

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu masalah kesehatan yang sudah lama dihadapi masyarakat global (Villar-hernández dkk., 2023). Indonesia merupakan salah satu negara dengan kasus tuberkulosis cukup tinggi di dunia. *World Health Organization* (WHO) melaporkan pada *Global Tuberculosis Report* tahun 2022, diperkirakan ada 969.000 kasus TB di Indonesia. Pasien TB yang berhasil ditemukan, diobati, dan dilaporkan ke dalam sistem informasi nasional hanya 503.721 (52%) (kemkes.go.id, 2022). Masih ada sekitar 48% kasus TB yang belum ditemukan atau sudah ditemukan namun belum dilaporkan. Pada tahun 2022 data per bulan September untuk cakupan penemuan dan pengobatan TBC sebesar 39% (target satu tahun *Treatment Coverage* (TC) 90%) dan angka keberhasilan pengobatan TB sebesar 74% (target *Success Rate* (SR) 90%) (kemkes.go.id, 2022). Di Indonesia, penyakit TB mendapat perhatian khusus dari pemerintah. Hal ini terlihat dengan dibuatkannya sebuah program nasional “deteksi TB tahun 2024 dan eliminasi TB pada tahun 2030” (kemkes.go.id, 2022).

Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Orang yang terinfeksi bakteri TB memiliki resiko sakit TB sebesar 5% - 15% selama hidupnya (Dutta & Karakousis, 2014). Sedangkan orang-orang yang daya tahan tubuhnya terganggu seperti orang yang terkena HIV, malnutrisi atau diabetes atau orang yang menggunakan tembakau memiliki resiko sakit lebih besar (Ai dkk., 2016). Saat ini, karakteristik infeksi TB sudah mulai dibedakan menjadi dua-*strain* yaitu *strain* pertama yaitu infeksi TB yang resisten terhadap obat (DR-TB) dan *strain* kedua yaitu infeksi TB yang *susceptible* terhadap obat (DS-TB) (WHO, 2021). DR-TB didefinisikan sebagai infeksi TB yang resisten terhadap isoniazid dan rifampisin (dua antibiotik lini pertama yang paling efektif dan umum digunakan) atau tanpa resistensi tambahan terhadap obat lini pertama lainnya (WHO, 2021). Saat ini, DR-TB menjadi ancaman terbesar terhadap pengendalian TB secara global (WHO, 2021). Pengobatan yang tidak memadai untuk DR-TB dapat menciptakan resistensi yang lebih besar terhadap obat yang digunakan. Hal tersebut sebagai efek amplifikasi dari terapi jangka pendek (Seung dkk., 2015). Begitu pula, kombinasi dari kepatuhan yang buruk dan pengawasan medis yang kurang dapat mengakibatkan resistensi obat yang beragam. Namun, beberapa orang mendapatkan DR-TB karena terinfeksi dengan *strain* TB yang sudah resisten terhadap beberapa jenis obat (Seung dkk., 2015). Orang yang sudah terpapar bakteri Mtb tidak akan langsung terkena TB selama daya tahan tubuhnya baik namun bakteri Mtb dapat bersarang di paru paru dan berstatus *dormant* (Crofton dkk., 2009; Victor Trismanjaya Hulu dkk., 2020). Jika seseorang tersebut memiliki daya tahan tubuh yang rendah atau menurun, maka bakteri akan aktif sehingga bakteri akan tumbuh dan berkembang sehingga membuat penderita menjadi rentan terinfeksi TB (Crofton dkk., 2009; Ichsan

Makkawaru & Yunita, 2019; Victor Trismanjaya Hulu dkk., 2020).

Penyakit TB erat kaitanya dengan kajian mengenai penyakit menular yang di mana untuk menganalisis dibutuhkan model. Sejalan dengan berkembangnya fenomena penyakit menular khususnya TB, ilmu pengetahuan dan teknologi dari masa ke masa terutama peran ilmu matematika dalam ilmu kesehatan ikut pula berkembang. Peran ilmu matematika di dalam ilmu kesehatan salah satunya adalah memodelkan perilaku penyebaran penyakit. Model epidemik biasanya dinyatakan dalam bentuk persamaan diferensial yang menggambarkan laju pertumbuhan dari suatu sistem penularan penyakit (Brauer, 2008).

Model epidemik dapat didekati dengan dua metode yaitu metode deterministik dan metode stokastik (Dadlani dkk., 2020). Pada metode deterministik, pengaruh acak antar individu tidak dipertimbangkan, sedangkan pada model epidemik stokastik, pengaruh acak antar individu dipertimbangkan, sehingga peluang (*probabilitas*) digunakan dalam membentuk modelnya (Allen, 2010). Dalam model deterministik, hasil akhir sudah pasti dapat ditentukan nilainya untuk kondisi awal dan parameter yang sama, tanpa adanya faktor acak yang mempengaruhi hasil akhirnya. Sedangkan dalam model stokastik, dengan nilai awal dan parameter yang sama tetapi terdapat sejumlah kemungkinan atau ketidakpastian nilai hasil akhir karena dipengaruhi oleh faktor - faktor acak dalam model tersebut (Allen, 2010). Allen & Lahodny, (2012) dalam penelitiannya menyatakan bahwa pada kenyataannya, model stokastik dibutuhkan dalam hal memperhitungkan variasi data dan memodelkan ketidakpastian dalam suatu epidemi serta informasi peluang bebas penyakit yang diperoleh dengan proses bercabang hampir sama dengan kajian numerik dan sangat berguna dalam kajian model epidemi. Peluang bebas penyakit dapat digunakan untuk menentukan apakah suatu penyakit akan bertahan atau punah (Ndii & Supriatna, 2017).

