ANALISIS KESTABILAN MODEL FLU EPIDEMI DENGAN DUA STRAIN VIRUS DAN VAKSINASI TUNGGAL

Noprisa[1a,2], L Aryati[1b]
[1a] Matematika, FMIPA, Universitas Gadjah Mada, Sekip. Utara Kotak Pos BLS 21, Yogyakarta 55281
[1b] Matematika, FMIPA, Universitas Gadjah Mada, Sekip. Utara Kotak Pos BLS 21, Yogyakarta 55281
[2] Pendidikan Matematika, FKIP, Universitas Muhammadiyah Lampung, Jl. Z.A. Pagar Alam No. 14, Bandar Lampung 35142
e-mail: [a]noprisaica@umlampung.ac.id, [b]lina@ugm.ac.id

Abstrak

Pada paper ini, dibentuk model epidemi $SV_1I_1I_2R$ dengan vaksinasi hanya terhadap virus strain pertama. Analisis kestabilan pada model dilakukan dengan memperhatikan nilai parameter ambang batas R_0. Model yang dibentuk menunjukkan adanya penyebaran strain virus kedua yaitu dampak dari pelaksanaan vaksinasi tunggal pada dinamika infeksi dua strain virus. Pada nilai parameter ambang batas tertentu, terdapat titik ekuilibrium bebas penyakit dan titik ekuilibrium endemik yang stabil asimtotik global. Simulasi numerik diberikan untuk mempermudah dalam interpretasi hasil analisisnya.

Kata kunci: model epidemi $\mathrm{SV_1I_1I_2R}$, parameter ambang batas, vaksinasi, kestabilan global.

1. PENDAHULUAN

Ada beberapa pandemi flu yang menyebar di dalam populasi. Misalnya, tahun 2009 flu babi H1N1 adalah salah satu yang menarik perhatian para ilmuwan dan professional kesehatan di dunia. Virus flu dapat bermutasi, tidak seperti campak yang dihasilkan oleh virus tunggal sehingga memperoleh kekebalan permanen setelah sehat kembali [1].

Ada tiga jenis tipe virus flu, yaitu tipe A, B, dan C. Setiap tipe memiliki beberapa sub tipe dan strain. Virus sub tipe A adalah hasil dari perubahan antigenik drastis dikenal sebagai *antigenic shift* yang terjadi kadang-kadang. Namun, ada perubahan kecil tapi terus-menerus terjadi di sebuah antigen virus yang dikenal sebagai *antigenic drift* yang menghasilkan strain baru. Setelah strain virus baru muncul, antibodi terhadap strain yang lebih lama tidak lagi mengenali yang lebih baru, dan infeksi dengan strain baru bisa terjadi. Akibatnya, orang bisa mendapatkan infeksi flu lebih dari sekali.

Diantara berbagai strategi-strategi kontrol, vaksinasi dianggap yang paling efektif. Vaksinasi merupakan pemberian vaksin (antigen dari virus/bakteri) yang dapat merangsang imunitas (antibodi) dari sistem imun di dalam tubuh [2]. Namun, ketika virus bermutasi dan multistrain muncul dalam suatu populasi, menerapkan vaksin untuk satu strain dapat mempengaruhi penyebaran strain lainnya. Dengan demikian, timbul permasalahan yang berkaitan dengan bagaimana dampak dari vaksinasi tunggal untuk satu strain virus pada dinamika infeksi dua strain virus dan bagaimana pelaksanaan vaksinasi ini mempengaruhi penyebaran strain virus baru.

Pada paper ini digunakan model epidemi $SV_1I_1I_2R$. Sebagian besar hasil penelitian yang ada pada paper ini bersumber dari penelitian [3]. Perilaku dinamik model $SV_1I_1I_2R$ yang diselidiki adalah eksistensi titik ekuilibrium bebas penyakit dan titik ekuilibrium endemik dan analisis kestabilan dari masing-masing titik ekuilibrium tersebut yang berkaitan erat dengan nilai parameter ambang batas R_0.

