



ANALISIS MODEL RAP PADA KEJADIAN PENYAKIT TB

ANALYSIS OF THE RAP MODEL ON THE INCIDENCE OF TB DISEASE

Oktavia Sukmayati Siregar¹, Susilawati²
Universitas Islam Negeri Sumatera Utara
Email: oktaviasukmayatiregar@gmail.com

ABSTRAK

Riwayat alamiah infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) pada manusia sangat bervariasi, demikian pula respons terhadap pengobatan tuberkulosis aktif. Saat ini tidak ada cara langsung untuk mengidentifikasi individu yang infeksi Mtb-nya telah diberantas, baik melalui respon imun bakterisidal atau kemoterapi antimikroba yang mensterilkan. Dengan menggunakan metode literatur Riview maka kita dapat mengetahui bahwa model matematika dapat membantu dalam keadaan seperti itu dengan mengukur atau memprediksi kejadian yang tidak dapat diamati secara langsung. Model matematika digunakan untuk mengidentifikasi individu dengan resistensi bawaan terhadap infeksi Mtb, menentukan mekanisme etiologi tuberkulosis pada pasien yang diobati dengan penghambat faktor nekrosis tumor, dan memprediksi risiko kambuh pada orang yang menjalani pengobatan tuberkulosis.

Kata Kunci: Tuberkolosis, Kambuh, Reaktivasi

ABSTRACT

*The natural history of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) infection in humans is highly variable, as is the response to active tuberculosis treatment. There is currently no direct way to identify individuals whose Mtb infection has been eradicated, either through a bactericidal immune response or sterilizing antimicrobial chemotherapy. By using the literature review method, we can know that mathematical models can help in such circumstances by measuring or predicting events that cannot be observed directly. Mathematical models were used to identify individuals with innate resistance to Mtb infection, determine the etiological mechanism of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor inhibitors, and predict the risk of relapse in people undergoing treatment for tuberculosis.*

Keywords: *Tuberculosis, Relapse, Reactivation*

PENDAHULUAN

Penyakit Tuberkulosis (TB) masih menjadi salah satu masalah kesehatan global yang signifikan. Meskipun telah ada upaya besar untuk mengendalikan dan memberantas penyakit ini, namun angka insiden dan prevalensi TB masih tinggi di beberapa negara, termasuk di negara kita. Faktor pengetahuan tentang penyakit TB paru dari manusia adalah merupakan salah satu faktor yang sangat penting dalam penularan TB paru. Dengan kurangnya pengetahuan tentang penyakit TB paru akan melahirkan suatu perilaku yang tidak baik antara lain, kebiasaan penderita meludah disembarang tempat, batuk tanpa menutup mulut dan pengobatan yang tidak teratur serta berbagai faktor lainnya (Sahat et al., 2011).

Riwayat alamiah penyakit (natural history of disease) adalah gambaran tentang perjalanan waktu dan perkembangan penyakit pada individu, dimulai sejak terjadinya paparan dengan agen kausal hingga terjadinya akibat penyakit, seperti kesembuhan atau kematian, tanpa terinterupsi oleh suatu intervensi preventif maupun terapeutic sehingga penyakit terjadi secara natural. Pengetahuan tentang riwayat alamiah penyakit sama pentingnya dengan kausa penyakit untuk upaya pencegahan dan pengendalian penyakit, dengan mengetahui perilaku dan karakteristik



masing-masing penyakit maka bisa dikembangkan intervensi yang tepat untuk mengidentifikasi maupun mengatasi problem penyakit tersebut (Fithri, 2016).

Riwayat alamiah infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) pada manusia sangat bervariasi. Beberapa orang tampaknya mampu memberantas infeksi secara spontan, baik dengan atau tanpa perluasan sel T spesifik Mtb. Pada orang lain, infeksi dapat diatasi tetapi tidak diberantas, yang mengakibatkan infeksi Mtb laten (LTBI) yang dapat aktif kembali bertahun-tahun atau bahkan puluhan tahun kemudian. Pada individu yang sangat rentan, infeksi Mtb dapat berkembang langsung menjadi penyakit aktif, tanpa periode laten. Respon terhadap pengobatan tuberkulosis juga bervariasi, karena kambuhnya penyakit aktif pada beberapa pasien yang seolah-olah tampak sembuh pada akhir pengobatan. Saat ini tidak ada cara langsung untuk mengidentifikasi individu yang infeksi Mtb-nya telah diberantas, baik dengan respon imun bakterisidal atau kemoterapi antimikroba yang mensterilkan. Memang, LTBI saat ini hanya dapat diidentifikasi secara definitif berdasarkan kapasitasnya untuk aktif kembali atau kambuh. Ketidakmampuan ini telah menghambat penelitian dasar dan menunda pengembangan vaksin dan obat tuberkulosis (Wallis, 2016).

