 0, 0, 0) \in \mathbb{R}_+^4 | x \neq s/\mu\}$. Fungsi tersebut dikembangkan dari fungsi Lyapunov hasil kajian Manna dan Chakrabarty (2015). Berdasarkan persamaan (3.14) diperoleh

- (a) $L_1(s/\mu, 0, 0, 0) = 0$,
- (b) $L_1(x, y, z, v) > 0$ untuk setiap $(x, y, z, v) \neq (s/\mu, 0, 0, 0)$ dan $(x, y, z, v) \in \Omega$,
- (c) $\frac{dL_1}{dt} = \left[R_0 \frac{x}{x+y} - 1 \right] cv$, (3.15a)

Penurunan persamaan (3.15a) dijabarkan pada Lampiran 2. Oleh karena $y \geq 0$, maka $[R_0 x/(x+y) - 1] \leq (R_0 - 1)$. Dengan demikian, berdasarkan persamaan (3.15a) diperoleh

$$\frac{dL_1}{dt} \leq (R_0 - 1)cv. \quad (3.15b)$$

Pertaksamaan (3.15b) menunjukkan bahwa $L_1'(x, y, z, v) \leq 0$ jika $R_0 \leq 1$. Sementara itu, menurut persamaan (3.15a), $L_1'(x, y, z, v) = 0$ jika $v = 0$ atau $y/x = R_0 - 1$. Hal ini mengakibatkan, jika $R_0 \leq 1$ maka $L_1'(x, y, z, v) < 0$ untuk setiap $v \neq 0$ dan $y/x \neq R_0 - 1$. Oleh karena itu, L_1 merupakan fungsi Lyapunov lemah dan titik kesetimbangan E_0 bersifat stabil global jika $R_0 \leq 1$.

3.4.2 Kestabilan Global Titik Kesetimbangan E_1

Analisis kestabilan global titik kesetimbangan E_1 dilakukan dengan mengkonstruksi fungsi Lyapunov $L_2(x, y, z, v)$ berikut yang didasari oleh fungsi Lyapunov hasil kajian dari De-León (2012) dan Hattaf dkk. (2013).

$$\begin{aligned} L_2(x, y, z, v) = & \psi(x) + y^* \varphi\left(\frac{y}{y^*}\right) + \frac{\delta+p}{a} z^* \varphi\left(\frac{z}{z^*}\right) + \frac{(\delta+p)y^*}{\beta z^*} v^* \varphi\left(\frac{v}{v^*}\right) \\ & + \left(\frac{p}{2x^*(\mu+\delta)}\right) \left(\frac{y^*}{x^*+y^*}\right) [(x-x^*) + (y-y^*)]^2, \end{aligned} \quad (3.16)$$

dengan

$$\psi(x) = x - x^* - \int_{x^*}^x \frac{kx^*}{x^*+y^*} \frac{s+y^*}{ks} ds \quad \text{dan} \quad \varphi(x) = x - 1 - \ln x, x > 0, x \in \mathbb{R}.$$

Fungsi $L_2(x, y, z, v)$ didefinisikan pada $\Omega = \{(x, y, z, v) \in \mathbb{R}^4 | x, y, z, v > 0\}$.

Untuk menentukan apakah $L_2(x, y, z, v)$ merupakan fungsi Lyapunov lemah atau kuat, persamaan (3.16) dianalisis berdasarkan ketentuan-ketentuan berikut.

(a) $L_2(x^*, y^*, z^*, v^*) = 0$

Jelas bahwa untuk $(x, y, z, v) = (x^*, y^*, z^*, v^*)$ diperoleh $L_2(x, y, z, v) = 0$.

(b) $L_2(x, y, z, v) > 0$ untuk setiap $(x, y, z, v) \neq (x^*, y^*, z^*, v^*)$

Diketahui bahwa

$$\psi(x) = x - x^* - \int_{x^*}^x \frac{kx^*}{x^* + y^*} \frac{s + y^*}{ks} ds = x - x^* - \frac{x^*}{x^* + y^*} \left[x - x^* + y^* \ln \left(\frac{x}{x^*} \right) \right].$$

Turunan pertama dan kedua dari $\psi(x)$ adalah

$$\psi(x)' = 1 - \frac{x^*}{x^* + y^*} \left(1 + \frac{y^*}{x} \right), \quad (3.17)$$

$$\psi(x)'' = \frac{x^*}{x^* + y^*} \frac{y^*}{x^2}. \quad (3.18)$$

Pada persamaan (3.17) untuk $\psi(x)' = 0$ diperoleh $x = x^*$. Hal ini menunjukkan bahwa $x = x^*$ merupakan titik stasioner dari $\psi(x)$. Jika $x = x^*$ disubstitusikan pada persamaan (3.18) maka diperoleh $\psi(x)'' > 0$. Dengan demikian, fungsi $\psi(x)$ minimum global pada titik $x = x^*$ dengan $\psi(x^*) = 0$. Selanjutnya, untuk fungsi $\varphi(x)$, turunan pertama dan keduanya adalah

$$\varphi(x)' = 1 - \frac{1}{x}, \quad (3.19)$$

$$\varphi(x)'' = \frac{1}{x^2}. \quad (3.20)$$

Berdasarkan persamaan (3.19) diperoleh titik stationer dari $\varphi(x)$ adalah $x = 1$. Karena menurut persamaan (3.20) $\varphi(x)'' > 0$ untuk $x = 1$, maka fungsi $\varphi(x)$ minimum global pada titik $x = 1$ dengan $\varphi(1) = 0$. Sementara itu, fungsi $\vartheta(x, y) = [(x - x^*) + (y - y^*)]^2$ minimum global pada titik $(x, y) = (x^*, y^*)$ dengan $\vartheta(x^*, y^*) = 0$. Hal ini mengimplikasikan, $\psi(x), \varphi(x), \vartheta(x, y) \geq 0$ untuk setiap $x, y > 0$. Oleh karena itu, terbukti bahwa $L_2(x, y, z, v) > 0$ untuk setiap $(x, y, z, v) \neq (x^*, y^*, z^*, v^*)$.

(c) $L_2'(x, y, z, v) < 0$ untuk setiap $(x, y, z, v) \neq (x^*, y^*, z^*, v^*)$

Apabila $L_2(x, y, z, v)$ diturunkan terhadap t , diperoleh

$$\begin{aligned} \frac{dL_2}{dt} = & \left[1 - \frac{kx^*}{x^*+y^*} \frac{x+y^*}{kx}\right] \left(s - \mu x - \frac{kxv}{x+y} + py\right) \\ & + \left[1 - \frac{y^*}{y}\right] \left(\frac{kxv}{x+y} - (\delta + p)y\right) \\ & + \frac{\delta+p}{a} \left[1 - \frac{z^*}{z}\right] (ay - (\beta + \delta)z) \\ & + \frac{(\delta+p)y_2}{\beta z_2} \left[1 - \frac{v^*}{v}\right] (\beta z - cv) \\ & + \frac{py^*}{x^*(\mu+\delta)(x^*+y^*)} [(x - x^*) + (y - y^*)][s - \mu x - \delta y]. \end{aligned} \quad (3.21)$$

