

Efektifitas Vaksinasi dan Pengasapan pada Model Epidemik Transmisi Penyakit Malaria

Resmawan^{1*}

¹ Jurusan Matematika, Fakultas MIPA, Universitas Negeri Gorontalo,
Jl. Jenderal Sudirman No. 06 Kota Gorontalo 96128, Indonesia

* Penulis Korespondensi. Email: resmawan@ung.ac.id

ABSTRAK

Dalam artikel ini dibahas model epidemik transmisi penyakit malaria dengan mempertimbangkan faktor pencegahan berupa vaksinasi pada manusia dan pengasapan pada nyamuk. Dalam model ini, populasi manusia dibagi menjadi empat kelas, yaitu rentan, terpapar, terinfeksi, dan pulih. Adapun populasi nyamuk dibagi menjadi tiga kelas, yaitu rentan, terpapar dan terinfeksi. Selanjutnya dilakukan identifikasi bilangan reproduksi dasar (\mathcal{R}_0) yang merupakan nilai harapan banyaknya infeksi tiap satuan waktu. Pada bagian akhir dalam artikel ini diberikan simulasi numerik untuk menunjukkan efektifitas vaksinasi pada manusia dan pengasapan pada nyamuk untuk menekan laju penularan penyakit. Hasil simulasi menunjukkan bahwa peningkatan efektifitas vaksinasi maupun pengasapan mampu menurunkan angka bilangan reproduksi dasar. Hal tersebut menunjukkan bahwa peningkatan kuantitas vaksinasi dan pengasapan dapat menekan jumlah individu terinfeksi sehingga dalam jangka waktu tertentu penyakit akan menghilang dari populasi.

Kata Kunci:

Vaksinasi; Pengasapan; Model Epidemik; Malaria

Diterima:
10-10-2018

Disetujui:
30-1-2019

Online:
30-1-2019

ABSTRACT

In this paper we discuss the epidemic model of malaria transmission by considering vaccines are given to humans and fumigation in mosquitoes. In this model, the human population is divided into four classes, namely susceptible, exposed, infected, and recovered. The mosquito population is divided into three classes, namely susceptible, exposed and infected. Next is done to calculate the base number (\mathcal{R}_0) which is the expected value of a number of infections per unit of time. At the end of this paper is provided numerical simulations to show the effectiveness of vaccines in humans and fumigation in mosquitoes. The simulation results show that the increase of vaccines effectiveness in human and fumigation effectiveness in mosquito can reduce the reproduction numbers so that within a certain time the disease will disappear from the population.

Keywords:

Vaccination; Fumigation; Epidemic Model; Malaria

Received:
2018-10-10

Accepted:
2019-1-30

Online:
2019-1-30

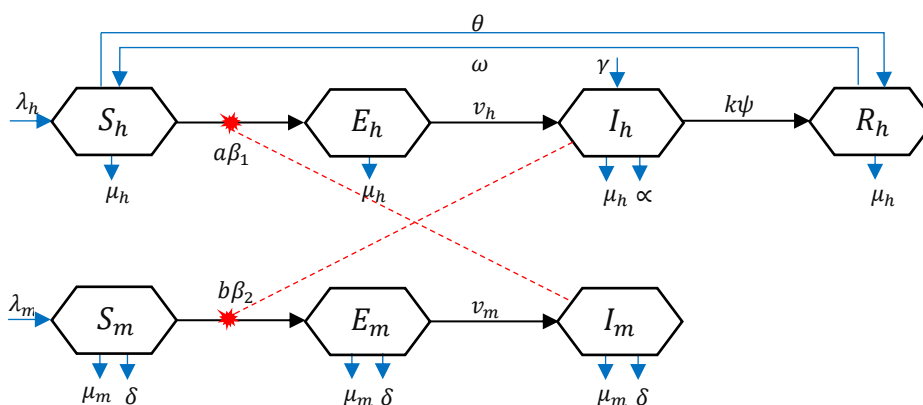
1. Pendahuluan

Malaria merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi parasit dari Nyamuk *Anopheles betina* genus *Plasmodium*. Malaria dapat ditularkan melalui gigitan nyamuk yang terinfeksi, transfusi darah, pemakaian jarum suntik, maupun bawaan. Malaria tergolong penyakit yang sangat mematikan bagi manusia. Oleh karena itu, diperlukan perlakuan pencegahan untuk mengendalikannya baik tingkat infeksi maupun tingkat penyebaran penyakit ini. Berdasarkan beberapa kasus malaria yang telah terjadi, muncul berbagai penelitian yang mengonstruksikan sebuah model matematika untuk malaria. Pemodelan matematika dapat membantu memahami dan mengidentifikasi hubungan penyebaran penyakit malaria dengan berbagai parameter epidemiologi, membantu dalam perencanaan masa depan dan mempertimbangkan langkah-langkah pengendalian yang tepat.

