

KONTROL PENGOBATAN OPTIMAL PADA MODEL PENYEBARAN TUBERKULOSIS TIPE *SEIT*

Jonner Nainggolan

Jurusan Matematika - Universitas Cenderawasih [Email: jonn_cesil@yahoo.co.id]

ABSTRACT

A tuberculosis model of SEIT type which incorporates treatment of infectives is considered. The population is divided into four compartments, that is: S are individuals in the susceptible compartment, E are individuals in the exposed compartments, I are individuals in the infected compartment, and T are individuals in the treatment compartments. For this model, controls on treatment is incorporated to reduce the actively infected individual compartments, via application of the Pontryagins Maximum Principle of optimal control theory. Numerical calculations with the approach of the Runge-Kutta method of fourth order can be seen that, the influence of the control treatment to more effectively reduce the number of individuals in the infected compartment compared with no controls. The basic reproduction ratio with control less compared with no controls.

Keywords: Optimal control, tuberculosis, treatment, SEIT type, the basic reproduction ratio.

1. PENDAHULUAN

Tuberkulosis merupakan penyakit yang disebabkan oleh oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan merupakan penyakit infeksi kronis menular yang menjadi masalah kesehatan dan perhatian dunia (Crofton dkk., 2002). Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit yang membunuh hampir 2 – 3 juta masyarakat di dunia per tahun.

WHO meluncurkan suatu rencana strategis global (tahun 2006-2015) yang bertujuan untuk: (1) Meningkatkan dan memperluas pemanfaatan strategi untuk menghentikan penularan penyakit tuberkulosis dengan cara meningkatkan akses terhadap diagnosis yang akurat untuk mencapai target global dalam pengendalian penyakit tuberkulosis, dan (2) Mempercepat upaya eliminasi penyakit tuberkulosis dengan cara meningkatkan penelitian dan pengembangan untuk berbagai alat diagnostik, obat dan vaksin baru, serta meningkatkan penerapan metode baru dan menjamin pemanfaatan, akses dan pencapaian.

Individu yang terinfeksi penyakit tuberkulosis aktif yaitu individu yang dapat menularkan penyakit ke individu kelompok lain, sedangkan individu yang terinfeksi penyakit

tuberkulosis pasif yaitu individu yang belum dapat menularkan penyakit ke individu kompartemen lain (Crofton et al., 2002).

Penanggulangan individu yang terinfeksi penyakit tuberkulosis pasif dapat dilakukan dengan *chemoprophylaxis* dengan cara memberikan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) *isoniazid* (Crofton dkk., 2002). Sedangkan untuk menanggulangi individu yang sudah terinfeksi penyakit tuberkulosis aktif, WHO telah merekomendasikan untuk memberikan OAT: *isoniazid*, *rifampisin*, *pirazinamid*, *etambutol*, dan *streptomisin* untuk diimplementasikan secara bertahap keseluruh unit pelayanan kesehatan di dunia (Crofton dkk., 2002). Pengendalian penyebaran suatu penyakit dapat dilakukan dengan pengobatan (Gerberding dkk., 2003; Crofton dkk., 2002). Pengobatan terhadap suatu penyakit yang pasif dengan *chemoprophylaxis* (David dkk., 2000).

Model dinamika pengobatan terhadap penyakit tuberkulosis telah dikaji oleh Castillo-Chavez dan Feng (1997), Model *chemoprophylaxis* dan pengobatan transmisi tuberkulosis dikaji oleh Bhunu dkk. (2008).

Terjadinya endemik suatu penyakit dapat dilihat dari nilai *the reproduction ratio* dari

model dinamik penyakit tersebut, keadaan bebas penyakit stabil secara lokal jika *the reproduction ratio* < 1 , dan jika *the reproduction ratio* > 1 maka penyakit akan menyebar (Driessche dan Watmough, 2002).

