

Analisis Sensitivitas Pada Model Matematika Penyebaran Penyakit Demam Dengue dengan Laju Insidensi NonLinier

I Putu Winada Gautama

Program Studi Matematika, Universitas Udayana
e-mail: winadagautama@unud.ac.id

Ni Kadek Nova Anggarani

Program Studi Fisika, Universitas Udayana
e-mail: nova_anggarani@unud.ac.id

I Made Eka Dwipayana

Program Studi Matematika, Universitas Udayana
e-mail: dwipayana@unud.ac.id

Putu Veri Swastika

Program Studi Matematika, Universitas Udayana
e-mail: veriswastika@unud.ac.id

Abstract: *Dengue fever can result in death if not treated seriously. This disease is transmitted to humans through the Aedes aegypti mosquito, the Aedes albopictus mosquito, and other species of the Aedes genus. The mechanism of dengue fever transmission can be understood through appropriate mathematical models. In general, parameter values for modeling the spread of disease are very uncertain because there is no data regarding these parameters. On the other hand, parameter values greatly influence the prediction accuracy of a mathematical model. Uncertainty analysis to determine these parameters uses sensitivity analysis. This study found that the bite rate of susceptible and infected mosquitoes (\hat{b}) and the mosquito death rate (μ_V) have a large influence on changes in the value of R_0 . Human recovery rate (r), mosquito mortality rate (μ_V), and human mortality rate (μ_H) have a major influence on infected human individuals (I_H). The bite rate of susceptible and infected mosquitoes (\hat{b}) has the most positive influence on the number of infected mosquitoes I_V . The mortality rate of μ_V mosquitoes had the most negative relationship with the number of mosquitoes infected with I_V . Numerical simulations are carried out to determine the dynamics that occur when parameter values are increased or decreased.*

Keywords: *Sensitivity Analysis, Dengue Fever, Mathematical Modeling*

Abstrak: *Demam berdarah dapat mengakibatkan kematian jika tidak ditangani dengan serius. Penyakit ini menular ke manusia melalui nyamuk Aedes aegypti, nyamuk Aedes albopictus, dan spesies lain dari genus Aedes. Mekanisme penularan demam berdarah dapat dipahami melalui model matematika yang tepat. Secara umum nilai parameter*

untuk pemodelan penyebaran penyakit sangat tidak pasti karena belum adanya data mengenai parameter tersebut. Di sisi lain, nilai parameter sangat memengaruhi keakuratan prediksi suatu model matematika. Analisis ketidakpastian untuk menentukan parameter tersebut menggunakan analisis sensitivitas. Pada penelitian ini diperoleh tingkat gigitan nyamuk rentan dan terinfeksi (\hat{b}) dan laju kematian nyamuk (μ_V) memiliki pengaruh yang besar terhadap perubahan nilai R_0 . Laju kesembuhan manusia (r), laju kematian nyamuk (μ_V), laju kematian manusia (μ_H) memiliki pengaruh besar terhadap individu manusia yang terinfeksi (I_H). Tingkat gigitan nyamuk rentan dan terinfeksi \hat{b} memiliki pengaruh paling positif dengan jumlah nyamuk yang terinfeksi I_V . Laju kematian nyamuk μ_V memiliki hubungan paling negatif dengan jumlah nyamuk yang terinfeksi I_V . Simulasi numerik dilakukan untuk mengetahui dinamika yang terjadi apabila nilai parameter tersebut dinaikkan atau diturunkan.

Kata kunci: Analisis Sensitivitas, Demam Dengue, Pemodelan Matematika

1. Pendahuluan

Penyakit demam berdarah Dengue sudah banyak mewabah di Dunia. Berdasarkan data WHO lebih dari 100 negara bagian WHO yang menjadi endemik penyakit ini. Lebih dari 2000 kasus di pulau Madeira di Portugal terjangkit wabah demam berdarah sekitar tahun 2010. Pada tahun 2010 pertama kali dilaporkan terjadi penularan lokal di Perancis dan Kroasia. Pada tahun 2016, lebih dari 3,34 juta kasus tersebar di Amerika, Asia Tenggara, dan Pasifik Barat. Wabah demam berdarah terbesar terjadi pada tahun 2016, 2,38 juta kasus di Amerika, 176.411 di Filipina, lebih 375.000 kasus di wilayah pasifik barat, 100.028 kasus di Malaysia, dan 1061 kasus di Afrika tepatnya Burkina Faso. Selanjutnya terjadi pengurangan kasus yang signifikan pada tahun 2017 yaitu sebesar 73% yang terjadi di Amerika. Namun sebaliknya, terjadi peningkatan jumlah kasus di negara Panama, Peru, dan Aruba (WHO, 2012).

Demam berdarah dengue endemik di daerah yang beriklim tropis. Dikombinasikan dengan tren global ini, peningkatan suhu yang disebabkan oleh perubahan iklim telah meningkatkan kekhawatiran bahwa demam berdarah akan meningkat di daerah yang sudah endemis melalui penularan virus yang lebih cepat, peningkatan kelangsungan hidup vektor, reproduksi dan laju gigitan, yang pada akhirnya menyebabkan musim penularan lebih lama dan lebih banyak korban jiwa (Messina dkk., 2019).

Angka kematian akibat demam berdarah parah memang rendah, namun beban ekonomi dan sumber daya terhadap layanan kesehatan masih besar di wilayah endemik (Wilder-Smith dkk., 2019). Demam berdarah dengue dapat berakibat kematian apabila tidak ditangani secara serius. Komplikasi yang hebat terkait dengan pendarahan, kerusakan organ, dan kebocoran plasma. Beberapa ciri - ciri umum gejala demam berdarah seperti suhu badan yang tinggi, sakit kepala berat, nyeri pada sendi, nafsu makan berkurang,

mual, muntah, dan ruam kemerahan (WHO, 2012). Belum ada pengobatan khusus untuk infeksi demam berdarah. Namun, perawatan medis yang tepat bisa menyelamatkan nyawa pasien (Pathak & Mohan, 2019; Rosmalena dkk., 2019). Tidak adanya pengobatan anti-virus yang spesifik dan vaksin berlisensi menimbulkan kekhawatiran atas peningkatan risiko rawat inap akibat efek ketergantungan antibodi (Jing & Wang, 2019).

