

**PROBABILISTIK PUNAHNYA MYCOBACTERIUM TUBERCULOSA
YANG RESISTEN TERHADAP OBAT ANTI TUBERKULOSIS
RESISTENSI PRIMER, RESISTENSI TERHADAP ISONIAZID, DAN
TB-MDR DI PUSKESMAS KOTA MEDAN**

Jonner Nainggolan

Jurusan Matematika FMIPA Universitas Cenderawasih Jayapura,
jonn_cesil@yahoo.co.id

Abstract. *In this paper, probabilistic models are developed from a dynamical model of tuberculosis transmission based on a Galton-Watson branching and Negative Binomial distribution generation with weighted probability estimation used to test an extinction model of mycobacterium germ. The values of model parameters were obtained from the medical record data at Puskesmas Kota Medan : 31 tuberculosis patients treated during February-August 2015, with 25 sensitive samples, 3 samples of R_I degree, 2 samples of R_{II} degree, and 3 samples of R_{III} degree. Data analysis using Galton-Watson theorem revealed the extinction point of resistant malaria parasites, that is $s = 1$. The successful transmission of mycobacterium bacteria is 36 people per year. The extinction probability of mycobacterium bacteria that is resistant to anti-tuberculosis drugs is $\phi_{NB} = 1$.*

Keywords: *Probabilistic model, tuberculosis, resistant, the point of the extinction of mycobacterium bacteria, anti-tuberculosis drugs.*

Abstrak. Model probabilistik dalam tulisan ini merupakan pengembangan model dinamika transmisi tuberkulosis berdasarkan pencabangan Galton-Watson dan pembangkit distribusi Binomial Negatif dengan estimasi peluang berbobot. Kombinasi model pencabangan Galton-Watson dan pembangkit distribusi Binomial Negatif digunakan untuk mengkaji model peluang punahnya kuman *mycobacterium*. Nilai-nilai parameter-parameter model diperoleh dari data rekam medik di Puskesmas Kota Medan, sebanyak 31 pasien TB paru yang datang berobat selama bulan Februari-Agustus 2015, 25 sampel sensitif, 3 sampel derajat R_I , 2 sampel derajat R_{II} , dan 3 sampel derajat R_{III} . Dari hasil analisis data diperoleh titik punahnya kuman *mycobacterium* dengan menggunakan teorema Galton-Watson yaitu $s = 1$. Transmisi sukses kuman *Mycobacterium* adalah 36 orang per tahun. Sedangkan peluang punahnya kuman *mycobacterium* yang resisten terhadap obat anti tuberkulosis adalah $\phi_{NB} = 1$.

Kata Kunci: *Model probabilistik, tuberkulosis, resisten, titik punahnya kuman mycobacterium, obat anti tuberkulosis.*

1. PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *mycobacterium tuberculosis*. Penyakit tuberkulosis merupakan kasus *infectious*

yang cepat menyebar karena melalui udara bebas dan menjadi penyakit pembunuh nomor satu di antara penyakit menular dan peringkat ke-3 dalam daftar 10 penyakit pembunuh tertinggi di Indonesia (Manaf dkk., 2007). Pada tahun 2011, badan kesehatan dunia (World Health Organization/ WHO) memperkirakan di dunia terdapat sekitar 500.000 kasus TB yang resisten terhadap *isoniazid* dan *rifampisin* (TB-MDR) setiap tahunnya dengan angka kematian sekitar 150.000 (Kemenkes, 2014).

Di Indonesia diperkirakan telah terjadi 5100 kasus tuberkulosis *multidrug resistant* (TB-MDR) dari kasus TB baru yang tercatat pada tahun 2010. Hal ini membuat Indonesia masuk dalam daftar negara dengan masalah MDR-TB yang serius (WHO, 2012). Lebih dari 90% isolat yang resisten *rifampisin* juga resisten terhadap *isoniazid*, sehingga resistensi terhadap *rifampisin* merupakan pertanda yang mewakili terjadinya MDR (Syaifudin dkk., 2007). Hasil penelitian yang diperoleh juga menunjukkan bahwa lebih dari 96% resistensi terhadap *rifampisin* terjadi akibat mutasi pada segmen 81-bp gen *rpoB* dari kodon 507-533 yang disebut sebagai *Rifampicin Resistance Determining Region* (Syaifudin dkk, 2007).