Pada titik kesetimbangan E_1 berlaku

$$s = \mu x^* + \frac{kx^*v^*}{x^*+y^*} - py^* = \mu x^* + \delta y^*, \quad (3.22a)$$

$$\delta + p = \frac{kx^*v^*}{x^*+y^*} \frac{1}{y^*}, \quad (3.22b)$$

$$\beta + \delta = a \frac{y^*}{z^*}, \quad (3.22c)$$

$$c = \beta \frac{z^*}{v^*}, \quad (3.22d)$$

Apabila persamaan (3.22a), (3.22b), (3.22c), dan (3.22d) disubstitusikan pada persamaan (3.21) maka diperoleh

$$\begin{aligned} \frac{dL_2}{dt} = & -\frac{py^*}{x^*(\mu+\delta)(x^*+y^*)} [\mu(x - x^*)^2 + \delta(y - y^*)^2] \\ & -(\delta + p)y^* \left[\varphi\left(\frac{kx^*}{x^*+y^*} \frac{x+y^*}{kx}\right) + \varphi\left(\frac{kxv}{x+y} \frac{x^*+y^*}{kx^*v^*} \frac{y^*}{y}\right) \right. \\ & \quad \left. + \varphi\left(\frac{y}{y^*} \frac{z^*}{z}\right) + \varphi\left(\frac{z}{z^*} \frac{v^*}{v}\right) + \varphi\left(\frac{x+y}{x+y^*}\right) \right] \\ & -(\delta + p)y^* \left[\ln\left(\frac{kx^*}{x^*+y^*} \frac{x+y^*}{kx}\right) + \ln\left(\frac{kxv}{x+y} \frac{x^*+y^*}{kx^*v^*} \frac{y^*}{y}\right) \right. \\ & \quad \left. + \ln\left(\frac{y}{y^*} \frac{z^*}{z}\right) + \ln\left(\frac{z}{z^*} \frac{v^*}{v}\right) + \ln\left(\frac{x+y}{x+y^*}\right) \right] \\ & -py \frac{y^*}{x^*+y^*} \frac{(x - x^*)^2}{xx^*} - (\mu x^* - py^*) \frac{y^*}{x^*+y^*} \frac{(x - x^*)^2}{xx^*} \\ & + (\delta + p)y^* \left(1 - \frac{x+y^*}{x+y}\right) \left(\frac{x+y}{x+y^*} - \frac{v}{v^*}\right). \end{aligned} \quad (3.23)$$

Penurunan persamaan (3.23) dapat dilihat pada Lampiran 3. Oleh karena $\varphi(x) \geq 0$, $\ln(x) \geq 0$, $\mu(x - x^*)^2 + \delta(y - y^*)^2 \geq 0$, dan $(x - x^*)^2 \geq 0$ untuk setiap $x, y > 0$, maka $L_2'(x, y, z, v) \leq 0$ jika $\mu x^* \geq py^*$ dan $\theta \leq 0$ dengan $\theta = \left(1 - \frac{x+y^*}{x+y}\right) \left(\frac{x+y}{x+y^*} - \frac{v}{v^*}\right)$. Sementara itu, $L_2'(x, y, z, v) = 0$ jika dan hanya jika $(x, y, z, v) = (x^*, y^*, z^*, v^*)$. Dengan demikian, jika $\mu x^* \geq py^*$ dan $\theta \leq 0$ maka $L_2'(x, y, z, v) < 0$ untuk setiap $(x, y, z, v) \neq (x^*, y^*, z^*, v^*)$.

Hasil analisis pada poin (a), (b), dan (c) menunjukkan, jika $\mu x^* \geq py^*$ dan $\theta \leq 0$ maka fungsi $L_2(x, y, z, v)$ merupakan fungsi Lyapunov kuat dan titik kesetimbangan E_1 bersifat stabil asimtotik global. Menggunakan x^* dan y^* yang dinyatakan pada persamaan (3.6b), maka diperoleh

$$\mu x^* - py^* = \frac{\frac{s}{c(p+\delta)(\beta+\delta)}[\mu - p(R_0 - 1)]}{\delta[ak\beta - c(p+\delta)(\beta+\delta)] + c\mu(p+\delta)(\beta+\delta)}. \quad (3.24)$$

Merujuk pada syarat eksistensi titik kesetimbangan E_1 , yaitu $R_0 > 1$, dan persamaan (3.24), maka syarat $\mu x^* \geq py^*$ terpenuhi jika $1 < R_0 \leq (1 + \mu/p)$. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa syarat cukup agar titik kesetimbangan E_1 stabil asimtotik global adalah $1 < R_0 \leq (1 + \mu/p)$ dan $\theta \leq 0$.

Hasil analisis mengenai syarat eksistensi dan tipe kestabilan lokal maupun global dari titik kesetimbangan sistem (3.1) dirangkum pada Tabel 3.2.

Tabel 3.2 Syarat Eksistensi dan Kestabilan Titik Keseimbangan

Titik Keseimbangan	Syarat Eksistensi	Syarat Kestabilan	Tipe Kestabilan
$E_0 = (s/\mu, 0, 0, 0)$	Tidak ada	Syarat perlu $R_0 < 1$	Stabil asimtotik lokal
		Syarat perlu $R_0 \leq 1$	Stabil global
$E_1 = (x^*, y^*, z^*, v^*)$	$R_0 > 1$	Syarat perlu $R_0 > 1$	Stabil asimtotik lokal
		Syarat cukup $1 < R_0 \leq (1 + \mu/p)$ dan $\theta \leq 0$ dengan $\theta = \left(1 - \frac{x+y^*}{x+y}\right)\left(\frac{x+y}{x+y^*} - \frac{v}{v^*}\right)$	Stabil asimtotik global

3.5 Simulasi Numerik

Simulasi numerik dilakukan dengan menggunakan *software* MATLAB R2008b. Simulasi numerik dilakukan untuk mengilustrasikan hasil analisis yang diperoleh pada Subbab 3.4. Terdapat tiga macam kasus yang dipelajari dalam simulasi numerik. Nilai parameter yang digunakan pada masing-masing kasus mengacu pada Manna dan Chakrabarty (2015) serta Yousfi dkk. (2011). Nilai parameter yang digunakan ditunjukkan pada Tabel 3.3.

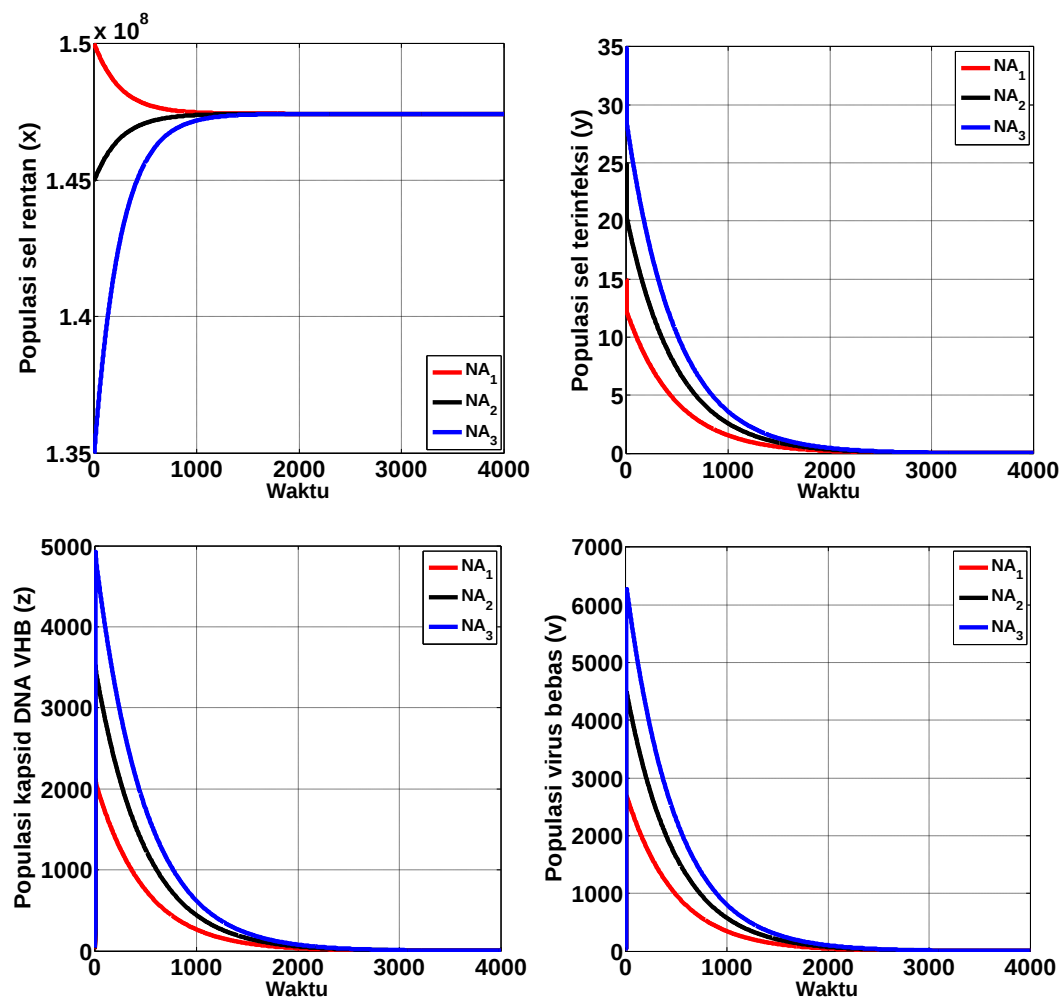
Tabel 3.3 Nilai Parameter

Parameter	Definisi	Nilai	Sumber
s	Laju produksi sel hati	$(5.04 + 0.71) \times 10^5$ sel/ml hari ⁻¹	Yousfi dkk., (2011)
μ	Laju kematian alami sel hati	0.0039 hari ⁻¹	Yousfi dkk., (2011)
k	Laju produksi sel hati terinfeksi	3.8×10^{-4} ml vir ⁻¹ hari ⁻¹	Yousfi dkk., (2011)
δ	Laju kematian sel hati terinfeksi	0.00693 hari ⁻¹	Yousfi dkk., (2011)
a	Laju produksi DNA VHB dengan kapsid	150 ml vir ⁻¹ hari ⁻¹	Manna dan Chakrabarty, (2015)
β	Laju transmisi DNA VHB	0.87 hari ⁻¹	Manna dan Chakrabarty, (2015)
c	Laju kematian partikel virus	0.67 hari ⁻¹	Yousfi dkk., (2011)