Demam berdarah adalah infeksi flavivirus yang ditularkan oleh nyamuk, terutama ditularkan oleh *Aedes aegypti* diikuti oleh nyamuk *Aedes albopictus* dan spesies lain dari genus *Aedes* (Mutheneni dkk., 2017; Pereira dkk., 2020). Virus ini ditularkan melalui gigitan nyamuk betina *Aedes* yang terinfeksi (Eivazzadeh-Keihan dkk., 2019). Ada empat serotipe virus dengue yang berbeda secara antigen yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4 (Bhatt dkk., 2021; Saxena dkk., 2019). Pada manusia, infeksi DENV menyebabkan *dengue fever* (DF) dan pada kasus yang parah *dengue hemorrhagic fever* (DHF) atau *dengue shock syndrome* (DSS). Dalam siklus penularan, setelah disuntikkan ke dalam tubuh manusia, virus memasuki sel inang, membajak mesin sel inang untuk bereplikasi, dan lolos dari strategi kekebalan inang untuk menimbulkan gejala patologi (Mukherjee dkk., 2019). Diantara keempat serotipe virus dengue, DENV-1 dan DENV-2 yang paling sering dilaporkan menginfeksi manusia (Guo dkk., 2017; Mwanyika dkk., 2021). Meskipun serotipe DENV mempunyai kesamaan sekitar 65%, infeksi dengan serotipe yang berbeda menunjukkan serangkaian gejala klinis (Nanaware dkk., 2021). Faktanya bahwa orang terinfeksi virus dengue memiliki kekebalan terhadap serotipe tertentu pasca pemulihan. Namun, kekebalan silang terhadap serotipe lain setelah pemulihan hanya sementara dan sebagian, dimana infeksi sekunder oleh serotipe lain meningkatkan risiko terkena demam berdarah yang lebih parah (Biswas dkk., 2021). Biasanya terjadi kasus, manusia yang terinfeksi virus ini kemudian melakukan perjalanan ke daerah atau negara lain, kemudian apabila ada vektor rentan di daerah baru tersebut, maka kemungkinan akan ada potensi untuk terjadinya transmisi lokal. Demam berdarah dapat terjadi pada pelancong wisata, pelancong bisnis dan patriat, migran dan mereka yang mengunjungi teman dan kerabat, pekerja asing dan peziarah, baik pada pelancong dewasa maupun anak-anak (Halstead & Wilder-Smith, 2019).

Model matematika yang tepat dapat memberikan wawasan mengenai penularan penyakit demam *dengue*. Pada umumnya nilai parameter dari suatu pemodelan penyebaran penyakit sangat tidak pasti karena tidak adanya data mengenai parameter tersebut. Dilain pihak, keakuratan prediksi dari model matematika sangat dipengaruhi oleh nilai dari parameter (Chitnis dkk., 2008). Oleh karena itu, diperlukan suatu analisis untuk menentukan parameter yang berpengaruh dalam model matematika tersebut. Analisis yang digunakan untuk menentukan nilai parameter tersebut adalah analisis sensitivitas. Pada artikel ini akan difokuskan pada analisis sensitivitas pada model penyebaran penyakit demam berdarah dengue terhadap bilangan reproduksi dasar dan titik

kesetimbangan endemik, sehingga bertujuan untuk mengetahui parameter yang paling berpengaruh pada model matematika ini.

2. Metode Penelitian

Pada bagian ini disajikan metode yang digunakan untuk menganalisis penyebaran demam *dengue* dan kemudian menyelidiki parameter yang berpengaruh. Pertama, dibentuk model penularan demam *dengue* antara populasi manusia dan populasi nyamuk berdasarkan fakta dan asumsi yang dikumpulkan. Kedua, menentukan solusi ekuilibrium dari model yang dibentuk. Ketiga, disajikan analisis sensitivitas parameter, yang digunakan untuk menentukan parameter mana yang paling memengaruhi jumlah kumulatif infeksi pada manusia. Keempat, melakukan simulasi numerik untuk melihat dinamika parameter dari model yang dibentuk.

Analisis sensitivitas memberikan gambaran parameter yang berpengaruh pada model yang dibentuk. *Normalized Sensitivity Index* dari variabel V , terdiferensialkan pada parameter p , didefinisikan sebagai berikut :

$$C_p^V = \frac{\partial V}{\partial p} \times \frac{p}{V}$$

Dimana V adalah variabel yang akan dianalisis dan p adalah parameter ((Chitnis dkk., 2008).

3. Hasil dan Pembahasan

3.1 Formulasi Model Penyebaran Penyakit Demam Dengue dengan Laju Insidensi Nonlinear

Pembentukan model matematika pada penelitian ini menggunakan beberapa asumsi untuk penyederhaan model, yaitu

1. Laju kelahiran dan laju kematian manusia dianggap sama (μ_H). Angka rekrutmen nyamuk rentan dilambangkan dengan (A), sedangkan laju kematian nyamuk dilambangkan dengan (μ_V).
2. Kelahiran pada populasi manusia dan nyamuk pada masing-masing kelasnya masuk dalam kelas rentan.
3. Setiap individu memiliki kemungkinan yang sama untuk tergigit nyamuk.
4. Individu yang terinfeksi oleh satu serotipe virus bisa sembuh dan tidak akan terinfeksi oleh serotipe lainnya.

5. Laju insidensi penyakit untuk populasi manusia merupakan laju insidensi jenuh $\frac{b\beta_H S_H I_V}{1+\alpha I_V}$, sedangkan untuk nyamuk adalah laju insidensi bilinear $b\beta_V I_H S_V$.
6. Tingkat gigitan nyamuk terinfeksi dengan nyamuk rentan sama.

Variabel yang digunakan pada penelitian ini disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Variabel pada Model Matematika Penyebaran Penyakit Demam Dengue dengan Laju Insidensi NonLinier

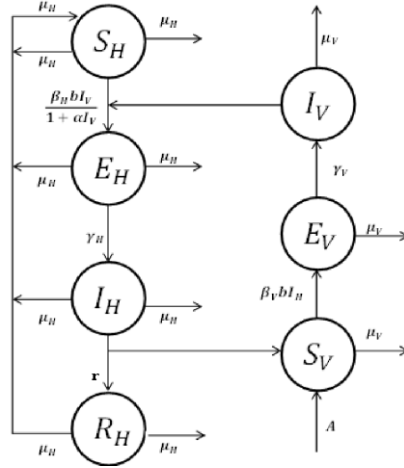
Variabel	Keterangan
S_H	kelas individu rentan
E_H	kelas individu yang sudah terinfeksi namun belum memiliki kemampuan menularkan virus <i>dengue</i>
I_H	kelas individu yang terinfeksi dan memiliki kemampuan untuk menularkan virus <i>dengue</i>
R_H	kelas individu yang telah sembuh dari infeksi
S_V	kelas nyamuk yang rentan tertular virus <i>dengue</i>
E_V	kelas nyamuk yang terinfeksi namun belum dapat menularkan virus <i>dengue</i>
I_V	kelas nyamuk yang terinfeksi dan memiliki kemampuan untuk menularkan penyakit dilambangkan dengan

Berikut ini disajikan parameter yang digunakan dalam penelitian ini.