Dalam penelitian ini dibahas model transmisi penyakit malaria dari Laarabi *et al.*, [6] dan Putri *et al.* [8], dengan penambahan kelas terpapar (*exposed*) pada kedua populasi. Modifikasi serupa dapat dilihat pada Chitnis *et al.* [3] dan Resmawan *et al.* [9]. Hal ini diperlukan karena *sporozoid* yang dihasilkan dari gigitan nyamuk terinfeksi memerlukan masa inkubasi selama 9-14 hari untuk benar-benar menimbulkan penyakit (Bloland and Williams, [2]). Selama masa inkubasi ini, populasi dikelompokkan ke dalam kelas terpapar (*exposed*), sehingga model ini disebut *SEIRS-SEI*. Modifikasi model juga dilakukan dengan penambahan parameter perlakuan berupa vaksinasi dan pengobatan pada manusia (Schwartz *et al.*, [11]). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengkaji efektifitas vaksinasi manusia dan pengasapan nyamuk untuk menekan laju tranmisi penyakit malaria. Sebelumnya akan diidentifikasi bilangan reproduksi dasar (\mathcal{R}_0) sebagai nilai harapan banyaknya infeksi tiap satuan waktu. \mathcal{R}_0 dapat diidentifikasi dengan menggunakan pendekatan matriks generasi mendatang (Diekmann *et al.*, [4], van den Driessche and Watmough, [12], Resmawan dan Nurwan, [10]). Selanjutnya akan dilakukan simulasi dengan komputasi numerik untuk melihat efektifitas vaksinasi manusia dan pengasapan nyamuk untuk menekan laju transmisi penyakit.

2. Model Matematika

Secara skematis, transmisi penyakit malaria pada model ini dapat digambarkan dengan diagram kompartemen pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram kompartemen transmisi penyakit malaria dengan vaksinasi dan pengasapan

Dengan demikian, persamaan dinamika sistem tersebut diformulasikan sebagai berikut:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_h}{dt} = \lambda_h + \omega R_h - a\beta_1 I_m S_h - (\theta + \mu_h) S_h \\ \frac{dE_h}{dt} = a\beta_1 I_m S_h - (v_h + \mu_h) E_h \\ \frac{dI_h}{dt} = v_h E_h + \gamma I_h - (\mu_h + \alpha + k\psi) I_h \\ \frac{dR_h}{dt} = k\psi I_h - (\mu_h + \omega) R_h + \theta S_h \\ \frac{dS_m}{dt} = \lambda_m - (b\beta_2 I_h + \mu_m + \delta) S_m \\ \frac{dE_m}{dt} = b\beta_2 I_h S_m - (v_m + \mu_m + \delta) E_m \\ \frac{dI_m}{dt} = v_m E_m - (\mu_m + \delta) I_m \end{array} \right. \quad (1)$$

Model ini melibatkan tujuh variabel utama yang terdiri atas banyaknya manusia yang rentan terkena penyakit malaria pada waktu t , $S_h(t)$, banyaknya manusia yang terpapar penyakit malaria pada waktu t , $E_h(t)$, banyaknya manusia yang terinfeksi penyakit malaria pada waktu t , $I_h(t)$, banyaknya manusia yang sembuh dari penyakit malaria pada waktu t , $R_h(t)$, banyaknya nyamuk yang rentan terkena penyakit malaria pada waktu t , $S_m(t)$, banyaknya nyamuk yang terpapar penyakit malaria pada waktu t , $E_m(t)$, dan banyaknya nyamuk yang terinfeksi penyakit malaria pada waktu t , $I_m(t)$. Adapun parameter model disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Parameter pada model transmisi malaria dengan vaksinasi dan pengasapan

Parameter	Keterangan	Satuan
λ_h	Laju kelahiran dan migrasi manusia	orang \times waktu ⁻¹
λ_m	Laju kelahiran dan migrasi nyamuk	nyamuk \times waktu ⁻¹
μ_h	Laju konstan kematian manusia secara alami	waktu ⁻¹
μ_m	Laju konstan kematian nyamuk secara alami	waktu ⁻¹
a	Rata-rata banyaknya gigitan nyamuk terinfeksi pada manusia rentan tiap satuan waktu	nyamuk ⁻¹ \times waktu ⁻¹
b	Rata-rata banyaknya gigitan nyamuk rentan pada manusia terinfeksi tiap satuan waktu	orang ⁻¹ \times waktu ⁻¹
β_1	Peluang terjadinya transmisi penyakit dari nyamuk terinfeksi ke manusia rentan	tanpa satuan
β_2	Peluang terjadinya transmisi penyakit dari manusia terinfeksi ke nyamuk rentan	tanpa satuan
δ	Efektivitas pengasapan pada nyamuk	waktu ⁻¹
ω	Laju konstan hilangnya kekebalan tubuh pada manusia setelah pulih	waktu ⁻¹

