

Analisis Dinamik Penyebaran Human Papillomavirus Dengan Pengaruh Vaksinasi Dan Skrining

Miftakhul Rosidah*, Heni Widayani, Usman Pagalay

Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Univeraitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, Indonesia
miftharosyidah@gmail.com*, heniwidayani@mat.uin-malang.ac.id, usmanpagalay@yahoo.co.id

Abstrak

Kanker serviks yang disebabkan oleh *Human Papillomavirus* (HPV) menjadi masalah kesehatan serius di Indonesia. Penyebaran HPV masih menjadi masalah yang belum terselesaikan hingga saat ini sekalipun sudah ditemukan vaksin dan adanya skrining di fasilitas kesehatan di Indonesia. Pada penelitian ini dikaji analisa dinamik model penyebaran HPV dengan mengkategorikan populasi menjadi enam sub populasi, yaitu populasi individu rentan ($S(t)$), populasi individu yang divaksinasi ($V(t)$), populasi individu yang terinfeksi tidak sadar ($I_u(t)$), populasi individu yang terinfeksi dan sudah diskriking ($I_s(t)$), populasi individu terpapar kanker serviks ($C(t)$), dan populasi individu sembuh ($R(t)$). Model tersebut menggambarkan laju dinamika penyebaran HPV yang memiliki dua titik kesetimbangan, yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit dan titik kesetimbangan endemik. Hasil penelitian ini diperoleh bahwa titik kesetimbangan bebas penyakit bersifat tidak stabil artinya masih ada kemungkinan infeksi akan terjadi di populasi. Simulasi numerik mengilustrasikan bahwa prosentase individu yang divaksin akan menurunkan peningkatan jumlah individu terinfeksi tidak sadar dan individu penderita kanker serviks. Peningkatan tingkat skrining pada populasi juga akan menurunkan jumlah individu terinfeksi tidak sadar dan individu penderita kanker serviks.

Kata kunci : model matematika HPV; analisis perilaku; Susceptible; Vaccinated; Unaware Infected; Screened Infected; servical Cancer; Removed; simulasi numerik.

Abstract

Cervical cancer caused by Human Papillomavirus (HPV) is a serious health problem in Indonesia. The spread of HPV is still an unresolved problem even though a vaccine has been found and screening has been carried out in health facilities in Indonesia. In this study, the dynamic analysis of the HPV spread model was studied by categorizing the population into six sub-populations, namely the susceptible individual population ($S(t)$), the vaccinated individual population ($V(t)$), the infected individual population who were not aware ($I_u(t)$), population of infected and screened individuals ($I_s(t)$), population of individuals exposed to cervical cancer ($C(t)$), and population of cured individuals ($R(t)$). The model describes the dynamic rate of HPV spread which has two equilibrium points, namely the disease-free equilibrium point and the endemic equilibrium point. The results of this study indicate that the disease-free equilibrium point is unstable, meaning that there is still a possibility that infection will occur in the population. The numerical simulation illustrates that the percentage of individuals who are vaccinated will reduce the increase in the number of unconscious infected individuals and individuals with cervical cancer. Increasing the screening rate in the population will also reduce the number of unconsciously infected individuals and individuals with cervical cancer.

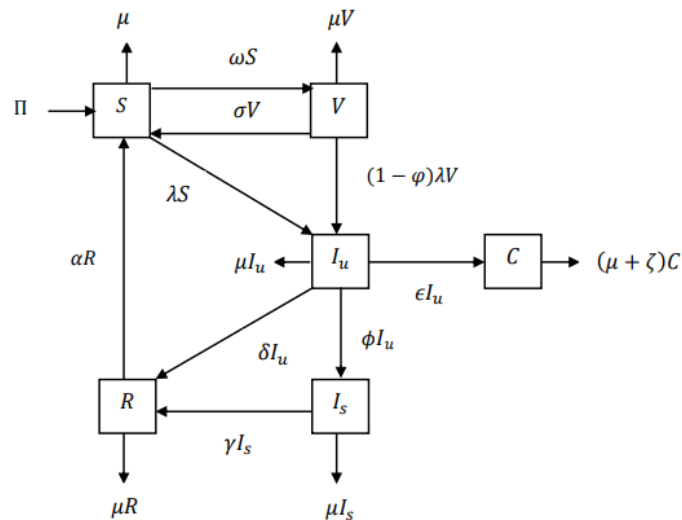
Keywords: HPV Mathematical Model; Behavioral; Analysis; Susceptible; Vaccinated; Unaware Infected; Screened Infected; Cervical cancer; Removed; Numerical Simulation.