Tabel 2. Parameter pada Model Matematika Penyebaran Penyakit Demam Dengue dengan Laju Insidensi NonLinier

Parameter	Keterangan	Nilai	Sumber
β_H	peluang penyebaran virus dari I_V ke S_H .	0.75	Asumsi
β_V	peluang penyebaran virus dari I_H ke S_V .	1	Asumsi
μ_H	laju kelahiran dan kematian manusia.	$3,91 \cdot 10^{-5}$ /hari	(Pongsumpun, 2008)
μ_V	laju kelahiran dan kematian nyamuk.	$2,78 \cdot 10^{-2}$ /hari	(Pongsumpun, 2008)
α	ukuran efek penghambatan dari perubahan tingkah laku yang dilakukan oleh individu yang rentan	10^{-5}	Asumsi
\hat{b}	Tingkat gigitan nyamuk rentan dan nyamuk terinfeksi.	0,5	Asumsi
r	laju kesembuhan individu.	0,125	(Pongsumpun, 2008)
γ_H	laju manusia yang baru terinfeksi akan menjadi manusia yang mampu menularkan virus <i>dengue</i>	0,1667	(WHO, 2012)
γ_V	laju nyamuk yang baru terinfeksi akan menjadi nyamuk yang mampu menularkan virus <i>dengue</i>	0,147	(WHO, 2012)

Berikut diagram transfer Model Matematika Penyebaran Penyakit Demam Dengue dengan laju insidensi nonlinear.



Gambar 1. Diagram model penyebaran penyakit dengue dengan masa laju insidensi nonlinear.

Berdasarkan Gambar 1, diperoleh sistem sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_H}{dt} &= \mu_H K - \frac{b\beta_H S_H I_V}{1 + \alpha I_V} - \mu_H S_H \\
 \frac{dE_H}{dt} &= \frac{b\beta_H S_H I_V}{1 + \alpha I_V} - (\mu_H + \gamma_H) E_H \\
 \frac{dI_H}{dt} &= \gamma_H E_H - r I_H - \mu_H I_H \\
 \frac{dR}{dt} &= r I_H - \mu_H R_H \\
 \frac{dS_V}{dt} &= A - b\beta_V I_H S_V - \mu_V S_V \\
 \frac{dE_V}{dt} &= b\beta_V I_H S_V - \gamma_V E_V - \mu_V E_V \\
 \frac{dI_V}{dt} &= \gamma_V E_V - \mu_V I_V
 \end{aligned} \tag{1}$$

Dengan kondisi $N_H = S_H + E_H + I_H + R_H$ dan $N_V = S_V + E_V + I_V$.

Dapat diperhatikan bahwa:

$$\frac{dN_V}{dt} = \frac{dS_V}{dt} + \frac{dE_V}{dt} + \frac{dI_V}{dt} = A - \mu_V N_V. \tag{2}$$

Dengan kondisi awal $N_V(t_0) = N_{V_0} \geq 0$, diperoleh solusi persamaan (2) sebagai berikut

$$\begin{aligned}
 N_V(t) &= \frac{A}{\mu_V} - \left(\frac{A}{\mu_V} - N_V(t_0) \right) e^{\mu_V(t_0-t)} \text{ dan } \lim_{t \rightarrow \infty} N_V(t) = \frac{A}{\mu_V}. \text{ Oleh karena itu, diperoleh} \\
 S_V + E_V + I_V &= \frac{A}{\mu_V}. \\
 S_V &= \frac{A}{\mu_V} - (E_V + I_V)
 \end{aligned} \tag{3}$$

Selanjutnya dapat diperhatikan

$$\frac{dN_H}{dt} = \frac{dS_H}{dt} + \frac{dE_H}{dt} + \frac{dI_H}{dt} + \frac{dR_H}{dt} = \mu_H(K - N_H). \quad (4)$$

Dengan kondisi awal $N_H(t_0) = N_{H_0} \geq 0$. Diperoleh solusi persamaan (4) $N_H(t) = K - (K - N_H(t_0))e^{\mu(t_0-t)}$ dan $\lim_{t \rightarrow \infty} N_H(t) = K$. Sehingga diperoleh

$$\begin{aligned} N_H &= S_H + E_H + I_H + R_H = K. \\ R_H &= K - (S_H + E_H + I_H) \end{aligned} \quad (5)$$

Berdasarkan Persamaan (3) dan (5) Sistem (1) dapat direduksi menjadi

$$\begin{aligned} \frac{dS_H}{dt} &= \mu_H K - \frac{b\beta_H S_H I_V}{1 + \alpha I_V} - \mu_H S_H \\ \frac{dE_H}{dt} &= \frac{b\beta_H S_H I_V}{1 + \alpha I_V} - (\mu_H + \gamma_H) E_H \\ \frac{dI_H}{dt} &= \gamma_H E_H - r I_H - \mu_H I_H \\ \frac{dE_V}{dt} &= b\beta_V I_H S_V - \gamma_V E_V - \mu_V E_V \\ \frac{dI_V}{dt} &= \gamma_V E_V - \mu_V I_V \end{aligned} \quad (6)$$

yang memiliki domain $\Omega = \{(S_H, E_H, I_H, E_V, I_V) \in R_5^+ : 0 \leq E_V + I_V \leq \frac{A}{\mu_V}, 0 \leq S_H + E_H + I_H \leq K, S_H(0) \geq 0, E_H(0) \geq 0, I_H(0) \geq 0, E_V(0) \geq 0, I_V(0) \geq 0\}$.

3.2 Eksistensi Titik Ekuilibrium

Diberikan bilangan reproduksi dasar $R_0 = \frac{b^2 \beta_V \beta_H \gamma_H \gamma_V A K}{(\gamma_H + \mu_H)(r + \mu_H)(\gamma_V + \mu_V) \mu_V^2}$. Penentuan bilangan reproduksi dasar dengan menggunakan metode *Next Generation Matrix* (Van den Driessche & Watmough, 2002).