2. METODE PENELITIAN

2.1 Metodologi Penelitian

Penelitian dimulai dengan studi literatur seperti mengumpulkan bahan pustaka dan jurnal pendukung lainnya. Selanjutnya, mempelajari bahan pustaka dan jurnal-jurnal pendukung sebagai referensi untuk model epidemi yang akan dibentuk. Kemudian ditentukan asumsi-asumsi yang berkaitan dengan model epidemi yang akan dibentuk sesuai dengan karakteristik penyakit yang akan dimodelkan. Berdasarkan asumsi yang telah ditentukan, dibuat diagram transfer dari model epidemi yang akan dibentuk yang akan disajikan ke dalam bentuk sistem persamaan diferensial nonlinear. Oleh karena model epidemi yang disajikan merupakan salah satu bentuk sistem persamaan diferensial nonlinear, maka terlebih dahulu diselidiki eksistensi, ketunggalan dan batasan solusi sistem tersebut. Selanjutnya, ditentukan titik ekuilibrium bebas penyakit dan titik ekuilibrium endemik dari model epidemi yang telah dibentuk. Kemudian, dicari bilangan reproduksi dasar dan keterkaitannya terhadap titik ekuilibrium bebas penyakit maupun titik ekuilibrium endemik. Sifat kestabilan ditentukan dengan melakukan linearisasi menggunakan matriks Jacobian dan fungsi Liapunov untuk menentukan sifat kestabilan globalnya. Terakhir adalah melakukan simulasi numerik terhadap hasil analisa yang diperoleh menggunakan *software* Matlab.

Penelitian ini merujuk pada beberapa buku dan jurnal pendukung lainnya. Penelitian yang dilakukan ini serta sebagian besar hasil penelitian ini telah dikemukakan sebelumnya oleh [3]. Andil penulis diantaranya adalah menjelaskan konstruksi model epidemi yang dibentuk, menjelaskan eksistensi, ketunggalan dan batasan solusi dari model epidemi yang dibentuk kedalam sistem persamaan diferensial nonlinear, mencari bilangan reproduksi dasar, melakukan koreksi, dan melengkapi pembuktian-pembuktian yang ada.

2.2 Tinjauan Pustaka

Mempelajari mengenai penyakit dapat menggunakan model matematika, yang dikenal sebagai model epidemi. Model epidemi pertama kali diperkenalkan oleh [4]. Model epidemi yang diperkenalkan pertama kali tersebut yaitu model SIR. Pada model SIR, populasi dibagi menjadi tiga sub popualsi, yaitu sub populasi rentan (*Susceptible*), sub populasi terinfeksi (*Infectious*), dan sub populasi sembuh (*Recovery)*. Menggunakan model epidemi dapat diketahui kapan penyakit akan mewabah sehingga dapat diambil langkah-langkah yang akan dilakukan untuk menanggulangi dan mengendalikan penularan penyakit agar tidak semakin mewabah. Salah satu upaya untuk menanggulangi dan mengendalikan penularan penyakit agar tidak semakin mewabah yaitu dengan pemberian vaksin. Pada tahun 2009, [5] mengembangkan model SIR menjadi model SIR dengan vaksinasi.

Model epidemi yang digunakan pada penelitian ini adalah $SV_1I_1I_2R$ yang terkait dengan infeksi dua strain virus dengan pemberian vaksin tunggal. Model epidemi $SV_1I_1I_2R$ merupakan salah satu bentuk sistem persamaan diferensial nonlinear autonomous. Sehingga perlu dijamin eksistensi dan ketunggalan solusinya menggunakan teorema yang diberikan oleh [6]. Kemudian, model epidemi $SV_1I_1I_2R$ akan dianalisis perilaku solusinya di sekitar titik ekuilibrium dengan melihat sifat kestabilan titik ekuilibriumnya yang diberikan oleh [6]. Lebih lanjut, [6] juga menjelaskan mengenai definisi titik ekuilibrium dan kriteria kestabilan titik ekuilibrium.

Salah satu masalah yang paling penting tentang penyakit adalah kemampuan penyakit untuk menyerang populasi atau individu lain. Dalam hal ini terkait dengan Parameter Ambang Batas (R_0) yang merupakan parameter penting dalam menentukan penyebaran penyakit. Pada penelitian ini, dalam mencari nilai bilangan reproduksi dasar digunakan metode yang diperkenalkan oleh [7] yaitu metode pendekatan operator generasi berikutnya yang dikembangkan oleh [8].