PENDAHULUAN

Matematika mempunyai kajian ilmu yang cukup banyak untuk diaplikasikan dalam Salah satu model matematika yang dapat diterapkan adalah model SIR. Model epidemi SIR (*Susceptible, Infectious, Removed*). Model SIR dapat digunakan untuk memodelkan penyebaran

virus. Salah satunya adalah *Human Papillomavirus* (HPV) [1][2]. Penyebaran HPV adalah melalui hubungan seksual dan pertukaran cairan tubuh akan tetapi virus ini juga dapat berpindah melalui sentuhan kulit [3]. Terdapat dua kemungkinan saat HPV menginfeksi individu yaitu menyebabkan kutil (resiko rendah genotip HPV) dan kanker serviks (resiko tinggi genotip HPV)[4]. Penyakit akibat virus HPV dapat diobati namun virus dalam tubuh tidak bisa hilang dan dapat ditularkan kepada orang lain. Cara yang dapat dilakukan untuk mencegah penyebaran virus yaitu dengan vaksinasi[5] dan skrining[6]. Pada permasalahan penyakit, maka bidang matematika berperan dalam hal tersebut. Salah satu persamaan dalam bidang matematika yaitu persamaan diferensial[7] yang terdiri dari persamaan linier dan nonlinier[8]. Pada penelitian sebelumnya telah menganalisis model HPV dengan berbagai solusi.

Pada [4] menkontruksi model matematika HPV dengan pengaruh vaksinasi dan skrining



Gambar 1 Skema Kontruksi Model

Sehingga membentuk model HPV dengan pengaruh vaksinasi dan skrining dari sistem tersebut berikut:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \Pi - \left(\frac{\beta(I_u + I_s)}{N} + \omega + \mu \right) S + \alpha R + \sigma V \\
 \frac{dV}{dt} &= \omega S - \left[(1 - \varphi) \frac{\beta(I_u + I_s)}{N} + \sigma + \mu \right] V \\
 \frac{dI_u}{dt} &= \frac{\beta(I_u + I_s)}{N} S + (1 - \varphi) \frac{\beta(I_u + I_s)}{N} V - (\epsilon + \phi + \delta + \mu) I_u \\
 \frac{dI_s}{dt} &= \phi I_u - (\gamma + \mu) I_s \\
 \frac{dC}{dt} &= \epsilon I_u - (\mu + \zeta) C \\
 \frac{dR}{dt} &= \delta I_u + \gamma I_s - (\alpha + \mu) R
 \end{aligned} \tag{1}$$

dimana $\beta(I_u + I_s)/N = \lambda$

Dari model tersebut, yaitu populasi individu rentan $S(t)$, populasi individu yang divaksinasi $V(t)$, populasi individu yang terinfeksi tidak sadar $I_u(t)$, populasi individu yang terinfeksi dan sudah diskriming $I_s(t)$, populasi individu terpapar kanker serviks $C(t)$, dan populasi individu sembuh $R(t)$. Melinierisasi model tersebut kemudian didapat matriks jacob. Matiks *next generation*[9] untuk mencari bilangan reproduksi dasar R_0 [10]. Analisis kestabilan dari titik kesetimbangan[11].

