

DINAMIKA EPIDEMIK TUBERCULOSIS (TB) PADA MODEL SATU STRAIN

*Asep Solih Awalluddin
Jurusan Matematika UIN Sunan Gunung Djati Bandung
email : aasolih@gmail.com*

ABSTRACT

This paper explains mathematical model for dynamic of tuberculosis epidemic using one strain model, with supported theorems and lemmas. One strain model is elaborated in a condition of disease-free equilibrium and unique endemic equilibrium.

Keyword : Population dynamic, Tuberculosis, One strain model

A. Pendahuluan

Penyakit Tuberkulosis adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh kuman TB (*Mycobacterium Tuberculosis*), sebagian besar kuman TB menyerang Paru, tetapi dapat juga mengenai organ tubuh lainnya. Kuman ini berbentuk batang, mempunyai sifat khusus yaitu tahan terhadap asam pada pewarnaan, oleh karena itu disebut pula sebagai Basil Tahan Asam (BTA), kuman TB cepat mati dengan sinar matahari langsung, tetapi dapat bertahan hidup beberapa jam ditempat yang gelap dan lembab. Dalam jaringan tubuh kuman ini dapat Dormant, tertidur lama selama beberapa tahun.

Kompleksitas penyebaran kuman dan terus berkembangnya penularan dari penderita perlu diantisipasi dan dikendalikan. Model matematika dibuat untuk memberikan gambaran sekaligus

berguna untuk pengendalian terhadap beberapa variabel yang berhubungan dengan model tersebut. Tulisan ini menjelaskan model satu strain disertai dengan penurunan secara matematis dari model yang dibuat.

2. Model Satu Strain

Individu-individu *exposed TB* mungkin mengalami periode laten dengan masa yang berbeda-beda (pada kenyataannya, banyak yang mati tanpa atau sebelum berkembang menjadi TBC aktif). Rupanya, semakin lama kita membawa (mengidap) bakteri ini maka semakin berkurang perkembangan menjadi TBC aktif kecuali sistim kekebalan kita menjadi gawat akibat penyakit lain. Akibatnya, periode infeksi sebagaimana periode secara kronologi merupakan faktor penting pada kemajuan penyakit. Seberapa penting faktor ini sebagai penaksir atau pengukur

penyebaran pada tingkat populasi? Karena diperkirakan 10% individu-individu terinfeksi TBC berkembang menjadi aktif selama masa hidupnya, maka aturan 10% menjadi sebuah ukuran yang berguna untuk pengukuran kesehatan publik kasar dan menengah. Aturan ini berguna tetapi pada waktu yang sama juga kurang benar. Hal ini diketahui bahwa kemajuan TBC tidak seragam tetapi pada kenyataannya berkaitan erat dengan faktor-faktor lainnya seperti status gizi dan/atau akses pada perawatan medik dan kondisi lingkungan hidup (Bloom 1994). Penderita TBC laten dan aktif dapat diobati dengan antibiotik, pengobatan ini mempunyai efek samping yang kadang-kadang sangat serius dan butuh waktu lama. Pembawa bakteri TBC (penderita laten) yang tidak mengembangkan penyakit TBC dapat diobati dengan satu obat yaitu INH yang harus dilakukan selama 6-9 bulan. Pengobatan terhadap penderita aktif TBC memerlukan tiga obat secara simultan selama sedikitnya 12 bulan. Kurangnya pemenuhan terhadap obat ini merupakan masalah yang serius yang tidak hanya menjadikannya kambuh tetapi justru dapat berkembang menjadi *antibiotic resistant TB* (Carlos, Feng 1996).

Peluang sukses kontak sehingga *susceptible* menjadi terinfeksi sebanding dengan banyaknya kontak yang terjadi dan proporsi individu terinfeksi (*active TB*). Hal ini lebih umum dan akurat penggunaannya daripada sekedar sebanding dengan banyaknya individu terinfeksi. Dengan kata lain, banyaknya individu *susceptible* yang terinfeksi $\beta cS \frac{I}{N}$.