Perilaku solusi model epidemi $SV_1I_1I_2R$ dapat diketahui dengan melihat sifat kestabilan lokal maupun global dari titik ekuilibrium sistem. Sifat kestabilan lokal dari titik ekuilibrium dapat diketahui dengan linearisasi pada titik ekuilibrium menggunakan matriks Jacobian seperti yang diberikan oleh [6]. Definisi mengenai matriks Jacobian suatu fungsi di titik tertentu pada domainnya dijelaskan oleh [6]. Namun, sifat kestabilan lokal titik ekuilibrium yang diselidiki dari matriks Jacobian berlaku jika titik ekuilibrium yang diselidiki adalah titik ekuilibrium hiperbolik. Oleh karena itu, [6] juga menjelaskan mengenai definisi titik ekuilibrium hiperbolik dan non hiperbolik. Sifat kestabilan titik ekuilibrium non hiperbolik dapat diselidiki dengan menggunakan metode langsung (*direct method*) melalui fungsi Liapunov. Definisi dan teorema tentang fungsi Liapunov serta sifat kestabilan titik ekuilibrium non hiperbolik diberikan oleh [9]. Kemudian, [10] dan [11] menjelaskan tentang himpunan invarian dan teorema yang dapat digunakan untuk menentukan kestabilan global suatu sistem persamaan diferensial.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penyakit yang dibicarakan adalah penyakit flu dengan infeksi virus flu pertama, yang disebut strain pertama, dan vaksin untuk strain ini tersedia. Sedangkan, untuk virus yang baru, yang disebut strain kedua yang merupakan virus turunan genetis dari virus pertama dan memiliki efek virulensi yang lebih parah, tiba-tiba muncul dalam populasi. Diperlukan waktu yang cukup lama untuk menghasilkan vaksin yang aman dan efektif untuk strain baru. Oleh karena itu, model epidemi $SV_1I_1I_2R$ digunakan untuk mengetahui efek dari vaksinasi untuk satu strain virus flu terhadap penyebaran strain virus flu lain dalam hal ini yaitu kelas I_1 (*the first infectious*) yang menyatakan kelas individu yang terinfeksi oleh virus flu strain pertama, kelas I_2 (*the second infectious*) yang menyatakan kelas individu yang terinfeksi oleh virus flu strain ke dua, dan kelas V_1 (*vaccinated*) yang menyatakan kelas individu yang memiliki kekebalan terhadap virus flu strain pertama yang diperoleh melalui vaksin. Kemudian, kelas S (*susceptible*) yang menyatakan kelas individu yang rentan terkena flu dan kelas R (*recovery*) yang menyatakan kelas individu yang sembuh dari infeksi virus.

Dibentuk model matematika yang berbentuk sistem persamaan diferensial nonlinear sebagai berikut:

$$\left.\begin{aligned} \dot{S} &= \Lambda - (\beta_1 I_1 + \beta_2 I_2 + \lambda)S \\ \dot{V_1} &= rS - (\mu + kI_2)V_1 \\ \dot{I_1} &= \beta_1 I_1 S - \alpha_1 I_1 \end{aligned}\right\} \quad (3.1)$$

$$\dot{I}_2 = \beta_2 I_2 S + kI_2 V_1 - \alpha_2 I_2$$
$$\dot{R} = \gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2 - \mu R$$

dengan $\lambda = r + \mu$, $\alpha_1 = \gamma_1 + v_1 + \mu$ dan $\alpha_2 = \gamma_2 + v_2 + \mu$. Semua parameter adalah positif, dengan

Λ : jumlah individu yang rentan yang masuk ke dalam populasi

r : tingkat (proporsi) vaksinasi terhadap virus flu strain pertama yang diberikan kepada tiap-tiap individu

β_1 : laju kontak (jumlah individu yang rentan/ satuan waktu) antara kelas rentan (S) dengan kelas infeksi terhadap virus flu strain pertama I_1

β_2: laju kontak (jumlah individu yang rentan/ satuan waktu) antara kelas rentan (S) dengan kelas infeksi terhadap virus flu strain kedua I_2

μ : laju kematian alami (jumlah individu yang meninggal/ satuan waktu)

γ_1: laju perpindahan (jumlah individu yang sembuh/ satuan waktu) individu dari kelas terinfeksi terhadap virus flu strain pertama (I_1) ke kelas sembuh (R)