θ	Efektivitas vaksinasi pada manusia	waktu ⁻¹
γ	Laju bayi yang lahir dari ibu yang terinfeksi Malaria	waktu ⁻¹
ψ	Efektivitas pengobatan pada manusia	tanpa satuan
α	Laju kematian manusia akibat malaria	waktu ⁻¹
k	Laju pemulihan manusia	waktu ⁻¹
v_h	Laju perpindahan manusia terpapar ke manusia terinfeksi.	waktu ⁻¹
v_m	Laju perpindahan nyamuk terpapar ke nyamuk terinfeksi.	waktu ⁻¹

3. Titik Tetap

Titik tetap diperoleh dengan menyelesaikan sistem (1), yaitu kondisi yang diperoleh pada saat $\frac{dS_h}{dt} = \frac{dE_h}{dt} = \frac{dI_h}{dt} = \frac{dR_h}{dt} = \frac{dS_m}{dt} = \frac{dE_m}{dt} = \frac{dI_m}{dt} = 0$. Dari persamaan (1), diperoleh titik tetap bebas penyakit (*disease-free equilibrium*),

$$\mathbf{x}_{dfe}(S_h, E_h, I_h, R_h, S_m, E_m, I_m) = (S_h^*, 0, 0, R_h^*, S_m^*, 0, 0) \quad (2)$$

dengan

$$S_h^* = \frac{\lambda_h(\omega + \mu_h)}{\mu_h(\mu_h + \omega + \theta)}, \quad R_h^* = \frac{\theta\lambda_h}{\mu_h(\mu_h + \omega + \theta)}, \quad S_m^* = \frac{\lambda_m}{\delta + \mu_m} \quad (3)$$

4. Bilangan Reproduksi Dasar

Bilangan reproduksi dasar yang dinotasikan dengan \mathcal{R}_0 adalah nilai harapan banyaknya infeksi tiap satuan waktu. Infeksi ini terjadi pada suatu populasi rentan yang dihasilkan oleh satu individu terinfeksi. Bilangan reproduksi dasar pada model ini dinyatakan sebagai

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{K_1 K_2} \quad (4)$$

dimana

$$K_1 = \frac{b\beta_2\lambda_m}{(\delta + \mu_m)(\mu_h + \alpha + k\psi - \gamma)} \quad \text{dan} \quad K_2 = \frac{a\beta_1\lambda_h(\omega + \mu_h)}{\mu_h(\mu_h + \omega + \theta)(\mu_m + \delta)} \quad (5)$$

Identifikasi bilangan reproduksi dasar lebih lengkap terkait model ini dapat dilihat pada Resmawan dan Nurwan, [10].

5. Simulasi Numerik

Pada bagian simulasi ini, diamati dinamika populasi dalam kondisi ketika $\mathcal{R}_0 < 1$. Dalam hal ini, \mathcal{R}_0 merupakan bilangan reproduksi yang didefinisikan pada persamaan (4). Simulasi dilakukan untuk menunjukkan adanya pengaruh *treatment* berupa vaksinasi pada manusia dan pengasapan pada nyamuk terhadap dinamika populasi

manusia dan populasi nyamuk. Pemilihan parameter didasarkan pada studi yang dilakukan oleh berbagai sumber terpercaya. Beberapa nilai parameter seperti yang menyangkut populasi, didasarkan pada asumsi tentang situasi penyakit yang paling umum dan disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Nilai parameter pada model transmisi penyakit malaria

Parameter	Nilai Parameter	Satuan	Sumber
λ_h	0.027	orang \times hari ⁻¹	Agusto <i>et al.</i> , [1]
λ_m	0.13	nyamuk \times hari ⁻¹	Asumsi
μ_h	0.004	hari ⁻¹	Agusto <i>et al.</i> , [1]
μ_m	0.04	hari ⁻¹	Agusto <i>et al.</i> , [1]
a	4.3	nyamuk ⁻¹ \times hari ⁻¹	Labadin <i>et al.</i> , [7]
b	0.33	orang ⁻¹ \times hari ⁻¹	Johansson and Leander, [5]
β_1	0.010	tanpa satuan	Chitnis <i>et al.</i> , [3]
β_2	0.072	tanpa satuan	Chitnis <i>et al.</i> , [3]
δ	0.01	tanpa satuan	Asumsi
ω	1/730	hari ⁻¹	Agusto <i>et al.</i> , [1]
θ	0.1	tanpa satuan	Asumsi
γ	0.005	hari ⁻¹	Asumsi
ψ	0.1	tanpa satuan	Asumsi
α	0.005	hari ⁻¹	Agusto <i>et al.</i> , [1]
k	0.611	hari ⁻¹	Laarabi <i>et al.</i> , [6]
v_h	0.1	hari ⁻¹	Labadin <i>et al.</i> , [7]
v_m	0.083	hari ⁻¹	Johansson and Leander [5]

Simulasi pada model ini dilakukan dengan menggunakan nilai parameter pada Tabel 2, dengan nilai awal populasi manusia rentan (S_h) adalah 300, populasi manusia terpapar (E_h) adalah 50, populasi manusia terinfeksi (I_h) adalah 10, populasi manusia pulih (R_h) adalah 0, populasi nyamuk rentan (S_m) adalah 2000, populasi nyamuk terpapar (E_m) adalah 100 dan populasi nyamuk terinfeksi (I_m) adalah 50.

