

ANALISIS MODEL PROBABILISTIK PUNAHNYA MUTAN PARASIT MALARIA YANG RESISTEN TERHADAP KLOROKUIN PLUS AMODIAKUIN

Jonner Nainggolan¹

¹Jurusan Matematika FMIPA
Universitas Cenderawasih
Jl. Kamp Wolker Waena Jayapura Papua
Email: jonn_cesil@yahoo.co.id

Received: 30 Juli 2012, Accepted: 2 Desember 2012

Abstract

In this paper probabilistic models are developed from a model of malaria parasite population dynamics proposed by Macdonald [1] based on Galton-Watson branching and generating Negative Binomial distribution with maximum likelihood estimation, to test a model of malaria parasite extinction. Values of the model parameters are calculated using a samples of patients treated at the Jayapura General Hospital. The response of malaria parasites to chloroquine plus amodiaquine was examined with in-vivo tests. Samples were taken from 40 people, with 17 sensitive samples, 9 samples of degree of R_I , 8 samples of degree of R_{II} , and 6 samples of degree R_{III} . The data sample used in the model must satisfy the Negative Binomial distribution. Model construction approach includes: the basic model, study models, and mathematical calculations. A goodness of fit test was used to test the feasibility of the model. The model was focused on predicting the probability of the extinction of mutant malaria parasites resistant to chloroquine plus amodiaquine in a local population. Data analysis revealed the point of the probability of the extinction of resistant malaria parasites using Galton-Watson theorem is $s = 0.8814$. The probability of the extinction of malaria parasites resistant to chloroquine plus amodiaquine is $\varphi_{NB} = 0,8902$.

Keywords: Probabilistic model, malaria, the point of the extinction of parasites, chloroquine plus amodiaquine.

Abstrak

Model probabilistik dalam tulisan ini merupakan pengembangan model dinamika populasi parasit malaria yang dikaji oleh Macdonald [1] berdasarkan pencabangan Galton-Watson dan pembangkit distribusi Binomial Negatif dengan estimasi maksimum likelihood. Kombinasi model pencabangan Galton-Watson dan pembangkit distribusi Binomial Negatif digunakan untuk mengkaji model peluang punahnya

parasit malaria. Untuk menentukan nilai parameter-parameter model digunakan data pasien yang berobat di Rumah Sakit Umum Jayapura. Untuk melihat respon parasit malaria terhadap obat antimalaria, digunakan tes in-vivo. Jumlah sampel dalam penelitian ini sebanyak 40 orang, 17 sampel sensitif, 9 sampel derajat R_I , 8 sampel derajat R_{II} , dan 6 sampel derajat R_{III} . Data sampel yang digunakan pada kajian model harus memenuhi syarat distribusi Binomial Negatif. Kemudian dilakukan pengujian kelayakan model dengan menggunakan goodness of fit test. Kajian model tersebut difokuskan untuk memprediksi besarnya probabilitas punahnya mutan parasit malaria yang resisten terhadap klorokuin plus amodiakuin. Dari hasil analisis data diperoleh titik punahnya parasit malaria dengan menggunakan teorema Galton-Watson $s = 0,8814$. Sedangkan peluang punahnya parasit malaria yang resisten terhadap klorokuin plus amodiakuin adalah $\varphi_{NB} = 0,8902$.

Kata Kunci: Model probabilistik, malaria, titik punahnya parasit, klorokuin plus amodiakuin.