γ_2: laju perpindahan (jumlah individu yang sembuh/ satuan waktu) individu dari kelas terinfeksi terhadap virus flu strain pertama (I_2) ke kelas sembuh (R)

k : laju kehilangan kekebalan (jumlah individu yang terinfeksi/ satuan waktu) yang diperoleh dari kelas vaksinasi terhadap virus flu strain pertama (V_1) ke kelas terinfeksi terhadap virus flu strain ke dua (I_2)

v_1: laju kematian (jumlah individu yang meninggal/ satuan waktu) yang diakibatkan oleh infeksi virus flu strain pertama

v_2: laju kematian (jumlah individu yang meninggal/ satuan waktu) yang diakibatkan oleh infeksi virus flu strain kedua

Berikut ini diberikan teorema yang menjamin eksistensi, ketunggalan, dan batasan solusi dari Sistem (3.1).

Lemma 3.1 *Sistem* (3.1) *memiliki solusi tunggal dan terbatas pada* $\Omega = \left\{(S, V_1, I_1, I_2, R) \in \mathbb{R}^5 | S \geq 0, V_1 \geq 0, I_1 \geq 0, I_2 \geq 0, R \geq 0, N \leq \frac{\Lambda}{\mu}\right\}$.

Parameter Ambang Batas (R_0) adalah radius spektral dari FV^{-1}. Jadi, R_0 dari Sistem (3.1) adalah

$$R_0 = \rho(FV^{-1}) = \max\left\{\frac{\beta_1\Lambda}{\alpha_1\lambda}, \frac{\beta_2\Lambda}{\alpha_2\lambda} + \frac{kr\Lambda}{\alpha_2\mu\lambda}\right\} = \max\{R_1, R_2\},$$

dengan $R_1 = \frac{\beta_1\Lambda}{\alpha_1\lambda}$ dan $R_2 = \frac{\beta_2\Lambda}{\alpha_2\lambda} + \frac{kr\Lambda}{\alpha_2\mu\lambda}$. Parameter Ambang Batas (R_i), untuk $i = 1,2$, adalah angka rata-rata terjadinya infeksi baru oleh strain i yang dihasilkan oleh individu yang telah terinfeksi tunggal oleh strain i selama masa infeksinya.

Berikut ini diberikan teorema tentang eksistensi titik ekuilibrium bebas penyakit dan titik ekuilibrium endemik dari Sistem (3.1).

Teorema 3.2 *Diberikan* $R_0 = max\left\{\frac{\beta_1\Lambda}{\alpha_1\lambda}, \frac{\beta_2\Lambda}{\alpha_2\lambda} + \frac{kr\Lambda}{\alpha_2\mu\lambda}\right\} = max\{R_1, R_2\}$.

1. *untuk sebarang nilai* R_0 *yang diberikan, terdapat dengan tunggal titik ekuilibrium bebas penyakit*
$$\mathbf{E_0} = [S^0 \quad V_1^0 \quad I_1^0 \quad I_2^0]^T = \begin{bmatrix}\frac{\Lambda}{\lambda} & \frac{r\mu}{\Lambda\lambda} & 0 & 0\end{bmatrix}^T;$$
2. *jika* $R_1 > 1$, *maka terdapat dengan tunggal titik ekuilibrium endemik dengan infeksi virus strain pertama*
$$\mathbf{E_1} = [\bar{S} \quad \bar{V}_1 \quad \bar{I}_1 \quad 0]^T = \begin{bmatrix}\frac{\alpha_1}{\beta_1} & \frac{r\alpha_1}{\mu\beta_1} & \frac{1}{\beta_1}\left(\frac{\Lambda\beta_1}{\alpha_1} - \lambda\right) & 0\end{bmatrix}^T;$$
3. *jika* $R_2 > 1$, *maka terdapat dengan tunggal titik ekuilibrium endemik dengan infeksi virus strain kedua*

$$\mathbf{E_2} = [\hat{S} \quad \hat{V}_1 \quad 0 \quad \hat{I}_2]^T = \begin{bmatrix} \frac{\Lambda}{\beta_2\hat{I}_2+\lambda} & \frac{r\Lambda}{(\mu+k\hat{I}_2)(\beta_2\hat{I}_2+\lambda)} & 0 & \hat{I}_2 \end{bmatrix}^T;$$