Analisis Model RAP (Reactivation and Relapse) merupakan pendekatan yang digunakan untuk memahami faktor-faktor yang berperan dalam reaktivasi dan kekambuhan suatu penyakit, khususnya pada kasus penyakit Tuberkulosis (TB). Analisis ini bertujuan untuk mengidentifikasi dan menganalisis faktor-faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya reaktivasi dan kekambuhan penyakit TB pada individu yang sebelumnya telah mengalami penyembuhan atau pengobatan.

IDENTIFIKASI MASALAH

Rincian dari kedua model yang dibahas telah disertakan untuk menggambarkan bagaimana model tersebut dibuat dan diselesaikan dengan menggunakan alat matematika sederhana di Excel. Yang terakhir, sebuah model statistik dikembangkan untuk memprediksi risiko kekambuhan tuberkulosis berdasarkan durasi pengobatan dan proporsi individu dengan hasil kultur dahak yang positif setelah 2 bulan. Contoh-contoh ini menggambarkan kekuatan berbagai jenis model matematika untuk meningkatkan pengetahuan dan dengan demikian menginformasikan intervensi dalam epidemi tuberkulosis global saat ini.

METODELOGI PELAKSANAAN

Penulisan artikel ini menggunakan metode literatur *review journal*, maka dari hasil literatur *review* untuk penelitian yang membahas analisis mode RAP pada penyakit TB, maka model Markov menggambarkan transisi yang bergantung pada waktu di antara keadaan suatu sistem, seperti akuisisi infeksi Mtb dan perkembangannya menjadi TB aktif. Model Markov tersembunyi dapat mengungkapkan transisi yang tidak dapat diamati secara langsung, seperti yang terjadi sebelum tuberkulosis aktif, dengan analisis fluks melalui transisi yang dapat diamati. Pendekatan ini, yang biasanya digunakan dalam perangkat lunak pengenalan suara dan pengurutan DNA, sebelumnya belum pernah diterapkan dalam tuberkulosis. Model matematika juga dapat memprediksi kejadian klinis yang belum terjadi, berdasarkan analisis penanda yang terkait dengan hasil jangka panjang yang diinginkan. Kedua pendekatan tersebut dapat menggunakan data agregat untuk menilai kejadian dalam kohort ketika hasil individu tidak dapat dipastikan.

Model pertama, yang belum pernah dipublikasikan sebelumnya, model Markov digunakan untuk menilai kemungkinan peningkatan resistensi bawaan terhadap infeksi Mtb pada individu



yang tetap memiliki hasil tes kulit tuberkulin (TST) negatif meskipun telah terpapar berulang kali. Pada penelitian kedua, model Markov tersembunyi digunakan untuk menentukan keterlibatan relatif reaktivasi infeksi laten vs perkembangan infeksi baru terhadap perkembangan TB aktif pada orang yang diobati dengan antagonis faktor nekrosis tumor (TNF) (Wallis, 2008).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Meskipun setiap penyakit mempunyai riwayat alamiah penyakit yang berbeda-beda, namun kerangka konsep yang bersifat umum perlu dibuat untuk mendeskripsikan riwayat perjalanan penyakit pada umumnya. Berdasarkan riwayat alamiah penyakit, kita dapat membagi lingkup riset epidemiologi ke dalam tiga kategori yaitu:

- a. Riset etiologik bertujuan untuk menemukan faktor-faktor penyebab penyakit, hubungan satu dengan lainnya, dan besarnya pengaruh terhadap penyakit.
- b. Riset prognostik bertujuan untuk mempelajari faktor-faktor yang berperan dalam mengubah terminal penyakit.
- c. Riset intervensi yang bertujuan untuk mengevaluasi efikasi atau efektifitas intervensi, baik yang sifatnya pencegahan primer, pencegahan sekunder atau pencegahan tersier.

