

Kontrol Optimal Model Dinamik Penyebaran Penyakit Tuberkulosis dengan Kekambuhan di Kota Semarang

Lathifatul Inayah Alhusna^{1 *}, Ratna Herdiana^{2 *}, Titi Udjiani SRRM³

^{1,2,3} Universitas Diponegoro; Jalan Prof. H. Soedarto S.H., Tembalang, Semarang, Jawa Tengah, Indonesia

^{1,2,3} Departemen Matematika, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro

*Corresponding author: ¹ lathifatulalhusna@students.undip.ac.id,

² ratnaherdiana@lecturer.undip.ac.id

Diajukan: 21 Mei 2025, Diperbaiki: 21 Juli 2025, Diterima: 22 Juli 2025

Abstrak

Dalam penelitian ini, kami memodifikasi model dinamik SVIR (*Susceptible, Vaccinated, Infectious, Recovered*) dengan mempertimbangkan kekambuhan pada penyebaran penyakit Tuberkulosis (TB). Untuk mengurangi penyebaran TB, kami menerapkan teori kontrol optimal menggunakan Prinsip Minimum Pontryagin. Terdapat dua variabel kontrol yang digunakan, yaitu edukasi pencegahan TB, dan pengobatan untuk individu yang terinfeksi aktif. Sistem kontrol optimal ini diselesaikan melalui simulasi numerik menggunakan metode *Sweep* Maju-Mundur dan Runge-Kutta orde keempat. Hasil simulasi numerik digunakan untuk menggambarkan perbedaan antara penerapan strategi kontrol dan tanpa kontrol. Hasil menunjukkan bahwa intervensi edukasi mampu menurunkan subpopulasi yang terinfeksi aktif sebesar 99,74%, sedangkan jika intervensi pengobatan saja yang diberikan jumlah individu yang terinfeksi menunjukkan penurunan sebesar 99.69%. Namun, apabila kedua intervensi diterapkan secara bersamaan, subpopulasi yang terinfeksi aktif mampu diturunkan hingga 99.90%. Dalam hal ini, penerapan kontrol edukasi dan pengobatan secara bersamaan lebih efektif dibandingkan penerapan kontrol secara terpisah dan secara signifikan mampu meningkatkan subpopulasi yang sembuh, mengindikasikan pengendalian penyakit yang lebih optimal.

Kata Kunci: Tuberkulosis, Kekambuhan, Kontrol Optimal

Abstract

In this study, we modified the SVIR (Susceptible, Vaccinated, Infectious, Recovered) dynamic model by considering relapse in the spread of Tuberculosis (TB). To reduce the spread of TB, we applied optimal control theory using Pontryagin's Minimum Principle. Two control variables were used: TB prevention education and treatment for actively infected individuals. This optimal control system was solved through numerical simulations using the Forward-Backward Sweep and fourth-order Runge-Kutta methods. The results of the numerical simulations were used to illustrate the difference between implementing a control strategy and no control. The results showed that the education intervention was able to reduce the actively infected subpopulation by 99.74%, while if the treatment intervention alone was given, the number of infected individuals showed a decrease of 99.69%. However, when both interventions were implemented simultaneously, the actively infected subpopulation was able to be reduced by up to 99.90%. In this case, implementing education and treatment controls simultaneously was more effective than implementing the controls separately and was able to significantly increase the recovered subpopulation, indicating more optimal disease control.

Keywords: Tuberculosis, Relapse, Optimal Control

1 Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu penyakit menular yang biasa menyerang sistem pernapasan yaitu paru-paru. Tuberkulosis disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium Tuberculosis*. Penyakit TB dapat menular, baik melalui kontak langsung maupun tidak langsung dengan individu yang telah terinfeksi. Gejala-gejala yang mungkin dialami pada penderita TB antara lain batuk terus menerus yang menghasilkan darah dan dahak (dahak dari paru-paru), nyeri dada, demam, dan berkeringat di malam hari [1].

Berdasarkan Laporan WHO dalam *Global Tuberculosis Report 2023*, terdapat 30 negara yang menyumbang kasus TB tertinggi yaitu sebesar 87% dari seluruh kasus yang ada di seluruh dunia. Dari 30 negara tersebut, terdapat delapan negara yang memiliki kasus TB tertinggi dari total keseluruhan. Menurut laporan WHO, Indonesia menempati urutan kedua kasus TB tertinggi di dunia setelah India dengan persentase sebesar 10% dari total keseluruhan [2]. Ini berarti bahwa penyakit TB di Indonesia masih memerlukan perhatian khusus dalam menekan penyebaran.

Salah satu tantangan utama dalam pengendalian TB adalah masih adanya kasus kekambuhan. Meskipun angka keberhasilan pengobatan di Kota Semarang sudah mencapai 84% dari target 90%, namun kasus kambuh masih terjadi [3]. Kasus kekambuhan merupakan kasus di mana seseorang yang telah dinyatakan sembuh atau sudah melakukan rangkaian pengobatan dengan lengkap, namun dapat didiagnosis kembali penyakit TB [1]. Kekambuhan TB bukan hanya munculnya kembali penyakit, melainkan juga membawa dampak yang lebih serius, seperti resistensi terhadap obat, kerusakan paru yang lebih parah, dan meningkatkan risiko kematian akibat kesulitan dalam pengobatan. Faktor risiko lain terjadinya kasus TB berulang, yaitu bisa berupa perilaku etika batuk, tingkat pengetahuan, kepatuhan minum obat, sikap, dan lingkungan tempat tinggal yang buruk [4]. Kekambuhan ini tidak hanya meningkatkan beban penyakit, bahkan menambah kompleksitas dalam strategi pengendalian.

Untuk memahami dinamika penyebaran penyakit TB, banyak dilakukan upaya dalam pemodelan matematika untuk memberikan referensi pengambilan keputusan dalam pencegahan dan pengendalian TB. Berbagai pendekatan model telah dikembangkan untuk merepresentasikan penyebaran TB, termasuk model-model klasik seperti model SIR (*Susceptible-Infected-Recovered*) dan modifikasinya, serta model yang lebih kompleks seperti SVIR (*Susceptible-Vaccinated-Infected-Recovered*). Beberapa penelitian awal memfokuskan pada pengembangan model SIR dasar untuk memahami dinamika TB. Misalnya, pada penelitian Nasution dan Marlina [5] mengembangkan model SIR dengan memasukkan parameter terapi. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh terapi dalam mempercepat kesembuhan pada penderita TB.

Selanjutnya, pada tahun 2018 dikembangkan model SIR dengan mempertimbangkan vaksinasi, berkurangnya kekebalan, dan kekambuhan penyakit TB oleh Widyaningsih dkk. [6]. Penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah penderita TB yang terjadi dari tahun ke tahun semakin menurun berdasarkan solusi model yang diterapkan. Lebih lanjut, pada penelitian [7], [8], [9] mempertimbangkan adanya kekambuhan dan hilangnya kekebalan pada tubuh sehingga subpopulasi yang sembuh akan kembali ke subpopulasi yang rentan. Hamidah dkk. [10] memperkenalkan model SIR dengan menambah parameter vaksinasi, yang menunjukkan bahwa vaksinasi dapat memperlambat pertumbuhan infeksi. Pengembangan berlanjut hingga penambahan kompartemen baru untuk menggambarkan dinamika penyebaran. Tilahun dkk. [11] menambahkan kompartemen baru berupa subpopulasi tervaksinasi sedemikian sehingga model yang dikembangkan menjadi model SVIR. Penelitian [11] mengasumsikan bahwa efektivitas vaksin pada subpopulasi yang tervaksin semakin berkurang seiring waktu, sehingga individu yang tervaksin mempunyai kemungkinan terinfeksi TB, namun peluang penularan TB lebih kecil dibandingkan dengan individu rentan yang tidak tervaksin.

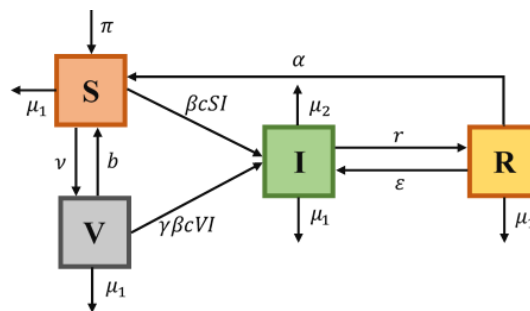
Kekambuhan sering kali menjadi penghambat pasien TB untuk sembuh, karena terdapat dampak yang diberikan, seperti resistensi terhadap obat, munculnya kerusakan paru yang lebih parah, dan lain sebagainya yang menyebabkan pengobatan lebih sulit dan lebih lama. Oleh karena itu, kontribusi dari penelitian ini adalah

1. Modifikasi model dinamik SVIR dari penelitian [11] dengan mempertimbangkan kekambuhan, yaitu kemungkinan individu yang sembuh (R) masuk kembali dalam subpopulasi terinfeksi aktif (I).
2. Penerapan teori kontrol optimal pada model modifikasi untuk mengidentifikasi strategi intervensi yang paling efektif dalam menekan laju infeksi dan kekambuhan penyakit TB di Kota Semarang.