Masalah resistensi terhadap obat anti tuberkulosis (OAT) merupakan masalah besar pada penanggulangan penyakit tuberkulosis di Indonesia. Resistensi terhadap OAT ada yang primer dan sekunder. Resistensi primer yaitu seseorang yang baru pertama kali terinfeksi dari orang yang terinfeksi penyakit tuberkulosis yang resisten terhadap OAT, sedangkan resistensi sekunder yaitu diperoleh pada saat proses pengobatan (Gerberding dkk., 2003). Resistensi terhadap OAT di Indonesia pada tahun 1995-1997 yang telah terjadi adalah resistensi primer 4,6%-5,8% dan resistensi sekunder 22,95%-26,07% (Asmalina, 2016). Ancaman resistensi terhadap OAT memunculkan wacana perlunya regulasi OAT serta menekankan urgensi ketersediaan obat lini kedua (Gerberding dkk., 2003).

Indonesia telah melakukan beberapa survei resistansi OAT untuk mendapatkan data resistansi OAT. Survei tersebut diantaranya dilakukan di Kabupaten Timika Papua pada tahun 2004 yang menunjukkan data kasus TB-MDR diantara kasus baru TB adalah sebesar 2 %; di Provinsi Jawa Tengah pada

tahun 2006 yang menunjukkan data kasus TB-MDR diantara kasus baru TB adalah 1,9 % dan kasus TB-MDR pada TB yang pernah diobati sebelumnya adalah 17,1 %; di Kota Makasar pada tahun 2007 yang menunjukkan data kasus TB-MDR diantara kasus baru TB adalah sebesar 4,1 % dan pada TB yang pernah diobati sebelumnya adalah 19,2 %. Hasil Survei terbaru yang dilakukan di Provinsi Jawa Timur pada tahun 2010 menunjukkan angka 2% untuk kasus baru dan 9,7% untuk kasus pengobatan ulang (Kemenkes, 2014). Secara global, WHO pada tahun 2011 menggunakan angka 2% untuk kasus baru dan 12% untuk kasus pengobatan ulang untuk memperkirakan jumlah kasus TB-MDR di Indonesia (WHO, 2012).

Matematika mempunyai kontribusi pada penanggulangan tuberkulosis, berupa model untuk memprediksi keadaan penyakit untuk yang akan datang, analisis kontrol optimal pencegahan dan penanggulangan penyebaran penyakit. Statistika merupakan bagian dari matematika sebagai disiplin ilmu, memperkenalkan beberapa pendekatan untuk memprediksi besarnya laju penularan, peluang punahnya resistensi suatu obat anti tuberkulosis di suatu populasi.

Sistematika pada tulisan ini : bagian ke-1 membahas pendahuluan, bagian ke-2 menguraikan model probabilitik punahnya kuman *Mycobacterium tuberculosis*, bagian ke-3 menyajikan hasil dan pembahasan, dan bagian terakhir menyajikan kesimpulan.

2. RESISTENSI OBAT DAN MODEL PELUANG PUNAHNYA PARASIT TUBERKULOSIS

2.1 Obat Antituberkulosis Lini Pertama dan Resistensi

Diagnosis yang akurat dan tepat waktu adalah landasan utama dalam Program Pengendalian TB Nasional, termasuk mempertimbangkan perkembangan teknologi yang sudah ada maupun baru. Resistensi obat harus didiagnosis secara tepat sebelum dapat diobati secara efektif. Penemuan pasien TB resisten obat adalah suatu rangkaian kegiatan yang dimulai dengan penemuan terduga TB resisten obat menggunakan alur penemuan baku, dilanjutkan proses penegakan

diagnosis TB resisten obat dengan pemeriksaan dahak, selanjutnya didukung juga dengan kegiatan edukasi pada pasien dan keluarganya supaya penyakit dapat dicegah penularannya kepada orang lain.

Untuk mengetahui mekanisme molekuler resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap monoresisten (*rifampin* atau *isoniazid*), obat lini kedua dan multiresisten TB dipakai dengan menggunakan tes *in-vivo*, yaitu pemeriksaan sampel TB berupa sputum dan pus yang diperiksa pada Laboratorium Mikrobiologi. Sputum yaitu bahan yang dikeluarkan dari bronkus dan paru yang dalam hal ini kemungkinan mengandung Batang Tahan Asam (BTA). Pus yaitu cairan hasil proses peradangan yang terbentuk dari sel darah putih (leukosit) dan cairan encer yang sering disebut nanah.