5.1. Dinamika populasi dalam kondisi bebas penyakit

Berdasarkan sistem (1) dan nilai parameter pada Tabel 2 dengan kondisi bebas penyakit atau $\mathcal{R}_0 < 1$, diperoleh bilangan reproduksi dasar $\mathcal{R}_0 = 0.53$. dan titik tetap bebas penyakit

$$x_{dfe} = (0.34, 0, 0, 6.41, 2.60, 0, 0)$$

Kestabilan titik tetap dapat diidentifikasi melalui matriks jacobian dan nilai eigen yang diperoleh. Sistem dikatakan stabil di sekitar titik tetap bebas penyakit apabila diperoleh semua nilai eigen negatif. Berdasarkan nilai-nilai parameter pada Tabel 2 dan persamaan (1), diperoleh matriks jacobian di sekitar titik tetap, yaitu

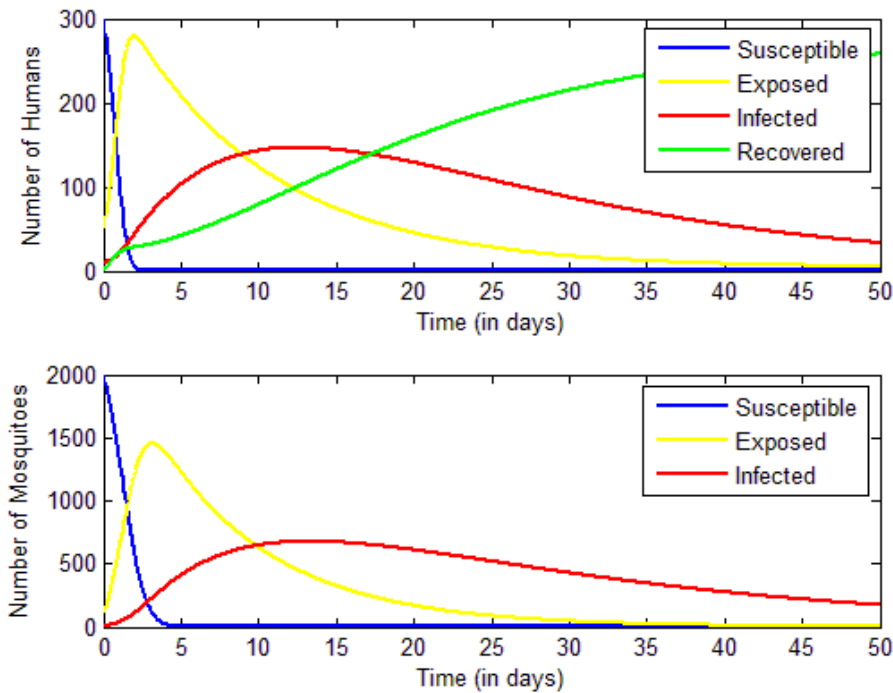
$$J_{X_{dfe}} = \begin{pmatrix} -0.104 & 0 & 0 & 1/730 & 0 & 0 & -0.015 \\ 0 & -0.104 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.015 \\ 0 & 0.1 & -0.065 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.1 & 0 & 0.0611 & -0.0054 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0.062 & 0 & -0.05 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.062 & 0 & 0 & -0.13 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.083 & -0.05 \end{pmatrix}$$

dengan nilai eigen sebagai berikut

$$\begin{aligned} \xi_1 &= -0.15 & \xi_3 &= -0.09 - 0.04i & \xi_5 &= -0.05 & \xi_7 &= -0.004 \\ \xi_2 &= -0.11 & \xi_4 &= -0.09 + 0.04i & \xi_6 &= -0.03 \end{aligned}$$

Hal ini menunjukkan bahwa sistem dalam keadaan stabil di sekitar titik tetap bebas penyakit.