Penelitian mengenai model penyebaran penyakit tuberkulosis telah dilakukan oleh beberapa peneliti yaitu Ayinla dkk., (2021) dengan tujuh kompartemen yaitu individu rentan (S), vaksin (V), laten (E), infeksi yang tidak terdiagnosis (I_1), individu yang terdiagnosis (I_2), *treatment* (T) dan sembuh (R). Model ini berfokus pada dampak diagnosis dan vaksinasi TB dalam keberadaan pengobatan. Penelitian ini bertujuan untuk menetapkan pendekatan mana yang dapat mengurangi kejadian TB dalam mengendalikan laju kontak antar individu serta mengidentifikasi kejadian TB yang tidak terdiagnosis dan pengaruhnya terhadap penyebaran TB tersebut. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Kuddus dkk.,(2022) dengan mengembangkan model interaksi antara dua - *strain* penyakit TB, yaitu *strain* yang resisten obat/antibiotik (DR-TB) dan *strain susceptible* terhadap obat/antibiotik (DS-TB) di Bangladesh. Model yang dikembangkan dalam penelitian ini memperhitungkan faktor-faktor seperti transmisi TB, pengobatan TB, dan resistensi antibiotik. Adapun model yang digunakan pada penelitian adalah matematika deterministik. Kemudian penelitian yang dilakukan oleh Fatimatuazzahroh dkk., (2021) dengan melakukan analisis model stokastik menggunakan rantai Markov waktu kontinu (*Continuous Time Markov Chain*)

terhadap penyakit menular TB dengan menambahkan kompartemen karantina dalam modelnya. Penelitian ini menunjukkan bilangan reproduksi dasar untuk model deterministik, nilai harapan individu terinfeksi, peluang transisi, peluang wabah, dan mensimulasikan efek skrining, karantina dan *treatment* pada dinamika penyakit.

Meskipun banyak penelitian yang memanfaatkan dan menggambarkan model penyakit dengan menggunakan model deterministik, Mode & Sleeman, (2002) berpendapat bahwa Semua model deterministik memiliki keterbatasan karena tidak mampu menjelaskan variasi dan ketidakpastian yang merupakan karakteristik utama dari model epidemi pada populasi. Oleh karena itu, diperlukan model epidemi stokastik yang mempertimbangkan variasi dalam perhitungan epidemi dari perspektif probabilitas. Dalam model stokastik, pengaruh acak dari individu diperhitungkan, sehingga peluang digunakan untuk membentuk modelnya. Penyebaran penyakit seperti tuberkulosis dapat dilihat sebagai peristiwa acak yang tergantung pada variabel waktu, menjadikannya proses stokastik. Perubahan jumlah orang yang terinfeksi dapat dianggap sebagai proses stokastik waktu kontinu.

Berdasarkan uraian penelitian terdahulu dan persoalan banyaknya *hidden case* dari TB terutama jenis varian TB yang menyerang suatu individu. Jumlah kasus TB yang belum ditemukan tersebut kemungkinan akan menjadi sumber penularan TB di masyarakat. Hal ini menjadi pemicu utama mengapa penanganan penyakit ini belum terlaksana secara optimal. Penyebaran penyakit seperti TB dapat dipandang sebagai kejadian acak yang bergantung pada variabel waktu sehingga penyebaran suatu penyakit merupakan proses stokastik. Infeksi dapat terjadi kapanpun, ketidakpastian hasil skrining, transisi antara kelas terinfeksi, yaitu kelas terinfeksi dengan *strain* pertama dan kelas terinfeksi dengan *strain* kedua atau sebaliknya, infeksi terjadi karena adanya infeksi yang tidak terdiagnosis, perubahan dalam perilaku individu, serta variasi dalam tingkat kontak individu rentan dengan individu terinfeksi TB dua-*strain* merupakan faktor-faktor acak yang mempengaruhi penyebaran penyakit TB dua-*strain*. Pendekatan stokastik memungkinkan untuk memperhitungkan faktor acak tersebut dan menghitung probabilitas terjadinya peristiwa kritis seperti peluang transisi. Dari peluang transisi ini, kita dapat menentukan peluang wabah dan nilai harapan jumlah individu terinfeksi. Oleh karena itu, pendekatan stokastik rantai Markov waktu kontinu merupakan alat analisis yang berguna untuk memahami dinamika penyebaran penyakit TB dua-*strain*. Penelitian ini akan memberikan alternatif kajian untuk mengurai kompleksitas dari penanganan penyakit tersebut melalui pendekatan pemodelan epidemiologi di mana diharapkan luaran dari penelitian ini mampu menunjukkan pengaruh upaya skrining aktif TB pada individu laten atau kelompok beresiko tinggi dan menambahkan kompartemen infeksi TB yang tidak terdiagnosis, *treatment*, dan karantina terhadap mengendalikan kasus TB dua-*strain*. dengan menggunakan pendekatan deterministik dan stokastik rantai Markov waktu kontinu.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang dikaji dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana konstruksi model matematika penyakit menular TB dua-*strain* dengan penambahan kompartemen TB yang tidak terdiagnosis dan mempertimbangkan upaya skrining serta upaya lain seperti treatment dan karantina dengan menggunakan pendekatan deterministik maupun stokastik?
2. Bagaimana menentukan bilangan reproduksi dasar dengan pendekatan deterministik, serta peluang transisi dan peluang wabah dengan pendekatan stokastik berbasis rantai Markov waktu kontinu?
3. Bagaimana simulasi numerik pengaruh peningkatan tingkat kontak, efektifitas upaya metode skrining, karantina dan treatment pada model matematika penyakit menular TB dua-*strain* baik secara deterministik maupun stokastik rantai Markov waktu kontinu?