2.2 Resistensi Kuman *Mycobacterium Tuberculosis*

Pengamatan penderita tuberkulosis dilakukan dengan cara pemeriksaan dan pengobatan. *Isoniazid* merupakan salah satu obat yang digunakan untuk menangani penyakit tuberkulosis atau TB. TB merupakan penyakit infeksi paru-paru yang disebabkan oleh bakteri dan *isoniazid* dinilai sebagai obat yang sangat efektif untuk mengatasinya. *Isoniazid* sebaiknya dikonsumsi setengah jam sebelum sarapan atau dua jam setelahnya agar penyerapannya oleh tubuh bisa optimal. Jika lupa, *isoniazid* dapat dikonsumsi setengah jam sebelum waktu makan berikutnya (Kemenkes, 2014).

Jika jumlah koloni pada media berisi obat sama atau lebih dibandingkan dengan jumlah koloni pada kontrol 10^{-5} maka yang demikian dinyatakan resisten. Jika jumlah koloni pada media berisi obat tidak ada atau kurang dibandingkan dengan jumlah koloni pada kontrol 10^{-5} maka yang demikian dinyatakan sensitif (S) yang menunjukkan kuman negatif (gagal). Resisten (R_I , R_{II} , R_{III}) menunjukkan kuman positif (sukses). Kategori resistensi terhadap obat anti TB (OAT), resistensi kuman *Mycobacterium tuberculosis* terhadap OAT adalah keadaan di mana kuman sudah tidak dapat lagi dibunuh dengan OAT. Kategori resistensi terhadap OAT, yaitu: a) Resistensi primer (R_I), b) Resistensi terhadap *isoniazid* (R_{II}), c) *Multi Drug Resistance* (MDR) (R_{III}) (Asmalina, 2016).

2.3 Kombinasi Permodelan Binomial Negatif dengan Teorema Galton-Watson

Model prediksi peluang punahnya kuman *Mycobacterium tuberculosis* dan penyebaran populasi menggunakan perpaduan antara permodelan Binomial Negatif dan teorema Galton-Watson. Besarnya peluang Binomial Negatif $b^*(x; k; p)$ (Taneyhill, et al., 1999) ditentukan oleh rumus

$$b^*(x; k; p) = \binom{x-1}{k-1} p^k q^{x-k}, x = k, k+1, k+2, \dots \quad (1)$$

Pada teorema Galton-Watson, jika s adalah peluang bahwa proses akan punah, maka harus memenuhi persamaan $G(s) = s$, dengan $G(s)$, untuk $0 \leq s \leq 1$, merupakan fungsi pembangkit peluang dan dinyatakan sebagai berikut (Taneyhill et al., 1999):

$$G(s) = \sum_{g=0}^{\infty} p_g s^g = p_0 + p_1 s + p_2 s^2 + p_3 s^3 + \dots, \quad (2)$$

dengan s adalah peubah acak punahnya partikel. Dengan kata lain, peluang kepunahan adalah titik keseimbangan $G(s)$. Sebuah proses pencabangan akan punah secara pasti jika 1 adalah satu-satunya titik keseimbangan $G(s)$. Jika titik keseimbangan $G(s)$ mempunyai 2 atau lebih titik keseimbangan yang mungkin muncul, maka titik s yang memenuhi adalah hanya titik di $s \in \{s \mid 0 \leq s \leq 1\}$. Agar deret (2) konvergen, sebagai akibat adanya suku kuadrat, pangkat tiga dan seterusnya, maka haruslah $0 \leq s \leq 1$. $G(s)$ dapat dinyatakan dalam bentuk yang lebih sederhana, yaitu $G(s) = (1 - q + qs)^N$ sebagai fungsi pembangkit peluang dari distribusi Binomial (Taneyhill et al., 1999)

$$P_g = \binom{N}{g} q^g (1 - q)^{N-g}, \quad (3)$$

dengan g adalah hasil yang diharapkan terjadi, N adalah ukuran sampel, dan q adalah peluang bahwa sebuah unsur (item) dalam sampel merupakan hasil yang diharapkan.