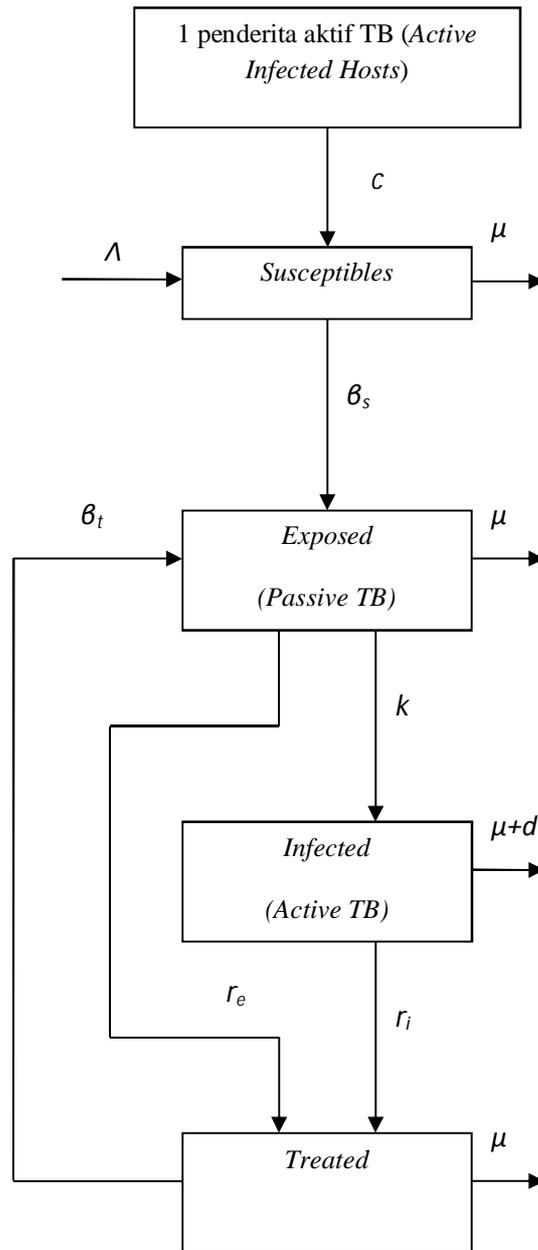
Bentuk ini lebih banyak ditemukan pada kebanyakan model epidemik saat ini. Secara matematika diketahui dengan baik bahwa jika populasi berukuran N tetap konstan sepanjang waktu atau jika mendekati sebuah konstanta secara asimtotik (konvergen) maka penggunaan tingkat infeksi yang proporsional terhadap SI tidak merubah sifat-sifat kualitatif pada model. Bagaimanapun juga, ketika memodelkan epidemik pada suatu negara yang berkembang (dengan jumlah populasi yang besar), penggunaan $\beta \frac{I}{N}$ terlihat lebih apriorit (Carlos, Feng 1996).

Oleh karena pada kenyataannya kebanyakan penderita TBC melewati masa latennya pada waktu yang sangat lama dibandingkan dengan periode infeksinya (masa terjangkitnya gejala-gejala TBC dan mampu menularkan) dan terdapat faktor pengobatan sehingga ada peluang untuk sembuh, pada bagian ini

kami menggunakan asumsi *slow route*, yaitu penderita TBC akan melewati masa latennya sebelum ia menjadi aktif dan melibatkan faktor perkembangan pengobatan pada penderita dalam permodelan ini yang juga menggunakan proporsi terinfeksi yang lebih umum. Asumsi lainnya dengan menggunakan suatu populasi tertutup dan konstan yang

virgin, artinya sehat dan belum pernah terserang penyakit TBC, kemudian dimasukkan satu individu penderita aktif TBC untuk mengadakan kontak langsung dengan populasi ini. Gambar 1.1 adalah model transmisi infeksi dan epidemi TBC model satu strain, dengan penjelasan untuk masing-masing notasi adalah sebagai berikut :

- $N(t)$ = banyaknya total populasi pada waktu t ,
- $S(t)$ = banyaknya *susceptibles* pada waktu t ,
- $E(t)$ = banyaknya *exposed* TB (terinfeksi tetapi belum menular, TB pasif) pada waktu t ,
- $I(t)$ = banyaknya *infected* TB (terinfeksi dan menular, TB aktif) pada waktu t ,
- $T(t)$ = banyaknya *treated* TBC (individu terobati) pada waktu t ,
- Λ = tingkat rekrutmen (diantaranya: kelahiran, treated),
- β = tingkat transmisi infeksi perkontak individu pertahun,
- d = tingkat kematian akibat TB pertahun,
- μ = tingkat kematian secara alami (bukan karena TB) pertahun,
- p = tingkat perkembangan cepat dari *susceptible* menjadi terinfeksi aktif,
- k = tingkat perkembangan dari laten TB menjadi aktif TB,
- β_s = peluang sukses transmisi infeksi pada *susceptibles* perkontak dengan satu individu terinfeksi menularkan per unit waktu,
- β_t = peluang sukses transmisi infeksi pada *treated* perkontak dengan satu individu terinfeksi menularkan per unit waktu,
- c = banyaknya rata-rata kontak per individu per unit waktu,
- r_e = proporsi pengobatan pada *exposed individuals* per unit waktu,
- r_i = tingkat pengobatan pada *infectious individuals* per unit waktu,
- $\beta_s \frac{I}{N}$ = proporsi *susceptible* yang berhasil terinfeksi,
- $\beta_s cS \frac{I}{N}$ = banyaknya *susceptible* yang berhasil terinfeksi per unit waktu,