METODE

Langkah-langkah yang dilakukan dari penelitian ini:

1. Menganalisis kestabilan dari titik kesetimbangan. Dengan langkah-langkah sebagai berikut:
 - a. Menentukan titik kesetimbangan pada model
 - b. Mencari Bilangan reproduksi dasar menggunakan *matriks next-generation*.
 - c. Menganalisis kestabilan dari titik kesetimbangan model.
2. Mengilustrasikan hasil analisis dinamik model dengan simulasi numerik menggunakan aplikasi *Python*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Analisis Kestabilan model penyebaran *Human Papilloma Virus* (HPV) dengan Vaksinasi dan Skrining

1.1 Titik Kesetimbangan Bebas penyakit

Titik kesetimbangan bebas penyakit dari sistem persamaan model (1) dapat dicari dengan membuat nol persamaan sehingga didapatkan sebagai berikut:

$$0 = \Pi - \left(\frac{\beta(I_u^* + I_s^*)}{N} + \omega + \mu \right) S^* + \alpha R^* + \sigma V^* \tag{2}$$

$$0 = \omega S^* - \left[(1 - \varphi) \frac{\beta(I_u^* + I_s^*)}{N} + \sigma + \mu \right] V^* \tag{3}$$

$$0 = \frac{\beta(I_u^* + I_s^*)}{N} S^* + (1 - \varphi) \frac{\beta(I_u^* + I_s^*)}{N} V^* - (\epsilon + \phi + \delta + \mu) I_u^* \tag{4}$$

$$0 = \phi I_u^* - (\gamma + \mu) I_s^* \tag{5}$$

$$0 = \epsilon I_u^* - (\mu + \zeta) C^* \tag{6}$$

$$0 = \delta I_u^* + \gamma I_s^* - (\alpha + \mu) R^* \tag{7}$$

Titik kesetimbangan bebas penyakit merupakan suatu keadaan dimana tidak ada penyakit dalam suatu populasi. Oleh karena itu, pada titik kesetimbangan bebas penyakit dapat diasumsikan bahwa tidak ada individu yang terinfeksi $I_u^* = 0$, populasi individu yang terinfeksi dan sudah diskriming $I_s^* = 0$ populasi individu terpapar kanker serviks $C^* = 0$ dan populasi individu sembuh $R^* = 0$ pada setiap $t \geq 0$.

Pertama, titik kesetimbangan saat $dS/dt = 0$, $dV/dt = 0$ dan diasumsikan tidak ada laju individu terinfeksi ($I_u^* = 0, I_s^* = 0, R^* = 0$) sehingga persamaan (2) dan (3) menjadi :

$$0 = \Pi - (\omega + \mu)S^* + \sigma V^* \quad (8)$$

$$= \omega S^* - (\sigma + \mu)V^* \quad (9)$$

kemudian dari (3.8) diperoleh $S^* = (\sigma + \mu/\omega)V^*$.

Substitusi nilai S^* ke persamaan (3.7) menghasilkan

$$0 = \Pi - (\omega + \mu) \left(\frac{\sigma + \mu}{\omega} \right) V^* + \sigma V^*$$

$$\Pi = \left(\frac{(\omega + \mu)(\sigma + \mu)}{\omega} - \sigma \right) V^*$$

$$V^* = \frac{\Pi \omega}{(\omega + \mu)(\sigma + \mu) - \omega \sigma}$$

$$= \frac{\Pi \omega}{\omega \sigma + \omega \mu + \sigma \mu + \mu^2 - \omega \sigma}$$

$$= \frac{\Pi \omega}{\mu(\sigma + \omega + \mu)} \quad (10)$$

Substitusi persamaan (3.9) ke persamaan (3.8) menghasilkan

$$S^* = \left(\frac{\sigma + \mu}{\omega} \right) \left(\frac{\Pi \omega}{\mu(\sigma + \omega + \mu)} \right)$$

$$= \frac{\Pi(\sigma + \mu)}{\mu(\sigma + \omega + \mu)}$$

titik kesetimbangan bebas penyakit dapat dituliskan sebagai

$$E_0 = (S^*, V^*, I_u^*, I_s^*, C^*, R^*) = \left(\frac{\Pi(\sigma + \mu)}{\mu(\sigma + \omega + \mu)}, \frac{\Pi \omega}{\mu(\sigma + \omega + \mu)}, 0, 0, 0, 0 \right)$$