1. Pendahuluan

Malaria merupakan suatu penyakit endemis yang penyebarannya sangat luas. Pada tahun 2004, terdapat 107 negara yang endemis malaria dan diperkirakan terjadi 402 juta kasus malaria, dengan 57% kasus terjadi di Afrika dan 30% kasus di Asia Tenggara. Data ini termasuk kurang lebih 311 juta kasus malaria *falciparum*, dengan 72% kasus terjadi di Afrika dan 19% terjadi di Asia Tenggara [2]. Sedangkan di Indonesia, sebanyak 1,8 juta kasus malaria ditemukan pada tahun 2006 yang bertambah sangat signifikan menjadi 2,5 juta pada tahun 2007 [3]. Hasil survey Dinas Kesehatan Jayapura pada tahun 2008 [4], menunjukkan bahwa di Papua tidak ada daerah yang bebas malaria. Semua desa yang ada di Papua termasuk daerah endemis. Sementara itu sekitar 84% desa-desa yang ada di Papua termasuk daerah dengan prevalen tinggi (*Parasite Rate* $> 2\%$), dan sisanya sekitar 16% termasuk dengan prevalen rendah. Sampai sekarang, malaria masih tercatat penyakit nomor satu dari sepuluh penyakit utama yang ada di Papua. Saat ini resistensi malaria terhadap beberapa obat antimalaria sudah muncul di banyak tempat. Resistensi malaria juga sudah terjadi di Indonesia seperti yang dikemukakan oleh Tjitra (2004) pengobatan malaria dengan kombinasi artemisin. Sedangkan Tuti *et al.* [5] memperoleh hasil pemantauan efikasi proporsi kegagalan pengobatan klorokuin untuk penderita *plasmodium falciparum* di daerah HCI Banjarnegara sebesar 62,79% (27/43), hal ini menunjukkan terjadinya peningkatan proporsi kegagalan pengobatan di daerah tersebut. Berdasarkan laporan SubDit Malaria Direktorat P2B2 tahun 1989 melaporkan bahwa proporsi kegagalan pengobatan baru mencapai 28,57%.

2. Penyakit dan Obat Antimalaria

2.1. Penyakit Malaria

Penyakit malaria pada tubuh manusia diawali dengan gigitan nyamuk *Anopheles* betina, yang membawa parasit malaria. Untuk kelangsungan hidupnya, *plasmodium* malaria

mempunyai dua stadium yaitu: stadium aseksual yang berlangsung dalam tubuh manusia dan stadium seksual yang berlangsung dalam tubuh nyamuk *Anopheles*. Pada saat menggigit, *sporozoit* yang terdapat dalam kelenjar liur nyamuk disuntikkan ke dalam aliran darah hospes manusia [6]. Bertemunya *makrogamet* (jantan) dan *mikrogamet* (betina) membentuk *zigot*. Dalam waktu 12 sampai 24 jam setelah nyamuk menghisap darah, *zigot* berubah menjadi *ookista* yang dapat menembus dinding *epitel* dan membran basal dinding lambung. Pada saat *ookista* pecah, *sporozite* dilepaskan ke dalam nyamuk. Fase *sporogoni* di dalam nyamuk memerlukan 8 sampai 12 hari. Bila nyamuk menggigit manusia *sporozite* masuk ke dalam darah dan jaringan mulailah siklus daur hidup malaria [6].

2.2. Klorokuin plus Amodiakuin

Obat antimalaria yang digunakan dalam penelitian ini adalah klorokuin plus amodiakuin. Klorokuin adalah obat antimalaria yang termasuk dalam golongan 4-amino kinolin, Obat ini digunakan untuk *plasmodium falciparum* walaupun masih sensitive. Klorokuin merupakan obat pilihan untuk serangan malaria akut. Dengan mengkonsumsi obat ini, biasanya demam hilang dalam waktu 24 jam. Setelah pengobatan dengan obat standar, *parasitemia* hilang setelah 48-72 jam. Apabila penyembuhan terlambat, perlu dicurigai adanya resistensi terhadap klorokuin. Sedangkan amodiakuin merupakan obat mengikat DNA, sehingga menekan sintesa asam *nucleat* dari *plasmodium*. Obat amodiakuin mengikat protein, DNA dari sel-sel *hospes*, karena komposisi dasar dari molekul-molekul DNA dari *plasmodium* dan sel *hospes* itu sama. Dasar inilah sehingga obat ini cocok dicampur dengan klorokuin. Waktu paruh obat ini bekerja setelah lebih dari 1 hari, untuk mendapatkan kadar darah efektif pada bagian yang bebas dari obat ini, mula-mula harus diberikan *loading* sebanyak 2 kali *maintenance dose*. Obat ini juga efektif terhadap parasit stadium *intra eritrosit* yang menghasilkan pigmen malaria [7]. Jadi klorokuin plus amodiakuin yang diberikan terhadap sampel penelitian sesuai dengan aturan standar proporsi obat, tingkat keparahan penyakit, dan umur pasien. Adanya kaitan antara resistensi terhadap klorokuin plus amodiakuin dilihat dari struktur dan aktivitasnya. Struktur dan aktivitas tingkat resistensi (S , R_I , R_{II} , R_{III}) *plasmodium falciparum* merupakan data empirik yang digunakan dalam uji kelayakan, kajian model sebagai tinjauan aplikasi lapangan [8]. Dari hasil pengobatan yang resisten dapat diprediksi peluang punahnya parasit *plasmodium falciparum* pada tubuh manusia.