Pengamatan dengan simulasi numerik juga dilakukan untuk mempelajari pengaruh perubahan laju penyembuhan terhadap perilaku solusi. Oleh karena itu, dalam masing-masing kasus digunakan nilai parameter p yang berbeda.

3.5.1 Kasus $R_0 < 1$

Pada kasus ini, nilai parameter p yang digunakan adalah $p = 0.08$. Penggunaan nilai parameter tersebut menghasilkan titik kesetimbangan bebas infeksi $E_0 = (1.4743 \times 10^8, 0, 0, 0)$ dan bilangan reproduksi dasar $R_0 = 0.9709$.



Gambar 3.1 Simulasi numerik untuk $R_0 < 1$.

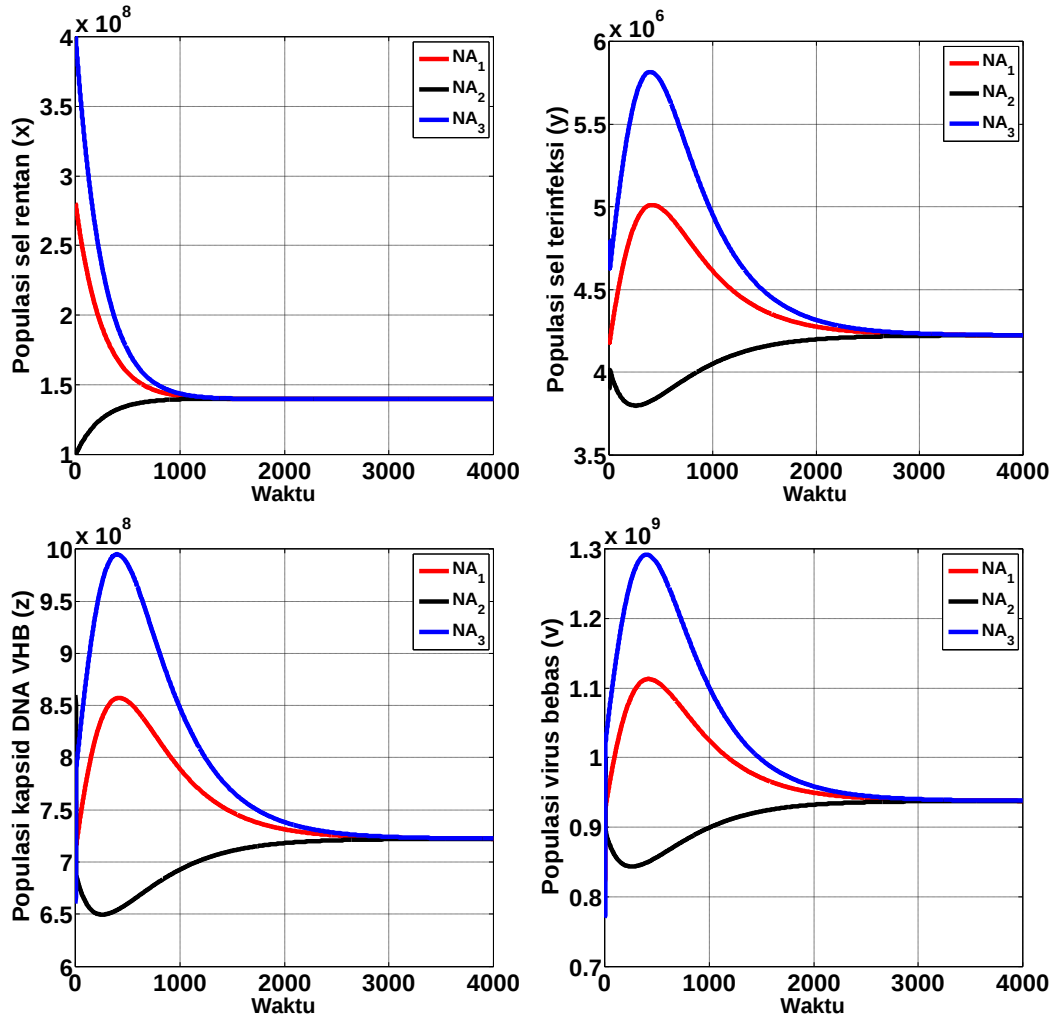
Mengacu pada Tabel 3.2, jika $R_0 < 1$ maka terdapat satu titik kesetimbangan yang eksis dan bersifat stabil asimtotik lokal, yaitu E_0 . Kondisi

tersebut diilustrasikan oleh hasil simulasi numerik dengan tiga nilai awal yang berbeda, yaitu $NA_1 = (15 \times 10^7, 15, 25, 30)$, $NA_2 = (14.5 \times 10^7, 25, 30, 35)$, dan $NA_3 = (13.5 \times 10^7, 35, 40, 43)$. Pada Gambar 3.1, tampak bahwa dalam selang waktu 4000 hari masing-masing solusi menuju ke titik kesetimbangan E_0 . Perilaku solusi tersebut mengindikasikan bahwa titik kesetimbangan E_0 bersifat stabil asimtotik. Dengan demikian, hasil simulasi untuk kasus ini sesuai dengan hasil analisis pada Tabel 3.2.

3.5.2 Kasus $1 < R_0 \leq (1 + \mu/p)$

Nilai parameter p yang digunakan dalam kasus ini adalah $p = 0.075$. Dengan menggunakan nilai parameter tersebut diperoleh $1 < R_0 \leq (1 + \mu/p)$, dengan $R_0 = 1.0302$ dan $1 + \mu/p = 1.0520$. Menurut Tabel 3.2, pada kasus ini syarat eksistensi titik kesetimbangan E_0 dan E_1 terpenuhi. Berdasarkan nilai parameter yang digunakan, titik kesetimbangan E_0 dan E_1 masing-masing bernilai $E_0 = (1.4743 \times 10^8, 0, 0, 0)$ dan $E_1 = (1.3993 \times 10^8, 4.2226 \times 10^6, 7.2228 \times 10^8, 9.3789 \times 10^8)$.