1.2 Bilangan Reproduksi Dasar (R_0)

Bilangan reproduksi dasar (R_0) dapat ditinjau dari populasi I_u, I_s dan C pada sistem persamaan (1) dimana dari popuasi I_u, I_s dan C dapat diperoleh matriks jacobii adalah

$$J(I_u, I_s, C) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial I_u} & \frac{\partial f_1}{\partial I_s} & \frac{\partial f_1}{\partial C} \\ \frac{\partial f_2}{\partial I_u} & \frac{\partial f_2}{\partial I_s} & \frac{\partial f_2}{\partial C} \\ \frac{\partial f_3}{\partial I_u} & \frac{\partial f_3}{\partial I_s} & \frac{\partial f_3}{\partial C} \end{pmatrix}$$

Matriks tersebut dievaluasi di titik kesetimbangan bebas penyakit E_0 sehingga diperoleh

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} \frac{\beta(\sigma + \mu + (1 - \varphi)\omega)}{(\sigma + \mu + \omega)} - (\varepsilon + \phi + \delta + \mu) & \frac{\beta(\sigma + \mu + (1 - \varphi)\omega)}{(\sigma + \mu + \omega)} & 0 \\ \phi & -(\gamma + \mu) & 0 \\ \varepsilon & 0 & -(\mu + \zeta) \end{pmatrix}$$

dari matriks $J(E_0)$ tersebut dapat dikonstruksi matriks transmisi F dan matriks transisi V sebagai berikut

$$F = \begin{pmatrix} \frac{\beta(\sigma + \mu + (1 - \varphi)\omega)}{(\sigma + \mu + \omega)} & \frac{\beta(\sigma + \mu + (1 - \varphi)\omega)}{(\sigma + \mu + \omega)} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

$$V = \begin{pmatrix} (\epsilon + \phi + \delta + \mu) & 0 & 0 \\ -\phi & (\gamma + \mu) & 0 \\ -\epsilon & 0 & (\mu + \zeta) \end{pmatrix}$$

Sehingga diperoleh *matriks next generation* sebagai berikut

$$FV^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\beta(\sigma + \mu + (1 - \varphi)\omega)}{(\sigma + \mu + \omega)(\epsilon + \phi + \delta + \mu)} + \frac{\beta(\sigma + \mu + (1 - \varphi)\omega)\phi}{(\sigma + \mu + \omega)(\epsilon + \phi + \delta + \mu)(\gamma + \mu)} & \frac{\beta(\sigma + \mu + (1 - \varphi)\omega)}{(\sigma + \mu + \omega)(\gamma + \mu)} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Bilangan reproduksi dasar adalah $\rho(FV^{-1})$ yaitu spectral dari matriks FV^{-1} , diperoleh:

$$R_0 = \rho(FV^{-1}) = \frac{\beta(\sigma + \mu + (1 - \varphi)\omega)(\gamma + \mu + \phi)}{(\sigma + \mu + \omega)(\epsilon + \phi + \delta + \mu)(\gamma + \mu)}$$

1.3 Analisis Kestabilan Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit

Pada tahap ini akan ditentukan kestabilan dari titik kesetimbangan bebas penyakit, dimana titik kesetimbangan bebas penyakit telah diperoleh sebelumnya yaitu $E_0 = \left(\frac{\Pi(\sigma + \mu)}{\mu(\sigma + \omega + \mu)}, \frac{\Pi\omega}{\mu(\sigma + \omega + \mu)}, 0, 0, 0, 0\right)$. Titik kesetimbangan bebas penyakit dapat diketahui kestabilannya dengan menggunakan matriks Jacobi berikut :

$$J(I_u, I_s, C) = \begin{pmatrix} \frac{\beta(\sigma + \mu + (1 - \varphi)\omega)}{(\sigma + \mu + \omega)} - (\epsilon + \phi + \delta + \mu) & \frac{\beta(\sigma + \mu + (1 - \varphi)\omega)}{(\sigma + \mu + \omega)} & 0 \\ \phi & -(\gamma + \mu) & 0 \\ \epsilon & 0 & -(\mu + \zeta) \end{pmatrix}$$