4. *jika $R_1 > 1$ dan $R_2 > 1$ maka terdapat dengan tunggal titik ekuilibrium endemik dengan infeksi virus strain pertama dan virus strain kedua*

$$\mathbf{E}_* = [S^* \quad V_1^* \quad I_1^* \quad I_2^*]^T = \begin{bmatrix} \frac{\alpha_1}{\beta_1} & \frac{rS^*}{\mu+kI_2^*} & \frac{\Lambda}{\alpha_1} - \frac{\beta_2}{\beta_1}I_2^* - \frac{\lambda}{\beta_1} & \frac{r\alpha_1}{\alpha_2\beta_1-\alpha_1\beta_2} - \frac{\mu}{k} \end{bmatrix}^T.$$

Berikut diberikan teorema sifat kestabilan global titik ekuilibrium bebas infeksi virus flu strain pertama maupun strain kedua yakni $\mathbf{E_0}$ yang terkait dengan Parameter Ambang Batas (R_0).

Teorema 3.3 *Diberikan $R_0 = max\{R_1, R_2\} = max\left\{\frac{\beta_1\Lambda}{\alpha_1\lambda}, \frac{\beta_2\Lambda}{\alpha_2\lambda} + \frac{kr\Lambda}{\alpha_2\mu\lambda}\right\}$. Titik ekuilibrium bebas penyakit $\mathbf{E_0}$ stabil asimtotik global saat $R_0 < 1$.*

Bukti menggunakan fungsi Liapunov L sebagai berikut:

$$L(S, V_1, I_1, I_2) = S^0\left(\frac{S}{S^0} - 1 - \ln\frac{S}{S^0}\right) + V_1^0\left(\frac{V_1}{V_1^0} - 1 - \ln\frac{V_1}{V_1^0}\right) + I_1 + I_2,$$

dengan domain $D = \{(S, V_1, I_1, I_2) \in \mathbb{R}_+^4\}$.

Berikut diberikan teorema sifat kestabilan global titik ekuilibrium endemik $\mathbf{E_1}$ terkait dengan Parameter Ambang Batas (R_0).

Teorema 3.4 *Diberikan*

$$R_0 = max\{R_1, R_2\} = max\left\{\frac{\beta_1\Lambda}{\alpha_1\lambda}, \frac{\beta_2\Lambda}{\alpha_2\lambda} + \frac{kr\Lambda}{\alpha_2\mu\lambda}\right\}.$$

Titik ekuilibrium endemik dengan infeksi virus strain pertama yaitu $\mathbf{E_1}$ stabil asimtotik global saat $R_2 \leq 1$.

Bukti menggunakan fungsi Liapunov L sebagai berikut:

$$L(S, V_1, I_1, I_2) = \bar{S}\left(\frac{S}{\bar{S}} - 1 - \ln\frac{S}{\bar{S}}\right) + \bar{V}_1\left(\frac{V_1}{\bar{V}_1} - 1 - \ln\frac{V_1}{\bar{V}_1}\right) + \bar{I}_1\left(\frac{I_1}{\bar{I}_1} - 1 - \ln\frac{I_1}{\bar{I}_1}\right) + I_2,$$

dengan domain $D = \{(S, V_1, I_1, I_2) \in \mathbb{R}_+^4\}$.

Berikut ini diberikan teorema sifat kestabilan global titik ekuilibrium endemik $\mathbf{E_2}$ terkait dengan Parameter Ambang Batas (R_0).

Teorema 3.5 *Diberikan*

$$R_0 = max\{R_1, R_2\} = max\left\{\frac{\beta_1\Lambda}{\alpha_1\lambda}, \frac{\beta_2\Lambda}{\alpha_2\lambda} + \frac{kr\Lambda}{\alpha_2\mu\lambda}\right\}.$$

Titik ekuilibrium endemik dengan infeksi virus strain pertama yaitu $\mathbf{E_2}$ stabil asimtotik global saat $R_1 \leq 1$.

Bukti menggunakan fungsi Liapunov L sebagai berikut:

$$L(S, V_1, I_1, I_2) = \hat{S}\left(\frac{S}{\hat{S}} - 1 - \ln\frac{S}{\hat{S}}\right) + \hat{V}_1\left(\frac{V_1}{\hat{V}_1} - 1 - \ln\frac{V_1}{\hat{V}_1}\right) + I_1 + \hat{I}_2\left(\frac{I_2}{\hat{I}_2} - 1 - \ln\frac{I_2}{\hat{I}_2}\right),$$

dengan domain $D = \{(S, V_1, I_1, I_2) \in \mathbb{R}_+^4\}$.