1. Jika $R_0 \leq 1$, maka Sistem (6) mempunyai titik ekuilibrium bebas penyakit $E_1 = (K, 0, 0, 0, 0)$
2. Jika $R_0 > 1$, maka Sistem (6) mempunyai titik ekuilibrium endemik $E_2 = (S_H^*, E_H^*, I_H^*, E_V^*, I_V^*)$

Bukti :

Sistem (6) disamakan dengan nol diperoleh:

$$\left[\frac{A\gamma_H b^2 \beta_H \beta_V \mu_H K}{\mu_V} - \gamma_H b^2 \beta_H \beta_V \mu_H K I_V - \frac{\gamma_H b^2 \beta_V \beta_H \mu_H K \mu_V}{\gamma_V} I_V - \frac{((b\beta_H + \alpha\mu_H)I_V + \mu_H)(\mu_H + \gamma_H)(r + \mu_H)(\gamma_V + \mu_V)\mu_V}{\gamma_V} \right] I_V = 0 \quad (7)$$

$$S_H^* = \frac{\mu_H K (1 + \alpha I_V^*)}{\mu_H + (b\beta_H + \alpha\mu_H)I_V^*} \quad (8)$$

$$E_H^* = \frac{(r + \mu_H)I_H^*}{\gamma_H} \quad (9)$$

$$I_H^* = \frac{\mu_H \mu_V (R_0 - 1)(\gamma_V + \mu_V)\mu_V}{b\beta_V((b\beta_H + \alpha\mu_H)A\gamma_V + \mu_H(\gamma_V + \mu_V)\mu_V)} \quad (10)$$

$$E_V^* = \frac{\mu_V I_V^*}{\gamma_V} \quad (11)$$

Perhatikan, pada persamaan (7) diperoleh:

$$1. I_V = 0$$

$$2. I_V^* = \frac{\mu_H(\mu_H + \gamma_H)(r + \mu_H)\mu_V(R_0 - 1)}{\gamma_H b^2 \beta_H \beta_V \mu_H K + (b\beta_H + \alpha\mu_H)(\mu_H + \gamma_H)(r + \mu_H)\mu_V} \quad (12)$$

Jika $I_V = 0$, maka diperoleh $S_H = K, E_H = 0, I_H = 0, E_V = 0$.

Jika $R_0 \leq 1$, maka dari persamaan (8)-(12) diperoleh $S_H = K, E_H = 0, I_H = 0, E_V = 0$, dan $I_V = 0$

Jika $R_0 > 1$, diperoleh titik ekuilibrium $E_2 = (S_H^*, E_H^*, I_H^*, E_V^*, I_V^*)$.

3.3 Analisis Sensitivitas

Pada penelitian ini akan dilakukan analisis sensitivitas dari parameter-parameter terhadap bilangan reproduksi dasar dan titik ekuilibrium endemik. Nilai parameter yang digunakan ditampilkan pada Tabel 1. $\beta_H \beta_V, A, K, \text{ dan } \alpha \hat{b} = 0,5; r = 0,125; \gamma_H = 0,1667; \gamma_V = 0,147$.

3.3.1 Analisis Sensitivitas Terhadap R_0 dan Titik Ekuilibrium Endemik

Pada bagian ini dilakukan analisis sensitivitas terhadap R_0 . Indeks sensitivitas untuk salah satu parameter yaitu, μ_V terhadap R_0 diperoleh sebagai berikut

$$I_{\mu_V}^{R_0} = \frac{\partial R_0}{\partial \mu_V} \frac{\mu_V}{R_0} = \frac{-4\mu_V^2 + (-3r - 3\gamma_V)\mu_V - 2r\gamma_V}{(r + \mu_V)(\gamma_V + \mu_V)}$$

Kemudian nilai parameter disubstitusikan ke persamaan tersebut, diperoleh nilai seperti pada Tabel 3.

Berdasarkan Tabel 3, bahwa tingkat gigitan nyamuk rentan dan terinfeksi (\hat{b}) dan laju kematian nyamuk (μ_V) memiliki pengaruh yang besar terhadap perubahan nilai R_0 . Tingkat gigitan nyamuk memiliki hubungan yang positif, sedangkan laju kematian nyamuk memiliki hubungan yang negatif. Kenaikan nilai parameter (\hat{b}) mengakibatkan

nilai R_0 juga mengalami kenaikan, berlaku, sedangkan kenaikan nilai parameter μ_V mengakibatkan nilai R_0 turun, berlaku juga sebaliknya.

Tabel 3. Indeks Sensitivitas terhadap R_0

Parameter	Persamaan	Nilai	$R_0 = 3.4067$	
			P-5%	P+5%
r	$-\frac{r}{r + \mu_V}$	-0.8132726090	3.551150805	3.273630423
\hat{b}	2	2	3.074590179	3.577085527
μ_V	$\frac{-4\mu_V^2 + (-3r - 3\gamma_V)\mu_V - 2r\gamma_V}{(r + \mu_V)(\gamma_V + \mu_V)}$	-2.350074005	3.841741915	3.036637033
μ_H	$-\frac{\mu_H}{\gamma_H + \mu_H}$	-0.2344980871e-3	3.406788065	3.406708177
γ_V	$\frac{\mu_V}{\gamma_V + \mu_V}$	0.1633466135	3.377709311	3.433454941
γ_H	$\frac{\mu_H}{\gamma_H + \mu_H}$	0.2344980871e-3	3.406706075	3.406786163
β_V	1	1	3.236410715	3.577085527
β_H	1	1	3.236410715	3.577085527

Selanjutnya dilakukan analisis sensitivitas terhadap I_H . Indeks sensitivitas untuk parameter β_V terhadap I_H diperoleh sebagai berikut:

$$I_{\beta_V}^{I_H} = \frac{\partial I_H \beta_V}{\partial \beta_V I_H} = \frac{(\gamma_H + \mu_H)(r + \mu_V)(\gamma_V + \mu_V)\mu_V^2 K}{-K(\gamma_H + \mu_H)\mu_V^4 - K(\gamma_H + \mu_H)(\gamma_V + r)\mu_V^3 - \gamma_V K r(\gamma_H + \mu_H)\mu_V^2 + b^2 \beta_H \beta_V \gamma_H \gamma_V A}$$

Substitusikan nilai parameter berikut $\beta_H = 0,75$; $\beta_V = 1$; $\mu_H = 3,91.10^{-5}$; $\mu_V = 2,78.10^{-2}$; $A = 1100$; $K = 400000$; $\alpha = 10^{-5}$; $b = 0,5$; $r = 0,125$; $\gamma_H = 0,1667$; $\gamma_V = 0,147$, sehingga diperoleh nilai 0.4154984030. Hasil yang lengkap ditunjukkan pada Tabel 4.