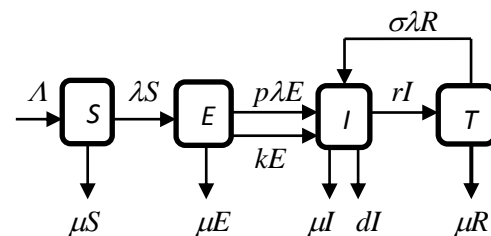
Model matematika mempunyai peranan penting untuk menganalisis penyebaran dan mengontrol suatu penyakit menular. Pengendalian penyebaran suatu epidemik dapat diberikan kontrol optimal telah dikaji oleh Neilan dan Lenhart (2010), pengendalian transmisi tuberkulosis dengan kontrol *chemoprophylaxis* dan pengobatan telah dikaji oleh Agosto (2008). Pada paper ini mengkaji kontrol optimal pada penyakit tuberkulosis dari model reinfeksi *exogenous* pada persamaan (20)-(23) paper yang dikaji oleh Castillo-Cavez dan Song (2004). Kontrol yang diberikan adalah kontrol pengobatan optimal dalam upaya menurunkan jumlah individu kompartemen terinfeksi dan meningkatkan jumlah individu kompartemen pengobatan. Penyelesaian kontrol optimal yang digunakan dengan pendekatan Prinsip Maksimum Pontryagin. Terakhir diberikan simulasi numerik dengan menggunakan metode Runge-Kutta orde empat.

2. MODEL PENYEBARAN TUBERKULOSIS TIPE SEIT

Model kontrol optimal yang dikaji dari model transmisi penyebaran penyakit tuberkulosis dari model transmisi penyakit tuberkulosis (Castillo-Cavez dan Song, 2004). Populasi pada model dinamik epidemik yang dikaji dibagi menjadi 4 kompartemen yaitu sebagai berikut: Individu yang masih sehat dan rentan terinfeksi penyakit tuberkulosis masuk ke dalam kompartemen *susceptible* pada waktu t dinotasikan dengan $S(t)$. Individu terinfeksi pasif (laten) yang belum dapat menularkan penyakit ke individu yang lain masuk ke dalam kompartemen *exposed* pada waktu t dinotasikan dengan $E(t)$. Individu terinfeksi aktif yang dapat menularkan ke individu yang lain masuk ke dalam kompartemen *infected* pada waktu t dinotasikan dengan $I(t)$. Kemudian Individu yang sudah sembuh karena pengobatan masuk

ke dalam kompartemen pengobatan pada waktu t dinotasikan dengan $T(t)$.

Individu rekrutmen masuk ke dalam kompartemen *susceptible* dengan laju Λ . Individu *susceptible* yang kontak dengan individu terinfeksi dengan laju infeksi $\lambda = \frac{c\beta I}{N}$. Total populasi merupakan jumlah dari semua kompartemen- kompartemen yaitu: $N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + T(t)$. Setiap kompartemen mengalami kematian secara alamiah sebesar μ , dan meninggal karena sakit dengan laju d . Kompartemen *susceptible* yang kontak dengan I dengan laju β masuk ke E . Individu yang terinfeksi diobati dengan laju r masuk ke kompartemen T . Sedangkan kompartemen T yang kontak lagi dengan I terinfeksi kembali dengan laju σ . Adapun diagram alur model tipe *SEIT* yang dikaji oleh Castillo-Cavez dan Song (2004) dengan memperhatikan reinfeksi dapat dilihat seperti Gambar 1.



Gambar 1. Dinamika transmisi penyakit tuberkulosis tipe *SEIT*

Berdasarkan Gambar 1 dapat dinyatakan dalam persamaan berikut:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \Lambda - \lambda S - \mu S \\ \frac{dE}{dt} &= \lambda S - p\lambda E - (k + \mu)E \\ \frac{dI}{dt} &= p\lambda E + kE - (\mu + d + r)I + \sigma\lambda R \\ \frac{dT}{dt} &= rI - \sigma\lambda R - \mu R \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

dimana parameter-parameter $\Lambda, c, \beta, \mu, p, k, \sigma, d, r \geq 0$ dan jumlah awal kompartemen- kompartemen $S(0) = S_0 \geq 0, E(0) = E_0 \geq 0, I(0) = I_0 \geq 0, T(0) = T_0 \geq 0$, bentuk $\lambda = \frac{c\beta I}{N}$ reinfeksi *exogeneous*.