sehingga dapat diketahui polinom karakteristik berupa :

$$\begin{aligned} 0 &= (\lambda + (\mu + \zeta)) \left((\lambda + (\gamma + \mu)) \left(\lambda - \left(\frac{\beta(\sigma + \mu + (1 - \varphi)\omega)}{(\sigma + \mu + \omega)} - (\epsilon + \phi + \delta + \mu) \right) \right) - \phi \left(\frac{\beta(\sigma + \mu + (1 - \varphi)\omega)}{(\sigma + \mu + \omega)} \right) \right) \\ 0 &= (\lambda + (\mu + \zeta))(\lambda^2 + b_1\lambda + b_0) \end{aligned} \tag{11}$$

dengan

$$\begin{aligned} b_1 &= (\gamma + \mu) - \left(\frac{\beta(\sigma + \mu + (1 - \varphi)\omega)}{(\sigma + \mu + \omega)} - (\epsilon + \phi + \delta + \mu) \right) \\ b_0 &= - \left[(\gamma + \mu) \left(\frac{\beta(\sigma + \mu + (1 - \varphi)\omega)}{(\sigma + \mu + \omega)} - (\epsilon + \phi + \delta + \mu) \right) + \phi \left(\frac{\beta(\sigma + \mu + (1 - \varphi)\omega)}{(\sigma + \mu + \omega)} \right) \right] \end{aligned}$$

Persamaan (11) memiliki tiga nilai eigen yaitu

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -(\mu + \zeta) < 0 \\ &= -0,13 < 0 \end{aligned}$$

dan dua buah nilai eigen lain yang merupakan akar dari $\lambda^2 + b_1\lambda + b_0 = 0$, dengan menggunakan rumus kuadrat. Nilai eigen diperoleh dengan perhitungan pada aplikasi maple adalah sebagai berikut :