Dalam penerapan teori kontrol optimal, terdapat dua strategi kontrol yang diterapkan, yaitu edukasi pencegahan penyakit dan pengobatan. Strategi edukasi memiliki peluang untuk meningkatkan kesadaran masyarakat tentang bahaya TB, mendorong perubahan perilaku, dan meningkatkan kepatuhan terhadap pengobatan [12]. Pengobatan yang tepat dan tuntas dapat mencegah penularan lebih lanjut sehingga kasus TB dapat menurun. Dalam penerapan kontrol optimal, digunakan Prinsip Minimum Pontryagin, yang juga diterapkan dalam [13], [14], [15], [16], [17], [18] untuk memperoleh kondisi optimalitas dari model. Dengan demikian, strategi kontrol yang optimal dapat diperoleh untuk meminimalkan fungsi objektif.

2 Metode Penelitian

Model yang dimodifikasi dalam penelitian ini yaitu membagi suatu populasi menjadi empat subpopulasi, antara lain : $S(t)$ adalah subpopulasi rentan, $V(t)$ adalah subpopulasi tervaksinasi, $I(t)$ adalah subpopulasi terinfeksi aktif, dan $R(t)$ adalah subpopulasi sembuh. Dalam sistem Persamaan (1) subpopulasi rentan akan meningkat dengan adanya rekrutmen individu misalnya melalui kelahiran ke dalam populasi dengan laju konstan π , sedangkan pada setiap subpopulasi akan berkurang dengan laju kematian alami sebesar μ_1 ; laju kematian yang disebabkan oleh penyakit TB sebesar μ_2 . Pemberian vaksin pada subpopulasi rentan memindahkan individu S ke kompartemen tervaksinasi dengan laju sebesar v ; namun, perlindungan yang diberikan oleh vaksin berkurang seiring berjalannya waktu, dengan laju sebesar b . Laju kontak penularan pada individu yang rentan adalah βc , laju kontak penularan pada individu tervaksinasi adalah $\gamma\beta c$. Karena efektivitas vaksin yang diberikan pada individu semakin berkurang, maka individu yang divaksinasi mungkin akan terinfeksi, tetapi dengan tingkat yang lebih rendah dibandingkan dengan individu rentan. Oleh karena itu, efisiensi perlindungan vaksin yang diberikan dapat diperkirakan dengan faktor skala $0 \leq \gamma \leq 1$ [11]. Jika $\gamma = 1$ maka efisiensi perlindungan vaksin adalah 100% terhadap penyakit TB, sebaliknya jika $\gamma = 0$ maka vaksin yang diberikan tidak melindungi individu dengan cara apa pun, dan $1 - \gamma$ menunjukkan penurunan risiko infeksi akibat efektivitas vaksinasi. r adalah laju di mana individu yang terinfeksi berpindah ke kompartemen sembuh akibat adanya pengobatan. Jika α adalah laju hilangnya kekebalan tubuh, maka jumlah dari kompartemen sembuh akan menurun sebesar αR dan jumlah kompartemen S akan bertambah sebesar αR . Dari penelitian [7] mengasumsikan bahwa individu yang telah sembuh dapat terinfeksi kembali karena kekebalan tubuh menurun atau masuknya patogen yang berbeda ke dalam tubuh, sehingga individu yang sembuh memiliki peluang terinfeksi lagi. Jika ε adalah laju kekambuhan penyakit, maka kompartemen R akan berkurang sebesar εR dan jumlah kompartemen I akan meningkat sebesar εR . Diagram dinamika penyebaran penyakit TB dengan kekambuhan dapat diilustrasikan pada Gambar 1 berikut.



Gambar 1. Diagram Penyebaran Penyakit TB dengan Kekambuhan

Model matematika pada Gambar 1 dapat dituliskan sebagai:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \pi + bV + \alpha R - \beta cSI - \mu_1 S - \nu S, \\ \frac{dV}{dt} &= \nu S - bV - \mu_1 V - \gamma \beta cVI, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta cSI + \gamma \beta cVI + \varepsilon R - (\mu_1 + \mu_2)I - rI, \\ \frac{dR}{dt} &= rI - \varepsilon R - \alpha R - \mu_1 R.\end{aligned}\tag{1}$$

Oleh karena itu, total populasi $N(t)$ diberikan sebagai:

$$N(t) = S(t) + V(t) + I(t) + R(t),\tag{2}$$

dengan kondisi awal

$$S(0) = S_0 \geq 0, \quad V(0) = V_0 \geq 0, \quad I(0) = I_0 \geq 0, \quad R(0) = R_0 \geq 0.\tag{3}$$

Pada bagian ini, akan dibuktikan bahwa Persamaan (1) mempunyai solusi yaitu memenuhi sifat-sifat non-negatif dan *well-posedness*.

2.1 Eksistensi dan Keterbatasan Solusi

Untuk menjamin sistem persamaan diferensial (1) dengan kondisi awal (3) terformulasi dengan baik secara matematis dan biologis, kami membuktikan teorema berikut, di mana sistem memenuhi sifat-sifat non-negatif dan *well-posedness*.

Teorema 1. Misalkan $(S(t), V(t), I(t), R(t))$ adalah solusi dari model (1) dengan kondisi awal yang diberikan (3). Maka, daerah fisibel dari sistem Persamaan (1)

$$\Omega = \left\{ (S(t), V(t), I(t), R(t)) \in \mathbb{R}_+^4 \mid 0 \leq S(t) + V(t) + I(t) + R(t) \leq \frac{\pi}{\mu_1} \right\},\tag{4}$$

adalah positif invariant untuk sistem Persamaan (1) dengan kondisi awal di \mathbb{R}_+^4 .

Bukti. Dengan menambahkan semua persamaan subpopulasi pada model (1), maka kita peroleh:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \frac{dS(t)}{dt} + \frac{dV(t)}{dt} + \frac{dI(t)}{dt} + \frac{dR(t)}{dt} = \pi - \mu_1 N - \mu_2 I \leq \pi - \mu_1 N.\tag{5}$$

Dari pertidaksamaan (5) diperoleh bahwa $0 \leq N(t) \leq \left(N(0) - \frac{\pi}{\mu_1}\right)e^{-\mu_1 t} + \frac{\pi}{\mu_1}$, di mana $N(0)$

menunjukkan kondisi awal dari total populasi tersebut. Oleh karena itu, berlaku $N(t) \leq \frac{\pi}{\mu_1}$, jika

$\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) \leq \frac{\pi}{\mu_1}$. Jadi, terbukti bahwa model (1) memenuhi sifat *well-posedness* dengan daerah

fisibel Ω dari sistem Persamaan (1) positif invariant dan terbatas. ■

2.2 Model Matematika dengan Kontrol

Sistem persamaan diferensial (1) dimodifikasi dengan mengintegrasikan konsep kontrol optimal. Model dinamika penyebaran penyakit TB dengan kontrol menjadi:

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= \pi + bV + \alpha R - (1 - u_1)\beta cSI - \mu_1 S - \nu S, \\
\frac{dV}{dt} &= \nu S - bV - \mu_1 V - (1 - u_1)\gamma \beta cVI, \\
\frac{dI}{dt} &= (1 - u_1)\beta cSI + (1 - u_1)\gamma \beta cVI + \varepsilon R - (\mu_1 + \mu_2)I - u_2 I, \\
\frac{dR}{dt} &= -\varepsilon R - \alpha R - \mu_1 R + u_2 I,
\end{aligned} \tag{6}$$

dengan kondisi awal $S(0) \geq 0$, $V(0) \geq 0$, $I(0) \geq 0$, $R(0) \geq 0$.

Variabel keadaan didefinisikan sebagai:

$$\mathbf{X}(t) = [S(t), V(t), I(t), R(t)]^T. \tag{7}$$

Pada dasarnya, masalah kontrol optimal digunakan untuk mengurangi jumlah populasi yang terinfeksi penyakit TB. dengan cara mengintegrasikan variabel kontrol $\mathbf{u}(t)$ ke dalam sistem Persamaan (1) serta menemukan $\mathbf{u}^*(t)$ dan $\mathbf{X}^*(t)$ sedemikian hingga fungsi tujuan dapat diminimalkan. Adapun variabel kontrol yang diberikan dalam penelitian ini, yaitu:

- u_1 adalah fungsi kontrol yang merepresentasikan efektivitas edukasi pencegahan TB yang diberikan kepada masyarakat umum termasuk pasien TB.
- u_2 adalah fungsi kontrol yang merepresentasikan efektivitas pengobatan bagi orang yang terinfeksi TB.