1.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian

Adapun tujuan dari penulisan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengembangkan model matematika penyakit menular TB dua-*strain* dengan menggunakan pendekatan stokastik.
2. Menentukan bilangan reproduksi dasar dengan pendekatan deterministik serta peluang transisi dan peluang wabah dengan pendekatan rantai Markov waktu kontinu.
3. Menganalisis hasil simulasi numerik pengaruh peningkatan peluang kontak, efektifitas upaya metode skrining, karantina dan *treatment* pada model matematika penyakit menular TB dua-*strain*.

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Pengembangan dan pendidikan
Model matematika stokastik dapat menyediakan dasar yang kuat untuk studi lanjutan dalam bidang matematika dan disiplin ilmu lainnya. Hal ini dapat membuka peluang bagi untuk memperdalam pemahaman mereka tentang model matematika deterministik dan stokastik, mengembangkan dan menerapkan model tersebut dalam situasi kehidupan nyata.
2. Penerapan
Model matematika deterministik dan stokastik dapat membantu memprediksi dan mengidentifikasi penyebaran penyakit menular pada tingkat populasi serta digunakan untuk mengevaluasi efektivitas intervensi kesehatan tertentu dalam mencegah penyebaran penyakit.
3. Kebijakan
Hasil dari penelitian ini dapat membantu dalam pengembangan rencana pengendalian penyakit tuberkulosis pada tingkat regional atau nasional. Hal ini dapat membantu dalam pengembangan strategi pengendalian yang lebih efektif, seperti pembuatan kebijakan kesehatan yang tepat atau alokasi

anggaran kesehatan yang lebih efektif serta membantu untuk menguji dan mengembangkan obat dan vaksin baru untuk penyakit tuberkulosis.

1.4 Batasan Masalah

Dalam tesis ini penulis membatasi masalah pada populasi yang digunakan fokus populasi pada penelitian ini populasi dalam kelompok beresiko tinggi yaitu kontak serumah dan erat pasien TB serta penularan penyakit TB dua-*strain* dengan pendekatan model deterministik dan stokastik rantai Markov waktu kontinu. Populasi yang akan dianalisis adalah populasi manusia yang terinfeksi TB dengan dua-*strain* yang berbeda. Kemudian total populasi dibagi menjadi 8 kompartemen yaitu S (Kompartemen individu rentan), L (Kompartemen individu laten (inkubasi)), I_S (Kompartemen individu terinfeksi DS-TB), I_U (Kompartemen individu yang tidak terdiagnosis), I_R (Kompartemen individu terinfeksi DR-TB), T (Kompartemen individu yang melakukan pengobatan), Q (Kompartemen individu yang menjalani karantina), R (Kompartemen individu yang pulih dari TB). Pada kompartemen R , individu yang sembuh dari TB dibagi menjadi dua yaitu sembuh tapi tidak meninggalkan cacat dan sembuh dengan meninggalkan bekas (tidak sembuh total).

1.5 Teori

1.5.1 Proses Stokastik

Definisi proses stokastik bersumber dari buku yang berjudul *Introduction to Probability Models* oleh Ross, (2014).

Definisi 1. (Proses Stokastik)

Proses stokastik $X = \{X(t), t \in T\}$ adalah suatu himpunan dari peubah acak (*random variables*) yang memetakan suatu ruang contoh (*sample space*) Ω ke suatu ruang state (*state space*) S .

Jadi, untuk setiap t pada himpunan indeks T , di mana $X(t)$ adalah suatu peubah acak. Kita sering menginterpretasikan t sebagai waktu dan $X(t)$ sebagai *state* (keadaan) dari proses pada waktu t .

Definisi 2. (Proses Stokastik Waktu Diskrit dan Waktu Kontinu)

Suatu proses stokastik X disebut proses stokastik dengan waktu diskrit (*discrete-time stochastic process*) jika himpunan indeks T adalah himpunan tercacah (*countable set*), sedangkan X disebut proses stokastik dengan waktu kontinu (*continuous-time stochastic process*) jika T adalah suatu interval dengan $X = \{X(t), t \geq 0\}$.

1.5.2 Rantai Markov

Definisi rantai Markov bersumber dari buku yang berjudul *Introduction to Probability Models* oleh Ross, (2014).

Proses Markov adalah proses stokastik di mana kejadian yang akan datang dari suatu sistem hanya bergantung pada waktu yang sedang terjadi (waktu saat ini) dan tidak bergantung pada waktu lampau.

Definisi 3. (Allen, 2010) (Rantai Markov Waktu Kontinu)

Rantai Markov waktu kontinu (*Continuous Time Markov Chain*) merupakan suatu proses stokastik dengan peluang kejadian pada waktu saat ini ditentukan oleh satu kejadian waktu sebelumnya. CTMC memiliki ruang state bersifat diskrit dan waktu yang bersifat kontinu. Secara matematis dapat ditulis sebagai berikut:

Proses stokastik $\{X(t), t \geq 0\}$ dengan ruang state $\{0,1,2, \dots\}$, disebut rantai Markov dengan waktu kontinu jika untuk setiap $s, t \geq 0$, bilangan bulat non-negatif i, j , serta untuk setiap u dengan $0 \leq u < s$ berlaku:

$$\begin{aligned} P\{X(t+s) = j | X(s) = i, X(u) = x(u), 0 \leq u < s\} \\ = P\{X(t+s) = j | X(s) = i\}. \end{aligned}$$

Selanjutnya kondisi pada Definisi 3 dinamakan sifat Markov. Transisi ke state j pada waktu $t + s$ hanya bergantung pada nilai dari state i pada waktu s dan tidak bergantung pada informasi tentang state pada waktu – waktu sebelumnya ($u < s$).