2.1 Analisis Model Transmisi Tuberkulosis Tipe SEIT

Pada analisis epidemiologi tipe SEIT ditentukan titik ekuilibrium dan basic reproduction ratio. Titik ekuilibrium non-endemik dari persamaan (1) diperoleh pada waktu laju masing-masing kompartemen sama dengan nol dan jumlah individu kompartemen terinfeksi sama dengan nol. Titik ekuilibrium non-endemik dari persamaan (1) adalah (Perko, 1991)

$$E_0 = (S_0, E_0, I_0, T_0) = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0\right).$$

Titik ekuilibrium endemik persamaan (1) adalah (Perko, 1991)

$$E_1 = \left(\frac{\Lambda}{\mu+\lambda}, \frac{\Lambda\lambda}{(\mu+\lambda)(p\lambda+k+\mu)}, \frac{\lambda N}{c\beta}, \frac{r\lambda N}{c\beta(\mu+\sigma\lambda)}\right).$$

Basic reproduction ratio persamaan (1) diperoleh dengan menggunakan Next Generation Matrix (Driessche dan Watmough, 2002)

$$\mathfrak{R}_0 = \frac{c\beta\mu\Lambda}{\mu N(\mu+k)(\mu+r+d)}. \tag{2}$$

Teorema 1

Titik ekuilibrium endemik E_0 bersifat stabil secara lokal jika $\mathfrak{R}_0 < 1$ dan tidak stabil jika $\mathfrak{R}_0 > 1$.

Bukti:

Pelinearan matriks Jacobian model (1) di titik ekuilibrium E_0 . Matriks Jacobi J_{E_0} ekuilibrium non-endemik adalah

$$J_{E_0} = \begin{bmatrix} -\mu & 0 & -\frac{c\beta\Lambda}{\mu N} & 0 \\ 0 & -k - \mu & \frac{c\beta\Lambda}{\mu N} & 0 \\ 0 & k & -\mu - r - d & 0 \\ 0 & 0 & r & -\mu \end{bmatrix}.$$

Titik ekuilibrium non-endemik E_0 stabil secara lokal jika semua nilai eigen dari $\text{Det}(J_{E_0} - \lambda) = 0$ bernilai real negatif (Perko, 1991; Brauer and Castillo-Chavez, 2000). Nilai eigen dari $\text{Det}(J_{E_0} - \lambda) = 0$ semua bernilai negatif untuk $c\beta\mu\Lambda < \mu N(\mu+k)(\mu+r+d)$, ekuivalen dengan $\mathfrak{R}_0 < 1$. Sebaliknya nilai eigen dari

$\text{Det}(J_{E_0} - \lambda) = 0$, jika terdapat salah satu yang bernilai real positif jika $\mathfrak{R}_0 > 1$ dengan kata lain E_0 tidak stabil. □

2.2 Kontrol Pengobatan Optimal Pada Transmisi Tuberkulosis

Pada persamaan (1) diberikan variabel kontrol $U = \{u|u(t) \text{ terbatas dan terukur, } 0 \leq u(t) \leq b \leq 1, t \in [0, t_f]\}$, dimana $u(t)$ adalah kontrol pengobatan per unit waktu. Persamaan epidemiologi tipe SEIT setelah diberikan kontrol pengobatan (u) persamaan (1) menjadi

$$\left. \begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \Lambda - \lambda S - \mu S \\ \frac{dE}{dt} &= \lambda S - p\lambda E - (k + \mu)E \\ \frac{dI}{dt} &= p\lambda E + kE - (\mu + d + r(1+u))I + \sigma\lambda R \\ \frac{dT}{dt} &= r(1+u)I - \sigma\lambda R - \mu R \end{aligned} \right\} \tag{3}$$