Gambar 1.1. Transmisi Infeksi dan Epidemi TBC Model Satu Strain

Dari ilustrasi dan asumsi transmisi infeksi dan epidemi di atas dapat disusun suatu sistim persamaan diferensial biasa

sebagai model dasar dinamika epidemi TB sebagai berikut:

$$N = S(t) + E(t) + I(t) + T(t), \tag{1.1}$$

$$\frac{dS}{dt} = \Lambda - \beta_s c S \frac{I}{N} - \mu S, \tag{1.2}$$

$$\frac{dE}{dt} = (\beta_s cS + \beta_i cT) \frac{I}{N} - (\mu + k + r_e)E, \quad (1.3)$$

$$\frac{dI}{dt} = kE - (\mu + d + r_i)I, \quad (1.4)$$

$$\frac{dT}{dt} = r_e E + r_i I - \beta_i cT \frac{I}{N} - \mu T, \quad (1.5)$$

$$R_0 = \left(\frac{\beta_s c}{\mu + d + r_i} \right) \left(\frac{k}{\mu + k + r_e} \right) \quad (1.6)$$

Pada umumnya, sistim persamaan diferensial di atas dikenal sebagai model SEIR, SEI atau lebih tepatnya SEIS, yang mana individu-individu terinfeksi (laten atau menularkan) kembali lagi pada *susceptibles* dengan pengobatan. Jika kita asumsikan bahwa peluang terinfeksi perkontak untuk klas *treated* sama dengan pada klas *susceptibles*, yaitu $\beta_s = \beta_i$, maka sistim dinamik (1.1-1.5) adalah serupa secara kualitatif dengan model SEIS.

Persamaan (1.6) merupakan *basic reproductive number* yaitu banyaknya kasus kedua individu terinfeksi dan menularkan oleh satu individu terinfeksi dan menularkan (*infectious individual*) pada kasus pertama selama periode penularan efektifnya ketika diperkenalkan

pada sebuah populasi *susceptibles*, yang merupakan hasil perkalian antara banyaknya rata-rata *susceptibles* yang terinfeksi oleh satu orang yang menularkan penyakit ($\beta_s c$) selama periode penularan efektifnya ($1/(\mu + d + r_i)$) dengan proporsi populasi bertahan hidup pada periode laten ($k/(\mu + k + r_e)$).

Terdapat dua kemungkinan kesetimbangan (*equilibria*) yaitu kesetimbangan tanpa penyakit (*disease-free equilibrium, E⁰*) jika $R_0 < 1$ dan kesetimbangan endemik (*endemic equilibrium, E^{*}*) jika $R_0 > 1$. Carlos Castillo-Chavez dan Zhilan Feng (1996) telah menjelaskan dalam teoremanya sebagai berikut:

Lemma 1.

Misalkan $f : [0, \infty)$ yang didefinisikan sebagai

$$f_\infty = \liminf_{t \rightarrow \infty} f(t), \quad f^\infty = \limsup_{t \rightarrow \infty} f(t)$$

terbatas dan diferensiabel dua kali dengan turunan keduanya terbatas.

Misalkan $t_n \rightarrow \infty$ dan $f(t_n)$ konvergen pada f^∞ atau f_∞ untuk $n \rightarrow \infty$. Maka $f'(t_n) \rightarrow 0$ untuk $n \rightarrow \infty$.

Teorema 1.

- a) Jika $R_0 < 1$ maka kesetimbangan tanpa penyakit (disease-free equilibrium, E^0) adalah stabil secara asimtot global (globally asymptotically stable, g.a.s).
- b) Jika $R_0 > 1$ maka kesetimbangan endemik tunggal (unique endemic equilibrium, E^*) adalah stabil secara asimtot lokal (locally asymptotically stable, l.a.s).