Berdasarkan riwayat alamiah penyakit diperoleh beberapa informasi penting diantaranya adalah:

- a. Masa inkubasi atau masa latent, masa atau waktu yang diperlukan selama perjalanan suatu penyakit untuk menyebabkan seseorang jatuh sakit.
- b. Kelengkapan keluhan (symptom) yang menjadi bahan informasi dalam menegakkan diagnosis.
- c. Lamanya dan beratnya keluhan dialami oleh penderita.
- d. Kejadian penyakit menurut musim (season) kapan penyakit itu lebih frekuen kejadiannya.
- e. Kecenderungan lokasi geografis serangan penyakit sehingga dapat dengan mudah dideteksi lokasi kejadian penyakit.
- f. Sifat-sifat biologis kuman patogen sehingga, menjadi bahan informasi untuk pencegahan penyakit, khususnya untuk pembunuhan kuman penyebab.

Pengetahuan tentang riwayat alamiah penyakit merupakan langkah awal yang perlu dilakukan untuk mengetahui aspek-aspek lain yang terkait dengan penyakit. Dengan mengetahui riwayat alamiah dapat ditarik beberapa manfaat seperti:

1. Untuk diagnostik: masa inkubasi dapat dipakai sebagai pedoman penentuan jenis penyakit, misalnya jika terjadi KLB (Kejadian Luar Biasa).
2. Untuk pencegahan: dengan mengetahui kuman patogen penyebab dan rantai perjalanan penyakit dapat dengan mudah dicari titik potong yang penting dalam upaya pecegahan penyakit. Dengan mengetahui riwayat penyakit dapat terlihat apakah penyakit itu perlangsungannya akut atautkah kronik Tentu berbeda upaya pencegahan yang diperlukan untuk penyakit yang akut dibanding dengan kronik.
3. Untuk terapi: intervensi atau terapi hendaknya biasanya diarahkan ke fase paling awal. Pada tahap perjalanan awal penyakit itu terapi tepat sudah perlu diberikan. lebih awal terapi akan lebih baik hasil yang dihasilkan. Keterlambatan diagnosis akan berkaitan dengan keterlambatan terapi.



Riwayat alamiah penyakit ke dalam 3 tahap yaitu pathologic onset, presymptomatic stage, dan clinical stage. Sementara (Roth, 1982) dalam (Heryana et al., n.d.) membagi periode riwayat alamiah penyakit menjadi tiga interval waktu berbeda:

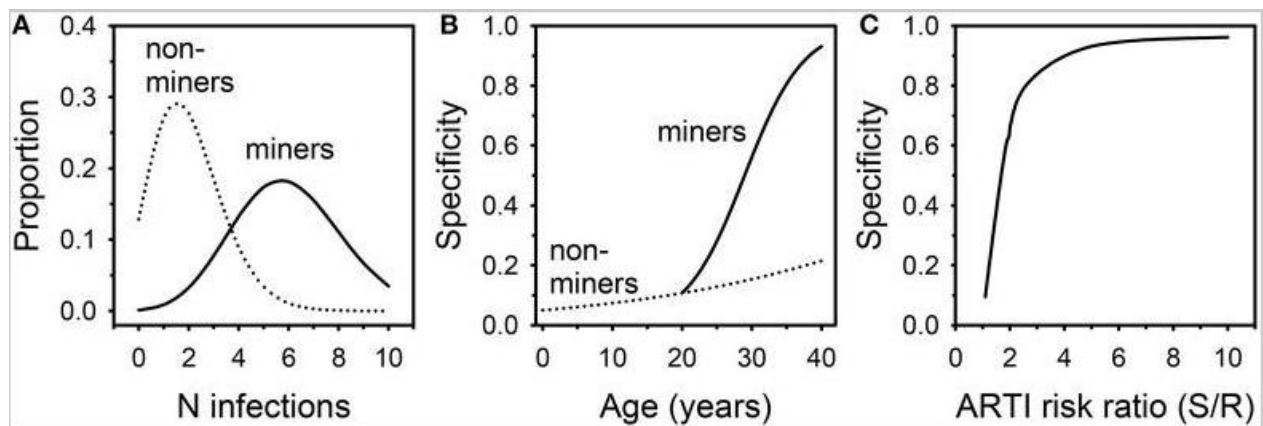
1. Interval waktu antara terjadinya pajanan oleh agen penyakit sampai timbulnya penyakit (incubation period);
2. Interval waktu antara timbulnya penyakit hingga diagnosis;
3. Interval waktu selama diagnosis hingga dilakukan terapi.