Dinamika populasi dengan beberapa nilai awal yang diberikan dalam kasus ini ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Dinamika populasi model transmisi malaria pada kondisi bebas penyakit

Gambar 2 menampilkan dinamika populasi dari kondisi awal menuju kondisi bebas penyakit. Masing-masing subpopulasi mengalami dinamika atau perubahan dari kondisi awal menuju titik di sekitar titik tetap bebas penyakit. Subpopulasi manusia rentan mengalami penurunan karena terpapar oleh subpopulasi nyamuk terinfeksi. Demikian juga dengan subpopulasi nyamuk rentan mengalami penurunan karena terpapar oleh manusia terinfeksi. Kondisi ini menyebabkan adanya peningkatan pada subpopulasi terpapar dan terinfeksi dari kedua spesies. Peningkatan ini terjadi sejak hari pertama hingga disekitar hari ke-13. Setelah melewati hari ke-13 terlihat, subpopulasi terpapar dan terinfeksi dari kedua spesies mengalami penurunan menuju titik bebas

penyakit. Hal ini seiring dengan peningkatan subpopulasi manusia yang pulih dari penyakit, sehingga penyakit akan menghilang dari populasi.

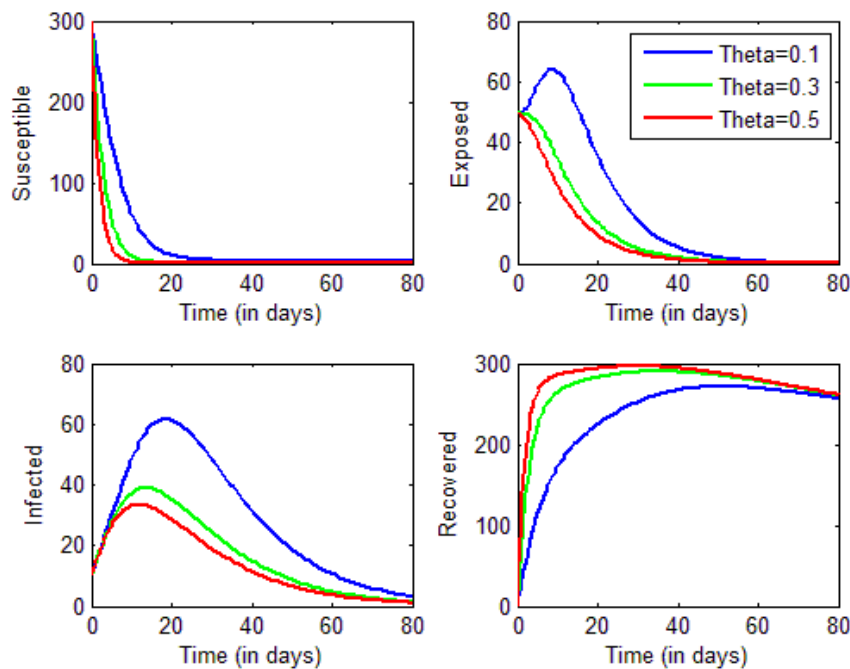
5.2. Simulasi Efektifitas Vaksinasi pada Manusia

Pada bagian ini, dilakukan simulasi untuk menunjukkan efektifitas vaksinasi pada manusia dalam menekan laju penularan penyakit. Dalam hal ini, dilakukan perubahan pada parameter efektifitas vaksinasi pada manusia (θ). Akan ditunjukkan bahwa perubahan nilai pada parameter θ dapat mengubah nilai bilangan reproduksi dasar (\mathcal{R}_0) yang didefinisikan pada persamaan (4). Terdapat tiga nilai θ yang diamati, diambil pada selang $[0.10, 0.50]$ dengan langkah 0.20. Adapun nilai-nilai parameter lain dapat dilihat pada Tabel 2. Perubahan nilai parameter θ yang menyebabkan terjadinya perubahan nilai bilangan reproduksi dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3 Hasil simulasi efektifitas vaksinasi pada manusia terhadap bilangan reproduksi dasar