2.4 Transmisi Sukses

Transmisi sukses dipengaruhi oleh faktor variabilitas pada proses yang terakhir, obat antituberkulosis dengan *Mycobacterium tuberculosis*. Transmisi yang terjadi pada hospes terbagi atas 2 jenis yaitu transmisi sukses dengan

peluang p dan transmisi gagal dengan peluang $1 - p = q$. Banyaknya transmisi sukses dinyatakan dengan k yang merupakan transmisi yang menyebabkan individu terinfeksi sebagai akibat anti tuberkulosis tidak mampu melawan kuman *Mycobacterium tuberculosis*.

Jumlah transmisi sukses oleh satu *Mycobacterium tuberculosis* adalah ekspektasi bersyarat yang dinyatakan dalam R^* , dan diperoleh melalui langkah-langkah berikut (Walpole, 1986):

$$\begin{aligned} E[R = y] &= \sum_{y=0}^{\infty} y \frac{P(R^*, R)}{P(R=y)} = \sum_{y=0}^{\infty} \frac{\binom{y+k-1}{y} p^k q^y}{\binom{y+k-1}{y} p^k q^y} = \frac{\sum_{y=1}^{\infty} y \binom{y+k-1}{y} p^k q^y}{1 - P(Y=0)} \\ &= \frac{1}{1-p^k} \sum_{y=1}^{\infty} y p^k q^y \binom{y+k-1}{y}. \end{aligned} \quad (4)$$

Misalkan $z = y - 1$, maka

$$E[R^* | R = y] = \frac{1}{1-p^k} \sum_{z=0}^{\infty} p^k q^{z+1} \frac{k+z}{z!(k-1)!} = \left(\frac{1}{1-p^k} \right) \left(\frac{k(1-p)}{p} \right) = \frac{\bar{R}}{1-p^k} \quad (5)$$

dengan y adalah frekuensi transmisi, $\bar{R} = \frac{k(1-p)}{p}$ adalah laju transmisi dalam satuan orang/tahun, p adalah peluang sukses kuman masih mampu bertahan hidup, dan k adalah banyaknya kuman yang sukses. Jika nilai taksiran peluang p adalah \hat{p} dan taksiran k adalah k^* maka model transmisi sukses menjadi $R^* = \frac{\bar{R}}{1-\hat{p}^{k^*}}$.

2.5 Model Probabilitas Punahnya Kuman

Model probabilitas punahnya kuman *Mycobacterium tuberculosis* diperoleh dengan menggabungkan fungsi pembangkit probabilitas distribusi Binomial Negatif dengan titik punah proses Galton-Watson yang dirumuskan sebagai berikut (Taneyhill et al., 1999):

$$\varphi_{NB} = \sum_{x=0}^{\infty} f(x) s^x = \binom{x}{x+k} p^k (qs)^x = \left(\frac{p}{1-qs} \right)^k = \left(\frac{\hat{p}}{1-(1-\hat{p})s} \right)^{k^*} \quad (6)$$

dan variansinya adalah:

$$\sigma_{NB}^2 = \frac{k^*(1-\hat{p})}{\hat{p}^2}, \quad (7)$$

dengan f adalah fungsi pembangkit probabilitas Binomial Negatif dan s^x adalah fungsi pembangkit probabilitas punahnya kuman.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Sampel TB yang digunakan berupa sputum dan pus yang diperiksa di Puskesmas Kota Medan. Data diperoleh dari data rekam medik di Puskesmas Kota Medan sebanyak 31 pasien TB paru yang datang berobat selama bulan Februari-Agustus 2015. Pasien yang sensitif terhadap obat anti tuberkulosis sebanyak 25 orang, resistensi primer sebanyak 3 orang, resisten terhadap *isoniazid* sebanyak 2 orang, TB-MDR primer sebanyak 1 orang (Asmalina, 2016). Hasil observasi, ekspektasi, dan probabilitas tingkat resistensi terhadap OAT dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Frekuensi Observasi dan Ekspektasi Tingkat Resistensi di Puskesmas Kota Medan pada Bulan Februari-Agustus 2015 (Asmalina, 2016).