Masalah kontrol optimal bertujuan untuk menemukan nilai optimal u_1^* dan u_2^* dengan variabel keadaan optimal $\mathbf{X}^*(t) = [S^*(t), V^*(t), I^*(t), R^*(t)]^T$ yang memenuhi sistem persamaan (6) dengan interval waktu $[0, T]$ sedemikian sehingga dapat meminimalkan fungsi objektif. Fungsi objektif didefinisikan sebagai:

$$J(u_1, u_2) = \text{minimize} \int_0^T \left(A_1 I(t) + \frac{W_1}{2} u_1^2(t) + \frac{W_2}{2} u_2^2(t) \right) dt. \tag{8}$$

Berdasarkan Persamaan (8), T adalah waktu akhir yang bersifat tetap, sedangkan A_1, W_1, W_2 masing-masing merupakan bobot positif yang terkait dengan subpopulasi yang terinfeksi, biaya edukasi dan biaya pengobatan. Diasumsikan biaya setiap kontrol berbentuk kuadrat, yaitu $\frac{W_1}{2} u_1^2(t)$ menyatakan fungsi biaya dari edukasi dan $\frac{W_2}{2} u_2^2(t)$ menyatakan fungsi biaya dari pengobatan.

2.2.1 Prinsip Minimum Pontryagin

Berdasarkan Prinsip Minimum Pontryagin, untuk menemukan nilai kontrol optimal $\mathbf{u}^* = [u_1^*, u_2^*]^T$ pertama akan didefinisikan fungsi Lagrangian sebagai berikut:

$$L(I, u_1, u_2, t) = A_1 I(t) + \frac{W_1}{2} u_1^2(t) + \frac{W_2}{2} u_2^2(t). \tag{9}$$

Fungsi Hamiltonian didefinisikan sebagai berikut:

$$H(\mathbf{X}, u_1, u_2, \boldsymbol{\lambda}, t) = L(I, u_1, u_2, t) + \lambda_1 \frac{dS}{dt} + \lambda_2 \frac{dV}{dt} + \lambda_3 \frac{dI}{dt} + \lambda_4 \frac{dR}{dt},$$

di mana $\boldsymbol{\lambda} = [\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4]^T$ adalah variabel ko-keadaan yang terkait dengan S, V, I, R .

$$\begin{aligned} H = & A_1 I(t) + \frac{W_1}{2} u_1^2(t) + \frac{W_2}{2} u_2^2(t) + \lambda_1 (\pi + bV + \alpha R - (1 - u_1)\beta cSI - \mu_1 S - \nu S) + \\ & \lambda_2 (\nu S - bV - \mu_1 V - (1 - u_1)\gamma \beta cVI) + \lambda_3 ((1 - u_1)\beta cSI + (1 - u_1)\gamma \beta cVI + \varepsilon R - \\ & (\mu_1 + \mu_2)I - u_2 I) + \lambda_4 (-\varepsilon R - \alpha R - \mu_1 R + u_2 I). \end{aligned} \quad (10)$$

Berdasarkan fungsi Hamiltonian pada Persamaan (10), kondisi optimalitas dapat dinyatakan:

$$\begin{aligned} \frac{\partial H(\mathbf{X}, u_1, u_2, \boldsymbol{\lambda}, t)}{\partial u_1} = 0, & \Leftrightarrow W_1 u_1(t) + \lambda_1 \beta cSI + \lambda_2 \gamma \beta cVI - \lambda_3 \beta cSI - \lambda_3 \gamma \beta cVI = 0, \\ & \Leftrightarrow u_1^*(t) = \frac{1}{W_1} ((\lambda_3 - \lambda_1)\beta cSI + (\lambda_3 - \lambda_2)\gamma \beta cVI), \end{aligned} \quad (11)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial H(\mathbf{X}, u_1, u_2, \boldsymbol{\lambda}, t)}{\partial u_2} = 0, & \Leftrightarrow W_2 u_2(t) - \lambda_3 I + \lambda_4 I = 0, \\ & \Leftrightarrow u_2^*(t) = \frac{1}{W_2} ((\lambda_3 - \lambda_4)I). \end{aligned} \quad (12)$$

Kemudian, didefinisikan persamaan keadaan yang sama seperti pada sistem (6), yaitu

$$\begin{aligned} \dot{S} &= \frac{\partial H(\mathbf{X}, u_1, u_2, \boldsymbol{\lambda})}{\partial \lambda_1} = \pi + bV + \alpha R - (1 - u_1)\beta cSI - \mu_1 S - \nu S, \\ \dot{V} &= \frac{\partial H(\mathbf{X}, u_1, u_2, \boldsymbol{\lambda})}{\partial \lambda_2} = \nu S - bV - \mu_1 V - (1 - u_1)\gamma \beta cVI, \\ \dot{I} &= \frac{\partial H(\mathbf{X}, u_1, u_2, \boldsymbol{\lambda})}{\partial \lambda_3} = (1 - u_1)\beta cSI + (1 - u_1)\gamma \beta cVI + \varepsilon R - (\mu_1 + \mu_2)I - u_2 I, \\ \dot{R} &= \frac{\partial H(\mathbf{X}, u_1, u_2, \boldsymbol{\lambda})}{\partial \lambda_4} = -\varepsilon R - \alpha R - \mu_1 R + u_2 I. \end{aligned} \quad (13)$$

Langkah selanjutnya yaitu menentukan nilai $\lambda = \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4$ dari Persamaan (10), sehingga diperoleh persamaan *adjoint* sebagai berikut:

$$\begin{aligned} -\frac{\partial H}{\partial S} &= \dot{\lambda}_1 = \lambda_1 ((1 - u_1)\beta cI + \mu_1 + \nu) - \lambda_2 \nu - \lambda_3 (1 - u_1)\beta cI, \\ -\frac{\partial H}{\partial V} &= \dot{\lambda}_2 = -\lambda_1 b + \lambda_2 (b + \mu_1 + (1 - u_1)\gamma \beta cI) - \lambda_3 (1 - u_1)\gamma \beta cI, \\ -\frac{\partial H}{\partial I} &= \dot{\lambda}_3 = -A_1 + \lambda_1 (1 - u_1)\beta cS + \lambda_2 (1 - u_1)\gamma \beta cV + \lambda_4 (u_2) \\ &\quad - \lambda_3 ((1 - u_1)\beta cS + (1 - u_1)\gamma \beta cV - (\mu_1 + \mu_2 + u_2)), \\ -\frac{\partial H}{\partial R} &= \dot{\lambda}_4 = \lambda_1 \alpha + \lambda_3 \varepsilon - \lambda_4 (\varepsilon + \alpha + \mu_1). \end{aligned} \quad (14)$$

Fungsi hamiltonian akan diminimumkan dengan kondisi transversalitas sebagai berikut:

$$\lambda_1(T) = \lambda_2(T) = \lambda_3(T) = \lambda_4(T) = 0. \quad (15)$$

Selanjutnya, dengan menggunakan syarat batas kontrol $0 \leq u_i(t) \leq u_{imax}, 0 \leq t \leq T$ dengan $i = 1, 2$, maka diperoleh kontrol:

$$u_1^* = \begin{cases} 0, & \text{jika } ((\lambda_3 - \lambda_1)\beta cSI + (\lambda_3 - \lambda_2)\gamma\beta cVI) \leq 0, \\ u_1^*, & \text{jika } 0 < ((\lambda_3 - \lambda_1)\beta cSI + (\lambda_3 - \lambda_2)\gamma\beta cVI) < W_1 u_{1max}, \\ 1, & \text{jika } ((\lambda_3 - \lambda_1)\beta cSI + (\lambda_3 - \lambda_2)\gamma\beta cVI) \geq W_1 u_{1max}, \end{cases}$$

dan

$$u_2^* = \begin{cases} 0, & \text{jika } (\lambda_3 - \lambda_4)I < 0, \\ u_2^*, & \text{jika } 0 < (\lambda_3 - \lambda_4)I < W_2 u_{2max}, \\ 1, & \text{jika } (\lambda_3 - \lambda_4)I \geq W_2 u_{2max}. \end{cases}$$

Atau dapat ditulis secara ringkas, yaitu sebagai berikut:

$$u_1^*(t) = \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{((\lambda_3 - \lambda_1)\beta cSI + (\lambda_3 - \lambda_2)\gamma\beta cVI)}{W_1} \right\}, 1 \right\}, \quad (16)$$

$$u_2^*(t) = \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{(\lambda_3 - \lambda_4)I}{W_2} \right\}, 1 \right\}. \quad (17)$$