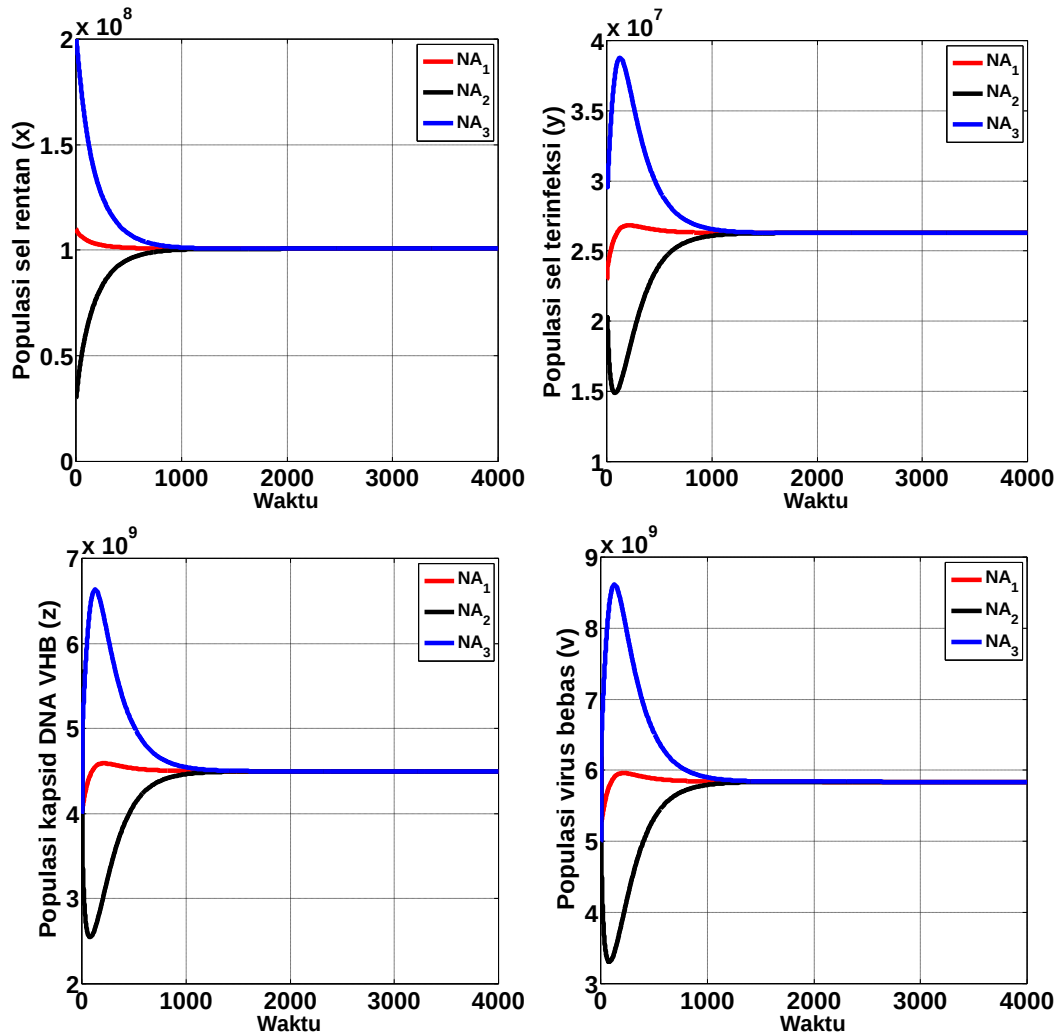
Simulasi numerik untuk kasus ini dilakukan dengan menggunakan tiga nilai awal, yaitu $NA_1 = (2.8 \times 10^8, 4.2 \times 10^6, 7.6 \times 10^8, 8.2 \times 10^8)$, $NA_2 = (10^8, 3.9 \times 10^6, 8.6 \times 10^8, 9.7 \times 10^8)$, dan $NA_3 = (4 \times 10^8, 4.8 \times 10^6, 6.6 \times 10^8, 7.7 \times 10^8)$. Hasil simulasi numerik tersebut disajikan pada Gambar 3.2. Pengamatan pada Gambar 3.2 menunjukkan bahwa masing-masing solusi menuju ke titik kesetimbangan E_1 . Oleh karena itu, tampak bahwa hasil simulasi numerik mendukung hasil analisis pada Tabel 3.2 yang menyatakan bahwa jika $1 < R_0 \leq (1 + \mu/p)$ maka titik kesetimbangan E_0 bersifat tak stabil sedangkan titik kesetimbangan E_1 bersifat stabil asimtotik global.



Gambar 3.2 Simulasi numerik untuk $1 < R_0 \leq (1 + \mu/p)$.

3.5.3 Kasus $1 + \mu/p < R_0$

Simulasi numerik untuk kasus ini dilakukan dengan menggunakan nilai parameter $p = 0.06$. Dengan $p = 0.06$, diperoleh $R_0 = 1.2611$ dan $1 + \mu/p = 1.0650$. Seperti pada kasus sebelumnya, pada kasus ini titik kesetimbangan E_0 dan E_1 eksis. Dalam hal ini, masing-masing titik kesetimbangan bernilai $E_0 = (1.4743 \times 10^8, 0, 0, 0)$ dan $E_1 = (1.007 \times 10^8, 2.6292 \times 10^7, 4.4973 \times 10^9, 5.8398 \times 10^9)$. Hasil simulasi numerik untuk kasus ini ditampilkan pada Gambar 3.3.



Gambar 3.3 Simulasi numerik untuk $1 + \mu/p < R_0$.

Tiga nilai awal yang digunakan pada simulasi adalah $NA_1 = (10^8, 2.3 \times 10^7, 4.3 \times 10^9, 6.2 \times 10^9)$, $NA_2 = (0.3 \times 10^8, 2 \times 10^7, 5.7 \times 10^9, 6.8 \times 10^9)$, dan $NA_3 = (2 \times 10^8, 3 \times 10^7, 4 \times 10^9, 5 \times 10^9)$. Untuk masing-masing nilai awal, solusi menuju ke titik kesetimbangan E_1 . Hasil simulasi tersebut mengindikasikan bahwa E_1 bersifat stabil asimtotik. Apabila dikaitkan dengan hasil analisis kestabilan pada Tabel 3.2, perilaku solusi tersebut menunjukkan bahwa, $1 < R_0 \leq (1 + \mu/p)$ merupakan syarat cukup stabil global untuk titik kesetimbangan E_1 . Oleh karena itu, untuk $R_0 > 1$, E_1 belum tentu menjadi tak stabil jika $R_0 \leq (1 + \mu/p)$ tidak terpenuhi. Berdasarkan hasil

simulasi tersebut didukung dengan hasil simulasi numerik pada Gambar 3.2, diduga bahwa jika $R_0 > 1$ maka titik kesetimbangan E_1 bersifat stabil asimtotik global. Untuk membuktikan dugaan tersebut, diperlukan analisis lebih lanjut mengenai kestabilan global titik kesetimbangan E_1 .

3.6 Interpretasi Hasil

Bilangan reproduksi dasar untuk model infeksi virus hepatitis B dengan tingkat kejadian standar dan penyembuhan adalah $R_0 = ak\beta/[c(p + \delta)(\beta + \delta)]$. Salah satu faktor yang berpengaruh pada besarnya bilangan reproduksi dasar tersebut adalah laju penyembuhan sel hati terinfeksi menjadi sel hati rentan yang dinotasikan oleh p . Peningkatan laju penyembuhan akan berakibat pada penurunan nilai bilangan reproduksi dasar. Hasil analisis maupun hasil simulasi numerik dengan menggunakan laju penyembuhan yang berbeda menunjukkan bahwa perubahan nilai pada bilangan reproduksi dasar berpengaruh pada perubahan perilaku solusi sistem (3.1).

Ketika digunakan laju penyembuhan yang memenuhi kondisi $R_0 < 1$, terdapat satu titik kesetimbangan yang eksis dan stabil asimtotik, yaitu titik kesetimbangan bebas infeksi. Perilaku solusi yang dihasilkan ketika $R_0 < 1$ mengindikasikan populasi sel hati terinfeksi, kapsid DNA VHB, dan partikel virus akan mengalami kepunahan saat $t \rightarrow \infty$. Hal ini menggambarkan kondisi dimana penyembuhan sel hati terinfeksi mampu menekan penyebaran infeksi virus sedemikian sehingga mengakibatkan kepunahan populasi sel hati terinfeksi, kapsid DNA VHB, dan partikel virus.

Sementara itu, ketika digunakan laju penyembuhan yang lebih kecil sedemikian sehingga diperoleh $R_0 > 1$, terdapat dua titik kesetimbangan yang

eksis, yaitu titik kesetimbangan bebas infeksi yang bersifat tak stabil dan titik kesetimbangan endemik yang bersifat stabil asimtotik. Kondisi dimana titik kesetimbangan endemik stabil asimtotik mengindikasikan bahwa penyembuhan sel hati terinfeksi tidak mampu menekan penyebaran infeksi virus. Hal ini mengakibatkan diperolehnya infeksi virus yang persisten dengan populasi sel terinfeksi, kapsid DNA VHB, dan partikel virus tetap eksis dan tidak mengalami kepunahan.