Berdasarkan persamaan (3) dengan menggunakan operator Next Generation Matrix (Driessche dan Watmough, 2002) basic reproduction ratio dengan tindakan kontrol (\mathfrak{R}_{0u}) adalah

$$\mathfrak{R}_{0u} = \frac{c\beta\mu\Lambda}{\mu N(\mu+k)(\mu+r(1+u)+d)}.$$

Akibatnya dari persamaan (2) $\mathfrak{R}_{0u} \leq \mathfrak{R}_0$. Fungsional objektif pada model kontrol pengobatan optimal pada model tipe SEIT dengan reinfeksi adalah

$$\min J(u) = \int_0^{t_f} (AI(t) + Cu^2(t))dt, \tag{4}$$

dimana A adalah bilangan positif sebagai bobot jumlah individu kompartemen infected, C adalah suatu bobot parameter yang bersesuaian dengan kontrol $u(t)$ dan t_f adalah waktu akhir periode.

Langkah pertama untuk mengkaji model kontrol optimal yaitu mencari persamaan Lagrangian dan Hamilton dari masalah kontrol optimal. Persamaan Lagrangian masalah kontrol optimal yaitu:

$$L(I, u) = AI(t) + Cu^2(t). \tag{5}$$

dibentuk fungsional objektif atau integral indeks performance untuk meminimumkan persamaan Hamilton H dari persamaan (3) dan (5) yaitu:

$$H = AI(t) + Cu^2(t) + \lambda_1 \frac{dS(t)}{dt} + \lambda_2 \frac{dE(t)}{dt} + \lambda_3 \frac{dI(t)}{dt} + \lambda_4 \frac{dT(t)}{dt}. \tag{6}$$

Sebelum menentukan solusi model kontrol optimal, lebih dahulu dikarakterisasi model kontrol seperti yang dinyatakan dalam Teorema 2 berikut:

Teorema 2

Misalkan $S^*(t), E^*(t), I^*(t), T^*(t)$ adalah penyelesaian yang bersesuaian dengan sistem persamaan (6) dan kontrol optimum $u^*(t)$ maka terdapat variabel-variabel adjoint $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4$ yang memenuhi:

$$\frac{d\lambda_1}{dt} = (\lambda_1 - \lambda_2)\lambda + \lambda_1\mu \tag{7}$$

$$\frac{d\lambda_2}{dt} = (\lambda_2 - \lambda_3)(p\lambda + k) + \lambda_2\mu \tag{8}$$

$$\begin{aligned} \frac{d\lambda_3}{dt} = & -A + (\lambda_1 - \lambda_3)\frac{c\beta S}{N} + (\lambda_2 - \lambda_3)\frac{p c \beta E}{N} + \\ & (\lambda_3 - \lambda_4)\left(r(1 + u) - \frac{\sigma c \beta R}{N}\right) + \\ & \lambda_3(\mu + d) \end{aligned} \tag{9}$$

$$\frac{d\lambda_4}{dt} = (\lambda_4 - \lambda_3)\sigma\lambda + \lambda_4\mu, \tag{10}$$

dengan syarat batas (*transversality*)

$$\lambda_1(t_f) = \lambda_2(t_f) = \lambda_3(t_f) = \lambda_4(t_f) = 0, \tag{11}$$

dan kontrol optimum $u^*(t)$, yaitu

$$u^*(t) = \min\left\{b, \max\left\{a, \frac{(\lambda_3 - \lambda_4)rI^*(t)}{2C}\right\}\right\}. \tag{12}$$

Bukti:

Untuk menentukan persamaan adjoint dan syarat batas, digunakan persamaan Hamiltonian persamaan (6), dengan menggunakan Prinsip Maksimum Pontryagin, diperoleh persamaan adjoint berikut:

$$\frac{d\lambda_1}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial S}, \quad \frac{d\lambda_2}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial V}, \quad \frac{d\lambda_3}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial I},$$

$$\frac{d\lambda_4}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial R}, \quad \text{dengan} \quad \lambda_1(t_f) = \lambda_2(t_f) =$$

$$\lambda_3(t_f) = \lambda_4(t_f) = 0. \quad \text{Kondisi optimalisasi}$$

bentuk Hamiltonian terhadap kontrol optimal

$$\frac{\partial H}{\partial u_1} = 2Cu^*(t) - \lambda_3rI^*(t) + \lambda_4rI^*(t) = 0.$$

Sehingga diperoleh $u^*(t) = \frac{(\lambda_3 - \lambda_4)rI^*(t)}{2C}$,

dengan menggunakan sifat ruang kontrol diperoleh

$$u^*(t) = \begin{cases} a, & \frac{(\lambda_3 - \lambda_4)rI^*(t)}{2C} \leq a \\ \frac{(\lambda_3 - \lambda_4)rI^*(t)}{2C}, & a < \frac{(\lambda_3 - \lambda_4)rI^*(t)}{2C} < b, \\ b, & \frac{(\lambda_3 - \lambda_4)rI^*(t)}{2C} \geq b \end{cases}$$

atau dapat dituliskan dalam bentuk

$$u^*(t) = \min\left\{b, \max\left\{a, \frac{(\lambda_3 - \lambda_4)rI^*(t)}{2C}\right\}\right\}. \quad \square$$

Solusi dari fungsi adjoint persamaan (7)-(10) yaitu $\lambda_1^*(t), \lambda_2^*(t), \lambda_3^*(t)$, dan $\lambda_4^*(t)$ yang dapat diperoleh secara numerik.

3. SIMULASI NUMERIK

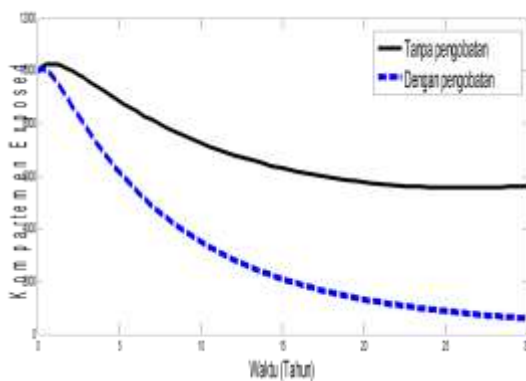
Langkah pertama penyelesaian kontrol optimal dari persamaan (3) dengan memasukkan tebakan awal pada kontrol pengobatan u^* . Kemudian mensubstitusikan tebakan awal nilai kontrol pada variabel state. Selanjutnya nilai kontrol dan nilai variabel state disubstitusi ke variabel adjoint dengan kondisi transversality. Nilai variabel state dan adjoint disubstitusi kembali ke variabel kontrol, sehingga diperoleh nilai variabel kontrol kedua. Proses ini dilanjutkan sehingga diperoleh nilai variabel state, adjoint, dan kontrol sampai pada waktu akhir yang ditentukan. Simulasi persamaan state dan adjoint diselesaikan dengan metode Runge-Kutta orde empat skema maju-mundur dengan menggunakan program Matlab. Adapun simbol, deskripsi, dan estimasi parameter dan nilai awal yang digunakan simulasi numerik seperti pada Tabel 1 berikut. Nilai parameter diambil dari jurnal Neilan dan Lenhart (2010), dan nilai A diasumsikan.