Definisi 4. (Peluang Transisi n -Langkah)

Peluang transisi n -langkah yaitu peluang bahwa suatu proses yang mula-mula berada pada state i akan berada pada state j setelah tambahan n transisi, sehingga

$$P_{ij}^{(n)} = P\{X_{n+k} = j | X_k = i\}, \quad n \geq 0, \quad i, j \geq 0.$$

1.5.3 Proses Bercabang

Proses bercabang merupakan proses yang digunakan untuk mengetahui peluang kepunahan suatu populasi. Terdapat tiga asumsi dasar yang didefinisikan oleh Galton Watson terkait dengan proses bercabang adalah sebagai berikut:

1. Setiap individu dalam suatu generasi ke n merupakan kelahiran Y_n keturunan pada generasi selanjutnya. Y_n merupakan peubah acak yang nilainya $\{0, 1, 2, \dots\}$ dengan distribusi keturunannya adalah $\{P_k\}_{k=0}^{\infty}$ sehingga dapat ditulis menjadi $P\{Y_n = k\} = P_k, k = 0, 1, 2, \dots$,
2. Setiap individu memiliki kelahiran yang saling bebas terhadap terhadap semua individu yang lain,
3. Distribusi keturunan sama untuk semua generasi n , yaitu $Y_n = Y$.

Fungsi pembangkit peluang untuk distribusi keturunan pada proses bercabang adalah $f(t) = \sum_{k=0}^{\infty} P_k t^k$ dengan P_k merupakan peluang individu menghasilkan kelahiran k individu. Misalkan $m = f'(1)$ dengan m merupakan nilai harapan banyaknya keturunan dari satu individu. Jika $m \leq 1$ maka peluang terjadi kepunahan adalah 1, sedangkan $m > 1$ maka peluang terjadi kepunahan sebesar τ dengan $0 \leq \tau < 1$ (Allen, 2010).

1.5.4 Proses Bercabang Berganda

Proses bercabang berganda, diasumsikan bahwa terdapat beberapa individu tipe i dengan $i = 1, 2, 3, \dots, n$ yang masing-masing menghasilkan kelahiran individu tipe j dan jumlah keturunan yang dihasilkan individu tipe i tidak bergantung pada jumlah keturunan yang dihasilkan individu pada i atau tipe j , dan $j \neq i$.

Individu tipe i memiliki keturunan dengan sebaran peluang yang sama. Peluang satu individu tipe i melahirkan k_j individu tipe j , yaitu $p_i(k_1, k_2, \dots, k_n) = \text{Prob}\{Y_{1i} = k_1, \dots, Y_{ni} = k_n\}$ dengan $\{Y_{1i}\}_{j=1}^n$ merupakan variabel acak keturunan tipe i dengan $i = 1, 2, 3, \dots, n$ yang menghasilkan jumlah keturunan tipe j . Berdasarkan asumsi tersebut, diperoleh fungsi pembangkit peluang keturunan tipe i dengan memberikan $I_i(0) = 1$ dan $I_j(0) = 0$ dan $j \neq i$ adalah

$$f_i(u_1, \dots, u_n) = \sum_{k_n=0}^{\infty} \dots \sum_{k_1=0}^{\infty} p_i(k_i, \dots, k_n) u_1^{k_1} \dots u_n^{k_n}, \text{ dengan } f_i(1, \dots, 1) = 1, \quad (\text{Allen, 2010})$$

Selanjutnya, nilai harapan banyak keturunan tipe j dari satu individu tipe $i(m)$ didefinisikan sebagai nilai eigen dominan dari *expectation matrix* $\mathbf{M}$ yaitu $m = p(\mathbf{M})$ dengan $\mathbf{M}$ adalah matriks non-negatif yang elemennya berupa $\left. \frac{\partial f_i}{\partial f_j} \right|_{u=1}$. m akan menentukan peluang terjadinya kepunahan P_0 . Jika $m \leq 1$ maka $P_0 = 1$ sebaliknya, jika $m > 1$, maka terdapat titik tetap q_k sehingga $i_k = 0$, maka $P_0 = q_1^{i_1} q_2^{i_2} \dots q_k^{i_k}$ (Brauer, 2008; Meksianis Z. Ndi, 2018).

1.5.5 Bilangan Reproduksi Dasar

Bilangan reproduksi dasar (R_0) merupakan rata-rata banyaknya individu yang terinfeksi sekunder disebabkan oleh satu individu terinfeksi yang berlangsung dalam subpopulasi rentan (*susceptible*) (Diekmann et al., 1990). Bilangan tersebut diperlukan sebagai parameter untuk mengetahui tingkat penyebaran suatu penyakit. Jika $R_0 > 1$ maka akan terjadi peningkatan infeksi yang kemudian akan terjadi endemik, tetapi jika $R_0 \leq 1$ maka akan terjadi pengurangan infeksi yang kemudian dalam jangka panjang tidak terjadi endemik (Allen, 2010).