Berdasarkan Persamaan (16) dan (17), hasil kontrol optimal edukasi ($u_1^*(t)$) dan pengobatan ($u_2^*(t)$) dapat digunakan untuk menentukan tingkat intervensi yang paling efektif dan efisien dalam mengendalikan penularan TB. Intensitas edukasi perlu ditingkatkan ketika terdapat banyak individu rentan (S) atau tervaksinasi (V) yang masih berisiko terinfeksi aktif, laju penularan tinggi (β), dengan mempertimbangkan biaya edukasi (W_1). Semakin tinggi biaya edukasi yang dikeluarkan, maka intensitas kontrol edukasi akan dikurangi. Sementara itu, kontrol pengobatan ($u_2^*(t)$) harus diintensifkan saat jumlah kasus terinfeksi aktif tinggi dan manfaat penyembuhan (yang diwakili $(\lambda_3 - \lambda_4)$) lebih besar dari biaya pengobatan (W_2). Singkatnya, kedua hasil ini mencari titik optimal di mana dapat mengurangi penyakit TB secara maksimal dengan biaya yang paling efisien, dan tingkat intervensi (edukasi atau pengobatan) selalu berada di antara 0 (tidak ada intervensi) hingga 1 (intervensi maksimal).

2.3 Metode Estimasi Parameter dengan *Least-Square*

Metode *Least-Square* atau Kuadrat Terkecil merupakan suatu metode yang umum digunakan untuk memperkirakan nilai parameter dari suatu sistem persamaan diferensial. Metode ini digunakan untuk memperoleh nilai parameter sedemikian sehingga selisih antara data observasi (aktual) dan hasil simulasi model menjadi sekecil mungkin.

Jika diberikan data observasi dengan bentuk $(t_1, y_1^{data}), (t_2, y_2^{data}), \dots, (t_n, y_n^{data})$, maka dapat diformulasikan model matematika berupa fungsi [19], yaitu $y = f(t, \eta)$, di mana y bergantung pada parameter η .

Dimisalkan bahwa $y = f(t, \eta)$ bersifat nonlinier terhadap parameter η . Dalam memperoleh estimasi parameter yang paling sesuai dengan data observasi, metode ini bertujuan untuk menemukan nilai η sedemikian sehingga $f(t_i, \eta)$ dapat mendekati data observasi y_i^{data} . Untuk mengukur kedekatan ini, dibentuklah suatu ukuran kesalahan yang dikenal sebagai Jumlah Kuadrat Galat (*Sum of Squared Errors* atau SSE). Ukuran ini sekaligus berfungsi sebagai fungsi objektif yang diminimalkan, dan secara matematis dirumuskan sebagai berikut:

$$\varepsilon = \sum_{i=1}^n \left(y_i^{data} - f(t_i, \eta) \right)^2.$$

Singkatnya, tujuan metode ini adalah membuat selisih antara y_i^{data} dan $f(t_i, \eta)$ paling minimum.

3 Hasil dan Pembahasan

Model dinamik pada Persamaan (6) diterapkan untuk menyelidiki dinamika penyebaran penyakit TB yang disesuaikan dengan data kejadian bulanan di Kota Semarang mulai dari Januari 2020 hingga Desember 2023, yang bersumber langsung dari Dinas Kesehatan Kota Semarang. Disini, kami menetapkan kondisi awal pada setiap subpopulasi dengan jumlah masing-masing yaitu, $S(0) = 135199$, $V(0) = 1853$, $I(0) = 403$, dan $R = 338$. Laju rekrutmen ditentukan dengan membagi jumlah populasi total (N) dengan angka harapan hidup 70 tahun yaitu $\pi = \frac{137793}{70 \times 12} = 164$. Demikian pula dengan laju kematian alami dihitung berdasarkan angka harapan hidup 70 tahun; oleh karena itu $\mu_1 = \frac{1}{70 \times 12} = 0.00119$ [20]. Beberapa parameter lain diestimasi berdasarkan data observasi Kota Semarang menggunakan metode *least-square* dengan bantuan MATLAB. Nilai parameter yang digunakan tercantum pada Tabel 1.

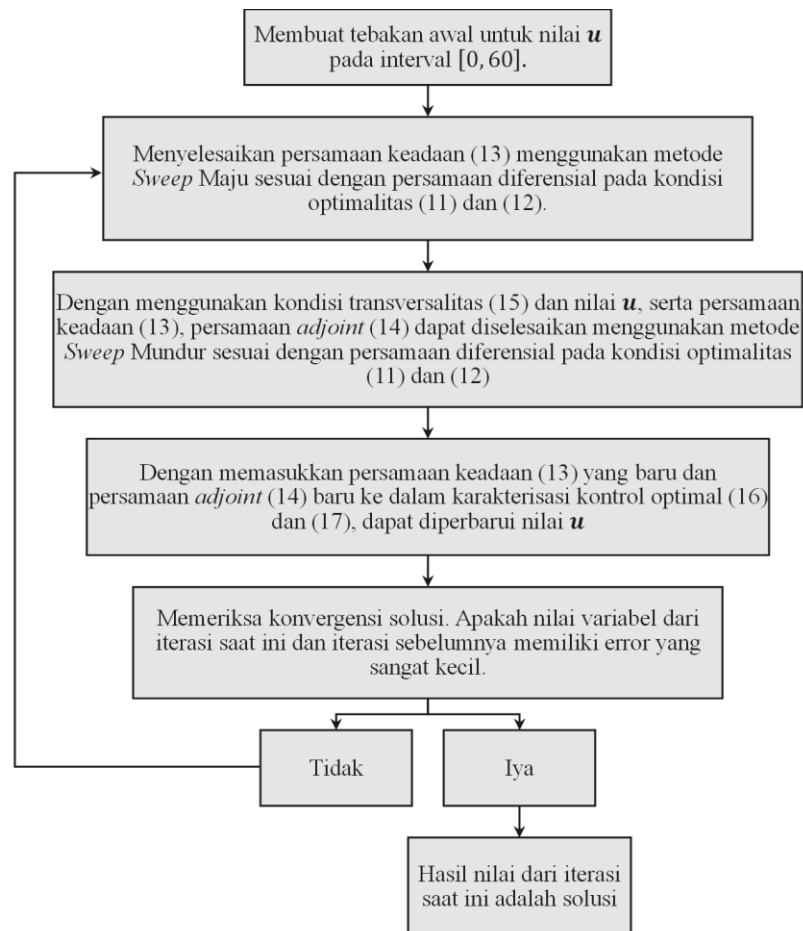
Tabel 1. Nilai Parameter Sistem Persamaan Diferensial (6)

Parameter	Deskripsi	Nilai	Sumber
S_0	Jumlah awal individu yang rentan (individu)	135.199 ribu	Diasumsikan
V_0	Jumlah awal individu yang divaksinasi (individu)	1.853 ribu	Diasumsikan
I_0	Jumlah awal individu yang terinfeksi aktif (individu)	0.403 ribu	Diasumsikan
R_0	Jumlah awal individu yang sembuh (individu)	0.338 ribu	Diasumsikan
π	Laju rekrutmen (individu per bulan)	0.164 ribu	[20]
b	Laju berkurangnya efektivitas vaksin (per bulan)	0.0118	Diestimasi
α	Laju hilangnya kekebalan tubuh (per bulan)	0.0941	Diestimasi
β	Laju transmisi (per individu per bulan)	0.0090	Diestimasi
c	Laju rata-rata kontak (per individu per bulan)	0.015	Diestimasi
ν	Laju individu yang divaksinasi (per bulan)	0.0134	Diestimasi

Parameter	Deskripsi	Nilai	Sumber
γ	Laju berkurangnya resiko terinfeksi TB karena vaksinasi (per bulan)	0.0051	Diestimasi
ε	Laju kekambuhan penyakit TB (per bulan)	0.0106	Diestimasi
r	Tingkat keberhasilan pengobatan	0.0517	Diestimasi
μ_1	Laju kematian alami (per bulan)	0.00119	[20]
μ_2	Laju kematian akibat penyakit TB (per bulan)	0.0518	Diestimasi