3. Pengambilan Data Penelitian

Kegiatan lapangan pada penelitian ini yaitu mengambil data di Rumah Sakit Umum Kota Jayapura di Distrik Jayapura Utara. Pengamatan teoritis di lapangan penderita parasit malaria yang diawali dengan masuknya *sporozoit* ke dalam sel darah merah berkembang biak dalam sel hati. Penderita yang terinfeksi malaria diberi tablet klorokuin plus amodiakuin. Setelah 2 hari, kemudian 7 hari, dan hari ke 29, peneliti memantau pasien untuk melihat respon terhadap tablet klorokuin plus amodiakuin dengan menggunakan test *in-vivo*. Dari hasil test dapat dideteksi adanya parasit dengan tingkat resistensi S , R_I , R_{II} , atau R_{III} . Data pada penelitian ini, sebanyak 40 sampel dinyatakan dalam frekuensi

observasi pemeriksaan darah test *in-vivo* Distrik Jayapura Utara Kotamadya Jayapura seperti pada **Tabel 1** berikut:

Table 1. Frekuensi Observasi Distrik Jayapura Utara

Test Resistensi In-vivo	Frekuensi Observasi O_i
S	17
R_I	9
R_{II}	8
R_{III}	6

4. Hasil dan Pembahasan

Kajian model dalam tulisan ini berdasarkan model Macdonald [1]. Model Macdonald mengungkapkan bahwa kontak antara nyamuk dengan manusia dinyatakan dengan besarnya laju gigitan nyamuk pada manusia, yang merupakan rerata peristiwa nyamuk *Anopheles* menggigit per hari per orang. Jika m merupakan kepadatan relatif *Anopheles* betina terhadap manusia, dan a merupakan kebiasaan nyamuk menggigit manusia atau probabilitas bahwa seekor nyamuk akan menggigit seorang manusia dalam 1 hari, maka ma merupakan laju gigitan nyamuk pada manusia. Probabilitas kelangsungan hidup nyamuk dalam 1 hari, yang dinyatakan dalam p , merupakan akar pangkat dua dari proporsi nyamuk betina yang akan memproduksi telur dalam sampel jika darah diambil 1 kali dalam 2 hari. Nilai ekspektasi terjadinya gigitan nyamuk pada seseorang per kasus penularan perhari dinamakan kapasitas vektor. Kapasitas vektor dari populasi vektor secara matematika dapat dinyatakan dengan

$$C = \left(\frac{ma^2 p^n}{-\log_e p} \right). \quad (1)$$

Rumus di atas dapat diartikan sebagai berikut: misalkan seseorang tergigit nyamuk sebanyak ma kali per hari, dan misalkan pula diketahui sebanyak p^n populasi vektor mampu bertahan hidup selama periode inkubasi serta mampu memperpanjang kelangsungan hidupnya sebesar $\frac{1}{-\log_e p}$ hari, dan selama itu menggigit orang lainnya a kali per hari, maka banyaknya gigitan penularan yang potensial dapat ditaksir. Ini merupakan ukuran transmisi yang menentukan tingkat endemik malaria dalam kondisi tertentu dan secara tidak langsung memperhatikan adanya keberhasilan upaya pengendalian nyamuk.