Tabel 1. Simbol, Deskripsi, dan Parameter Model

Simbol	Deskripsi	Estimasi
A	Laju rekrutmen	3500 per tahun
c	Tingkat kontak individu kompartemen I dengan individu kompartemen lain	2 per tahun
β	Laju transmisi infeksi	14 per tahun
μ	Laju kematian alamiah masing-masing kompartemen	0,01 per tahun
d	Laju kematian kompartemen terinfeksi karena sakit	0,08 per tahun
k	Laju infeksi aktif dari infeksi pasif yang tanpa kontak lagi dengan I	0,2 per tahun
p	Laju infeksi aktif dari infeksi pasif yang kontak lagi dengan I	0,3 per tahun
r	Laju pengobatan	0,6 per tahun
σ	Laju reinfeksi dari kompartemen L ke I	0,12 per tahun

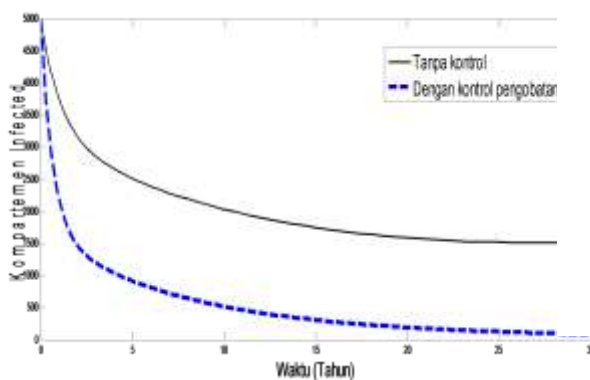
Jumlah awal masing-masing kompartemen diasumsikan yaitu: $S(0) = 85000$, $V(0) = 10000$, $I(0) = 5000$, $R(0) = 0$, sesuai dengan proporsi masing-masing kompartemen suatu populasi pada umumnya. Kontrol pengobatan $1 + u(t)$ yaitu upaya mengurangi jumlah individu kompartemen terinfeksi tuberkulosis dan meningkatkan jumlah individu kompartemen pengobatan.

Pada Gambar 2 dapat dilihat bahwa dengan pengobatan dapat menurunkan jumlah individu kompartemen *exposed*.



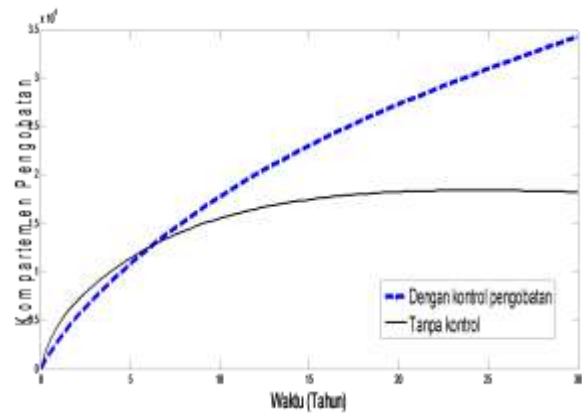
Gambar 2. Dinamika kompartemen *exposed* dengan pengobatan dan tanpa pengobatan

Pada Gambar 3 dapat dilihat bahwa kontrol pengobatan lebih efektif menurunkan jumlah individu kompartemen terinfeksi dibandingkan dengan tanpa kontrol.



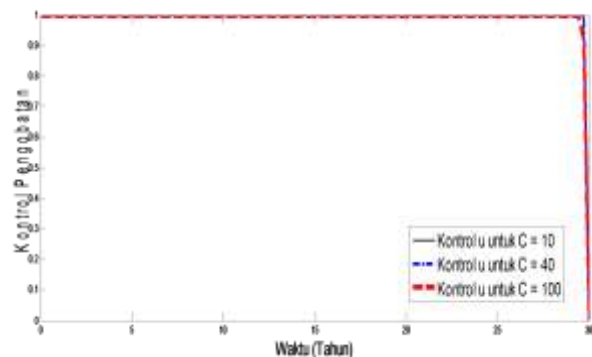
Gambar 3. Dinamika kompartemen terinfeksi dengan kontrol dan tanpa kontrol

Pada Gambar 4 dapat dilihat bahwa kontrol pengobatan lebih efektif meningkatkan jumlah individu kompartemen pengobatan dibandingkan dengan tanpa kontrol.