Mengidentifikasi resistensi bawaan terhadap infeksi Mtb

Penularan infeksi Mtb terjadi melalui penghirupan aerosol yang dihasilkan batuk yang terinfeksi oleh kasus tuberkulosis aktif. Akibatnya, risiko tahunan terkena infeksi Mtb (ARTI) terkait erat dengan prevalensi tuberkulosis. Namun, bahkan di negara dengan beban tinggi seperti Afrika Selatan di mana mayoritas orang dewasa memiliki TST positif, status TST negatif dapat mengindikasikan resistensi bawaan terhadap infeksi Mtb atau kurangnya paparan. Namun, penambang emas di Afrika Selatan merupakan subpopulasi unik dengan risiko tuberkulosis yang sangat tinggi (3%/tahun pada tahun 2011). Pengetesan strain molekuler mengindikasikan setidaknya 32% kasus pada populasi ini merupakan penularan baru. Kondisi kerja, tempat tinggal, dan sosial yang berkelompok di tambang, dikombinasikan dengan tingkat prevalensi HIV dan silikosis yang tinggi, berkontribusi pada tingginya tingkat penularan dan penyakit yang sedang berlangsung. Pemodelan matematis memperkirakan ARTI di kalangan penambang setidaknya 20%, sekitar 5 kali lipat dari yang terjadi di kota-kota non-tambang di Afrika Selatan yang memiliki beban kerja yang tinggi (Wood et al., 2010). Namun, terlepas dari tingginya tingkat paparan Mtb ini, sebuah survei menemukan bahwa 13% dari 115 penambang yang tidak terinfeksi HIV tidak terinfeksi (TST = 0 mm; Hanifa et al., 2009). Temuan bahwa minoritas individu yang relatif besar dalam populasi yang terpapar berat ini tetap tidak terinfeksi adalah hal yang tidak terduga.

Oleh karena itu, sebuah model Markov dikembangkan untuk menentukan kemungkinan bahwa populasi unik ini mewakili resistensi bawaan terhadap infeksi Mtb. Pada awalnya diasumsikan:

- (1) ARTI pada populasi non-tambang Afrika Selatan yang rentan adalah 0,05
- (2) risiko ini meningkat 5x lipat di antara para penambang yang rentan
- (3) pekerjaan di tambang dimulai pada usia 20 tahun dan terus berlanjut hingga usia 40 tahun;
- (4) proporsi individu yang memiliki resistensi bawaan terhadap infeksi Mtb adalah 0,05 baik pada populasi tambang maupun non-tambang
- (5) individu dengan fenotipe resisten memiliki risiko ARTI 1/5 kali lipat dari individu yang rentan.