Berdasarkan Tabel 4, bahwa laju kesembuhan manusia (r), laju kematian nyamuk (μ_V), laju kematian manusia (μ_H) memiliki pengaruh besar terhadap individu manusia yang terinfeksi (I_H). Laju kesembuhan manusia (r) memiliki hubungan yang negatif dengan I_H , artinya kenaikan laju kesembuhan manusia (r), berdampak pada menurunnya jumlah manusia yang terinfeksi (I_H). Hubungan negatif terjadi pada μ_V dengan I_H artinya, semakin naik nilai μ_V , maka nilai I_H semakin turun. Selanjutnya, μ_H memiliki hubungan yang positif dengan I_H , artinya semakin naik μ_H , maka nilai I_H semakin turun.

Analisis Sensitivitas terhadap I_V diperoleh sebagai berikut :

$$I_{\gamma_V}^{I_V} = \frac{\partial I_V \gamma_V}{\partial \gamma_V I_V} = \frac{\gamma_V \mu_V \beta_H \beta_V A b^2 \gamma_H}{(\gamma_V + \mu_V)(-K(\gamma_H + \mu_H)\mu_V^4 - K(\gamma_V + r)(\gamma_H + \mu_H)\mu_V^3 - \gamma_V K r(\gamma_H + \mu_H)\mu_V^2 + b^2 \beta_H \beta_V \gamma_H \gamma_V A)}$$

Substitusikan nilai parameter $\beta_H = 0,75; \beta_V = 1; \mu_H = 3,91.10^{-5}; \mu_V = 2,78.0^{-2}; A = 1100; K = 400000; \alpha = 10^{-5}; b = 0,5; r = 0,125; \gamma_H = 0,1667; \gamma_V = 0,147$ diperoleh nilai 0.2312168706.

Tabel 4. Indeks Sensitivitas terhadap I_H

Parameter	Nilai	$I_H = 71.74742257$	
		P-5%	P+5%
r	-1.151186079	76.05220224	67.77905893
\hat{b}	0.8327115424	68.52066621	74.52504644
μ_V	-1.164689859	75.83653576	67.47882151
μ_H	0.9979533313	68.1670271	75.3270851
γ_V	0.06808234396	71.49033424	71.98003123
γ_H	0.0003319316678	71.74616915	71.74855664
β_V	0.4154984030	70.17842575	73.16699111
β_H	0.4172131402	70.17209277	73.17296599

Indeks sensitivitas untuk parameter lainnya disajikan pada Tabel 5.

Tabel 5. Indeks Sensitivitas terhadap I_V

Parameter	Nilai	$I_V = 99.79230322$	
		P-5%	P+5%
r	-1.145773027	105.7496227	94.29707868
\hat{b}	1.825996696	90.56976333	108.8022413
μ_V	-3.321111254	117.7951169	84.46796603
μ_H	0.9938416504	94.83188869	104.7496644
γ_V	0.2312168706	98.58825131	100.8996626
γ_H	0.0003306619201	99.79056653	99.79387454
β_V	1.410083658	92.75462306	106.8261737
β_H	0.4159130384	97.60788141	101.768767

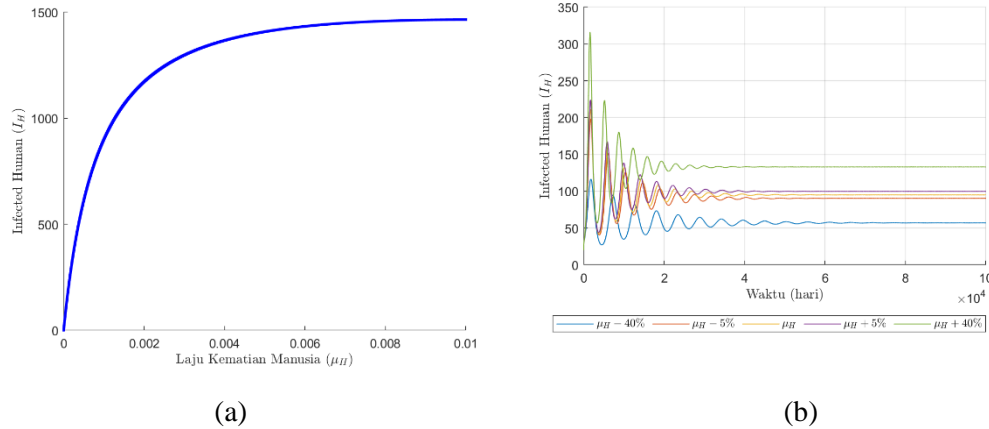
Berdasarkan Tabel 5, bahwa tingkat gigitan nyamuk rentan dan terinfeksi \hat{b} memiliki pengaruh paling positif dengan jumlah nyamuk yang terinfeksi I_V , artinya semakin tinggi tingkat gigitan nyamuk rentan dan terinfeksi \hat{b} , maka semakin tinggi juga nyamuk yang terinfeksi (I_V). Laju kematian nyamuk μ_V memiliki hubungan paling negatif dengan jumlah nyamuk yang terinfeksi I_V , artinya semakin tinggi laju kematian nyamuk μ_V , berdampak pada jumlah nyamuk yang terinfeksi (I_V) semakin rendah.

3.4 Simulasi Numerik

Pada subbab ini dijelaskan simulasi numerik menggunakan beberapa nilai parameter yang berhubungan dengan Analisis Sensitivitas.

3.4.1 Efek perubahan nilai laju kematian manusia (μ_H)

Perubahan nilai parameter (μ_H) mengakibatkan jumlah manusia yang terinfeksi (I_H) mengalami perubahan. Berdasarkan Gambar 2 (b), bertambahnya nilai μ_H sebesar 5%, mengakibatkan bertambahnya jumlah I_H 4,99%. Sebaliknya apabila nilai μ_H turun sebesar 5%, maka jumlah manusia yang terinfeksi demam berdarah *dengue* juga mengalami penurunan sebesar 4,99%.