Dalam masalah kontrol optimal, diperlukan dua kondisi batas atau interval waktu yaitu $[0,60]$, di mana $t = 0$ dan $T = 60$ (dalam bulan). Simulasi numerik sistem persamaan diferensial diselesaikan dengan menggunakan metode numerik *Sweep* Maju-Mundur dan Runge Kutta orde keempat dengan ukuran langkah (h) dalam model ini diatur sebesar 0.1. Mengingat satuan waktu yang digunakan dalam simulasi adalah bulan, maka setiap langkah komputasi merepresentasikan interval waktu 0.1 bulan. Dalam hal ini, setara dengan 3 hari ($0.1 \text{ bulan} \times 30 \text{ hari/bulan} = 3 \text{ hari}$). Dengan demikian, kita melakukan perhitungan numerik setiap 3 hari untuk memodelkan perubahan dari waktu ke waktu. Metode Maju digunakan untuk menyelesaikan persamaan keadaan (13) dengan kondisi awal, dan metode Mundur digunakan untuk menyelesaikan persamaan *adjoint* (14) dengan kondisi transversalitas (15). Iterasi akan berhenti jika solusi konvergensi tercapai. Diagram alir simulasi numerik menggunakan Metode *Sweep* Maju-Mundur disajikan pada Gambar 2. Parameter bobot ditetapkan dengan $A_1 = 1$, $W_1 = 0.1$, dan $W_2 = 10$. Parameter bobot W_2 lebih tinggi dibandingkan W_1 karena biaya pengobatan 100 kali lebih tinggi dibanding dengan biaya edukasi [13]. Disini, terdapat tiga strategi kontrol secara berbeda dengan dua variabel kontrol yang diterapkan untuk menyelidiki efektivitas strategi pengendalian, yaitu sebagai berikut:

- Strategi I: hanya menggunakan kontrol u_1 yaitu edukasi pencegahan TB kepada masyarakat umum termasuk penderita TB,
- Strategi II: hanya menggunakan kontrol u_2 yaitu pengobatan untuk subpopulasi terinfeksi,
- Strategi III: menggunakan kontrol u_1 dan u_2 atau kombinasi antara kedua kontrol.



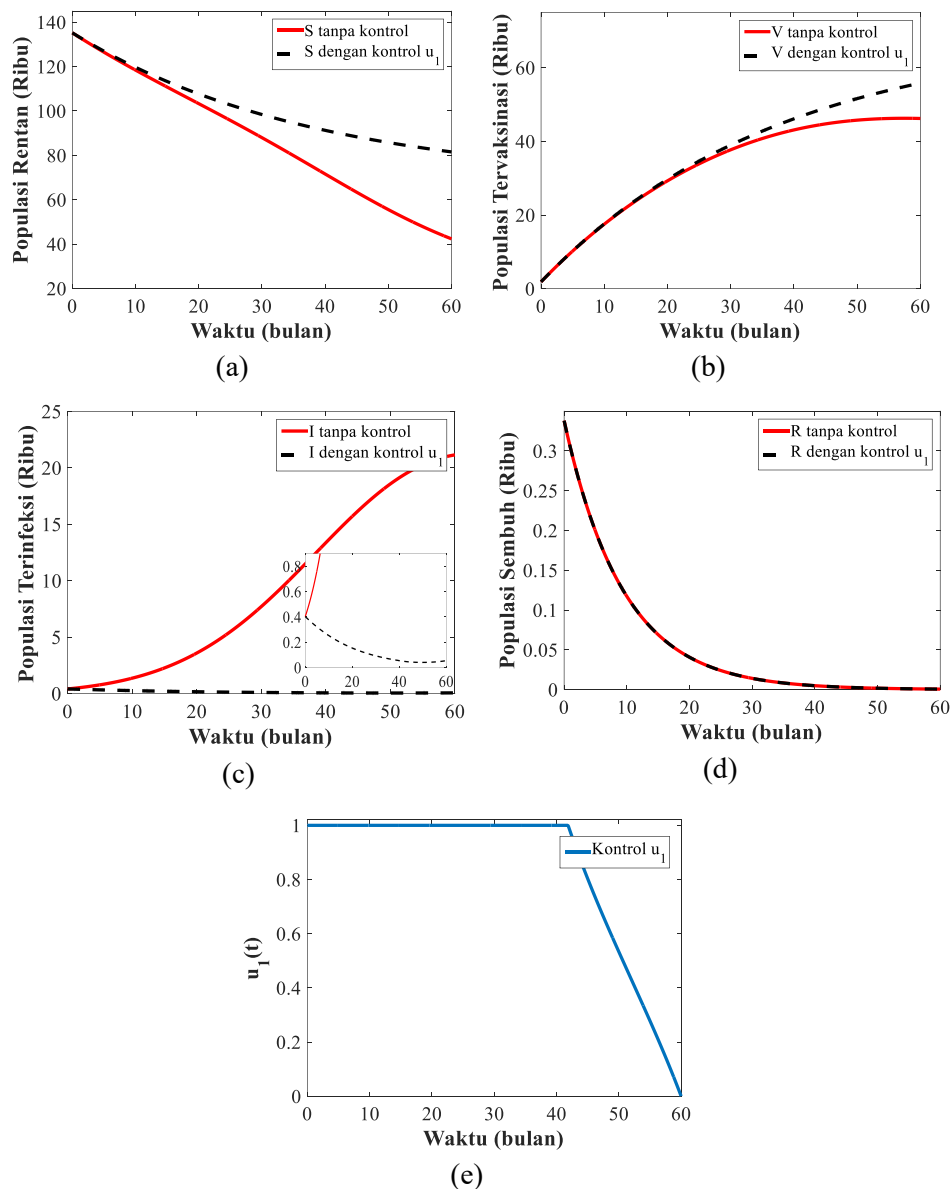
Gambar 2. Diagram Alir Simulasi dengan Metode *Sweep* Maju-Mundur

Untuk menyelidiki dinamika penyebaran penyakit TB dan mendapatkan gambaran mengenai efektivitas strategi pengendalian, kami melakukan simulasi terhadap tiga strategi berbeda, yang menghasilkan hasil sebagai berikut:

3.1 Strategi I: Edukasi Pencegahan TB kepada Masyarakat Umum

Strategi I menerapkan kontrol u_1 , yaitu kontrol edukasi pencegahan TB. Dalam hal ini, kontrol u_2 di atur menjadi nol ($u_2 = 0$). Berdasarkan Gambar 3 (a), tampak bahwa tanpa kontrol edukasi jumlah individu yang rentan (S) turun dari bulan pertama hingga mencapai jumlah sebanyak 42.36 ribu pada bulan ke-60. Sedangkan, setelah diberi kontrol jumlah individu turun hingga mencapai jumlah sebesar 81.54 ribu pada bulan ke-60. Ini berarti bahwa jumlah individu rentan telah berkurang sebesar 39.69% setelah dilakukan kontrol dan tanpa adanya kontrol akan berkurang sebesar 68.67%. Dalam hal ini, jumlah individu yang rentan dengan penerapan kontrol memiliki jumlah lebih tinggi 48.05% dibanding jumlah individu tanpa adanya kontrol. Gambar 3 (b) menunjukkan bahwa jumlah individu yang divaksinasi (V) tanpa penerapan kontrol mengalami kenaikan hingga bulan ke-60 yaitu sebanyak 46.21 ribu, sedangkan jika diberikan kontrol edukasi, jumlah individu meningkat dari bulan pertama hingga mencapai jumlah 55.8 ribu pada bulan ke-60. Hal ini menunjukkan bahwa dengan adanya kontrol edukasi pada jumlah individu yang