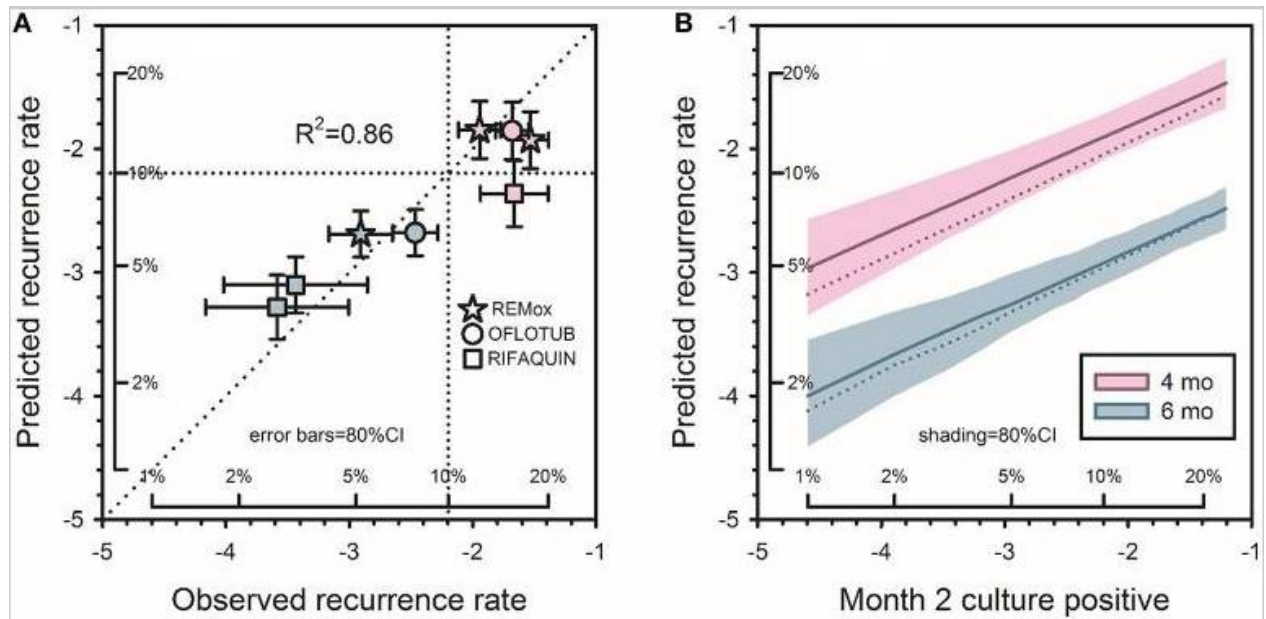
Gambar 1. Pemodelan Markov Infeksi Mtb

Hasil pemodelan Markov infeksi Mtb pada penambang dan bukan penambang di Afrika Selatan. (A) distribusi kemungkinan jumlah episode infeksi pada penambang dan bukan penambang berusia 40 tahun. (B) Spesifisitas TST negatif untuk resistensi Mtb bawaan dalam kaitannya dengan usia. (C) Spesifisitas TST negatif untuk resistensi Mtb bawaan dalam kaitannya dengan tingkat resistensi yang diberikan.

Memprediksi kekambuhan tuberkulosis

Identifikasi rejimen baru yang mampu mempersingkat pengobatan tuberkulosis tanpa meningkatkan risiko kekambuhan telah menjadi prioritas utama dalam penelitian tuberkulosis selama bertahun-tahun. Namun, penerjemahan hasil uji coba fase 2 ke dalam uji coba fase 3 telah menjadi tantangan besar bagi pengembangan klinis rejimen tersebut. Uji coba fase 2 biasanya menilai konversi kultur dahak, sedangkan uji coba fase 3 menilai kesembuhan bebas kambuh. Oleh karena itu, para pengembang rejimen sangat ingin memahami hubungan kuantitatif antara titik akhir ini.

Pada tahun 2013, sebuah analisis meta-regresi mengidentifikasi status kultur dahak 2 bulan dan durasi pengobatan sebagai prediktor independen kekambuhan, dengan menggunakan data dari 7793 pasien yang diobati dengan 58 rejimen yang beragam dengan durasi yang berbeda yang diterbitkan dari tahun 1973 hingga 1997. Regimen yang dipilih mencakup semua yang melaporkan hasil kultur 2 bulan dan kekambuhan, dengan satu pengecualian: Jika biomarker awal digunakan untuk memprediksi hasil klinis secara akurat, pengobatan harus dilanjutkan sesuai rencana setelah biomarker diukur. Rifampisin diberikan secara rutin untuk semua pengobatan tuberkulosis, berdasarkan beberapa penelitian yang menemukan berkurangnya manfaat pada rejimen yang dihentikan sebelum waktunya. Oleh karena itu, rejimen di mana pasien menerima rifampisin hanya selama 2 bulan pertama dikeluarkan dari analisis, karena dalam kasus ini, efek obat pada konversi kultur akan dipisahkan dari efek pada kekambuhan. Regimen dipertimbangkan secara independen; penyisipan acak untuk penelitian disertakan untuk memperhitungkan perbedaan di antara uji coba. Metode statistik dalam analisis dirangkum sebagai berikut.