Test Resistensi <i>In-vivo</i>	Frekuensi Observasi O_i	Probabilitas \hat{p}	Frekuensi Ekspektasi $E_i = n\hat{p}$
S	25	$\frac{1}{4}$	7,75
R_I	3	$\frac{1}{4}$	7,75
R_{II}	2	$\frac{1}{4}$	7.75
R_{III}	1	$\frac{1}{4}$	7.75

Dari data pada Tabel 1, dapat ditentukan titik punahnya kuman *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten primer, resistensi terhadap *isoniazid*, dan TB-MDR dengan menggunakan fungsi pembangkit momen Teorema Galton-Watson dari persamaan (2), $G(s) = p_0 + p_1s + p_2s^2 + p_3s^3$. Nilai-nilai $p_0 = \frac{25}{31}$ adalah peluang terjadinya sensitif (S), $p_1 = \frac{3}{31}$ adalah peluang terjadinya resistensi derajat R_I , $p_2 = \frac{2}{31}$ adalah peluang terjadinya resistensi derajat R_{II} , dan $p_3 = \frac{1}{31}$ adalah peluang terjadinya resistensi derajat R_{III} . Akibatnya, s yang memenuhi persamaan ini adalah $s = 1$, sehingga

(1) Transmisi sukses dengan menggunakan persamaan (5), $R^* = 18$ orang per tahun.

- (2) Peluang punahnya kuman *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap obat anti tuberkulosis dengan menggunakan persamaan (6), $\phi_{NB} = 1$.

4. KESIMPULAN DAN SARAN

Model probabilistik punahnya kuman *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap obat anti tuberkulosis di suatu daerah populasi :

- (1) Model transmisi sukses pada penderita di suatu daerah populasi rumusannya berbentuk

$$R^* = \frac{\bar{R}}{1 - \hat{p}^{k^*}} .$$

Berdasarkan perhitungan, transmisi sukses kuman *Mycobacterium tuberculosis* di Puskesmas Kota Medan pada bulan Februari-Agustus 2015 adalah 18 orang per enam bulan atau 36 orang per tahun.

- (2) Model probabilitas punahnya kuman *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap suatu obat anti tuberkulosis di suatu daerah populasi rumusannya berbentuk

$$\phi_{NB} = \left(\frac{\hat{p}}{1 - (1 - \hat{p})_s} \right)^{k^*} .$$

Berdasarkan perhitungan, peluang punahnya kuman *Mycobacterium tuberculosis* berdasarkan data yang diperoleh di Puskesmas Kota Medan pada bulan Februari-Agustus 2015 adalah 1. Hal ini berarti peluang punahnya kuman *Mycobacterium tuberculosis* adalah pasti. Namun peluang punahnya kuman *Mycobacterium tuberculosis* tersebut belum tentu sama pada waktu yang berbeda dan juga belum tentu sama peluang punahnya di daerah yang lain.

DAFTAR PUSTAKA

- Asmalina, Siagian, P., Yunita, R., Amir, Z., dan Nasution, T. A., *Kejadian Tuberkulosis Resistensi Primer pada Fasilitas Pelayanan Kesehatan*, J. Respir. Indo, **36**(2) (2016), 100-105.

- Gerberding, J. L. et al., *Treatment of Tuberculosis*, American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America, MMWR, **52**(11) (2003), 1-32.
- Kemenkes, *Petunjuk Teknis Manajemen Terpadu Pengendalian Tuberkulosis Resistan Obat*, Kementerian Kesehatan RI Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, Jakarta, 2014.
- Manaf, A. Pranoto, A., Sutiyoso, A. P., dan Hudoyo, A., *Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis*, Edisi Kedua, Depkes RI, 2007.
- Syaifudin, M., Rosilawati, M. L., Irawan, H., dan Bela, B., *Identifikasi Mycobacterium Tuberculosis dan Analisis Mutasi Gen RpoB dan KatG Penyebab Resistensi Ganda dengan Teknik Molekuler*, Laporan Penelitian Balitbang BATAN, Jakarta, 2007.
- Taneyhill, D. E., Dunn, A. M., and Hatcher, M. J., *The Galton-Watson Branching Process a Quatitative Tool in Parasitology*, Parasitology Today, **15** (1999), 159-165.
- Walpole, R.E. and Myers, R. H., *Probability and Statistic for Engineers and Scientists*, Macmillan Publishing Company, New York (1986).
- WHO, *Global Tuberculosis Control 2012*, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data (2011), 2012.