Selanjutnya, diberikan teorema sifat kestabilan global titik ekuilibrium endemik $\mathbf{E}_*$ terkait dengan Parameter Ambang Batas (R_0).

Teorema 3.6 *Diberikan*

$$R_0 = max\{R_1, R_2\} = max\left\{\frac{\beta_1\Lambda}{\alpha_1\lambda}, \frac{\beta_2\Lambda}{\alpha_2\lambda} + \frac{kr\Lambda}{\alpha_2\mu\lambda}\right\}.$$

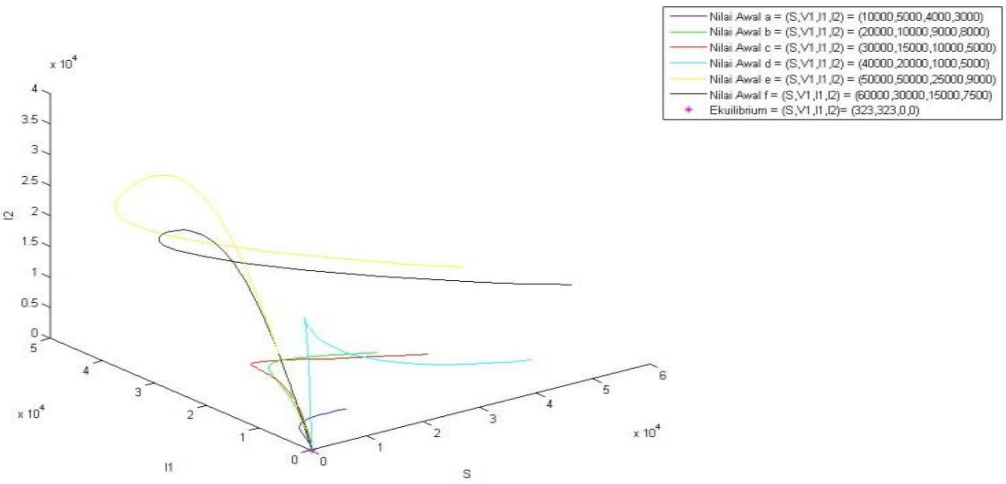
Titik ekuilibrium endemik dengan infeksi virus strain pertama dan virus strain kedua yaitu $\mathbf{E}_*$ stabil asimtotik gobal setiap kali $\mathbf{E}_*$ ada.

Bukti menggunakan fungsi Liapunov L sebagai berikut:

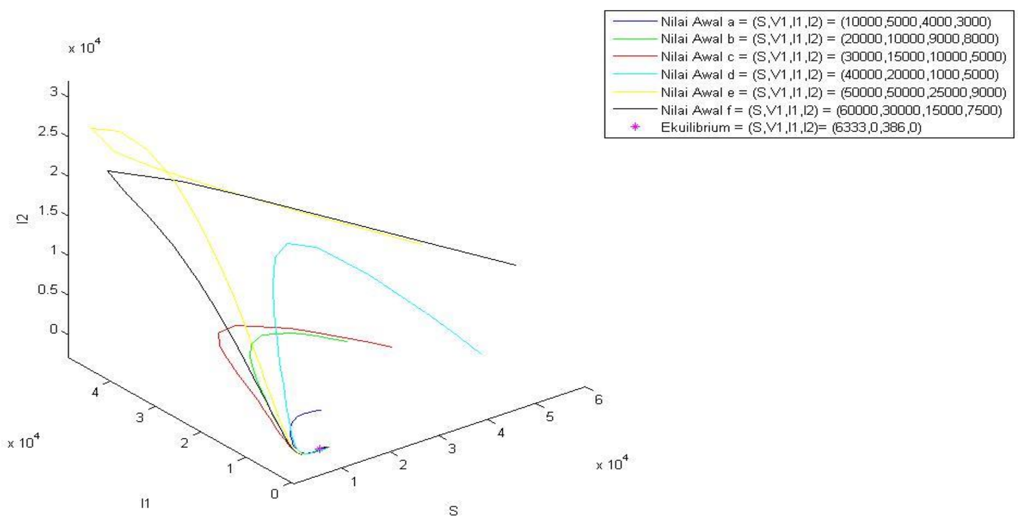
$$L(S,V_1,I_1,I_2) = S^*\left(\frac{S}{S^*} - 1 - \ln\frac{S}{S^*}\right) + V_1^*\left(\frac{V_1}{V_1^*} - 1 - \ln\frac{V_1}{V_1^*}\right) + I_1^*\left(\frac{I_1}{I_1^*} - 1 - \ln\frac{I_1}{I_1^*}\right) + I_2^*\left(\frac{I_2}{I_2^*} - 1 - \ln\frac{I_2}{I_2^*}\right),$$