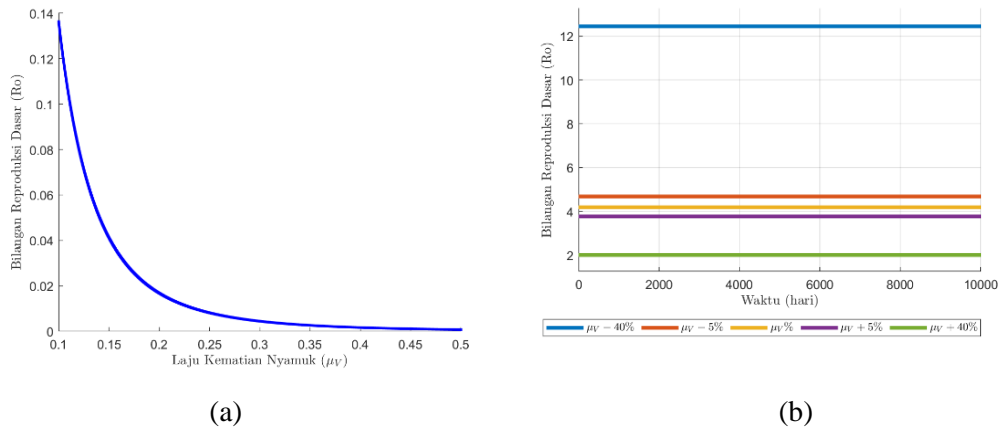


Gambar 2. (a) Efek μ_H terhadap I_H , (b) plot I_H terhadap waktu dengan beberapa nilai parameter μ_H

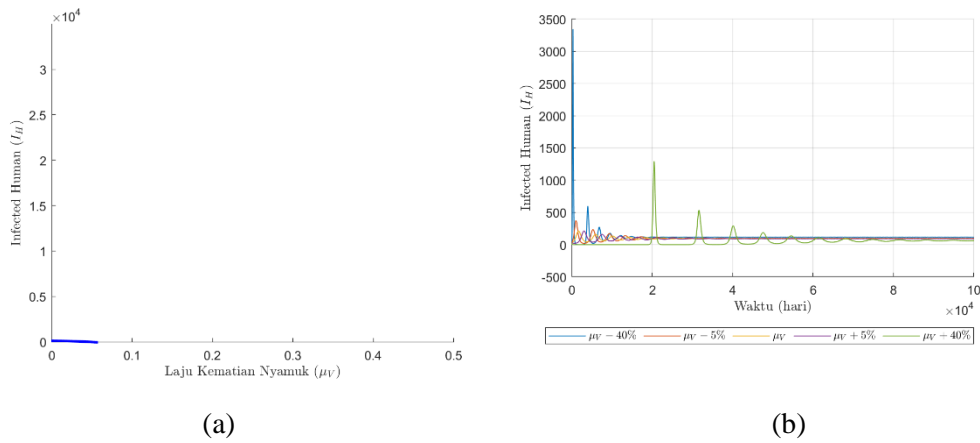
3.4.2 Efek perubahan nilai laju kematian nyamuk (μ_V)

Hubungan negatif antara (μ_V) dengan bilangan reproduksi dasar (R_0) terlihat pada Gambar 3 (a). Semakin naik nilai (μ_V), maka (R_0) menurun. Berdasarkan Gambar 3 (b), meningkatnya nilai laju kematian nyamuk sebesar 5%, mengakibatkan menurunnya R_0 sebesar 10.86%. Artinya, meningkatnya laju kematian nyamuk akan menyebabkan menurunnya infeksi sekunder, sehingga hal ini menekan penyebaran penyakit demam berdarah *dengue*.

Laju kematian nyamuk (μ_V) juga memiliki hubungan negatif dengan jumlah manusia yang terinfeksi demam berdarah *dengue* (I_H) seperti pada Gambar 4 (a). Berdasarkan Gambar 4 (b), jika laju kematian nyamuk meningkat sebesar 5%, maka jumlah manusia yang terinfeksi demam berdarah *dengue* menurun 5,94%. Artinya bahwa meningkatnya laju kematian nyamuk dapat menekan penyebaran penyakit demam berdarah *dengue*.

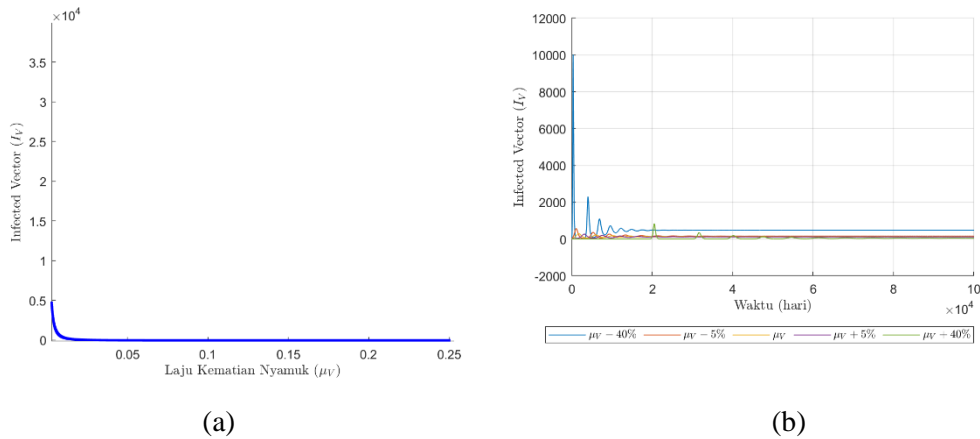


Gambar 3. (a) Efek μ_V terhadap R_0 , (b) plot R_0 terhadap Waktu dengan beberapa nilai parameter μ_V



Gambar 4. (a) Efek μ_V terhadap I_H , (b) plot I_H terhadap Waktu dengan beberapa nilai parameter μ_V

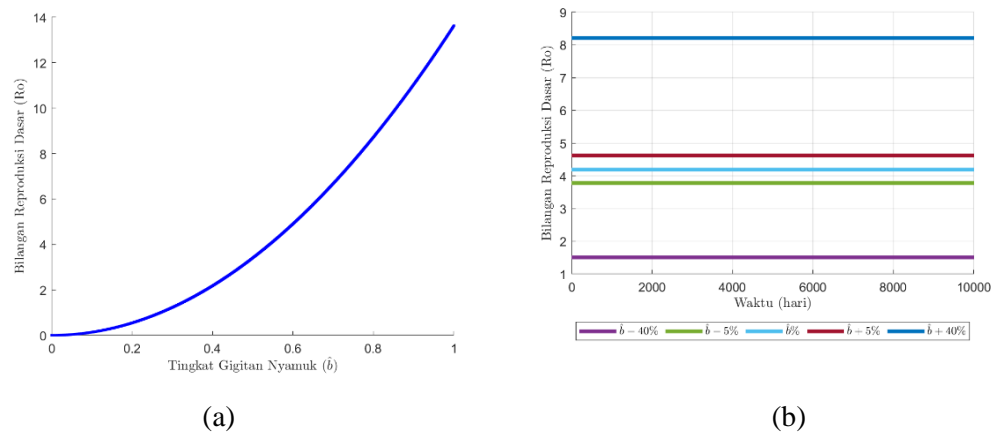
Berdasarkan Gambar 5 (a), laju kematian nyamuk (μ_V) memiliki hubungan negatif dengan jumlah nyamuk yang terinfeksi demam berdarah *dengue* (I_V). Gambar 5 (b) menunjukkan Jika laju kematian nyamuk meningkat sebesar 5%, maka jumlah nyamuk yang terinfeksi demam berdarah *dengue* menurun 15,35%, bahwa meningkatnya laju kematian nyamuk dapat menekan penyebaran penyakit demam berdarah *dengue*.