4.1. Permodelan Binomial Negatif dengan Teorema Galton - Watson

Langkah awal konstruksi model kepunahan parasit malaria dengan cara mengamati situasi umum di lapangan. Pengamatan penderita malaria dilakukan dengan cara pemeriksaan

dan pengobatan. Pemeriksaan untuk mengetahui jenis parasit, sedangkan pengobatan untuk mengetahui respon parasit terhadap obat antimalaria dengan cara test *in-vivo*. Hasil dari pengobatan diperoleh parasit yang sensitif (S) dan parasit yang resisten (R_I, R_{II}, R_{III}). Hasil pengamatan di lapangan sebagai dasar untuk mengkonstruksi model punahnya parasit malaria dengan menggunakan asumsi dasar dari permodelan (Bailey, 1982). Sebelum menentukan titik punahnya parasit, dikemukakan distribusi Binomial Negatif dan Teorema Galton Watson [9] sebagai berikut.

Distribusi Binomial Negatif

Untuk memprediksi peluang punahnya parasit malaria dan penyebaran populasi digunakan perpaduan antara permodelan Binomial Negatif dengan teorema Galton-Watson. Besarnya probabilitas Binomial Negatif $b^*(x; k; p)$ [10] ditentukan oleh rumus:

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

Teorema Galton Watson

Pada teorema Galton-Watson, jika μ adalah peluang bahwa proses akan punah, maka harus memenuhi persamaan $G(\mu) = \mu$, dengan kata lain: peluang kepunahan adalah titik keseimbangan $G(s)$. Sebuah proses pencabangan akan punah secara pasti jika 1 adalah satu-satunya titik keseimbangan $G(s)$ atau berakhir dengan peluang $\mu < 1$ jika $G(s)$ mempunyai 2 titik keseimbangan yang mungkin muncul dalam interval $0 = s = 1$. Fungsi pembangkit peluang $G(s)$, dengan $0 = s = 1$ dinyatakan sebagai berikut [9]:

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

dimana s = peubah acak punahnya partikel. Agar deret ini konvergen sebagai akibat adanya suku kuadrat, pangkat tiga dan seterusnya, maka s berada antara 0 dan 1. $G(s)$ dapat dinyatakan dalam bentuk yang lebih sederhana, yaitu $G(s) = (1 - q + qs)^N$ sebagai fungsi pembangkit peluang dari Distribusi Binomial

$$p_g = \binom{N}{g} q^g (1-q)^{N-g}, \quad (4)$$

dimana: g adalah hasil yang diharapkan terjadi, N adalah ukuran sampel, dan q adalah peluang bahwa sebuah unsur (item) dalam sampel merupakan hasil yang diharapkan [9].

4.2. Titik Punahnya Parasit

Untuk menentukan titik punahnya parasit malaria yang resisten terhadap klorokuin plus amodiaquine dengan menggunakan fungsi pembangkit momen Teorema Galton-Watson $G(s) = p_0 + p_1 s + p_2 s^2 + p_3 s^3$. Nilai-nilai p_0, p_1, p_2 , dan p_3 merupakan peluang terjadinya sensitif (S) dan resistensi derajat R_I, R_{II} , dan R_{III} . Dari **Tabel 1** diperoleh $p_0 = \frac{\text{frekuensi observasi } S}{\text{total frekuensi observasi}} = \frac{17}{40} = 0,425$, dengan cara yang sama $p_1 = \frac{9}{40} = 0,225$,

$p_2 = \frac{8}{40} = 0,2$, $p_3 = \frac{6}{40} = 0,15$. Sehingga fungsi pembangkit peluangnya adalah $G(s) = 0,425 + 0,225s + 0,2s^2 + 0,15s^3$. Menurut teorema Galton-Watson titik punah diperoleh pada saat $G(s) = s$, persamaannya menjadi $0,425 + 0,225s + 0,2s^2 + 0,15s^3 = s$. Sehingga diperoleh s yang memenuhi persamaan ini adalah $s = 0,8814$.