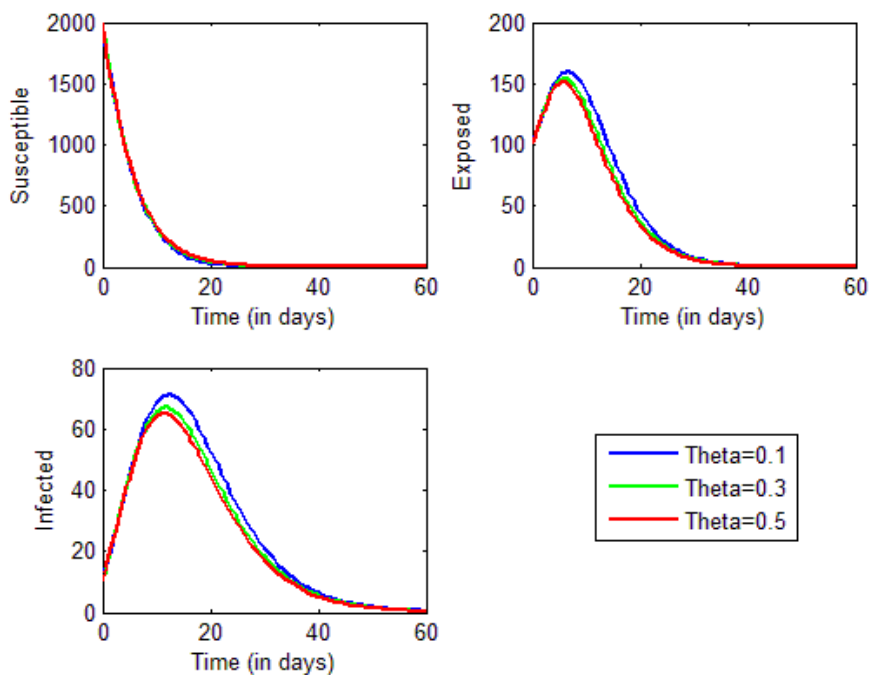
Parameter θ	Bilangan reproduksi dasar
$\theta = 0.10$	$\mathcal{R}_0 = 0.53$
$\theta = 0.30$	$\mathcal{R}_0 = 0.31$
$\theta = 0.50$	$\mathcal{R}_0 = 0.24$

Pada populasi manusia yang ditunjukkan pada Gambar 3. Jika efektifitas vaksinasi pada manusia ditingkatkan, maka banyaknya manusia terpapar dan terinfeksi mengalami penurunan, sementara manusia yang pulih dari penyakit mengalami peningkatan. Hal ini disebabkan karena vaksinasi menyebabkan manusia rentan kebal dari penyakit.



Gambar 3. Dinamika populasi manusia karena adanya vaksinasi

Vaksinasi yang diberikan pada manusia juga berdampak pada populasi nyamuk, sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 4. Jika efektifitas vaksinasi pada manusia ditingkatkan, maka populasi nyamuk pada kelas terpapar dan terinfeksi mengalami penurunan. Hal ini disebabkan karena vaksinasi menyebabkan manusia terinfeksi berkurang. Dengan demikian, peluang nyamuk terpapar oleh manusia terinfeksi juga berkurang.



Gambar 4. Dinamika populasi nyamuk karena adanya vaksinasi pada manusia

Adanya perubahan jumlah manusia dan nyamuk pada masing-masing kelas subpopulasi cenderung berbeda untuk setiap kenaikan efektifitas vaksinasi pada manusia. Maksimum banyaknya manusia dan nyamuk terpapar terjadi pada sekitar hari ke-10, sementara maksimum banyaknya manusia dan nyamuk terinfeksi terjadi pada hari ke-20. Pada hari ke-20, dengan peningkatan efektifitas vaksinasi pada manusia sebesar 40% dapat menurunkan populasi manusia terinfeksi sebesar 12.50% dari total populasi manusia dan dapat menurunkan populasi nyamuk terinfeksi sebesar 0.47% dari total populasi nyamuk. Dampak vaksinasi terhadap nyamuk tidak begitu besar karena vaksinasi tidak berdampak langsung pada nyamuk. Vaksinasi hanya menurunkan jumlah manusia terinfeksi sehingga peluang nyamuk terpapar dari manusia terinfeksi menjadi lebih kecil.

5.3. Simulasi Efektifitas Vaksinasi pada Manusia

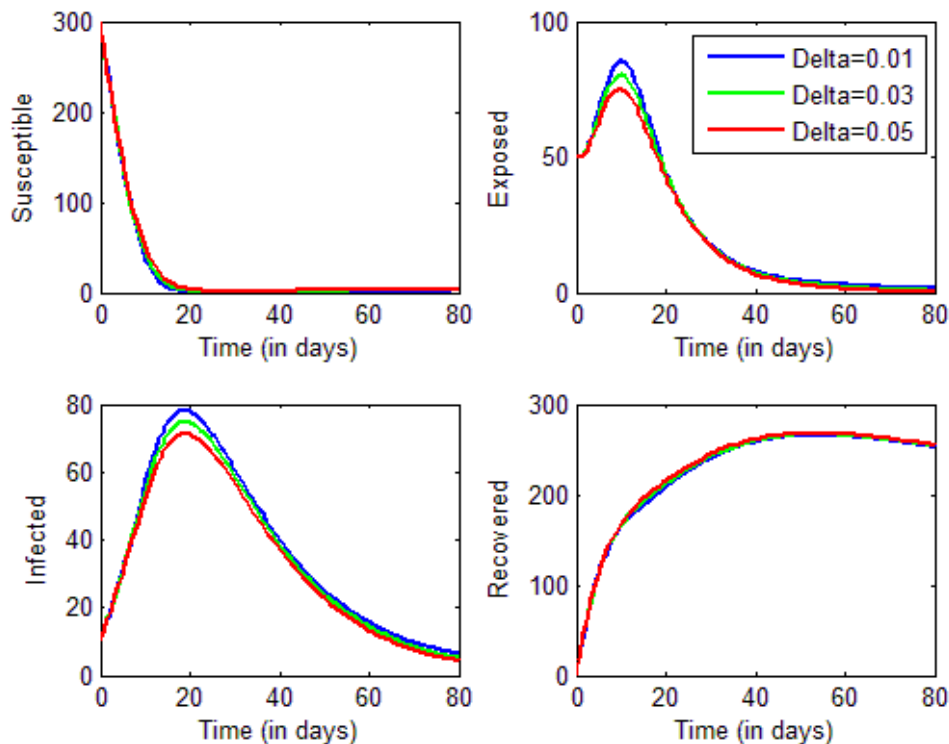
Simulasi pada bagian ini untuk menunjukkan efektifitas pengasapan pada nyamuk dalam menekan laju penularan penyakit. Dalam hal ini, dilakukan perubahan pada parameter efektifitas pengasapan pada nyamuk (δ). Akan ditunjukkan bahwa perubahan nilai pada parameter δ dapat mengubah nilai bilangan reproduksi dasar (\mathcal{R}_0)