Gambar 5. (a) Efek μ_V terhadap I_V , (b) plot I_V terhadap Waktu dengan beberapa nilai parameter μ_V

3.4.3 Efek perubahan tingkat gigitan nyamuk (\hat{b})

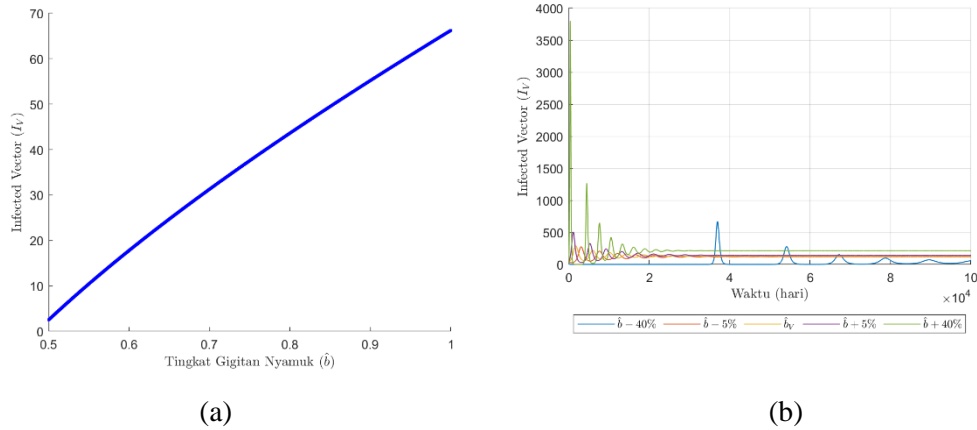
Gambar 6 (a) menunjukkan bahwa tingkat gigitan nyamuk (\hat{b}) berpengaruh positif terhadap bilangan reproduksi dasar (R_0). Berdasarkan Gambar 6 (b), meningkatnya tingkat gigitan nyamuk sebesar 5% mengakibatkan meningkatnya infeksi sekunder sebesar 5% juga. Penyebaran penyakit demam berdarah *dengue* akan meningkat apabila tingkat gigitan nyamuk juga meningkat.



Gambar 6. (a) Efek \hat{b} terhadap R_0 , (b) plot R_0 terhadap Waktu dengan beberapa nilai parameter \hat{b}

Tingkat gigitan nyamuk juga berpengaruh positif terhadap nyamuk yang terinfeksi virus demam berdarah *dengue*. Gambar 7 (b) menunjukkan bahwa kenaikan 5% tingkat gigitan nyamuk secara tidak langsung mengakibatkan meningkatnya nyamuk yang terinfeksi virus *dengue* sebesar 9%. Hal ini menandakan bahwa dalam Sistem (1), jika

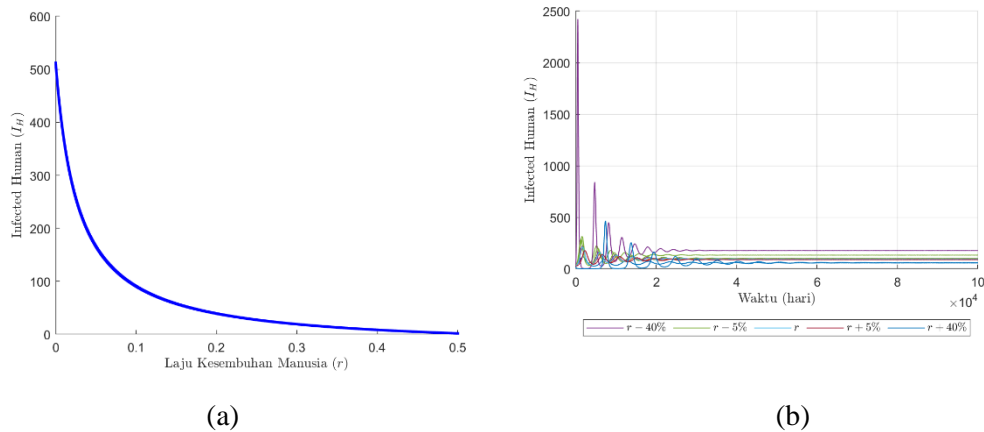
tingkat gigitan nyamuk naik, maka akan meningkatnya nyamuk yang terinfeksi sehingga peluang penyebaran penyakit demam berdarah *dengue* juga meningkat.



Gambar 7. (a) Efek \hat{b} terhadap I_V , (b) plot I_V terhadap Waktu dengan beberapa nilai parameter \hat{b}

3.4.4 Efek perubahan laju kesembuhan manusia (r)

Laju kesembuhan manusia memiliki hubungan negatif dengan manusia yang terinfeksi (I_H) seperti yang ditunjukkan Gambar 8 (a). Selanjutnya, Berdasarkan Gambar 8 (b), meningkatnya laju kesembuhan manusia sebesar 5% mengakibatkan menurunnya jumlah manusia yang terinfeksi sebesar 3,9%. Dalam Sistem (1) semakin banyak individu yang sembuh, maka semakin menurunnya jumlah individu yang terinfeksi virus *dengue*, hal ini diperkuat oleh asumsi pada penelitian ini bahwa individu yang sudah terinfeksi oleh serotipe virus tertentu, tidak akan terinfeksi oleh serotipe virus lainnya.



Gambar 8. Efek r terhadap I_H , (b) plot I_H terhadap Waktu dengan beberapa nilai parameter r

4. Kesimpulan dan Saran

Analisis sensitivitas pada model Matematika Penyebaran Penyakit Demam Dengue dengan Laju Insidensi NonLinier dilakukan untuk melihat parameter yang memiliki pengaruh paling dominan. Diperoleh bahwa tingkat gigitan nyamuk rentan dan terinfeksi (\hat{b}) memiliki hubungan yang positif, sedangkan laju kematian nyamuk memiliki hubungan yang negatif terhadap R_0 . Kenaikan nilai parameter (\hat{b}) mengakibatkan nilai R_0 juga mengalami kenaikan, sedangkan kenaikan nilai parameter μ_V mengakibatkan nilai R_0 turun, berlaku juga sebaliknya. Selanjutnya laju kesembuhan manusia (r) memiliki hubungan yang negatif dengan I_H , artinya kenaikan laju kesembuhan manusia (r), berdampak pada menurunnya jumlah manusia yang terinfeksi (I_H). Hubungan negatif terjadi pada μ_V dengan I_H artinya, semakin naik nilai μ_V , maka nilai I_H semakin turun. Selanjutnya, μ_H memiliki hubungan yang positif dengan I_H , artinya semakin naik μ_H , maka nilai I_H semakin turun. Tingkat gigitan nyamuk rentan dan terinfeksi \hat{b} memiliki pengaruh paling positif dengan jumlah nyamuk yang terinfeksi I_V , artinya semakin tinggi tingkat gigitan nyamuk rentan dan terinfeksi \hat{b} , maka semakin tinggi juga nyamuk yang terinfeksi (I_V). Laju kematian nyamuk μ_V memiliki hubungan paling negatif dengan jumlah nyamuk yang terinfeksi I_V , artinya semakin tinggi laju kematian nyamuk μ_V , berdampak pada jumlah nyamuk yang terinfeksi (I_V) semakin rendah.