Maksud mengenai bilangan reproduksi dasar (R_0), Jika $R_0 < 1$, setiap individu terinfeksi menghasilkan, dalam rata-rata kurang dari satu individu terinfeksi baru, dan oleh sebab itu diprediksikan bahwa penyakit akan hilang dari populasi. Sementara, jika $R_0 = 1$ maka penyakit akan menetap dalam populasi. Jika $R_0 > 1$ maka penyakit dapat menyebar dalam populasi, karena setiap individu terinfeksi mengganti dirinya oleh lebih dari satu individu terinfeksi baru.

1.5.6 Penyakit Tuberkulosis

Tuberkulosis adalah penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Kuman tersebut menyebar dari penderita TB melalui udara (Victor Trismanjaya Hulu et al., 2020). Kuman TB ini lebih sering menyerang organ paru dan biasa juga diluar paru (extra paru). Pada sebagian orang dengan sistem imun yang baik, bentuk ini akan tetap *dormant* sepanjang hidupnya. Sedangkan pada orang-orang dengan sistem kekebalan tubuh yang kurang, bakteri ini akan mengalami perkembangbiakan sehingga bakterinya bertambah banyak. Sumber penularan tuberkulosis yaitu berasal dari penderita yang belum sembuh atau penderita yang belum memperoleh pengobatan. TB dapat mengancam nyawa dan timbulnya berbagai penyakit fatal lainnya seperti

HIV/AIDS, penyakit paru obstruktif dan lainnya (Sejati & Sofiana, 2015).

Meningkatnya penularan infeksi yang telah dilaporkan saat ini, banyak dihubungkan dengan beberapa keadaan, antara lain memburuknya kondisi sosial ekonomi, belum optimalnya fasilitas pelayanan kesehatan masyarakat, meningkatnya jumlah penduduk yang tidak mempunyai tempat tinggal dan adanya epidemi dari infeksi HIV. Di samping itu daya tahan tubuh yang lemah dan jumlah kuman merupakan faktor yang memegang peranan penting dalam terjadinya infeksi TB (Victor Trismanjaya Hulu et al., 2020). Sehingga hampir seperempat penduduk dunia terinfeksi dengan kuman *Mycobacterium tuberculosis*, sekitar 89% TBC diderita oleh orang dewasa, dan 11% diderita oleh anak-anak. Sampai saat ini (Pandemi COVID-19), TBC masih merupakan penyebab kematian tertinggi setelah HIV/AIDS, dan merupakan salah satu dari 20 penyebab utama kematian di seluruh dunia. Indonesia berada pada peringkat ke-3 dengan penderita TB tertinggi di dunia setelah India dan China. Secara global, diperkirakan 9,9 juta orang menderita TBC pada tahun 2020. WHO menyatakan bahwa TB menjadi salah satu dari 10 penyebab kematian tertinggi di dunia (WHO 2021).

TB ditularkan melalui udara dari percikan dahak yang dikeluarkan oleh penderita TB. Penyakit TB secara patogenesis terdiri atas 2 cara dalam menginfeksi, yaitu tuberkulosis primer dan tuberkulosis sekunder. Tuberkulosis primer merupakan bakteri TB yang dikeluarkan oleh penderita TB, kemudian terisap oleh orang sehat. Bakteri TB kemudian akan membuat sarang primer pada tubuh orang sehat yang selanjutnya terinfeksi TB dan dapat menimbulkan peradangan. Jika diberi pengobatan pada orang yang terinfeksi TB primer maka orang yang terinfeksi tersebut dapat sembuh, tetapi dengan tipe penyembuhan yang berbeda-beda, yaitu sembuh tanpa meninggalkan cacat, dan sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas. Tipe tuberkulosis selanjutnya yaitu tuberkulosis sekunder. Tuberkulosis sekunder merupakan bakteri TB yang aktif kembali setelah bertahun-tahun sembuh dari tuberkulosis primer. Penurunan sistem imun menyebabkan bakteri tuberkulosis primer yang masih tersisa dalam tubuh penderita aktif kembali, kemudian memungkinkan infeksi tersebut menyebar ke seluruh tubuh. Bakteri TB bersifat *dormant* yaitu sifat kuman yang dapat aktif kembali. Kemunculan tuberkulosis sekunder sekitar 90% (Makkawaru dkk., 2019).

Saat ini, karakteristik infeksi TB sudah mulai dibedakan menjadi dua-*strain* yaitu infeksi TB yang resisten terhadap obat (DR-TB) dan infeksi TB yang *susceptible* terhadap obat (DS-TB) (WHO, 2021). Individu yang terinfeksi dengan DS-TB dapat diobati dan disembuhkan dari infeksi TB jika pengobatan dilakukan dengan benar. Namun, jika pengobatan tidak tepat atau tidak dilakukan dengan benar, DS-TB dapat berkembang menjadi DR-TB. Hal ini membuat pengobatan menjadi lebih sulit dan kompleks karena antibiotik yang biasanya efektif untuk mengobati DS-TB, tidak lagi efektif untuk mengobati DR-TB. Oleh karena itu, penting untuk mencegah penyebaran TB dan mengobati infeksi TB secara tepat agar tidak berkembang menjadi DR-TB (Chaulet, 1989). Individu yang terinfeksi dengan DR-TB harus diobati dengan obat TB yang lebih kuat dan lebih toksik.

Obat TB ini sering kali lebih mahal dan memerlukan waktu pengobatan yang lebih lama. Selain itu, individu yang terinfeksi dengan TB resisten antibiotik juga memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami komplikasi dan kematian akibat infeksi TB. Faktor risiko kematiannya disebabkan karena keterlambatan diagnosis sehingga pengobatan yang dilakukan tidak sesuai kondisi awal penderita TB. Maka dari itu diagnosis TB sangat penting dalam pencegahan maupun pengendalian penyebaran *dua-strain* TB. Diagnosis TB adalah suatu upaya untuk menengakkan seseorang sebagai pasien TB sesuai dengan jenis varian TB yang menyerang si penderita.