Berdasarkan hasil tersebut, tampak bahwa peningkatan laju penyembuhan sel terinfeksi memiliki peran yang cukup penting dalam menghambat penyebaran infeksi virus pada suatu individu. Dalam hal ini, dengan diketahuinya batas ambang antara kondisi bebas infeksi dan endemik yang dinyatakan oleh bilangan reproduksi dasar, maka dapat ditentukan laju penyembuhan yang efektif untuk mencegah infeksi virus persisten. Dengan demikian, pencegahan perkembangan penyakit ke tingkat yang lebih serius dapat dilakukan.

BAB IV PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam tesis ini diperoleh kesimpulan sebagai berikut.

1. Model infeksi virus hepatitis B (VHB) dengan tingkat kejadian standar dan penyembuhan dikonstruksi dalam sistem persamaan diferensial biasa nonlinear dengan empat variabel tak bebas yang menyatakan populasi sel hati rentan, sel hati terinfeksi, kapsid DNA VHB, dan partikel virus bebas.
2. Terdapat dua titik kesetimbangan pada model yaitu, titik kesetimbangan bebas infeksi dan titik kesetimbangan endemik. Titik kesetimbangan bebas infeksi selalu eksis sedangkan titik kesetimbangan endemik eksis jika bilangan reproduksi dasar bernilai lebih besar dari satu.
3. Kestabilan masing-masing titik kesetimbangan dipengaruhi oleh bilangan reproduksi dasar. Analisis kestabilan lokal menunjukkan bahwa jika bilangan reproduksi dasar bernilai kurang dari satu maka titik kesetimbangan bebas infeksi stabil asimtotik lokal, sedangkan jika bilangan reproduksi dasar bernilai lebih besar dari satu maka titik kesetimbangan endemik stabil asimtotik lokal. Analisis kestabilan global menunjukkan bahwa jika bilangan reproduksi dasar bernilai lebih kecil atau sama dengan satu maka titik kesetimbangan bebas infeksi stabil global. Sementara itu, titik kesetimbangan endemik stabil asimtotik global dengan dua syarat cukup tertentu.

4. Simulasi numerik menunjukkan hasil yang sesuai dengan analisis kestabilan titik kesetimbangan bebas infeksi. Untuk titik kesetimbangan endemik, simulasi numerik mengindikasikan bahwa jika bilangan reproduksi dasar lebih besar dari satu maka titik kesetimbangan endemik stabil asimtotik global. Berdasarkan hasil simulasi numerik, penyembuhan sel terinfeksi memiliki peran yang cukup penting dalam mengendalikan infeksi virus.

4.2 Saran

Pada tesis ini, analisis kestabilan global belum mampu mengidentifikasi syarat perlu kestabilan global titik kesetimbangan endemik. Oleh karena itu, disarankan untuk dilakukan analisis lebih lanjut yang berkaitan dengan kestabilan global titik kesetimbangan endemik model.

DAFTAR PUSTAKA

- Alligood, K. T., T. D. Sauer, and J. A. Yorke. 2000. *CHAOS: An Introduction to Dynamical Systems*. Springer-Verlag, Inc. New York.
- Bartholomeusz, A., J. Chang, S. Locarini, and S. Lewin. 2006. Replication of hepatitis B virus and pathogenesis of disease in Boyer, T. D., M. P. Manns, and A. J. Sanyal (eds.), *Zakim and Boyer's Hepatology: A textbook of liver disease*. 5th Edition. Saunders. Philadelphia.
- Boyce, W. E. and R. C. DiPrima. 2012. *Elementary Differential Equation and Boundary Value Problems*. 9th Edition. John Wiley and Sons, Inc. New York.
- De-León, C. V. 2012. Stability analysis of a model for HBV infection with cure of infected cells and intracellular delay. *Applied Mathematics and Computation*. **219** (2012): 389-398.
- Hattaf, K., N. Yousfi, and A. Tridane. 2012. Mathematical Analysis of a Virus Dynamics Model with General Incidence Rate and Cure Rate. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*. **13** (2012): 1866-1872.
- Hattaf, K., N. Yousfi, and A. Tridane. 2013. Stability analysis of a virus dynamics model with general incidence rate and two delays. *Applied Mathematics and Computation*. **221** (2013): 514-521.
- Ma, S. and Y. Xia. 2009. *Mathematical understanding of infectious disease dynamics*. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. Singapore.
- Manna, K. and S. P. Chakrabarty. 2015. Chronic Hepatitis B Infection and HBV DNA-containing capsids: Modeling and Analysis. *Communication in Nonlinear Science and Numerical Simulation*. **22** (2015): 383-395.
- Mattheij, R. and J. Molenaar. 2002. *Ordinary Differential Equation in Theory and Practice*. Society for Industrial and Applied Mathematics. New York.
- Min, L., Y. Su, and Y. Kuang. 2008. Mathematical Analysis of a Basic Model of Virus Infection with Application to HBV Infection. *Rocky Mountain Journal of Mathematics*. **38** (5): 1573-1585.
- Murray J. D. 2002. *Mathematical Biology: An Introduction, Third Edition*. Springer-Verlag, Inc. Berlin.
- Nowak, M. A., S. Bonhoeffer, A. M. Hill, R. Boehme, H. C. Thomas, and H. Mcdade. 1996. Viral Dynamics in Hepatitis B Virus Infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. **93** (1996): 4398-4402.
- Robinson, R. C. 2004. *An Introduction to Dynamical Systems: Continuous and Discrete*. Pearson Prentice Hall. New Jersey.

- Ross, S.L. 1989. *Introduction to Ordinary Differential Equations*. 4th Edition. John Willey and Sons, Inc. New York.
- Wang, K., A. Fan, and A. Torres. 2010. Global properties of an improved hepatitis B virus model. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*. **11** (2010): 3131-3138.
- Wodarz, D. 2007. *Killer Cell Dynamics: Mathematical and Computational Approaches to Immunology*. Springer Science Business Media. New York.
- World Health Organization. 2015. *Hepatitis B*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. diakses pada tanggal 9 Maret 2015.
- Yousfi, W., K. Hattaf, and A. Trisdane. 2011. Modelling the adaptive immune response in HBV infection. *Mathematical Biology*. **63** (2011): 933-957.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Analisis Kestabilan Lokal Titik Keseimbangan E_1

Misalkan

$$\Delta_1 = c(p + \delta)(\beta + \delta),$$

$$\Delta_2 = ak\beta - \Delta_1 = c(p + \delta)(\beta + \delta)(R_0 - 1),$$

$$Q_1 = c + p + \beta + 2\delta + \mu,$$

$$Q_2 = c + \beta + 2\delta,$$

$$Q_3 = c + \beta + \delta + \mu,$$

$$Q_4 = c(p + \beta + 2\delta) + \mu(c + p + \beta + 2\delta) + (\beta + \delta)(p + \delta),$$

$$Q_5 = (c + \delta)(\beta + \delta) + c\delta,$$

$$Q_6 = c\mu + (c + \mu)(\beta + \delta),$$

$$Q_7 = \mu(\beta + \delta)(p + \delta) + c\mu(p + \beta + 2\delta),$$

$$Q_8 = c\delta(\beta + \delta),$$

$$Q_9 = c\mu(\beta + \delta).$$

Persamaan karakteristik pada titik keseimbangan E_1 adalah

$$\lambda^4 + A_3\lambda^3 + A_2\lambda^2 + A_1\lambda + A_0 = 0, \quad (i)$$

dengan

$$A_3 = Q_1 + \frac{\Delta_2^2}{ak\beta c (\beta + \delta)} + \frac{\Delta_1 \Delta_2}{ak\beta c (\beta + \delta)}, \quad (iia)$$

$$A_2 = Q_2 \frac{\Delta_2^2}{ak\beta c (\beta + \delta)} + Q_3 \frac{\Delta_1 \Delta_2}{ak\beta c (\beta + \delta)} + Q_4, \quad (iib)$$

$$A_1 = Q_5 \frac{\Delta_2^2}{ak\beta c (\beta + \delta)} + Q_6 \frac{\Delta_1 \Delta_2}{ak\beta c (\beta + \delta)} + Q_7 \quad (iic)$$

$$A_0 = Q_8 \frac{\Delta_2^2}{ak\beta c (\beta + \delta)} + Q_9 \frac{\Delta_1 \Delta_2}{ak\beta c (\beta + \delta)}. \quad (iid)$$

Akar-akar persamaan (i) memiliki bagian real negatif dengan syarat berikut.

a. $A_3 > 0$

Berdasarkan persamaan (iia) diperoleh $A_3 = Q_1 + \Delta_2/[c(\beta + \delta)]$. Karena $Q_1 > 0$ maka $A_3 > 0$ jika $\Delta_2 > 0$. Karena $\Delta_2 > 0$ jika $R_0 > 1$ maka $A_3 > 0$ jika $R_0 > 1$.

b. $A_0 > 0$

Berdasarkan persamaan (iib) diperoleh

$$A_0 = (\delta\Delta_2 + \mu\Delta_1)\Delta_2 = [ak\beta\delta - (\delta - \mu)\Delta_1]\Delta_2.$$

Diketahui bahwa $\Delta_2 > 0$ jika $ak\beta > \Delta_1$ dan $ak\beta\delta - (\delta - \mu)\Delta_1 > 0$ jika $ak\beta > \frac{(\delta - \mu)}{\delta}\Delta_1$. Karena $\Delta_1 > \frac{(\delta - \mu)}{\delta}\Delta_1$ maka jika $\Delta_2 > 0$ diperoleh $A_0 > 0$.