$$\lambda_2 = 0.6841082800$$

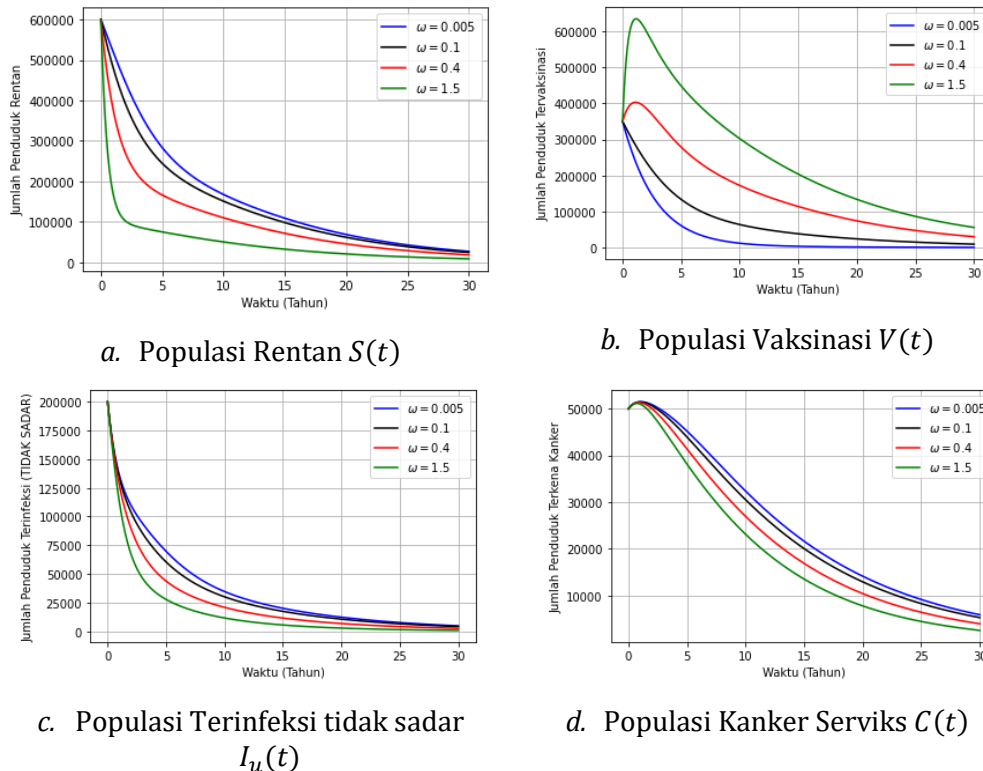
$$\lambda_3 = -1.754108280$$

Menurut[12], semua nilai eigen bernilai negatif pada bagian riilnya, maka titik kesetimbangannya stabil asimtotik. Maka persamaan tidak stabil karena terdapat salah satu nilai eigen yang positif. Berdasarkan uraian tersebut dapat disimpulkan bahwa titik kesetimbangan bebas penyakit adalah tidak stabil ketika terdapat salah satu nilai eigen yang positif. Dengan kata lain, masih ada kemungkinan infeksi akan terjadi dipopulasi.

2.Simulasi Numerik dengan aplikasi python penyebaran Human Papillomavirus (HPV) dengan vaksinasi dan skrining

2.1 Tingkat vaksinasi (ω)

Pada bagian ini akan ditampilkan hasil simulasi numerik dari peran vaksinasi dalam mengurangi penyebaran HPV dan menggunakan nilai parameter yang berbeda-beda. Sehingga dapat diketahui hasil dari beberapa kondisi. Berikut parameter yang digunakan dalam penelitian ini : $\Pi = 700, \beta = 0.8, \sigma = 0.2,$
 $\varphi = 0.7, \phi = 0.8, \varepsilon = 0.05, \delta = 0.2, \gamma = 0.3, \alpha = 0.2, \mu = 0.1,$ dan $\zeta = 0.03$ (Nyimvua Shaban, 2014).
 diberikan nilai ω yang berbeda yaitu 0.005, 0.1, 0.4 dan 1.5. diberikan nilai awal yaitu : $S(t) = 600000, V(t) = 350000, I_u(t) = 50000, I_s(t) = 120000, C(t) = 50000, R(t) = 105000$ (Nyimvua Shaban, 2014). Berikut ini hasil simulasi numeriknya:



Gambar 2 populasi dengan tingkat vaksinasi berbeda

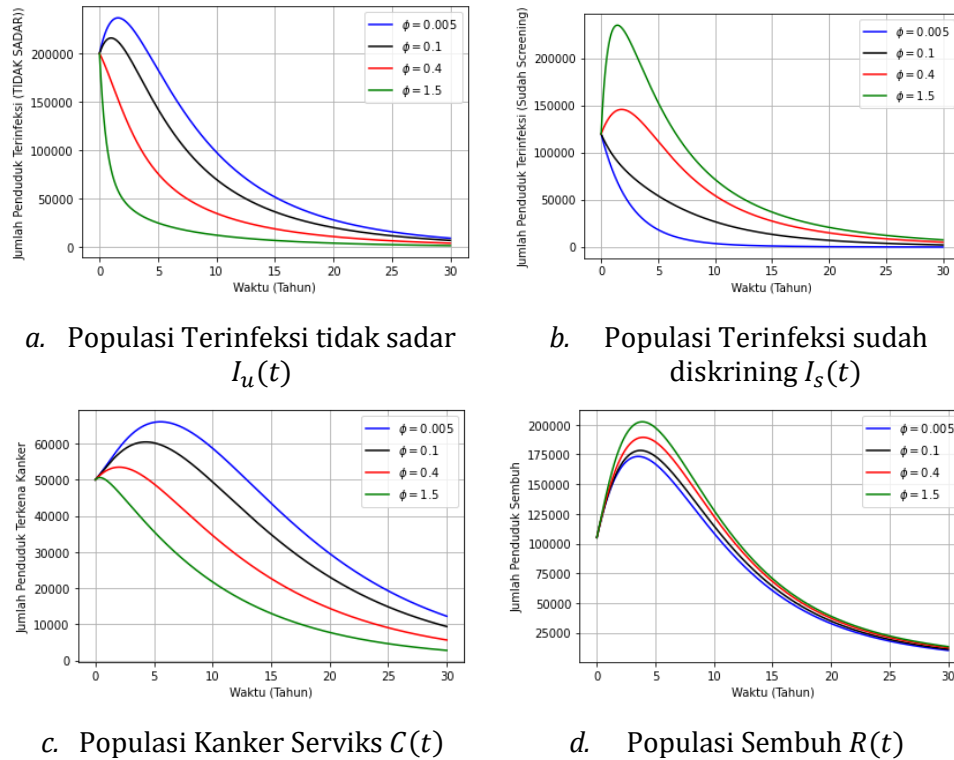
Pada gambar 3.1 menunjukkan bahwa ketika tingkat vaksinasi ω meningkat maka pada populasi rentan menurun dengan cepat (gambar 3.1a). Hal ini menunjukkan adanya individu yang rentan divaksinasi. Ketika nilai ω meningkat maka pada populasi vaksinasi (gambar 3.1b) meningkat dengan kemiringan yang curam. Jumlah populasi terinfeksi yang tidak sadar (gambar 3.1c) menurun ketika nilai ω meningkat karena beberapa orang terinfeksi. Demikian pula, pada populasi kanker serviks (gambar 3.1d) menurun seiring ω meningkat. Hal ini menunjukkan adanya sedikit orang yang terinfeksi yang tidak sadar akan berkembang menjadi kanker serviks.