4.3. Model Probabilitas Punahnya Parasit

Model probabilitas punahnya parasit malaria diperoleh dengan mengkombinasikan fungsi pembangkit probabilitas distribusi Binomial Negatif dengan titik punah proses Galton-Watson yang dirumuskan sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
 \varphi_{NB} &= \sum_{x=0}^{\infty} f(x) s^x = \sum_{x=0}^{\infty} \binom{x}{x+k^*} \tilde{p}^{k^*} \tilde{q}^x s^x \\
 &= \sum_{x=0}^{\infty} \binom{x}{x+k} \tilde{p}^{k^*} (\tilde{q}s)^x \\
 &= \frac{\tilde{p}^{k^*}}{(1-\tilde{q}s)^{k^*}} \underbrace{\sum_{x=0}^{\infty} \binom{x}{x+k} (1-\tilde{q}s)^{k^*} (\tilde{q}s)^x}_{=1} \\
 &= \left(\frac{\tilde{p}}{1-\tilde{q}s} \right)^{k^*} \\
 &= \left(\frac{\tilde{p}}{1-(1-\tilde{p})s} \right)^{k^*}
 \end{aligned} \tag{5}$$

dan variansinya adalah

$$\sigma_{NB}^2 = \frac{k^*(1-\tilde{p})}{\tilde{p}^2}, \tag{6}$$

dimana: $f(x)$ = fungsi pembangkit probabilitas Binomial Negatif, s^x = fungsi pembangkit probabilitas punahnya parasit, $\tilde{p}$ = taksiran parasit positif, dan k^* = jumlah kelompok parasit positif.

4.4. Pengujian Kelayakan Model

Data yang digunakan dalam model ini adalah distribusi Binomial Negatif. Sebagai ilustrasi di lapangan digunakan data sekunder yaitu data resistensi parasit malaria yang resisten terhadap obat antimalaria di suatu daerah populasi. Hipotesis testing digunakan untuk uji kelayakan model (*goodness of fit test*). Uji kelayakan model dilakukan untuk menguji kesesuaian data dengan asumsi dasar dalam permodelan. Langkah kerja *goodness fit test* antara frekwensi observasi dan ekspektasi didasarkan pada:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}, \tag{7}$$

dengan χ^2 : nilai variabel random yang berdistribusi samplingnya sangat mendekati distribusi kai-kuadrat dengan derajat kebebasan $v = r - 1$, O_i = frekuensi observasi yang ke- i ,

dan E_i = frekuensi ekspektasi yang ke- i . Dalam hal ini hipotesis ditolak jika $\chi^2 > \chi^2_{\alpha, r-1}$, untuk taraf signifikansi α [10]. Selanjutnya berdasarkan data penelitian di Distrik Jayapura Utara Kotamadya Jayapura diperoleh frekuensi observasi dan frekuensi ekspektasi pemeriksaan darah test *in-vivo* seperti pada **Tabel 2** berikut:

Table 2. Frekuensi Observasi dan Ekspektasi Tes *In-Vivo* di Distrik Jayapura Utara

Test Resistensi <i>In-Vivo</i>	Frekuensi Observasi O_i	Probabilitas $\tilde{p}$	Frekuensi Ekspektasi $E_i = n$
S	17	0,25	10
R_I	9	0,25	10
R_{II}	8	0,25	10
R_{III}	6	0,25	10

Berdasarkan **Tabel 2** diperoleh: Peluang punahnya parasit malaria yang resisten terhadap klorokuin plus modiakuin $\varphi_{NB} = \left(\frac{\tilde{p}}{1 - (1 - \tilde{p})s} \right)^{k^*} = \left(\frac{0,75}{1 - (1 - 0,75)0,8814} \right)^{4-1} = 0,8902$, dengan variansi $\sigma_{NB}^2 = \frac{k^*(1 - \tilde{p})}{\tilde{p}^2} = \frac{3(1 - 0,75)}{(0,75)^2} = 1,3333$.