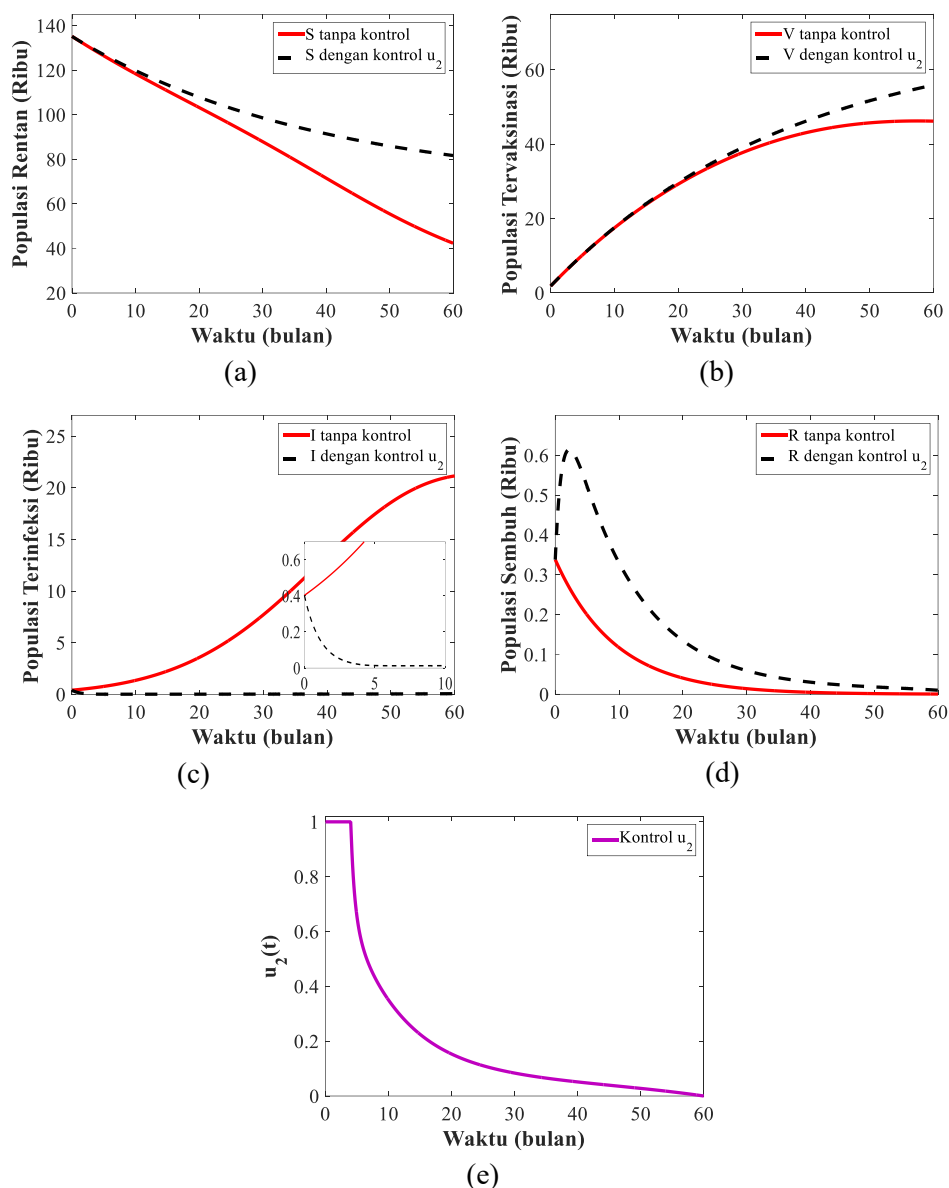
divaksinasi meningkatkan 17.19% lebih tinggi daripada tanpa penerapan kontrol. Dari Gambar 3 (c) terlihat bahwa jika tidak ada kontrol, jumlah individu yang terinfeksi meningkat dari bulan pertama hingga bulan ke-60 dengan jumlah sebanyak 21.14 ribu, sementara dengan adanya kontrol, jumlah individu yang terinfeksi akan menurun hingga mencapai jumlah 0.05543 ribu, yang menunjukkan penurunan sebesar 99.74%. Gambar 3 (d) menunjukkan bahwa kontrol u_1 tidak berpengaruh pada subpopulasi sembuh. Hal ini dapat terjadi karena kontrol edukasi hanya berfokus pada pencegahan penularan baru daripada menyembuhkan. Gambar 3 (e) mengilustrasikan strategi kontrol edukasi u_1 . Terlihat bahwa nilai pada awal periode penerapan kontrol edukasi adalah maksimum, yaitu sebesar 1. Kemudian, pada bulan ke-41.9 mulai terjadi penurunan hingga mencapai minimum pada akhir periode yaitu 0.



Gambar 3. Pengaruh Kontrol Edukasi terhadap Penyebaran Penyakit TB pada Subpopulasi : (a) Rentan, (b) Tervaksinasi, (c) Terinfeksi, dan (d) Sembuh; dan (e) Kontrol u_1 terhadap waktu

3.2 Strategi II: Pengobatan untuk Subpopulasi yang Terinfeksi Aktif

Strategi kedua, menerapkan kontrol u_2 yaitu pengobatan terhadap individu yang terinfeksi aktif. Dalam hal ini, kontrol u_1 di atur menjadi $u_1 = 0$. Berdasarkan Gambar 4 (a) subpopulasi rentan tanpa kontrol dan dengan kontrol mengalami penurunan terhadap jumlah populasinya. Jika tidak ada kontrol, jumlah individu akan semakin menurun hingga mencapai angka 42.36 ribu pada bulan ke-60, sedangkan jika dengan kontrol akan menurun hingga bulan ke-60 dengan jumlah sebanyak 81.71 ribu. Hal ini menunjukkan bahwa setelah dilakukan kontrol pengobatan jumlah individu rentan mengalami penurunan sebesar 39.56%, sementara jumlah individu tanpa kontrol menurun hingga 68.67%. Ini berarti bahwa dengan adanya kontrol pengobatan, jumlah individu yang rentan memiliki jumlah individu lebih tinggi 48.16% dibanding tanpa penerapan kontrol. Dari Gambar 4 (b) terlihat bahwa jumlah individu yang divaksin mengalami kenaikan. Jumlah individu tanpa kontrol akan semakin meningkat sejak bulan pertama hingga berjumlah 46.21 ribu pada bulan ke-60, sedangkan jumlah individu dengan kontrol naik hingga mencapai angka 55.91 ribu pada bulan ke-60. Dalam hal ini, kontrol pengobatan mempengaruhi peningkatan jumlah individu yang divaksin lebih tinggi sebesar 17.35% dari pada tanpa adanya kontrol. Gambar 4 (c) menunjukkan bahwa akibat tidak adanya kontrol, jumlah individu yang terinfeksi akan semakin naik hingga bulan ke-60 dengan jumlah 21.14 ribu kasus, sebaliknya jika diterapkan kontrol pengobatan jumlah individu akan semakin menurun hingga bulan ke-60 dengan jumlah 0.06568 ribu. Ini menunjukkan bahwa dengan penerapan kontrol pengobatan jumlah individu yang terinfeksi akan menurun sebesar 99.69%. Gambar 4 (d) menunjukkan jumlah individu yang sembuh (R) dengan kontrol meningkat mulai awal periode dengan puncak sebesar 0.6143 ribu individu, yang kemudian menurun hingga mencapai jumlah 0.01015 ribu individu, sementara jika tanpa kontrol jumlah individu akan menurun sejak bulan pertama hingga bulan ke-60 dengan jumlah 0.00058 ribu. Strategi kontrol u_2 disajikan pada Gambar 4 (e). Pada awal periode, kontrol pengobatan bernilai maksimum, yaitu sebesar 1. Ketika sampai pada bulan ke-4.1 strategi kontrol pengobatan mulai menurun hingga mencapai minimum pada akhir periode yaitu sebesar 0.