Gambar 4. Dinamika kompartemen pengobatan dengan kontrol dan tanpa kontrol

Pada Gambar 5 dapat dilihat bahwa besarnya biaya kontrol pengobatan tidak mempengaruhi grafik, artinya kontrol pengobatan dengan biaya $C = 10$ sudah cukup optimal untuk menurunkan jumlah individu kompartemen terinfeksi atau meningkatkan jumlah individu kompartemen pengobatan.



Gambar 5. Kontrol pengobatan dengan $C = 10$, $C = 40$, dan $C = 100$

5. KESIMPULAN

Berdasarkan kajian model kontrol pengobatan optimal pada model transmisi penyebaran penyakit tuberkulosis tipe *SEIT* diperoleh bahwa:

- 1) Pengobatan dapat menurunkan jumlah individu kompartemen *exposed*.
- 2) Kontrol pengobatan optimal lebih efektif menurunkan jumlah individu kompartemen terinfeksi dibandingkan dengan tanpa kontrol.
- 3) *Basic reproduction ratio* dengan kontrol pengobatan lebih kecil dibandingkan dengan tanpa kontrol artinya kontrol dengan pengobatan lebih efektif menurunkan penyakit tuberkulosis dibandingkan dengan tanpa kontrol.

DAFTAR PUSTAKA

- Agusto, F.B., 2009. Optimal Chemoprophylaxis and Treatment Control Strategies of A Tuberculosis Transmission Model, *World journal of modelling and simulation*, v.3, no.5, p.163-173.
- Bhunu, C.P. et al., 2008. Tuberculosis Transmission Model with Chemoprophylaxis and Treatment, *Bulletin of Mathematical Biology*, 70, p. 1163–1191.
- Brauer F. and Castillo-Chavez, C., 2000. *Mathematical Model in Population Biology and Epidemiology*, Springer.
- Castillo-Chavez, C. and Feng, Z., 1997 . To Treat or Not to Treat: *The Case of Tuberculosis J. Math. Biol.* 35: p. 629-656.
- Castillo-Chavez, C. and Song, B., 2004. Dynamical Models of Tuberculosis and Their Applications, *Mathematical Biosciences and Engineering*, v.1, no.2, p. 361–404.
- Crofton, S.J., Horne, M., and Miller, F., 2002. *Clinical Tuberculosis*, MacMilan Education Ltd, London.
- David, S.G., Sant'Anna, C.C., and Marques, A.M., 2000. Antituberculosis chemoprophylaxis in children, *Journal de Pediatria*, v.76, no.2, p. 109-114.
- Driessche, P.v. D. and Watmough, J., 2002. Reproduction Numbers and Sub-Threshold Endemic Equilibria for Compartmental Models of Disease Transmission, *Mathematical Biosciences*, v. 180, p. 29–48.
- Gerberding, J. L. et al. 2003. Treatment of Tuberculosis, *American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America, MMWR*, v. 52, no. 11.
- Manaf, A. dkk., 2007. *Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis*, Edisi Kedua, Depkes RI.
- Neilan, R.M. and Lenhart, S., 2010. An Introduction to Optimal Control with an Application in Disease Modeling, *DIMACS Series in Discrete Mathematics*, v. 75, p. 67-81.
- Perko, L. 1991. *Differential Equation and Dynamical Systems*, Springer Verlag, New York.
- Tchuenche, J. M., Khamis, S. A., Agusto, F. B. and Mpeshe, S. C., 2011. Optimal Control and Sensitivity Analysis of an Influenza Model with Treatment and Vaccination, *Acta Biotheor*, v. 59, h.1–28.
- WHO, 2012. *Global Tuberculosis control 2012*, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data (2011).