Saran untuk penelitian selanjutnya dapat dilakukan analisis sensitivitas dengan metode *Partial Rank Correlation Coefficients* (PRCC) atau metode *Monte-Carlo* (MC).

Daftar Pustaka

- Bhatt, P., Sabeena, S. P., Varma, M., & Arunkumar, G. (2021). Current Understanding of the Pathogenesis of Dengue Virus Infection. *Current Microbiology*, 78(1), 17–32. <https://doi.org/10.1007/s00284-020-02284-w>
- Biswas, P., Ganguly, S., & Debnath, B. (2021). Dengue fever: Stages, complication, diagnosis, and prevention strategies. *Asian J Pharm Clin Res*, 14(5), 3–11.
- Chitnis, N., Hyman, J. M., & Cushing, J. M. (2008). Determining Important Parameters in the Spread of Malaria Through the Sensitivity Analysis of a Mathematical Model. *Bulletin of Mathematical Biology*, 70(5), 1272–1296. <https://doi.org/10.1007/s11538-008-9299-0>
- Eivazzadeh-Keihan, R., Pashazadeh-Panahi, P., Mahmoudi, T., Chenab, K. K., Baradaran, B., Hashemzaei, M., Radinekiyan, F., Mokhtarzadeh, A., & Maleki, A. (2019). Dengue virus: a review on advances in detection and trends – from conventional

- methods to novel biosensors. *Microchimica Acta*, 186(6), 329. <https://doi.org/10.1007/s00604-019-3420-y>
- Guo, C., Zhou, Z., Wen, Z., Liu, Y., Zeng, C., Xiao, D., Ou, M., Han, Y., Huang, S., & Liu, D. (2017). Global epidemiology of dengue outbreaks in 1990–2015: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 7, 317.
- Halstead, S., & Wilder-Smith, A. (2019). Severe dengue in travellers: pathogenesis, risk and clinical management. *Journal of Travel Medicine*, 26(7), taz062. <https://doi.org/10.1093/jtm/taz062>
- Jing, Q., & Wang, M. (2019). Dengue epidemiology. *Global Health Journal*, 3(2), 37–45. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.glohj.2019.06.002>
- Messina, J. P., Brady, O. J., Golding, N., Kraemer, M. U. G., Wint, G. R. W., Ray, S. E., Pigott, D. M., Shearer, F. M., Johnson, K., Earl, L., Marczak, L. B., Shirude, S., Davis Weaver, N., Gilbert, M., Velayudhan, R., Jones, P., Jaenisch, T., Scott, T. W., Reiner, R. C., & Hay, S. I. (2019). The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nature Microbiology*, 4(9), 1508–1515. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0476-8>
- Mukherjee, D., Das, S., Begum, F., Mal, S., & Ray, U. (2019). The Mosquito Immune System and the Life of Dengue Virus: What We Know and Do Not Know. *Pathogens*, 8(2). <https://doi.org/10.3390/pathogens8020077>
- Mutheneni, S. R., Morse, A. P., Caminade, C., & Upadhyayula, S. M. (2017). Dengue burden in India: recent trends and importance of climatic parameters. *Emerg Microbes Infect*, 6(8), e70. <https://doi.org/10.1038/emi.2017.57>
- Mwanyika, G. O., Mboera, L. E. G., Rugarabamu, S., Ngingo, B., Sindato, C., Lutwama, J. J., Paweska, J. T., & Misinzo, G. (2021). Dengue Virus Infection and Associated Risk Factors in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses*, 13(4). <https://doi.org/10.3390/v13040536>
- Nanaware, N., Banerjee, A., Mullick Bagchi, S., Bagchi, P., & Mukherjee, A. (2021). Dengue Virus Infection: A Tale of Viral Exploitations and Host Responses. *Viruses*, 13(10). <https://doi.org/10.3390/v13101967>
- Pathak, V. K., & Mohan, M. (2019). A notorious vector-borne disease: Dengue fever, its evolution as public health threat. *J Family Med Prim Care*, 8(10), 3125–3129. https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_716_19
- Pereira, T. N., Carvalho, F. D., De Mendonça, S. F., Rocha, M. N., & Moreira, L. A. (2020). Vector competence of *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, and *Culex quinquefasciatus* mosquitoes for Mayaro virus. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 14(4), e0007518.
- Pongsumpun, P. (2008). Mathematical model of dengue disease with the incubation period of virus. *World Academy of Science, Engineering and Technology*, 44, 328–332.
- Rosmalena, R., Elya, B., Dewi, B. E., Fithriyah, F., Desti, H., Angelina, M., Hanafi, M., Lotulung, P. D., Prasasty, V. D., & Seto, D. (2019). The Antiviral Effect of Indonesian Medicinal Plant Extracts Against Dengue Virus In Vitro and In Silico. *Pathogens*, 8(2). <https://doi.org/10.3390/pathogens8020085>
- Saxena, S. K., Kumar, S., Maurya, V. K., & Bhatt, M. L. B. (2019). The Global Distribution and Burden of Dengue and Japanese Encephalitis Co-Infection in Acute Encephalitis Syndrome. Dalam A. J. Rodriguez-Morales (Ed.), *Current Topics in*

- Neglected Tropical Diseases* (hlm. Ch. 2). IntechOpen.
<https://doi.org/10.5772/intechopen.89792>
- Van den Driessche, P., & Watmough, J. (2002). Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical biosciences*, 180(1–2), 29–48.
- WHO. (2012). dengue hemorrhagic fever, fact sheet 117, revised January 2022. *Geneva: World Health Organization*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
- Wilder-Smith, A., Ooi, E.-E., Horstick, O., & Wills, B. (2019). Dengue. *The Lancet*, 393(10169), 350–363.