dengan domain $D = \{(S,V_1,I_1,I_2) \in \mathbb{R}_+^4\}$.

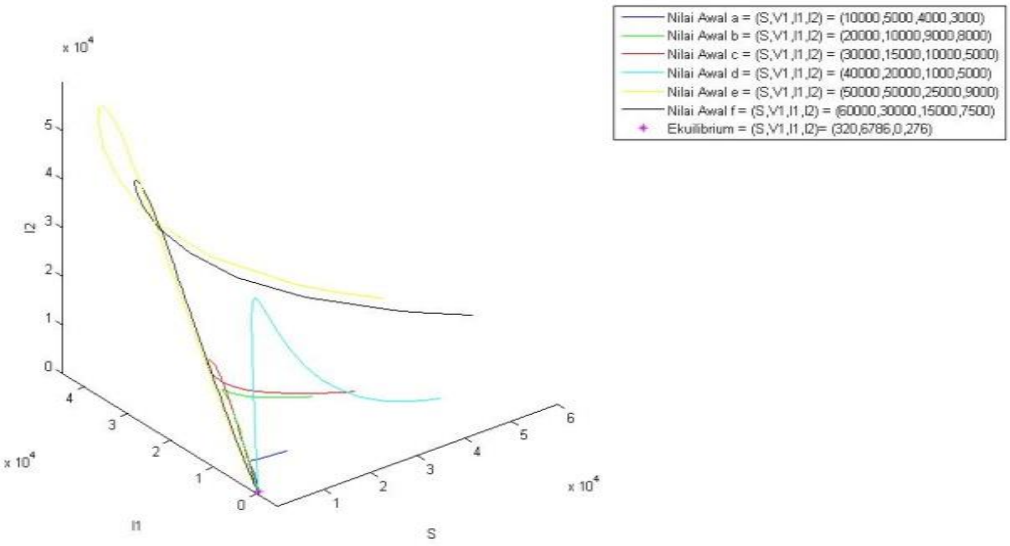
Berikut diberikan simulasi numerik untuk mengilustrasikan perilaku dinamik pada model yang telah dibentuk dengan nilai-nilai parameter yang dirujuk dari paper penelitian [3].



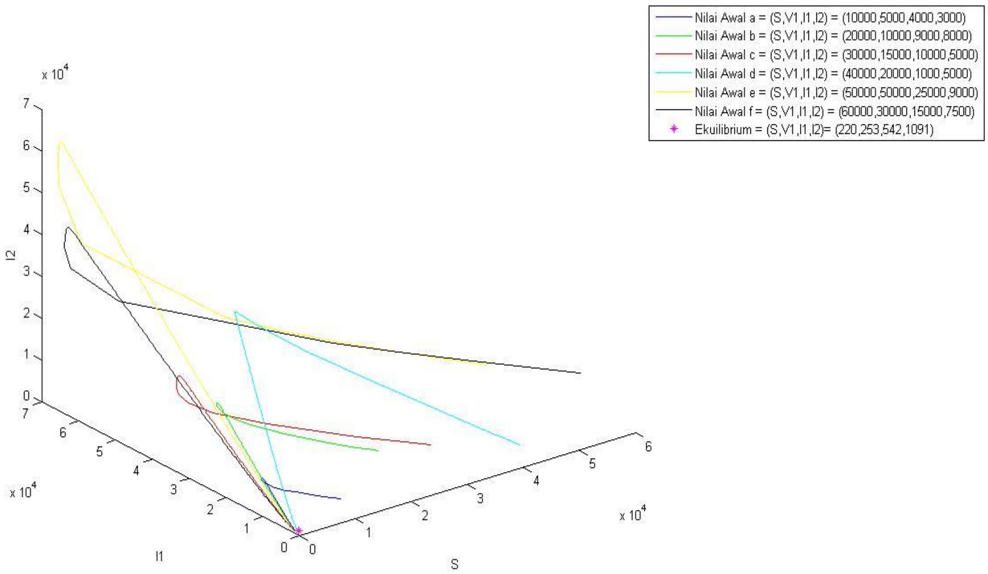
Gambar 1 Proyeksi potret fase Sistem (3.1) pada bidang fase SI_1I_2