Dengan demikian jika $R_0 > 1$ maka $A_0 > 0$.

c. $A_3A_2 - A_1 > 0$

Berdasarkan persamaan (iia), (iib), dan (iic) diperoleh

$$\begin{aligned} A_3A_2 - A_1 = & (Q_1Q_4 - Q_7) + (Q_3 + Q_2) \frac{\Delta_1\Delta_2^3}{[ak\beta c(\beta + \delta)]^2} \\ & + Q_2 \frac{\Delta_2^4}{[ak\beta c(\beta + \delta)]^2} + Q_3 \frac{\Delta_1^2\Delta_2^2}{[ak\beta c(\beta + \delta)]^2} \\ & + (Q_4 + Q_1Q_2 - Q_5) \frac{\Delta_2^2}{ak\beta c(\beta + \delta)} \\ & + (Q_4 + Q_1Q_3 - Q_6) \frac{\Delta_1\Delta_2}{ak\beta c(\beta + \delta)}. \end{aligned}$$

Berdasarkan perhitungan dengan menggunakan *software* Maple diperoleh $(Q_1Q_4 - Q_7), (Q_3 + Q_2), (Q_4 + Q_1Q_2 - Q_5), (Q_4 + Q_1Q_3 - Q_6) > 0$.

Akibatnya $Q_2 \frac{\Delta_2^4}{[ak\beta c(\beta + \delta)]^2}, Q_3 \frac{\Delta_1^2\Delta_2^2}{[ak\beta c(\beta + \delta)]^2}, (Q_4 + Q_1Q_2 - Q_5) \frac{\Delta_2^2}{ak\beta c(\beta + \delta)} > 0$.

Dengan demikian $A_3A_2 - A_1 > 0$ jika $W_1 > 0$ dengan

$$W_1 = (Q_3 + Q_2) \frac{\Delta_1\Delta_2^3}{[ak\beta c(\beta + \delta)]^2} + (Q_4 + Q_1Q_3 - Q_6) \frac{\Delta_1\Delta_2}{ak\beta c(\beta + \delta)}.$$

Diketahui

$$W_1 = \left[(Q_3 + Q_2) \frac{\Delta_2^2}{ak\beta c(\beta + \delta)} + (Q_4 + Q_1Q_3 - Q_6) \right] \frac{\Delta_1\Delta_2}{ak\beta c(\beta + \delta)},$$

maka $W_1 > 0$ jika $\Delta_2 > 0$ atau $R_0 > 1$.

d. $(A_3A_2 - A_1)A_1 - A_3^2A_0 > 0$

Berdasarkan persamaan (iia), (iib), (iic), dan (iid) diperoleh

$$\begin{aligned} & (A_3A_2 - A_1)A_1 - A_3^2A_0 \\ & = (Q_1Q_4Q_7 - Q_7^2) \\ & \quad + (-2Q_1Q_8 - 2Q_5Q_6 + Q_2Q_7 + Q_3Q_7 + Q_4Q_6 + Q_4Q_5 \\ & \quad - 2Q_1Q_9 + Q_1Q_3Q_5 + Q_1Q_2Q_6)\eta_1\eta_2 \\ & \quad + (-2Q_1Q_8 + Q_2Q_7 - Q_5^2 + Q_1Q_2Q_5 + Q_4Q_5)\eta_1^2 \\ & \quad + (Q_1Q_3Q_6 - Q_6^2 - 2Q_1Q_9 + Q_3Q_7 + Q_4Q_6)\eta_2^2 \\ & \quad + (-Q_9 + Q_3Q_6)\eta_2^3 + (-Q_8 + Q_2Q_5)\eta_1^3 \\ & \quad + (Q_1Q_2Q_7 - Q_1^2Q_8 - 2Q_5Q_7 + Q_1Q_4Q_5 + Q_4Q_7)\eta_1 \\ & \quad + (Q_4Q_7 - Q_1^2Q_9 - 2Q_6Q_7 + Q_1Q_4Q_6 + Q_1Q_3Q_7)\eta_2 \\ & \quad + (-2Q_8 - Q_9 + Q_3Q_5 + Q_2Q_5 + Q_2Q_6)\eta_1^2\eta_2 \\ & \quad + (Q_3Q_6 + Q_2Q_6 - 2Q_9 - Q_8 + Q_3Q_5)\eta_1\eta_2^2 \end{aligned}$$

dengan

$$\eta_1 = \frac{\Delta_2^2}{ak\beta c(\beta + \delta)},$$

$$\eta_2 = \frac{\Delta_1\Delta_2}{ak\beta c(\beta + \delta)},$$

Berdasarkan perhitungan dengan menggunakan *software* Maple diperoleh $(Q_1Q_4Q_7 - Q_7^2), (-2Q_1Q_8 - 2Q_5Q_6 + Q_2Q_7 + Q_3Q_7 + Q_4Q_6 + Q_4Q_5 - 2Q_1Q_9 + Q_1Q_3Q_5 + Q_1Q_2Q_6), (-2Q_1Q_8 + Q_2Q_7 - Q_5^2 + Q_1Q_2Q_5 + Q_4Q_5), (Q_1Q_3Q_6 - Q_6^2 - 2Q_1Q_9 + Q_3Q_7 + Q_4Q_6), (-Q_9 + Q_3Q_6), (-Q_8 + Q_2Q_5), (Q_1Q_2Q_7 - Q_1^2Q_8 - 2Q_5Q_7 + Q_1Q_4Q_5 + Q_4Q_7), (Q_4Q_7 - Q_1^2Q_9 - 2Q_6Q_7 + Q_1Q_4Q_6 + Q_1Q_3Q_7), (-2Q_8 - Q_9 + Q_3Q_5 + Q_2Q_5 + Q_2Q_6), (Q_3Q_6 + Q_2Q_6 - 2Q_9 - Q_8 + Q_3Q_5) > 0$.

Diketahui $\eta_1, \eta_2^2, \eta_1\eta_2^2 > 0$ maka $(A_3A_2 - A_1)A_1 - A_3^2A_0 > 0$ jika $W_2 > 0$ dengan

$$\begin{aligned} W_2 = & (-2Q_1Q_8 - 2Q_5Q_6 + Q_2Q_7 + Q_3Q_7 + Q_4Q_6 + Q_4Q_5 - 2Q_1Q_9 \\ & + Q_1Q_3Q_5 + Q_1Q_2Q_6)\eta_1\eta_2 \\ & + (Q_4Q_7 - Q_1^2Q_9 - 2Q_6Q_7 + Q_1Q_4Q_6 + Q_1Q_3Q_7)\eta_2 \\ & + (-2Q_8 - Q_9 + Q_3Q_5 + Q_2Q_5 + Q_2Q_6)\eta_1^2\eta_2 \end{aligned}$$

Karena

$$\begin{aligned} W_2 = & [(-2Q_1Q_8 - 2Q_5Q_6 + Q_2Q_7 + Q_3Q_7 + Q_4Q_6 + Q_4Q_5 - 2Q_1Q_9 \\ & + Q_1Q_3Q_5 + Q_1Q_2Q_6)\eta_1 \\ & + (Q_4Q_7 - Q_1^2Q_9 - 2Q_6Q_7 + Q_1Q_4Q_6 + Q_1Q_3Q_7) \\ & + (-2Q_8 - Q_9 + Q_3Q_5 + Q_2Q_5 + Q_2Q_6)\eta_1^2]\eta_2 \end{aligned}$$

maka $W_2 > 0$ jika $\eta_2 > 0$. Karena $\eta_2 > 0$ jika $\Delta_2 > 0$ atau $R_0 > 1$ maka $(A_3A_2 - A_1)A_1 - A_3^2A_0 > 0$ jika $\Delta_2 > 0$ atau $R_0 > 1$.