Bukti:

- a) Misalkan $R_0 < 1$, pilih sebuah barisan $t_n \rightarrow \infty$ sedemikian hingga

$$I(t_n) \rightarrow I^\infty, \frac{d}{dt}I(t_n) \rightarrow 0.$$

Karena $R_0 < 1$ maka $R_0 - 1 < 0$ akibatnya $E^\infty \leq 0$.

Dan karena $E_\infty := \liminf_{s_n \rightarrow \infty} E(s_n) \geq 0$ maka diperoleh

Dengan menggunakan persamaan (2.4) lemma 1 diperoleh

$$\begin{aligned} 0 &\leq \frac{d}{dt}I = kE - (\mu + d + r_i)I \\ &\Leftrightarrow (\mu + d + r_i)I \leq kE \\ &\Leftrightarrow (\mu + d + r_i)I^\infty \leq kE^\infty \\ &\Leftrightarrow I^\infty \leq \frac{k}{\mu + r_i + d}E^\infty. \quad (2.7) \end{aligned}$$

Dengan langkah serupa, pilih sebuah barisan $s_n \rightarrow \infty$ sedemikian hingga

$$\begin{aligned} E(s_n) &\rightarrow E^\infty := \limsup_{s_n \rightarrow \infty} E(s_n), \\ \text{dan } \frac{d}{dt}E(s_n) &\rightarrow 0. \end{aligned}$$

dengan menggunakan persamaan (2.3) dan persamaan (2.7) diperoleh

$$\begin{aligned} 0 &\leq \frac{d}{dt}E^\infty = \beta_s c I^\infty - (\mu + k + r_e)E^\infty \\ &\leq \beta_s c \left(\frac{k}{\mu + r_i + d} E^\infty \right) - (\mu + k + r_e)E^\infty \\ &= \left[\beta_s c \left(\frac{k}{\mu + r_i + d} \right) - (\mu + k + r_e) \right] E^\infty \\ &= \left[\beta_s c \left(\frac{k}{\mu + r_i + d} \right) \left(\frac{\mu + k + r_e}{\mu + k + r_e} \right) - (\mu + k + r_e) \right] E^\infty \\ &= \left[\left(\frac{\beta_s c}{\mu + r_i + d} \right) \left(\frac{k}{\mu + k + r_e} \right) (\mu + k + r_e) - (\mu + k + r_e) \right] E^\infty \\ &= [R_0(\mu + k + r_e) - (\mu + k + r_e)] E^\infty \end{aligned}$$

$E^\infty = E_\infty = 0$, dan $E(t) \rightarrow 0$ untuk $t \rightarrow \infty$.

Jika $E^\infty = 0$ maka pada persamaan (2.7) $I^\infty \leq 0$. Dan karena

$I_\infty := \liminf_{t_n \rightarrow \infty} I(t_n) \geq 0$ maka

diperoleh $I^\infty = I_\infty = 0$, dan $I(t) \rightarrow 0$ untuk $t \rightarrow \infty$.

Selanjutnya, penjumlahan persamaan-persamaan (2.2-2.5)

$$\text{memberikan } \frac{d}{dt} N = \Lambda - \mu N - dI.$$

Pilih sebuah barisan $u_n \rightarrow \infty$ sedemikian hingga

$$N(u_n) \rightarrow N_\infty := \liminf_{u_n \rightarrow \infty} N(u_n),$$

$$\text{dan } \frac{d}{dt} N(u_n) \rightarrow 0.$$

Dan dengan lemma 1 diperoleh

$$\frac{d}{dt} N_\infty = \Lambda - \mu N_\infty - dI_\infty \leq 0$$

$$\Leftrightarrow \mu N_\infty \geq \Lambda - dI_\infty = \Lambda$$

$$\Leftrightarrow N_\infty \geq \frac{\Lambda}{\mu}.$$

Karena $\frac{d}{dt} N(t) < 0$ untuk $N > \Lambda/\mu$, sehingga, tanpa mengurangi keumuman, kita hanya dapat menganggap solusi untuk sistim persamaan (2.1-2.5) dengan $N(t) \leq \Lambda/\mu$, maka $N^\infty \leq \Lambda/\mu$. Jadi diperoleh

$$N_\infty = N^\infty = \frac{\Lambda}{\mu}.$$

Dengan demikian, E^0 adalah *globally asymptotically stable* (g.a.s) dengan titik kestabilan diberikan dengan