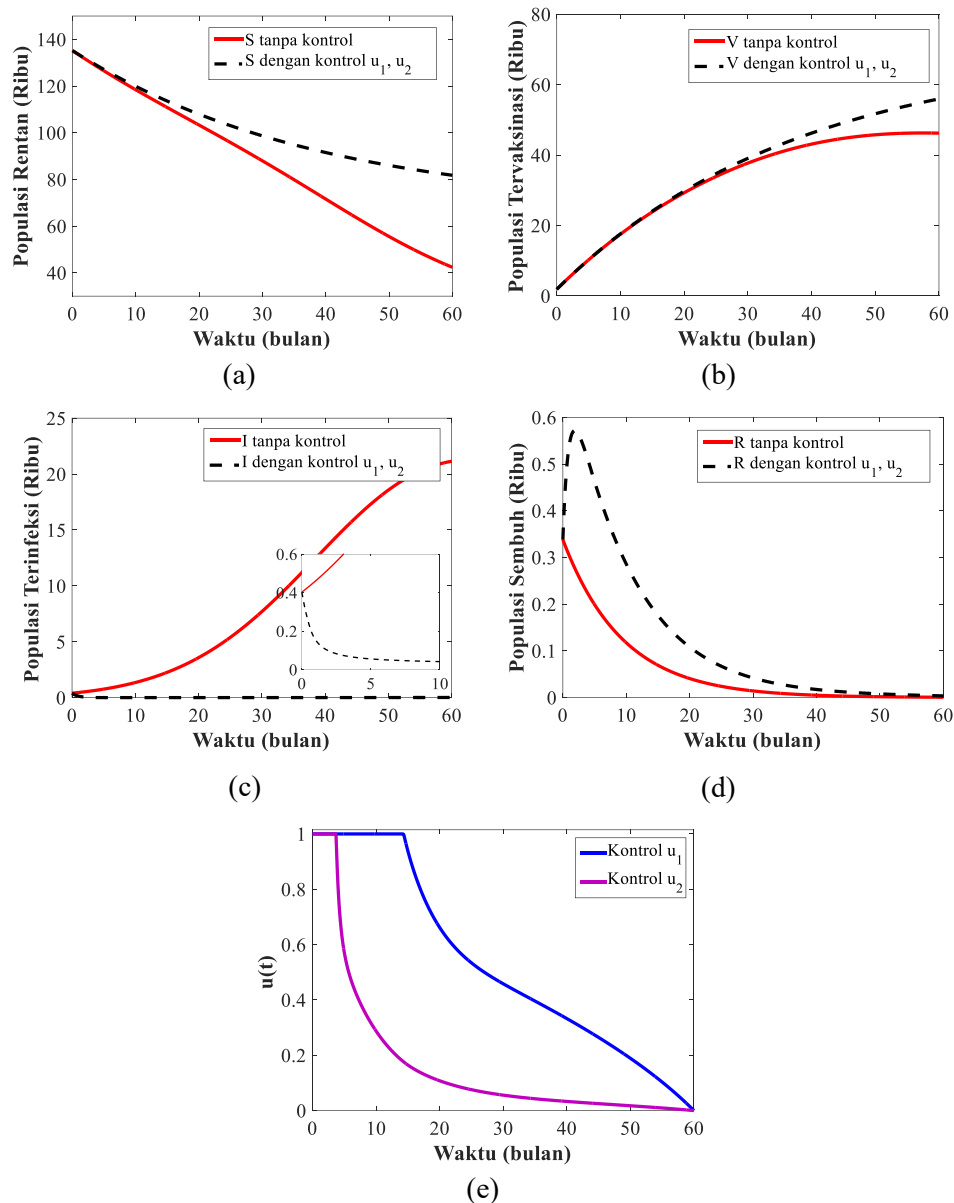


Gambar 4. Pengaruh Kontrol Pengobatan terhadap Penyebaran Penyakit TB pada Subpopulasi : (a) Rentan, (b) Tervaksinasi, (c) Terinfeksi, dan (d) Sembuh; dan (e) Kontrol u_2 terhadap waktu

3.3 Strategi III: Edukasi Pencegahan TB dan Pengobatan

Pada strategi ini, diterapkan dua kontrol u_1 dan u_2 sekaligus secara bersamaan, yaitu penerapan edukasi pencegahan TB dan pengobatan. Berdasarkan Gambar 5 (a), jumlah individu yang rentan tanpa kontrol akan mengalami penurunan hingga bulan ke-60 dan mencapai angka 42.36 ribu, sedangkan jumlah individu dengan kontrol akan menurun hingga di angka 81.78 ribu pada bulan ke-60. Hal ini menunjukkan bahwa setelah dilakukan penerapan kontrol edukasi dan pengobatan, jumlah individu rentan mengalami penurunan sebesar 39.51%, sementara jumlah individu tanpa kontrol menurun hingga 68.67%. Ini berarti bahwa dengan adanya kontrol, jumlah individu yang rentan memiliki jumlah individu 48.20% lebih tinggi dibanding tanpa penerapan kontrol. Dari Gambar 5 (b) terlihat bahwa jumlah individu yang divaksin mengalami kenaikan,

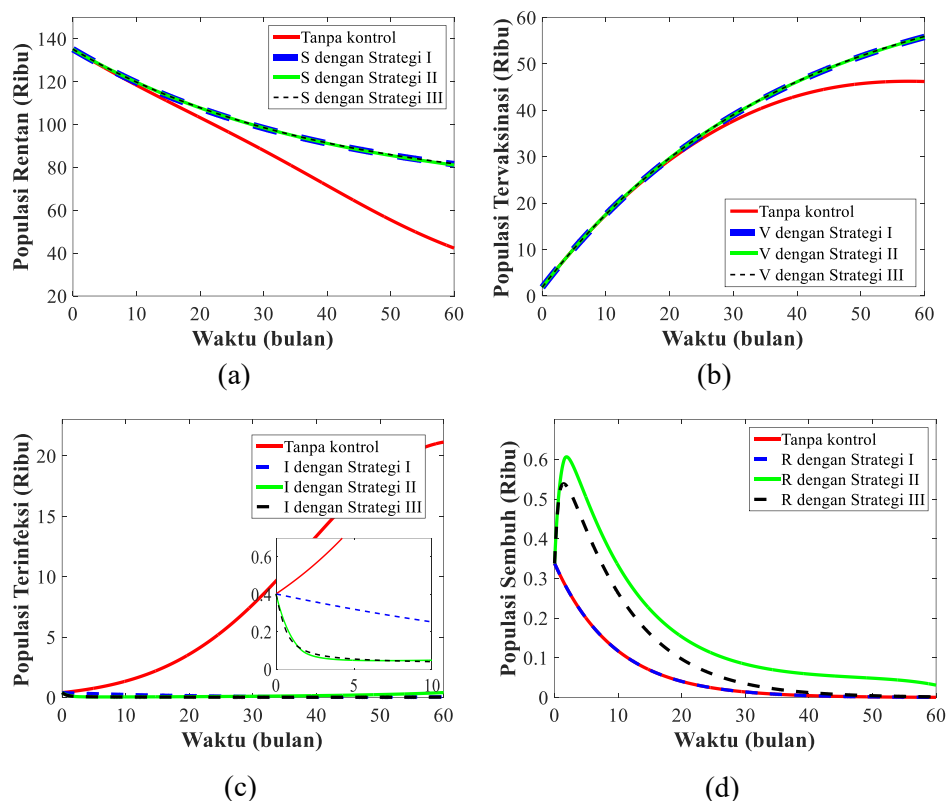
baik dengan kontrol maupun tanpa kontrol. Jika diterapkan kontrol, jumlah individu akan semakin bertambah sejak bulan pertama hingga bulan ke-60 yang berjumlah 55.94 ribu, sementara jumlah individu tanpa kontrol hanya akan naik hingga angka 46.21 ribu pada bulan ke-60. Dalam hal ini, penerapan strategi III meningkatkan jumlah individu yang divaksin 17.39% lebih tinggi dari pada tanpa menerapkan strategi III. Gambar 5 (c) menunjukkan bahwa jika tidak ada kontrol yang diterapkan, jumlah individu yang terinfeksi akan semakin naik hingga bulan ke-60 dengan jumlah 21.14 ribu kasus, sebaliknya jika diterapkan kontrol jumlah individu akan semakin menurun hingga sebanyak 0.021 ribu pada bulan ke-60. Ini menunjukkan bahwa dengan penerapan strategi III dapat menurunkan jumlah individu yang terinfeksi sebesar 99.9%. Gambar 5 (d) menunjukkan jumlah individu yang sembuh (R) dengan kontrol meningkat mulai awal periode dengan puncak sebesar 0.5717 ribu individu, yang kemudian menurun hingga mencapai jumlah 0.0034 ribu individu, sementara jika tanpa kontrol jumlah individu akan menurun sejak bulan pertama hingga bulan ke-60 dengan jumlah 0.00059 ribu. Ilustrasi strategi III disajikan pada Gambar 5 (e). Pada awal periode, baik kontrol edukasi (u_1) maupun kontrol pengobatan (u_2) bernilai maksimum, yaitu sebesar 1. Kemudian strategi kontrol u_1 mulai menurun pada bulan ke-3.7 dan kontrol u_1 menurun pada bulan ke-14.3 hingga masing-masing mencapai minimum pada akhir periode yaitu sebesar 0.



Gambar 5. Pengaruh Kombinasi Kontrol Edukasi dan Pengobatan terhadap Penyebaran Penyakit TB pada Subpopulasi : (a) Rentan, (b) Tervaksinasi, (c) Terinfeksi, dan (d) Sembuh; dan (e) Kontrol u_1, u_2 terhadap waktu

3.4 Perbandingan Hasil Strategi I, Strategi II, dan Strategi III

Pada bagian ini menyajikan perbandingan hasil mengenai efektivitas ketiga strategi kontrol dalam menekan penyebaran TB, yaitu Strategi I (edukasi), Strategi II (pengobatan), dan Strategi III (kombinasi edukasi dan pengobatan). Perbandingan dinamika seluruh subpopulasi model diilustrasikan secara visual pada Gambar 6 berikut.



Gambar 6. Perbandingan Pengaruh Ketiga Strategi terhadap Penyebaran Penyakit TB pada Subpopulasi : (a) Rentan, (b) Tervaksinasi, (c) Terinfeksi, dan (d) Sembuh

Untuk memudahkan dalam mengamati hasil efektivitas pada ketiga strategi kontrol optimal tersebut, berikut disajikan dalam bentuk tabel perbandingan pada Tabel 2.