Gambar 2 Proyeksi potret fase Sistem (3.1) pada bidang fase SI_1I_2



Gambar 3 Proyeksi potret fase Sistem (3.1) pada bidang fase SI_1I_2



Gambar 4 Proyeksi potret fase Sistem (3.1) pada bidang fase SI_1I_2

4. KESIMPULAN

Kesimpulan dari analisis model flu epidemi dengan dua strain virus dan vaksinasi tunggal yaitu:

1. sistem persamaan diferensial model flu epidemi dengan dua strain virus dan vaksinasi tunggal memiliki empat titik ekuilibrium, yaitu titik ekuilibrium bebas penyakit, titik ekuilibrium endemik dengan infeksi virus flu strain pertama, titik ekuilibrium endemik dengan infeksi virus flu strain kedua serta titik ekuilibrium endemik dengan infeksi virus flu strain pertama dan kedua. Eksistensi dari masing-masing titik ekuilibrium tersebut bergantung pada parameter R_1 dan R_2;

2. kestabilan dari masing-masing titik ekuilibrium ditentukan dengan menggunakan fungsi Liapunov;
3. pemberian vaksinasi untuk virus flu strain pertama tidak bermanfaat dalam mengendalikan virus flu strain kedua. Pemberian vaksinasi untuk virus flu strain pertama bahkan dapat mengakibatkan resistensi yang menyebabkan munculnya virus flu strain kedua.

5. SARAN

Hasil analisis dan simulasi yang dilakukan dalam penelitian ini dapat diketahui cara pemberian vaksinasi agar tidak terjadi endemik, yaitu dengan mengontrol nilai-nilai parameternya. Pada penelitian ini diasumsikan hanya ada dua strain virus dengan hanya vaksinasi terhadap virus strain pertama di dalam populasi dan tidak ada infeksi ganda. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut dapat dilakukan dengan menambahkan vaksinasi terhadap virus strain kedua serta adanya infeksi ganda.

DAFTAR PUSTAKA

[1] Castillo-Chavez, C., Hethcote, H.W., Andreasen, V., Levin, S.A. dan Liu, W.M., 1989, *Epidemiological models with age structure, proportionate mixing, and cross-imunity,* J. Math. Biol. 27, pp. 223-258.
[2] Pedoman Imunisasi di Indonesia, 2008, Pedoman Imunisasi di Indonesia, hal. 7, cetakan ketiga, penerbit Depkes.
[3] Ashrafur Rahman, S.M. dan Zou, X., 2011, *Flu epidemics: a two-strain flu model with a single vaccination*, Journal of Biological Dynamics, Vol. 5, No. 5, 376-390.
[4] Kermack, W. O., and McKendrick, A.G.*A.,* 1927, *Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics*, Proc. Roy. Soc. Lond. *A*115, 700-721.
[5] Ma, Z., dan Li, J. 2009. *Dynamical Modeling and Analysis of Epidemics.* Singapore: World Scientific Publishing
[6] Perko, L., 2000, *Differential Equations and Dynamical System, Third Edition*, Springer-Verlag, New York.
[7] Diekmann, O. Heesterbeek, J.A.P., dan Metz, J.AJ., 1990, *On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations*, J. Math. Biol. 28, p. 365.
[8] Castillo-Chavez, C., Feng, Z., Huang W., 2002, On the Computation of R_0 and its Role on Global Stability, *Mathematical Approaches for Emegering and Reemergering Infections Deseases: Models, Methods and theory,* Volume I, Springer-Verlag, New York.
[9] Luenberger, D.G., 1979, *Introduction to Dynamic Systems: Theory, Models and Applications*, John Wiley & Sons, New York.
[10] Wiggins, S., 2003, *Introduction of Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos Second Edition*, Springer-Verlag, New York.
[11] Lasalle, J.P., 1976, *The Stability of Dynamical Systems*, SIAM, Philadephia.