WHO dengan strategi DOTS telah membuat kemajuan luar biasa di seluruh dunia dalam mengendalikan TB dan merawat pasien TB. Namun jutaan pasien TB masih belum melaporkannya kepada otoritas kesehatan atau disebut pasien TB tapi tidak terdiagnosis dan penurunan angka kematian dan kejadian TB masih sangat lambat. Strategi Akhiri TB WHO mencakup skrining sistematis untuk TB aktif pada kelompok berisiko tinggi. WHO telah menerbitkan pedoman yang menetapkan prinsip-prinsip skrining TB dan memberikan rekomendasi untuk memprioritaskan kelompok risiko dan memilih pendekatan skrining (WHO, 2021). Skrining sistematis memiliki potensi untuk meminimalkan keterlambatan yang dapat dihindari dalam diagnosis dan inisiasi pengobatan. Dengan demikian dapat berkontribusi untuk meningkatkan kesehatan individu serta mengurangi penularan TB. Menurut WHO skrining massal itu mahal dan belum tentu manfaatnya. Karena itu, sebaiknya dihindari. Skrining kelompok berisiko rendah dapat menyebabkan lebih banyak kerugian daripada keuntungan misalnya, dengan mendeteksi lebih banyak kasus positif palsu daripada kasus positif sebenarnya. Setelah mengidentifikasi kelompok risiko relevan yang berpotensi mendapat manfaat dari penapisan, penting untuk memprioritaskan kelompok dengan risiko tertinggi. Penting juga untuk memilih tes dan algoritme skrining dan diagnostik yang sesuai untuk setiap kelompok risiko dan untuk setiap situasi epidemiologis (WHO, 2021).

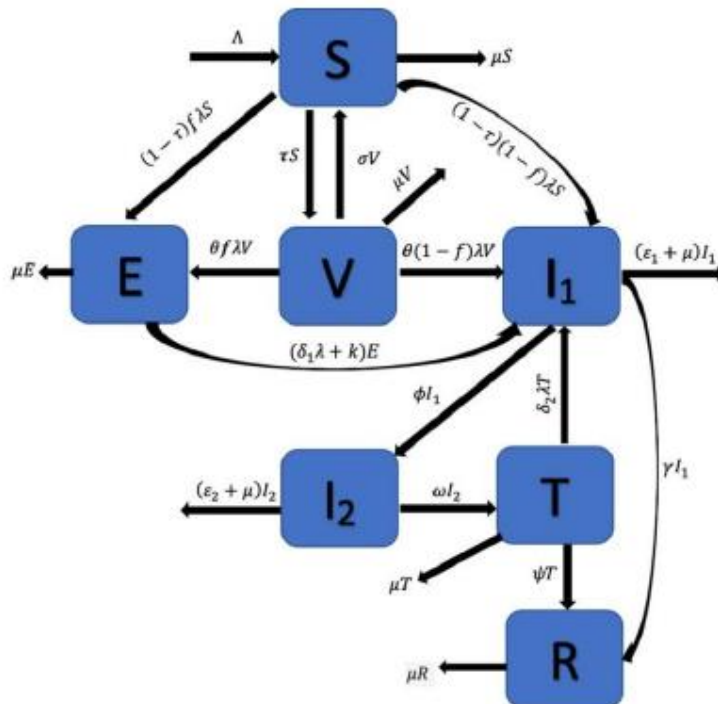
1.5.7 Penelitian Terdahulu

Beberapa peneliti lainnya, juga menggunakan model epidemiologi untuk memodelkan secara matematis penyebaran penyakit HIV dan TB pada daerah yang berbeda diantaranya oleh Rivadeneira dkk., 2014, Zhang dkk., 2015, Liang dkk., 2016 dan Moysis dkk., 2016. Khusus untuk penyakit TB, beberapa peneliti juga menggunakan model epidemiologi sebagai metode pendekatan diantaranya oleh Kasbawati dkk., 2021 mengkaji model TB. Studi tersebut membandingkan model deterministik dengan model rantai Markov yang kontinu untuk menguji keefektifan kedua model tersebut dalam memprediksi penyebaran penyakit. Untuk nilai kritis tertentu dari tingkat pengobatan kompartemen laten, solusi deterministik dan stokastik menunjukkan perilaku yang berbeda pada waktu akhir pengamatan. Tingkat acak yang tinggi teramati pada kompartemen laten dan terinfeksi (dirawat di rumah sakit atau tidak). Sementara pada kompartemen rentan, efek keacakan hampir tidak teramati. Pada TB juga pernah diteliti oleh Fatimatuazzahroh dkk.,

(2021) dengan menambahkan satu kompartemen yaitu kompartemen karantina dan diperoleh fakta bahwa individu yang sudah sembuh dari TB dapat kembali lagi menjadi individu rentan. Pada penelitian mencoba untuk mengkaji model penyakit TB dengan model yang berbeda dari sebelumnya yaitu *SIQRS* dengan pendekatan rantai Markov waktu kontinu.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Ayinla dkk., (2021) yang berjudul “*A Mathematical Model of the Tuberculosis Epidemic*”, menunjukkan intervensi dari program vaksinasi, diagnosis, dan pengobatan dalam membantu mengendalikan dinamika TB. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa diagnosis harus diprioritaskan daripada pengobatan karena diagnosis harus dilakukan sebelum pengobatan. Ditunjukkan pula bahwa pada tingkat vaksinasi yang lebih rendah (0-20%), TB masih tetap menjadi penyakit yang endemik di populasi. Oleh karena itu, tingkat vaksinasi yang tinggi diperlukan untuk mengeliminasi TB dari masyarakat. Penelitian membuat model dengan tujuh kompartemen yaitu rentan ($S(t)$), vaksinasi ($V(t)$), terinfeksi secara laten ($E(t)$), infeksi yang tidak terdiagnosis ($I_1(t)$), infeksi yang didiagnosis ($I_2(t)$), individu yang diobati ($T(t)$), dan individu yang pulih ($R(t)$).