Gambar 2. Memprediksi Kekambuhan Tuberkulosis

Memprediksi kekambuhan tuberkulosis berdasarkan kultur bulan ke-2. (A) Tingkat kekambuhan yang diamati untuk REMox, RIFAQUIN, dan OFLOTUB, sehubungan dengan tingkat yang diperkirakan berdasarkan data dari penelitian yang diterbitkan dari tahun 1973 hingga 1997. Sumbu pada gambar ini menunjukkan risiko kekambuhan yang ditransformasi logit, dengan inset yang menunjukkan proporsi numerik yang sesuai. Simbol merah menunjukkan rejimen 4 bulan; simbol biru menunjukkan rejimen 6 bulan. (B) Prediksi kekambuhan untuk rejimen dengan durasi 4 dan 6 bulan. Garis padat menunjukkan prediksi yang diperbarui termasuk 3 uji coba terbaru; garis putus-putus, prediksi awal. Bayangan menunjukkan interval kepercayaan untuk prediksi yang direvisi. Target angka positif bulan ke-2 untuk rejimen 4 bulan yang baru tetap sebesar 1%.

Tabel 1. Estimasi parameter dari model meta-regresi linier asli dan revisi.

Parameter	Estimate	SE (CV%)	P
ORIGINAL MODEL			
Intercept	2.1471	0.6092 (28.4%)	0.0018
Natural log treatment duration	-2.2670	0.2958 (13.0%)	< 0.0001
Logit month 2 culture positive rate	0.4756	0.1063 (22.4%)	< 0.0001
REVISED MODEL			
Intercept	2.5289	0.4931 (19.9%)	< 0.0001
Natural log treatment duration	-2.5018	0.2299 (9.3%)	< 0.0001
Logit month 2 culture positive rate	0.4399	0.1004 (22.0%)	< 0.0001



SIMPULAN

Contoh yang beragam ini menggambarkan bagaimana model matematika dapat membantu memajukan pemahaman kita tentang aspek-aspek dasar biologi Mtb yang mempengaruhi pengembangan obat dan vaksin. Dalam setiap kasus, analisis kumpulan data sederhana dalam apa yang dapat disebut "eksperimen pemikiran" memberikan gambaran yang sangat jelas tentang tahap-tahap yang tidak terlihat dari patogenesis TB (latensi dan reaktivasi). Dalam kasus penghambat TNF, hal ini mencerminkan kekuatan yang sangat unik dari pemodelan Markov dan simulasi Monte Carlo ketika digunakan secara bersamaan untuk mengungkap kejadian yang tersembunyi.

Memprediksi risiko kekambuhan rejimen tuberkulosis baru, mencerminkan kemajuan spesifik dalam ilmu farmakometri selama 2 dekade terakhir. Hal ini dikembangkan dalam industri farmasi untuk membantu menghindari kegagalan dalam uji coba fase 3 dengan mengidentifikasi faktor-faktor yang diperlukan untuk keberhasilan. Teknik yang dihasilkan, termasuk pemodelan meta-dosis-respons dan analisis meta-regresi, dapat membantu memprediksi apakah efek yang diamati pada biomarker pada fase 2 akan cukup untuk diterjemahkan ke hasil klinis pada fase 3. Akar penyebab dari 3 uji coba fluoroquinolone yang gagal tampaknya terletak pada kegagalan untuk mengajukan pertanyaan mendasar ini. Model matematika seperti yang dijelaskan di sini akan menjadi alat yang penting untuk memandu desain uji klinis tuberkulosis di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

- Fithri, N. K. (2016). *Riwayat Alamiah Penyakit*. 1–23.
- Heryana, A., St, S., & Km, M. (n.d.). *RIWAYAT ALAMIAH PENYAKIT Catatan Epidemiologi Penyakit Menular*.
- Sahat, H., Manalu, P., & Sukana, B. (2011). Aspek Pengetahuan Sikap Dan Perilaku Masyarakat Kaitannya Dengan Penyakit Tb Paru. *Media Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan*, 21(1 Mar), 39–46.
- Wallis, R. S. (2016). Mathematical Models of Tuberculosis Reactivation and Relapse. *National Library of Medicine*.