Lampiran 2. Analisis Kestabilan Global Titik Kesetimbangan E_0

Diberikan fungsi Lyapunov

$$L_1(x, y, z, v) = \frac{a\beta}{(p + \delta)(\beta + \delta)}y(t) + \frac{\beta}{(\beta + \delta)}z(t) + v(t)$$

yang didefinisikan pada persekitaran $\Omega = \mathbb{R}_+^4 - \Omega_1$ dengan

$$\Omega_1 = \{(x, 0, 0, 0) \in \mathbb{R}^4 | x \neq s/\mu\}.$$

Turunan $L_1(x, y, z, v)$ terhadap t adalah

$$\begin{aligned} \frac{dL_1}{dt} &= \frac{a\beta}{(p + \delta)(\beta + \delta)} \frac{dy}{dt} + \frac{\beta}{(\beta + \delta)} \frac{dz}{dt} + \frac{dv}{dt} \\ \frac{dL_1}{dt} &= \frac{a\beta}{(p + \delta)(\beta + \delta)} \left[\frac{kxv}{x + y} - (\delta + p)y \right] + \frac{\beta}{(\beta + \delta)} [ay - (\beta + \delta)z] \\ &\quad + [\beta z - cv] \\ \frac{dL_1}{dt} &= \left[\frac{ka\beta}{c(p + \delta)(\beta + \delta)} \frac{x}{x + y} - 1 \right] cv \end{aligned}$$

Lampiran 3. Analisis Kestabilan Global Titik Keseimbangan E_1

Diberikan fungsi Lyapunov

$$L_2(x, y, z, v) = \psi(x) + y^* \varphi\left(\frac{y}{y^*}\right) + \frac{\delta+p}{a} z^* \varphi\left(\frac{z}{z^*}\right) + \frac{(\delta+p)y^*}{\beta z^*} v^* \varphi\left(\frac{v}{v^*}\right) \\ + \left(\frac{p}{2x^*(\mu+\delta)}\right) \left(\frac{y^*}{x^*+y^*}\right) [(x-x^*) + (y-y^*)]^2$$

dengan

$$\varphi(x) = x - 1 - \ln x, x > 0, x \in \mathbb{R} \quad \text{dan} \quad \psi(x) = x - x^* - \int_{x^*}^x \frac{kx^*}{x^*+y^*} \frac{s+y^*}{ks} ds,$$

yang didefinisikan pada persekitaran $\Omega = \{(x, y, z, v) \in \mathbb{R}^4 | x, y, z, v > 0\}$.

Turunan $L_2(x, y, z, v)$ terhadap t adalah

$$\begin{aligned} \frac{dL_2}{dt} &= \frac{dx}{dt} - \frac{kx^*}{x^*+y^*} \frac{x+y^*}{kx} \frac{dx}{dt} + y^* \left[\frac{1}{y^*} \frac{dy}{dt} - \frac{1}{y^*} \frac{y^*}{y} \frac{dy}{dt} \right] + \frac{\delta+p}{a} z^* \left[\frac{1}{z^*} \frac{dz}{dt} - \frac{1}{z^*} \frac{z^*}{z} \frac{dz}{dt} \right] \\ &\quad + \frac{(\delta+p)y^*}{\beta z^*} v^* \left[\frac{1}{v^*} \frac{dv}{dt} - \frac{1}{v^*} \frac{v^*}{v} \frac{dv}{dt} \right] \\ &\quad + \left(\frac{p}{x^*(\mu+\delta)}\right) \left(\frac{y^*}{x^*+y^*}\right) [(x-x^*) + (y-y^*)] \left[\frac{dx}{dt} + \frac{dy}{dt} \right] \\ \frac{dL_2}{dt} &= \left(1 - \frac{kx^*}{x^*+y^*} \frac{x+y^*}{kx}\right) \left(s - \mu x - \frac{kxv}{x+y} + py\right) + \left[1 - \frac{y^*}{y}\right] \left[\frac{kxv}{x+y} - (\delta+p)y\right] \\ &\quad + \frac{\delta+p}{a} \left[1 - \frac{z^*}{z}\right] [ay - (\beta+\delta)z] + \frac{(\delta+p)y^*}{\beta z^*} \left[1 - \frac{v^*}{v}\right] [\beta z - cv] \\ &\quad + \left(\frac{p}{x^*(\mu+\delta)}\right) \left(\frac{y^*}{x^*+y^*}\right) [(x-x^*) + (y-y^*)] [s - \mu x - \delta y] \end{aligned}$$

Diketahui

$$s = \mu x^* + \frac{kx^*v^*}{x^*+y^*} - py^* = \mu x^* + \delta y^*; \quad (\delta+p) = \frac{kx^*v^*}{x^*+y^*} \frac{1}{y^*}; \quad (\beta+\delta) = ay^* \frac{1}{z^*}; \\ \text{dan } c = \beta z^* \frac{1}{v^*}.$$

Oleh karena itu, diperoleh

$$\begin{aligned} \frac{dL_2}{dt} &= \left(1 - \frac{kx^*}{x^*+y^*} \frac{x+y^*}{kx}\right) \left(\mu x^* + \frac{kx^*v^*}{x^*+y^*} - py^* - \mu x - \frac{kxv}{x+y} + py\right) \\ &\quad + \left[1 - \frac{y^*}{y}\right] \left[\frac{kxv}{x+y} - \frac{kx^*v^*}{x^*+y^*} \frac{1}{y^*} y\right] + \frac{\delta+p}{a} \left[1 - \frac{z^*}{z}\right] \left[ay - ay^* \frac{1}{z^*} z\right] \\ &\quad + \frac{(\delta+p)y^*}{\beta z^*} \left[1 - \frac{v^*}{v}\right] \left[\beta z - \beta z^* \frac{1}{v^*} v\right] \\ &\quad + \left(\frac{p}{x^*(\mu+\delta)}\right) \left(\frac{y^*}{x^*+y^*}\right) [(x-x^*) + (y-y^*)] [\mu x^* + \delta y^* - \mu x - \delta y] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dL_2}{dt} &= \left(1 - \frac{kx^*}{x^* + y^*} \frac{x + y^*}{kx}\right) [-\mu(x - x^*) + p(y - y^*)] \\
&\quad - (\delta + p)y^* \left\{ -4 - \frac{x + y^*}{x + y} \frac{v}{v^*} + \frac{kx^*}{x^* + y^*} \frac{x + y^*}{kx} + \frac{y^*}{y} \frac{kxv}{x + y} \frac{x^* + y^*}{kx^*v^*} \right. \\
&\quad \left. + \frac{y}{y^*} \frac{z^*}{z} + \frac{v}{v^*} + \frac{z}{z^*} \frac{v^*}{v} \right\} \\
&\quad + \left(\frac{p}{x^*(\mu + \delta)} \right) \left(\frac{y^*}{x^* + y^*} \right) [-\mu(x - x^*)^2 - \delta(y - y^*)^2 \\
&\quad - (\mu + \delta)(x - x^*)(y - y^*)] \\
\frac{dL_2}{dt} &= p(y - y^*) \left(1 - \frac{kx^*}{x^* + y^*} \frac{x + y^*}{kx}\right) - \mu(x - x^*) \left(1 - \frac{kx^*}{x^* + y^*} \frac{x + y^*}{kx}\right) \\
&\quad - (\delta + p)y^* \left\{ \varphi \left(\frac{kx^*}{x^* + y^*} \frac{x + y^*}{kx} \right) + \varphi \left(\frac{y^*}{y} \frac{kxv}{x + y} \frac{x^* + y^*}{kx^*v^*} \right) + \varphi \left(\frac{y}{y^*} \frac{z^*}{z} \right) \right. \\
&\quad \left. + \varphi \left(\frac{z}{z^*} \frac{v^*}{v} \right) \right\} \\
&\quad - (\delta + p)y^* \left\{ \ln \left(\frac{kx^*}{x^* + y^*} \frac{x + y^*}{kx} \right) + \ln \left(\frac{y^*}{y} \frac{kxv}{x + y} \frac{x^* + y^*}{kx^*v^*} \right) + \ln \left(\frac{y}{y^*} \frac{z^*}{z} \right) \right. \\
&\quad \left. + \ln \left(\frac{z}{z^*} \frac{v^*}{v} \right) + \ln \left(\frac{x + y}{x + y^*} \right) \right\} - (\delta + p)y^* \varphi \left(\frac{x + y}{x + y^*} \right) \\
&\quad + (\delta + p)y^* \left\{ \frac{x + y^*}{x + y} \frac{v}{v^*} - \frac{v}{v^*} + \frac{x + y}{x + y^*} - 1 \right\} \\
&\quad - \left(\frac{p}{x^*(\mu + \delta)} \right) \left(\frac{y^*}{x^* + y^*} \right) [\mu(x - x^*)^2 + \delta(y - y^*)^2] \\
&\quad - \frac{p}{x^*} \frac{y^*}{x^* + y^*} (x - x^*)(y - y^*)
\end{aligned}$$