Pada gambar 3.1 dapat disimpulkan bahwa grafik solusi dengan tingkat vaksinasi berbeda cenderung menuju ke titik kesetimbangan bebas penyakit E_0 . Karenanya sistem persamaan (2.1) stabil di E_0 . Selain itu, kondisi ini mengindikasikan bahwa tidak ada penyebaran HPV sehingga jumlah individu rentan merupakan jumlah total populasi. Namun, untuk individu terinfeksi tidak sadar dan individu kanker serviks sementara dan permanen memiliki nilai nol. Populasinya bernilai seperti titik kesetimbangan bebas penyakit E_0 .

2.2 Tingkat skrining (ϕ)

Pada bagian ini akan ditampilkan hasil simulasi numerik dari peran skrining dalam mengurangi penyebaran HPV dan menggunakan nilai parameter yang berbeda-beda. Sehingga

dapat diketahui hasil dari beberapa kodisi. Berikut parameter yang digunakan dalam penelitian ini : $\Pi = 700, \omega = 0.4, \sigma = 0.2,$
 $\varphi = 0.7, \varepsilon = 0.05, \delta = 0.2, \gamma = 0.3, \alpha = 0.2, \mu = 0.1,$ dan $\zeta = 0.03$ (Nyimvua Shaban, 2014). Diberikan nilai ϕ yang berbeda yaitu 0.005, 0.1, 0.4 dan 1.5. diberikan nilai awal yaitu : $S(t) = 600000, V(t) = 350000, I_u(t) = 50000, I_s(t) = 120000, C(t) = 50000, R(t) = 105000$ (Nyimvua Shaban, 2014). Berikut ini hasil simulasi numeriknya :



Gambar 3 populasi dengan tingkat skrining berbeda

Pada gambar 3.2 menunjukkan bahwa pentingnya skrining dalam mengurangi penyebaran HPV pada suatu populasi. Ketika jumlah terinfeksi yang tidak sadar (gambar 3.2a) menurun cepat dan tingkat ϕ meningkat. Hal ini berarti bahwa individu yang terinfeksi tidak sadar menjadi sadar akan status terinfeksi setelah diskriming. Jumlah individu yang diskriming (gambar 3.2b) awalnya meningkat dengan cepat ketika ϕ meningkat kemudian menurun disebabkan karena sebagian besar individu yang diskriming sembuh. Demikian pula pada populasi kanker serviks (gambar 3.2c) menurun ketika ϕ meningkat disebabkan karena sedikit dari individu yang terinfeksi yang tidak sadar berkembang menjadi kanker serviks. Pada populasi sembuh (gambar 3.2d) awalnya meningkat dengan ketika ϕ meningkat disebabkan karena populasi yang terinfeksi sembuh dan populasi terinfeksi tidak sadar sembuh secara alami oleh sistem kekebalan tubuh. Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa ketika tingkat skrining (ϕ) meningkat pada populasi terinfeksi tidak sadar dan populasi kanker menurun yang mengakibatkan kemungkinan penyakit untuk bertahan akan menurun.