yang didefinisikan pada persamaan (4). Terdapat tiga nilai δ yang diamati, diambil pada selang $[0.01, 0.05]$ dengan langkah 0.02. Adapun nilai-nilai parameter lain dapat dilihat pada Tabel 2. Perubahan nilai parameter δ yang menyebabkan terjadinya perubahan nilai bilangan reproduksi dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4 Hasil simulasi efektifitas vaksinasi pada manusia terhadap bilangan reproduksi dasar

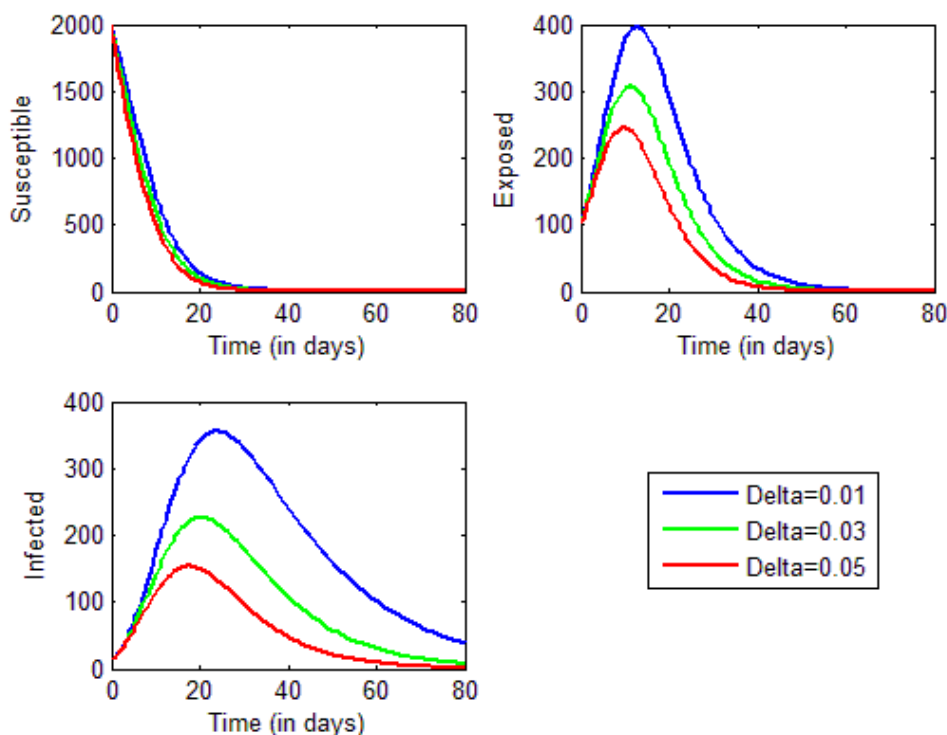
Parameter δ	Bilangan reproduksi dasar
$\delta = 0.10$	$\mathcal{R}_0 = 0.53$
$\delta = 0.30$	$\mathcal{R}_0 = 0.38$
$\delta = 0.50$	$\mathcal{R}_0 = 0.29$

Pada populasi manusia yang ditunjukkan pada Gambar 5, jika efektifitas pengasapan pada nyamuk ditingkatkan, maka banyaknya manusia terpapar dan terinfeksi mengalami penurunan, sementara manusia yang pulih dari penyakit mengalami peningkatan. Terlihat pada gambar bahwa tingkat perubahan pada paopulasi manusia tidak terlalu signifikan. Hal ini disebabkan karena pengasapan tidak berdampak langsung pada manusia. Pengasapan pada nyamuk hanya akan mengurangi resiko manusia terpapar oleh nyamuk terinfeksi.