Pada penelitian Ayinla dkk., 2021 menampilkan diagram kompartemen seperti yang ditunjukkan pada gambar 2.1

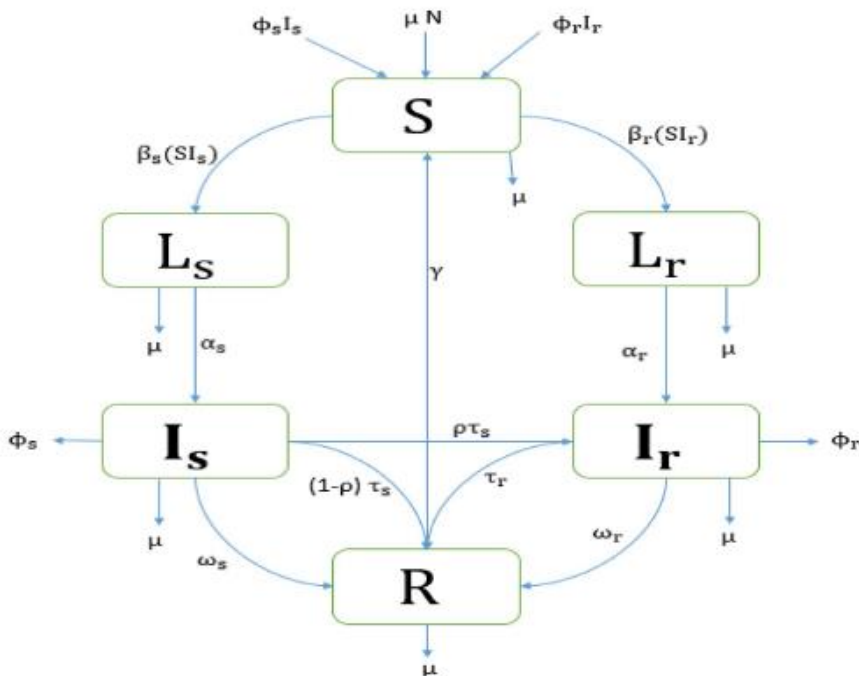


Gambar 1. Diagram kompartemen model Ayinla dkk., (2021)

Model Ayinla dkk., (2021) menggambarkan bahwa individu rentan mendapatkan vaksinasi dan ada juga individu rentan yang tidak divaksinasi dan langsung berubah menjadi individu laten maupun individu yang terinfeksi, individu yang divaksinasi dapat kehilangan kekebalannya sehingga kembali menjadi rentan kemudian atau langsung dapat berubah secara proporsional menjadi individu yang laten atau individu terinfeksi. Individu yang terinfeksi dalam model ini dibagi menjadi dua yaitu infeksi yang tidak terdiagnosis dan yang terdiagnosis. Kemudian hanya infeksi yang terdiagnosis saja yang diberikan pengobatan atau dirawat.

Pada penelitian Kuddus dkk., (2022) yang berjudul “*Mathematical analysis of a two-strain tuberculosis model in Bangladesh*”, menggambarkan model penyakit TB dengan membedakan menjadi dua jenis infeksi yaitu infeksi TB yang resisten terhadap obat (DR-TB) dan infeksi TB yang *susceptible* terhadap obat (DS-TB). Sehingga kompartemen yang dibuat adalah individu rentan (S), individu laten yang terinfeksi DR-TB (L_r), individu laten yang terinfeksi DS-TB (L_s), individu terinfeksi DR-TB (I_r), individu terinfeksi DS-TB (I_s), dan individu pulih (R). Diasumsikan bahwa individu pulih adalah individu yang terinfeksi dan berhasil diobati sepenuhnya dan dianggap kebal sementara terhadap infeksi ulang. Penelitian ini juga menunjukkan asumsi infeksi DR-TB awalnya dihasilkan melalui pengobatan infeksi DS-TB yang tidak memadai dan buruk dan dapat ditularkan ke orang lain.

Penelitian Kuddus dkk.,(2022) menampilkan diagram kompartemen seperti yang ditunjukkan pada gambar 2.2



Gambar 2. Diagram kompartemen model Kuddus dkk.,(2022)

Selain berfokus pada dua model penelitian di atas, penelitian terdahulu juga telah banyak melakukan pemodelan penyakit menular TB dengan melihat keefektifan dan mengevaluasi intervensi dari metode skrining, terapi/pengobatan dan karantina untuk mengurangi laju transmisi penularan TB. Seperti yang dilakukan oleh Jia dkk., (2011) dan Taylor dkk., (2015). Jia dkk., (2011) meneliti tentang efek strategi pengendalian TB dengan menambahkan efek penularan dari penduduk tetap ke migran ataupun sebaliknya dan mengavaluasi strategi skrining TB serta mengamati bahwa TB dapat dikendalikan dengan strategi skrining. Penelitian ini menunjukkan bahwa imigran memiliki pengaruh yang cukup besar pada keseluruhan perilaku dinamika transmisi TB. Penelitian Jia dkk., (2011) menunjukkan bahwa epidemi TB sangat sensitif terhadap strategi pengendalian. Ketika hanya 10% dari imigran dibiarkan tidak diskriminasi, penyakit ini menunjukkan peningkatan pesat pada populasi lokal. Pada penelitian ini hanya faktor risiko efek imigran saja yang diteliti dan masih banyak lagi faktor-faktor lain yang dapat menyebabkan TB seperti keterlambatan diagnosis dan pengobatan, resistansi obat, dan *Co-infection* dengan HIV/AIDS semuanya mempengaruhi penularan TB.