Pada gambar 3.2 dapat disimpulkan bahwa grafik solusi dengan tingkat skrining berbeda cenderung menuju ke titik kesetimbangan bebas penyakit E_0 . Karenanya sistem persamaan (2.1) stabil di E_0 . Selain itu, kondisi ini mengindikasikan bahwa tidak ada penyebaran HPV sehingga jumlah individu rentan merupakan jumlah total populasi. Namun, untuk individu terinfeksi tidak sadar, individu sudah didiskriming, individu kanker serviks dan individu sembuh sementara dan permanen memiliki nilai nol. Populasinya bernilai seperti titik kesetimbangan bebas penyakit E_0 .

KESIMPULAN

Berdasarkan uraian pembahasan sebelumnya diperoleh kesimpulan yaitu sebagai berikut :

1. Dari model penyebaran HPV diperoleh dua titik kesetimbangan yakni titik kesetimbangan bebas penyakit (E_0) dan titik kesetimbangan endemik (E_1). Analisis kestabilan pada titik kesetimbangan bebas penyakit menunjukkan titik bersifat tidak stabil karena salah satu nilai eigen bernilai positif.
2. Simulasi numerik mengilustrasikan bahwa prosentase individu yang divaksin akan menurunkan peningkatan jumlah individu terinfeksi tidak sadar dan individu penderita kanker serviks. Peningkatan tingkat skrining pada populasi juga akan menurunkan jumlah individu terinfeksi tidak sadar dan individu penderita kanker serviks.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Ely Desyanawati, S. P. (2016). Simulation on the Spreading of Infectious Disease HIV/AIDS in Central Java Using SIR Epidemic Model (Susceptible, Infected, Removed). *Jurnal Ilmiah Teknologi dan Informasi*, 87.
- [2] Muhammad Ilham Aldika Akbar, B. A. (2020). *Ginekologi Praktis Komprehensif*. Surabaya: Airlangga Universitas Press.
- [3] Nurmaini Puspitasari, Y. A. (2019). Analisis Kestabilan Lokal Pada Model Matematik Kanker Serviks Akibat Human Papillomavirus (HPV). *Ilmu Alam Dan Teknologi Terapan*, 23-29.
- [4] Nyimvua Shaban, H. M. (2014). Modelling the Impact of Vaccination and Screening on the Dynamics of Human Papillomavirus Infection. *Journal of Math. Analysis*, 441-454.
- [5] Lia Dwi Lestari, R. (2020). Travel Vaccine. *Jurnal Human Care*, 661-170.
- [6] Amala, C. R. (2018). Penilaian Uji Validitas Instrumen Skrining Hipertensi. *Jurnal Bekala Epidemiologi*, 95-102.
- [7] Baiduri. (2002). *Persamaan Diferensial dan Matematika Model*. Malang: UMM press.
- [8] Waluya, S. B. (2006). *Persamaan Diferensial*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- [9] Nahdawiyah, S. A. (2020). *Analisis Kestabilan Global dan Kontrol Optimal Model Penyakit Campak*. Malang: tidak dipublikasikan.
- [10] Syafruddin Side, W. S. (2016). Analisis dan Simulasi Model SITR pada Penyebaran Penyakit Tuberkulosis dikota Makassar. *Sainsmat*, 191-204.
- [11] Boyce. (2009). *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems: Ninth Edition*. United States: John Wiley dan Sons, Inc.
- [12] Finizio, J. G. (1988). *Persamaan diferensial biasa dengan penerapan modern*. Jakarta: Erlangga.