Gambar 5. Dinamika populasi manusia karena adanya pengasapan pada nyamuk

Dampak pengasapan bagi populasi nyamuk ditunjukkan pada Gambar 6. Peningkatan efektifitas pengasapan menyebabkan populasi nyamuk pada semua kelas mengalami penurunan. Hal ini disebabkan karena pengasapan berdampak langsung pada populasi nyamuk.



Gambar 6. Dinamika populasi nyamuk karena adanya pengasapan

Adanya perubahan jumlah manusia dan nyamuk pada masing-masing kelas subpopulasi cenderung berbeda untuk setiap kenaikan efektifitas pengasapan pada nyamuk. Maksimum banyaknya manusia dan nyamuk terpapar terjadi pada sekitar hari ke-10 dan hari ke-15, sementara maksimum banyaknya manusia dan nyamuk terinfeksi terjadi pada hari ke-20 dan hari ke-25. Persentase banyaknya nyamuk di kelas terpapar berkurang sebesar 7.11% dari total populasi nyamuk pada hari ke-15 dan persentase banyaknya nyamuk terinfeksi berkurang sebesar 12.80% dari total populasi nyamuk pada hari ke-25 dengan peningkatan efektivitas pengasapan pada nyamuk sebesar 4%. Pengasapan pada nyamuk juga memberikan dampak pada menurunnya persentase jumlah manusia di kelas terinfeksi sebesar 3.23% dari total populasi manusia.

6. Kesimpulan

Perlakuan (*treatment*) pencegahan berupa vaksinasi pada manusia dan pengasapan pada nyamuk memiliki pengaruh terhadap dinamika populasi manusia dan nyamuk yang ditunjukkan dengan bilangan reproduksi dasar. Secara umum, jika efektivitas perlakuan ditingkatkan maka bilangan reproduksi dasar menurun. Hal tersebut menunjukkan bahwa jumlah individu terinfeksi semakin berkurang, sehingga penyakit tidak akan menyebar dan dalam jangka waktu tertentu akan menghilang dari populasi.

Referensi

- [1] Augusto, F.B., Marcus, N. & Okosun, K.O., 2012, Application of optimal control to the epidemiology of malaria, *Electronic Journal of Differential Equation*, Vol. 2012(2012), No.81, pp. 1-22

- [2] Bloland, P.B. & Williams, H.A., 2002, *Malaria Control During Mass Population Movements and Natural Disasters*, Washington, The National Academies Press
- [3] Chitnis, N., Chussing, J.M. & Hyman, J.M., 2006, Bifurcation Analysis of A Mathematical Model for Malaria Transmission, *Siam J. Appl. Math.* Vol. 67, No. 1, pp. 24-45
- [4] Diekmann, O., Heesterbeek, J.A.P. & Metz, J.A.J., 1990, On the Definition and the Computation of the Basic Reproduction Ratio \mathcal{R}_0 in Models for Infectious Diseases in Heterogeneous Populations, *J. Math. Biol.*, 28, pp. 365-382
- [5] Johansson, P. & Leander, J., 2010, *Mathematical Modeling of Malaria: Methods for Simulation of Epidemics*, Gothenburg: Chalmers University of Technology
- [6] Laarabi, H., Labriji, E.H., Rachik, M. & Kaddar, A., 2012, Optimal Control of an Epidemic Model with A Saturated Incidence Rate, *Modelling and Control.* Vol.17, No.4,448-459
- [7] Labadin, C., Kon, M.L. & Juan, S.F.S., 2009, *Deterministic Malaria Transmission Model with Acquired Immunity*, Proceedings of the World Congress on Engineering and Computer Science 2009 Vol II, San Francisco, USA
- [8] Putri, R.G., Jaharuddin & Bakhtiar, T., 2014, SIRS-SI Model of Malaria Disease with Application of Vaccines, Anti-Malarial Drugs, and Spraying, *IOSR Journal of Mathematics (IOSR-JM)*, Vol.10, Issue V Ver. II
- [9] Resmawan, Sianturi P. & Nugrahani E.H., 2017, The Analysis of SEIRS-SEI Epidemic Models on Malaria with Regard to Human Recovery Rate, *Aceh Int.J.Sci.Technol (AIJST)*, 6(3), pp.132-140
- [10] Resmawan & Nurwan, 2017, Konstruksi Bilangan Reproduksi pada Model Epidemik SEIRS-SEI Penyebaran Malaria dengan Vaksinasi dan Pengobatan, *Jurnal Matematika Integratif (JMI)*, Vol.13, Nomor 2 pp.105-114
- [11] Schwartz, L., Brown, G.V., Genton, B. & Moorthy, V.S., 2012, A Reiew of Malaria Vaccine Clinical Projects Based on the WHO Rainbow Table. *Malaria Journal.* 11:11
- [12] 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