$$E^0 = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0 \right). \mathbf{b)}$$
 Misalkan $R_0 > 1$, dengan

asumsi bahwa $\beta_t = \beta_s = \beta$ maka sistim persamaan (2.2-2.3) ekuivalen dengan sistim:

$$\frac{d}{dt} N = \Lambda - \mu N - dI$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta c(N - E - I) \frac{I}{N} - (\mu + k + r_e)E,$$

$$\frac{dI}{dt} = kE - (\mu + d + r_i)I,$$

Ekuilibrium endemik tunggal (*unique endemic equilibrium*) untuk sistim persamaan ini diberikan oleh

$$E^* = (N^*, E^*, I^*)$$

dengan

$$N^* = \frac{\alpha R_0 \Lambda}{dk(R_0 - 1) + \mu \alpha R_0}$$

$$E^* = \frac{\mu + d + r_i}{k} I^*$$

$$I^* = \frac{k(R_0 - 1)}{\alpha R_0} N^*,$$

$$\text{dan } \alpha = \mu + d + r_i + k.$$

Perhatikan bahwa

$$\frac{N^* - E^* - I^*}{N^*} = \frac{1}{R_0}.$$

Untuk menyusun matriks Jacobian dari sistim persamaan ini diperlukan:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial N} \left(\frac{d}{dt} N \right) &= \frac{\partial}{\partial N} (\Lambda - \mu N - dI) = -\mu, \\ \frac{\partial}{\partial E} \left(\frac{d}{dt} N \right) &= \frac{\partial}{\partial E} (\Lambda - \mu N - dI) = 0, \\ \frac{\partial}{\partial I} \left(\frac{d}{dt} N \right) &= \frac{\partial}{\partial I} (\Lambda - \mu N - dI) = -d, \\ \frac{\partial}{\partial N} \left(\frac{dE}{dt} \right) &= \beta c (E - I) \frac{I}{N^2} = \beta c E \frac{I}{N^2} + \beta c \frac{I^2}{N^2} \\ &= \beta c \frac{I}{N} - \beta c \frac{I}{N} + \beta c E \frac{I}{N^2} + \beta c \frac{I^2}{N^2} \\ &= \beta c \frac{I}{N} - \beta c \frac{I}{N} \left(1 - \frac{E}{N} - \frac{I}{N} \right) \\ &= \beta c \frac{I}{N} - \beta c \frac{I}{N} \left(\frac{N}{N} - \frac{E}{N} - \frac{I}{N} \right) \\ &= \beta c \frac{I}{N} - \beta c \frac{I}{N} \left(\frac{N - E - I}{N} \right) \\ &= \beta c \frac{I}{N} - \frac{\beta c}{R_0} \frac{I}{N} = \frac{\beta c}{R_0} \frac{I}{N} (R_0 - 1) = a(R_0 - 1), \\ \frac{\partial}{\partial E} \left(\frac{dE}{dt} \right) &= - \left(\beta c \frac{I}{N} + \mu + k + r_e \right) = -(aR_0 + \mu + k + r_e), \\ \frac{\partial}{\partial I} \left(\frac{dE}{dt} \right) &= \beta c - \beta c \frac{E}{N} - 2\beta c \frac{I}{N} = \beta c \left(1 - \frac{E}{N} - 2\frac{I}{N} \right) \\ &= \beta c \left(\frac{N}{N} - \frac{E}{N} - \frac{I}{N} - \frac{I}{N} \right) = \beta c \left(\frac{N - E - I}{N} - \frac{I}{N} \right) \\ &= \beta c \left(\frac{1}{R_0} - \frac{I}{N} \right) = \frac{\beta c}{R_0} - \beta c \frac{I}{N} = \frac{\beta c}{R_0} - aR_0, \\ \frac{\partial}{\partial N} \left(\frac{dI}{dt} \right) &= 0, \frac{\partial}{\partial E} \left(\frac{dI}{dt} \right) = k, \frac{\partial}{\partial I} \left(\frac{dI}{dt} \right) = -(\mu + d + r_i). \end{aligned}$$

Sehingga matriks *Jacobian* untuk sistim persamaan di atas:

$$J = \begin{bmatrix} -\mu & 0 & -d \\ a(R_0 - 1) & -(aR_0 + \mu + k + r_e) & \frac{\beta c}{R_0} - aR_0 \\ 0 & k & -(\mu + d + r_i) \end{bmatrix}$$

dengan $tr(J) = (-\mu)(- (aR_0 + \mu + k + r_e))(- (\mu + d + r_i)) < 0$,

dan

$$D(J) = (-\mu)(aR_0 + \mu + k + r_e)(\mu + d + r_i) - da(R_0 - 1)k + \mu \left(\frac{\beta c}{R_0} - aR_0 \right) k < 0.$$