5. Kesimpulan dan Saran

5.1. Kesimpulan

Pengembangan model probabilistik punahnya parasit malaria yang resisten terhadap obat klorokuin plus amodiakuin di suatu daerah populasi diperoleh rumusan permodelan sebagai berikut:

1. Titik kesetimbangan punahnya parasit malaria dengan menggunakan teorema Galton-Watson di Distrik Jayapura utara diperoleh $s = 0,8814$. Ini berarti bahwa pada titik $s = 0,8814$ sebagai penentu peluang punahnya parasit *plasmodium falciparum* di Distrik Jayapura Utara Kota Madya Jayapura.
2. Peluang punahnya mutan parasit *plasmodium falciparum* di Distrik Jayapura Utara Kota Madya Jayapura yang resisten terhadap klorokuin plus modiakuin diperoleh $\varphi_{NB} = 0,8902$.

Ini berarti peluang punahnya parasit malaria oleh obat klorokuin plus amodiakuin sebesar 89,02 % atau ada peluang resisten parasit malaria sebesar 10,98 %.

5.2. Saran

Peluang punahnya parasit malaria yang resisten terhadap klorokuin plus amodiakuin diasumsikan homogen, melalui pendekatan *maximum likelihood*. Sehingga perlu kajian lebih lanjut dengan menggunakan pendekatan peluang berbobot. Berdasarkan hasil resistensi punahnya parasit malaria yang resisten terhadap klorokuin plus amodiakuin sebesar 10,98

%, hal ini merupakan masukan kepada perusahaan farmasi pembuat obat anti malaria untuk mengadakan penelitian lanjutan pada populasi yang lain mengenai obat antimalaria tersebut. Jika klorokuin plus amodiakuin telah resisten di banyak tempat maka perlu pembuatan obat anti malaria baru yang lebih efektif atau dikombinasikan dengan obat antimalaria yang lain.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih penulis sampaikan kepada Proyek P2M DIKTI yang membiayai penelitian ini melalui dana hibah bersaing tahun 2011.

Daftar Pustaka

- [1] MACDONALD, G. 1957. *The Epidemiology and Control of Malaria*. Oxford University Press, London.
- [2] KORENROMP, E. *Malaria Incidence Estimates at Country Level for the Years 2004*, Proposed Estimates and Draft Report, Roll Back Malaria, WHO, Geneva, available at http://mosquito.who.int/docs/incidence_estimation2.pdf [20 Juli 2005].
- [3] SUBDIT MALARIA DIREKTORAT P2B2. *Resistensi Klorokuin Terhadap Plasmodium Falciparum di Indonesia*. Laporan Tahunan 2007, 2007.
- [4] DINAS KESEHATAN KOTA JAYAPURA. *Laporan Tahunan 2008*. Jayapura, Indonesia, 2008.
- [5] TUTI, S., DEWI, R., KRISTI, N., & GUNAWAN, A. 2007. Pemantauan efikasi klorokuin untuk pengobatan malaria falciparum ringan di daerah high case incidence (hci) banjarnegara, jawa tengah. *Bul. Penel. Kesehatan* ,35, 3, 97 – 107.
- [6] BAILEY, N. 1982. *The Biomathematics of Malaria*. Griffin, London.
- [7] TJITRA, E. 2004. *Pengobatan Malaria dengan Kombinasi Artemisin*. Puslitbang Pemberantasan Penyakit Badan Litbangkes, Jakarta.
- [8] SISIRAWATI. 1990. Pemeriksaan sensitivitas p. falciparum in-vivo dan in-vitro terhadap klorokuin pada penderita falciparum di timor timur. Thesis, Fakultas Pas-casarjana UI, Jakarta.
- [9] TANEYHILL, D., DUNN, A., & HATCHER, M. 1999. The galton-watson branching process a quatitative tool in parasitology. *Parasitology Today* ,vol. 15 ,no. 4.
- [10] WALPOLE, R., & MYERS, R. 1986. *Ilmu Peluang dan Statistika untuk Insinyur dan Ilmuan*. ITB, Bandung.