BAB II METODE PENELITIAN

2.1 Metode Penelitian

Metode penelitian ini adalah studi literatur (*literature review*), yaitu penelitian yang dilakukan dengan mengumpulkan, mengevaluasi, dan menyusun informasi yang terdapat dalam literatur atau sumber-sumber tulisan yang relevan dengan topik penelitian kemudian dengan informasi yang telah diperoleh dikonstruksilah modelnya untuk mendapatkan model matematika yang sesuai dengan tujuan dari penelitian ini. Dalam penelitian ini faktor ketidakpastian (*uncertainty*) dalam penyebaran penyakit tersebut akan dimodelkan dengan menerapkan model deterministik dan stokastik sehingga banyaknya penderita TB aktif yang tidak teridentifikasi dapat dikurangi sehingga resiko penularan TB dapat diminimalisir, begitu pula *treatment* dan karantina bagi penderita DS-TB dan DR-TB.

2.2 Data Penelitian

Data yang digunakan pada penelitian ini berupa data sekunder yaitu data yang diperoleh dan dikumpulkan dari berbagai sumber baik instansi, jurnal ilmiah, artikel, penelitian sebelumnya, dan dokumen lainnya yang berkaitan dengan topik yang diteliti.

2.3 Tahapan Penelitian

Penelitian ini dilakukan melalui beberapa tahapan berikut.

1. Tahap Pendahuluan

Pada tahap ini, terlebih dahulu dilakukan identifikasi masalah awal yang ingin dijadikan topik dalam penelitian ini yaitu dan studi literatur terkait data dan informasi mengenai dinamika penyakit dua-*strain* TB dan faktor-faktor yang mempengaruhinya.

2. Tahap Pemodelan

- a. Pada tahap ini dilakukan pengumpulan semua variabel dan parameter model yang diperoleh dari studi literatur.
- b. Selanjutnya mengkonstruksi model matematika penyakit menular dua-*strain* TB dengan mengembangkan kompartemen pada model yang dikonstruksi berdasarkan dengan studi literatur yang telah dilakukan.

3. Tahap Analisis Model

- a. Menggunakan pendekatan deterministik untuk menentukan bilangan reproduksi dasar dan stokastik rantai Markov waktu kontinu (CTMC) untuk menentukan peluang transisi dan peluang wabah melalui proses bercabang, serta menentukan nilai harapan banyaknya individu terinfeksi.
- b. Melakukan simulasi terhadap model matematika dua-*strain* TB dengan berdasar pada waktu bebas penyakit dan pengaruh banyak

infeksi TB yang tidak terdiagnosis, *treatment* kepada individu yang terinfeksi DS-TB, dan karantina terhadap individu yang terinfeksi DR-TB untuk mendapatkan kombinasi pola penanganan TB yang terbaik.

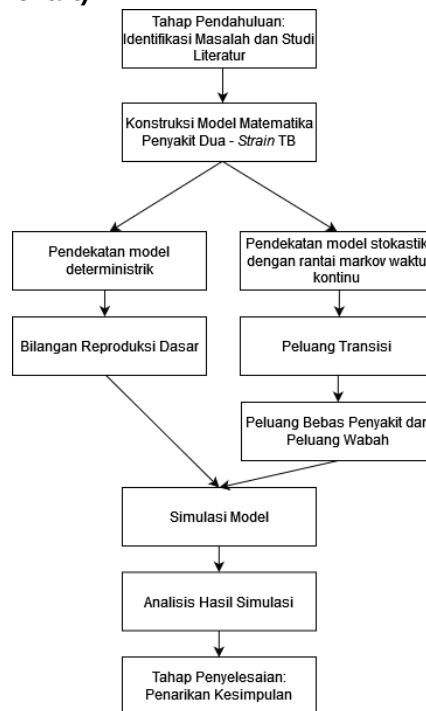
4. Tahap Interpretasi Model

Proses interpretasi akan dilakukan di setiap tahap analisis untuk mengetahui sejauh mana model yang dibangun telah dapat menggambarkan fenomena yang dimodelkan, dan apakah model yang dibangun akurat atau tidak. Semua hasil yang diperoleh dari tahap analisis akan diinterpretasikan kembali ke kondisi real dari masalah yang dimodelkan. Serta membandingkan perbedaan antara solusi deterministik dan *sample path* stokastik rantai Markov waktu kontinu model TB dua-*strain* dengan melihat pengaruh tingkat kontak, upaya skrining aktif TB terhadap individu laten, pengaruh *treatment* terhadap individu infeksi DS-TB serta pengurangan interaksi dengan cara karantina terhadap individu infeksi DR-TB dan penyembuhan terhadap dinamika populasi.

5. Tahap Penyelesaian

Pada tahap ini, dari hasil penelitian yang telah diperoleh maka ditariklah sebuah kesimpulan yang dapat merangkum seluruh hasil dari penelitian ini.

2.4 Diagram Alir (Flowchart)



Gambar 3. Diagram alir penelitian