Polinomial karakteristik J:

$$\begin{aligned} p(\lambda) &= \lambda^3 + (aR_0 + 3\mu + k + r_e + d + r_i)\lambda^2 + \\ &\quad [aR_0(2\mu + k + r_i + d) + \mu(2\mu + k + r_e + d + r_i)]\lambda + \\ &\quad \mu aR_0(\mu + k + r_i + d) + kad(R_0 - 1) \\ &= \lambda^3 + A\lambda^2 + B\lambda + C = 0. \end{aligned}$$

Karena $R_0 > 1$ maka $A, B, C > 0$ dan $AB > C$. Determinan-determinan Hurwitz:

$$\Delta_1 = |A|, \Delta_2 = \begin{vmatrix} A & C \\ 1 & B \end{vmatrix}, \Delta_3 = \begin{vmatrix} A & C & 0 \\ 1 & B & 0 \\ 0 & A & C \end{vmatrix}$$

Sehingga $a_0 = 1 > 0$, $\Delta_1 = A > 0$, $\Delta_2 = AB - C > 0$, $\Delta_3 = ABC - C^2 = (AB - C)C > 0$ yang memenuhi kestabilan Routh-Hurwitz, artinya E^* adalah *locally asymptotically stable* (l.a.s).

B. Simpulan

Model satu strain adalah model dengan memberikan asumsi bahwa peluang sukses kontak sehingga *susceptible* menjadi terinfeksi sebanding dengan banyaknya kontak yang terjadi dan proporsi individu terinfeksi (*active TB*). Hal ini lebih umum dan akurat penggunaannya dari pada sekedar sebanding dengan banyaknya individu terinfeksi. Dengan kata lain, banyaknya individu *susceptible* yang terinfeksi adalah

$\beta c S \frac{I}{N}$. Rumusan R_0 untuk model satu

$$\text{strain } R_0 = \left(\frac{\beta_s c}{\mu + d + r_i} \right) \left(\frac{k}{\mu + k + r_e} \right)$$

C. Referensi

- Brian M. Murphy, Benjamin H. Singer, Denise Kirschner (2002) On treatment of tuberculosis in heterogeneous populations, *Journal of Theoretical Biology*. www.elsevier.com/locate/jtbi. Science Direct YJTBI 3243:1-14. www.sciencedirect.com.
- Carlos Castillo-Chavez, Baojon Song (2002) An Overview of Dynamical Models of Tuberculosis: 10-17.
- Carlos Castillo-Chavez, Zhilan Feng (1997), To treat or not to treat: the case of tuberculosis, Springer-Verlag, *J Mol Med* 35:629-656.
- Dinas Kesehatan Jakarta, Indonesia: www.infeksi.com, www.dikes.org
- E. Jung, S. Lenhart, Z. Feng (2002) Optimal Control of Treatment in A Two-Strain Tuberculosis Model,

- Discrete and Continuous Dynamical System Series B Volume 2 No. 4: 473-482. <http://AIMsciences.org>.
- F.G.Gantmacher (1960), The Theory of Matrices, Volume I, Chelsea Publishing Company, NY: 125-126.
- F.G.Gantmacher (1964), The Theory of Matrices, Volume II, Chelsea Publishing Company, NY: 194-195, 220-221.
- Jan Medlock (2002) Mathematical Modeling of Epidemics: 1-23.
- O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek. Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases; Model Building, Analysis and Interpretation, John Wiley & Son, Ltd.: 3-62, 177-220.
- Press release WHO: www.who.org, www.who.int
- Sally M. Blower, Julie L. Gerberding, (1998) Understanding, predicting and controlling the emergence of drug-resistant tuberculosis: a theoretical framework, Springer-Verlag, J Mol Med 76:624-636.
- Tuen Wai Ng, Gabriel Turinici, Antoine Danchin (2003) A double epidemic model for SARS propagation, BMC Infectious Diseases, BioMed Central: 1-16. <http://www.biomedcentral.com/1417-2334/3/19>.
- Z. Feng, M. Iannelli, F.A. Milner (2002) A Two-Strain Tuberculosis Model with Age of Infection, SIAM J. Appl. Math. Vol. 62, No. 5: 1634-1656.