Diketahui

$$\begin{aligned}
p(y - y^*) \left(1 - \frac{kx^*}{x^* + y^*} \frac{x + y^*}{kx}\right) \\
= -\frac{py^*}{(x^* + y^*)} (y - y^*) \frac{(x - x^*)^2}{xx^*} + \frac{py^*}{(x^* + y^*)} \frac{1}{x^*} (x - x^*)(y - y^*),
\end{aligned}$$

$$\frac{x + y^*}{x + y} \frac{v}{v^*} - \frac{v}{v^*} + \frac{x + y}{x + y^*} - 1 = \left(1 - \frac{x + y^*}{x + y}\right) \left(\frac{x + y}{x + y^*} - \frac{v}{v^*}\right), \text{ dan}$$

$$\mu(x - x^*) \left(1 - \frac{kx^*}{x^* + y^*} \frac{x + y^*}{kx}\right) = \mu x^* \frac{y^*}{x^* + y^*} \frac{(x - x^*)^2}{xx^*}.$$

maka

$$\begin{aligned}
\frac{dL_2}{dt} &= -\frac{py^*}{(x^* + y^*)} y \frac{(x - x^*)^2}{xx^*} - (\mu x^* - py^*) \frac{y^*}{(x^* + y^*)} \frac{(x - x^*)^2}{xx^*} \\
&\quad - (\delta + p)y^* \left\{ \varphi \left(\frac{kx^*}{x^* + y^*} \frac{x + y^*}{kx} \right) + \varphi \left(\frac{y^*}{y} \frac{kxv}{x + y} \frac{x^* + y^*}{kx^*v^*} \right) + \varphi \left(\frac{y}{y^*} \frac{z^*}{z} \right) \right. \\
&\quad \left. + \varphi \left(\frac{z}{z^*} \frac{v^*}{v} \right) \right\}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& -(\delta + p)y^* \left\{ \ln \frac{kx^*}{x^* + y^*} \frac{x + y^*}{kx} + \ln \frac{y^*}{y} \frac{kxv}{x + y} \frac{x^* + y^*}{kx^*v^*} + \ln \frac{y}{y^*} \frac{z^*}{z} \right. \\
& \quad \left. + \ln \frac{z}{z^*} \frac{v^*}{v} + \ln \frac{x + y}{x + y^*} \right\} \\
& -(\delta + p)y^* \varphi \left(\frac{x + y}{x + y^*} \right) + (\delta + p)y^* \left(1 - \frac{x + y^*}{x + y} \right) \left(\frac{x + y}{x + y^*} - \frac{v}{v^*} \right) \\
& \quad - \left(\frac{p}{x^*(\mu + \delta)} \right) \left(\frac{y^*}{x^* + y^*} \right) [\mu(x - x^*)^2 + \delta(y - y^*)^2]
\end{aligned}$$

Lampiran 4. Listing Program

```

function f = hepa1(t,y)
s=(5.04+0.71)*10^5;u=0.0039;k=3.8*10^(-
4);d=0.00693;a=150;b=0.87;c=0.67;
p=0.06;
f = zeros(1,4);
f(1) = s-u*y(1)-k*y(1)*y(4)/(y(1)+y(2))+p*y(2);
f(2) = k*y(1)*y(4)/(y(1)+y(2))-(d+p)*y(2);
f(3) = a*y(2)-(b+d)*y(3);
f(4) = b*y(3)-c*y(4);
end

function [tSol,ySol] = RKHepa(dEqs,t,y,tStop,h)
if size(y,1) > 1 ; %jumlah baris y --> jika jumlah baris y
lebih besar dari 1 maka
    y = y';
end
tSol = zeros(2,1); ySol = zeros(2,length(y));
tSol(1) = t; ySol(1,:) = y;
i = 1;
while t < tStop
i = i + 1;
h = min(h,tStop - t);
K1 = h*feval(dEqs,t,y);
K2 = h*feval(dEqs,t + h/2,y + K1/2);
K3 = h*feval(dEqs,t + h/2,y + K2/2);
K4 = h*feval(dEqs,t + h,y + K3);
y = y + (K1 + 2*K2 + 2*K3 + K4)/6;
t = t + h;
tSol(i) = t; ySol(i,:) = y; % Untuk mengeluarkan solusi
end

clc;clear all;close all;
tic

% [t,y] = RKHepa(@hepa1,0,[15*10^7 15 25 30],4000,0.05);
% [t,y1] = RKHepa(@hepa1,0,[14.5*10^7 25 30 35],4000,0.05);
% [t,y2] = RKHepa(@hepa1,0,[13.5*10^7 35 40 43],4000,0.05);

% [t,y] = RKHepa(@hepa1,0,[2.8*10^8 4.2*10^6 7.6*10^8
8.2*10^8],4000,0.05);
% [t,y1] = RKHepa(@hepa1,0,[1*10^8 3.9*10^6 8.6*10^8
9.7*10^8],4000,0.05);
% [t,y2] = RKHepa(@hepa1,0,[4*10^8 4.8*10^6 6.6*10^8

```

```

7.7*10^8],4000,0.05);
%
[t,y] = RKHepa(@hepa1,0,[1.1*10^8 2.3*10^7 4.3*10^9
6.2*10^9],4000,0.05);
[t,y1] = RKHepa(@hepa1,0,[0.3*10^8 2*10^7 5.7*10^9
6.8*10^9],4000,0.05);
[t,y2] = RKHepa(@hepa1,0,[2*10^8 3*10^7 4*10^9
5*10^9],4000,0.05);

figure (1)
plot(t,y(:,1),'r',t,y1(:,1),'k',t,y2(:,1),'b','LineWidth',5)
ylabel('Populasi sel rentan
(x)','fontsize',24,'fontweight','bold','fontname','arial')
xlabel('Waktu','fontsize',22,'fontweight','bold','fontname',
'arial')
grid on;
axis square;
legend('NA_1','NA_2','NA_3')

figure (2)
plot(t,y(:,2),'r',t,y1(:,2),'k',t,y2(:,2),'b','LineWidth',5)
ylabel('Populasi sel terinfeksi
(y)','fontsize',24,'fontweight','bold','fontname','arial')
xlabel('Waktu','fontsize',22,'fontweight','bold','fontname',
'arial')
grid on;
axis square;
legend('NA_1','NA_2','NA_3')

figure (3)
plot(t,y(:,3),'r',t,y1(:,3),'k',t,y2(:,3),'b','LineWidth',5)
ylabel('Populasi kapsid DNA VHB
(z)','fontsize',24,'fontweight','bold','fontname','arial')
xlabel('Waktu','fontsize',22,'fontweight','bold','fontname',
'arial')
grid on;
axis square;
legend('NA_1','NA_2','NA_3')

figure (4)
plot(t,y(:,4),'r',t,y1(:,4),'k',t,y2(:,4),'b','LineWidth',5)
ylabel('Populasi virus bebas
(v)','fontsize',24,'fontweight','bold','fontname','arial')
xlabel('Waktu','fontsize',22,'fontweight','bold','fontname',
'arial')
grid on;
axis square;
legend('NA_1','NA_2','NA_3')

toc

```