Tabel 2. Perbandingan Pengaruh Ketiga Strategi Kontrol Optimal pada Dinamika Subpopulasi

Subpopulasi	Tanpa Kontrol	Strategi I	Strategi II	Strategi III
Rentan (S)	Menurun hingga mencapai 42.36 ribu.	Menurun hingga mencapai 81.54 ribu.	Menurun hingga mencapai 81.71 ribu	Menurun hingga mencapai 81.78 ribu
Tervaksinasi (V)	Meningkat hingga mencapai 46.21 ribu.	Meningkat hingga mencapai 55.8 ribu	Meningkat hingga mencapai 55.91 ribu.	Meningkat hingga mencapai 55.94 ribu
Terinfeksi (I)	Meningkat hingga mencapai 21.14 ribu	Menurun hingga mencapai 0.05543 ribu (sekitar 99.74%).	Menurun hingga mencapai 0.06568 ribu (sekitar 99.69%).	Menurun hingga mencapai 0.021 ribu (sekitar 99.90%).
Sembuh (R)	Menurun hingga mencapai 0.00058 ribu.	Menurun hingga 0.00058 ribu	Puncak 0.6143 ribu, lalu menurun hingga 0.01015 ribu.	Puncak 0.5717 ribu, lalu menurun hingga 0.0034 ribu

4 Simpulan

Penelitian ini memodifikasi model dinamik SVIR dengan mempertimbangkan kekambuhan. Model ini kemudian diperluas dengan menerapkan teori kontrol optimal dalam upaya pengendalian penyakit Tuberkulosis. Dalam mengendalikan penyebaran TB, kami menerapkan dua variabel kontrol: kontrol edukasi pencegahan TB kepada masyarakat umum dan kontrol pengobatan pada individu yang terinfeksi aktif. Model ini dievaluasi dengan menggunakan metode numerik *Sweep Maju-Mundur* dan Runge Kutta orde keempat. Terdapat tiga strategi yang diterapkan dan disimulasikan secara numerik.

Berdasarkan hasil dan pembahasan menunjukkan bahwa masing-masing strategi pengendalian memberikan dampak positif terhadap dinamika penyebaran TB di masyarakat. Strategi I, yang berfokus pada edukasi pencegahan TB, efektif dalam memperlambat laju penularan dan meningkatkan jumlah individu yang divaksinasi. Selain itu, dengan menerapkan strategi I jumlah individu yang terinfeksi dapat menurun sebesar 99.74%. Namun, strategi ini hanya menunda penyebaran infeksi, bukan mengendalikannya secara efektif, karena jumlah kasus infeksi dan sembuh akan menurun drastis hingga mendekati nol individu. Strategi II berfokus pada pengobatan terhadap individu yang terinfeksi aktif, secara signifikan menurunkan jumlah individu yang terinfeksi sebesar 99.69%. Strategi II memberikan pengaruh positif yaitu subpopulasi yang tervaksinasi dan sembuh meningkat, serta mengurangi subpopulasi yang terinfeksi aktif. Penerapan strategi III, yaitu kombinasi edukasi pencegahan TB dan pengobatan, yang menunjukkan bahwa subpopulasi yang terinfeksi dapat dikendalikan dengan lebih baik di mana penurunan jumlah kasus mencapai 99.90% dan bertambahnya subpopulasi yang sembuh hingga akhirnya menurun mendekati nol individu. Hal ini membuktikan bahwa penerapan edukasi dan pengobatan secara bersamaan lebih efektif dibandingkan penerapan kontrol secara terpisah.

Oleh karena itu, untuk mengoptimalkan upaya pengendalian TB, penerapan strategi III dapat dipertimbangkan sebagai pendekatan yang komprehensif dalam kebijakan kesehatan masyarakat, dengan mempertimbangkan durasi dan intensitas pengendalian untuk mencapai hasil yang maksimal. Selain itu, mengingat kekambuhan TB berpotensi menyebabkan resistensi terhadap obat, penelitian ini menyarankan pengembangan model lebih lanjut. Model yang telah dimodifikasi dapat diperluas untuk mencakup subpopulasi dengan resistensi obat (misalnya, TB MDR - *Multi-Drug Resistant*). Penambahan kompartemen atau dinamika terkait resistensi obat ini akan memungkinkan analisis dan pengembangan strategi kontrol yang lebih spesifik dan efektif dalam mengatasi masalah resistensi obat di masa depan.

5 Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dinas Kesehatan Kota Semarang dan Badan Pusat Statistik (BPS) atas ketersediaannya dalam memberikan data dalam mendukung penulisan penelitian serta ucapan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah memberikan dukungan, motivasi, dan pihak-pihak yang telah membantu dalam penyusunan artikel ini.

6 Daftar Pustaka

- [1] Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan tuberkulosis di Indonesia, Revisi 2 ed., Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021.
- [2] World Health Organization, Global Tuberculosis Report 2023, Geneva: World Health Organization, 2023.
- [3] Badan Statistik Statistik Provinsi Jawa Tengah, "Kasus Penyakit Menurut Kabupaten/Kota dan Jenis Penyakit di Provinsi Jawa Tengah, 2023," 2023. [Online]. Available: <https://jateng.bps.go.id/id/statistics-table/3/YTA1Q1ptRmhUMEpXWTBsQmQyZzBjVzgwUzB4aVp6MDkjMw==/kasus-penyakit-menurut-kabupaten-kota-dan-jenis-penyakit-di-provinsi-jawa-tengah--2023.html?year=2023>.
- [4] M.-L. Lambert, E. Hasker, A. V. Deun, D. Roberfroid, M. Boelaert and P. V. d. Stuyft, "Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection?," *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 3, no. 5, pp. 282-287, 2003.
- [5] H. Nasution and S. Marlina, "Mathematical Model Susceptible, Infected and Recovered with Therapy of Tuberculosis Transmission," *Journal of Physics: Conference Series*, 2020.
- [6] P. Widyaningsih, A. A. Nugroho and D. R. S. Saputro, "Susceptible infected recovered model with vaccination, immunity loss, and relapse to study tuberculosis transmission in Indonesia," *AIP Conference Proceedings*, 2018.
- [7] S. T. Akinyemi, A. O. Ibrahim, I. G. Usman and O. Odetunde, "Global Stability Analysis of Sir Epidemic Model with Relapse and Immunity Loss," *International Journal of Applied Science and Mathematical Theory*, vol. 2, no. 1, 2016.
- [8] A. N. Ifati, Sutimin, R. Herdiana, R. H. S. Utomo and A. H. Permatasari, "Analysis of a mathematical model in the spread of tuberculosis epidemic with vaccination and relapse effect," *Journal of Physics: Conference Series*, 2021.
- [9] Sutimin, R. Herdiana, R. H. S. Utomo and A. H. Permatasari, "Analysis of TB epidemic model with relapse and treatment," *Journal of Physics: Conference Series*, 2021.

- [10] H. Nasution, P. Sitompul and L. P. Sinaga, "Effect of the Vaccine on the Dynamics of Speread of Tuberculosis SIR Models," *Journal of Physics: Conference Series*, 2021.
- [11] G. T. Tilahun, M. T. Belachew and Z. Gebreselassie, "Stochastic model of tuberculosis with vaccination of newborns," *Advances in Difference Equations*, 2020.
- [12] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Profil Kesehatan Indonesia 2023, Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023.
- [13] H. L. Saputra, "Optimal control of tuberculosis disease spread with imperfect vaccination," in *AIP Conference Proceedings*, 2024.
- [14] M. O. Oke, O. M. Ogunmiloru, C. T. Akinwumi, S. O. Ayinde, T. O. Ogunlade and K. J. Adebayo, "On the application of optimal control strategies to a generalized SVIR model," *Journal of Physics: Conference Series*, 2021.
- [15] D. Kereyu and S. Demie, "Transmission dynamics model of Tuberculosis with optimal control strategies in Haramaya district, Ethiopia," *Advances in Difference Equations*, 2021.
- [16] D. Mahardika and S. Kartika, "Dynamic System of Tuberculosis Model using Optimal Control in Semarang City Indonesia," *Barekeng: Journal of Mathematics and Its Applications*, vol. 18, no. 1, pp. 0043-0052, 2024.
- [17] R. Herdiana, H. Tjahjana, A. Henindya and N. S. A. Latif, "Optimal Control of Smoking Cessation Programs for Two Subclasses of Smoker," *Journal of Mathematics and Computer Science*, vol. 31, pp. 41-45, 2023.
- [18] S. Ma, T. Tian and H. Hou, "Global stability and optimal control of an age-structured SVEIR epidemic model with waning immunity and relapses," *Journal of Mathematical Biology*, vol. 89, no. 32, 2024.
- [19] A. L. Peressini, F. E. Sullivan and J. J. Uhl, *The Mathematics of Nonlinear Programming*, Springer-Verlag New York Inc., 1988.
- [20] D. Aldila, M. Z. Ndii and B. M. Samiadji, "Optimal control on COVID-19 eradication program in Indonesia under the effect of community awareness," *Mathematical Biosciences and Engineering*, vol. 17, no. 6, pp. 6355-6389, 2020.