

## PROGRAM VAKSINASI PENYAKIT CAMPAK DI INDONESIA MELALUI MODEL *SUSCEPTIBLE INFECTED RECOVERED (SIR)* DAN HASILNYA

Septiawan Adi Saputro dan Purnami Widyaningsih

Program Studi Matematika FMIPA UNS  
[septiawan.adi4@gmail.com](mailto:septiawan.adi4@gmail.com)

**Abstrak:** Campak merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh virus dan menjadi perhatian Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI). Karena individu yang telah sembuh dari campak mendapatkan kekebalan, penyebaran penyakit tersebut dapat direpresentasikan dengan model *susceptible infected recovered (SIR)*. Untuk mencegah meluasnya penularan campak, Kemenkes RI mengadakan program vaksinasi. Penyebaran campak dengan vaksinasi dapat direpresentasikan dengan model *susceptible vaccinated infected recovered (SVIR)*. Model *SIR* dan *SVIR* merupakan sistem persamaan diferensial orde satu. Dalam artikel ini dituliskan model *SVIR* dan penyebaran penyakit campak dengan adanya vaksinasi di Indonesia.

**Kata kunci:** Campak, SIR, SVIR, Vaksinasi

### PENDAHULUAN

Penyakit campak merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh virus golongan *Paramyxovirus*. Penularan penyakit ini dapat terjadi melalui udara yang telah terkontaminasi oleh *droplet* (ludah) individu yang telah terinfeksi. Kemenkes RI [5] mencatat bahwa sebagian besar penderita penyakit ini adalah anak-anak usia pra sekolah dan usia SD. Gejala campak diawali dengan demam, batuk, pilek dan kemudian muncul bercak merah pada kulit. Menurut Baldy *et al.*[1], individu yang telah terinfeksi akan sembuh dan mendapat kekebalan secara alami.

Campak tergolong penyakit yang dapat dicegah penyebarannya. Upaya pemerintah untuk mencegah penyebarannya yaitu memberikan vaksin kepada balita melalui program imunisasi. Menurut Kemenkes RI [5], imunisasi adalah program untuk meningkatkan kekebalan seseorang secara aktif terhadap suatu penyakit. Dari beberapa imunisasi penyakit, campak merupakan imunisasi yang mendapat perhatian lebih. Hal ini terkait dengan realita bahwa campak adalah salah satu penyebab utama kematian pada balita. Dengan demikian pencegahan campak memiliki peran signifikan dalam penurunan angka kematian balita.

Pemodelan matematika dapat digunakan sebagai alat untuk mempelajari penyebaran penyakit infeksi seperti campak. Hethcote pada tahun 1989 [2] memperkenalkan model *susceptible infected recovered (SIR)* untuk mengetahui

penyebaran penyakit campak, cacar air, difteri, polio, dan batuk rejan. Mengacu pada model tersebut, Islam pada tahun 2015 [3] mengembangkan model *SIR* dengan adanya vaksinasi untuk penyakit campak menjadi model *susceptible vaccinated infected recovered (SVIR)*. Dalam artikel ini diturunkan ulang model *SVIR*. Selanjutnya model tersebut diterapkan pada penyebaran penyakit campak di Indonesia.

## **METODE PENELITIAN**

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah studi literature. Berikut adalah langkah-langkah yang ditempuh.

- (1) Menentukan asumsi dan parameter yang diperlukan untuk menurunkan ulang model.
- (2) Menentukan hubungan (laju perubahan sesaat) antara asumsi, variabel, dan parameter model *SVIR* yang diperoleh pada langkah (1).
- (3) Mempelajari perilaku interaksi penyebaran penyakit campak di Indonesia sesuai dengan model *SVIR*.
- (4) Menentukan pola penyebaran penyakit dari model yang telah diperoleh pada langkah (2).

## **MODEL *SIR***

Model *SIR* pertama kali diperkenalkan oleh Kermack dan McKendrick pada tahun 1927 [4]. Model tersebut kemudian oleh Hethcote pada 1989 [2] digunakan untuk menjelaskan penyebaran penyakit campak, cacar air, difteri, polio, dan batuk rejan. Hethcote [2] membagi populasi menjadi tiga kelompok individu. Pertama, kelompok individu *susceptible* yaitu individu yang sehat namun rentan terinfeksi penyakit. Kedua, kelompok individu *infected* yaitu individu yang terinfeksi penyakit. Ketiga, kelompok individu *recovered* yaitu individu yang sembuh dan kebal terhadap penyakit.

Pada model ini diasumsikan individu yang lahir adalah individu yang sehat dan rentan terhadap penyakit (*susceptible*). Besarnya laju kelahiran dan kematian pada model ini diasumsikan sama sebesar  $\mu$ , sehingga banyaknya kelahiran adalah  $\mu N$ . Dengan demikian kelompok individu *susceptible* bertambah sebesar  $\mu N$ . Setiap kelompok individu terdapat kematian, sehingga setiap kelompok individu *S*, *I*, dan *R* berturut turut berkurang sebesar  $\mu S$ ,  $\mu I$ , dan  $\mu R$ . Kelompok individu *susceptible* dapat terinfeksi setelah melakukan kontak dengan kelompok individu *infected*. Jika besarnya laju kontak individu *susceptible* dengan individu *infected* adalah  $\beta$  dan diasumsikan setiap individu

*susceptible* mempunyai kemungkinan yang sama untuk terinfeksi penyakit maka sebanyak  $\beta \frac{SI}{N}$  individu *susceptible* terinfeksi. Individu yang telah terinfeksi memiliki kemungkinan sembuh (*recovered*). Dengan memisalkan  $\mu$  sebagai laju kesembuhan, maka sebanyak  $\mu I$  individu akan sembuh dari penyakit tersebut. Individu yang telah sembuh diasumsikan kebal terhadap infeksi. Dengan demikian model *SIR* oleh Hethcote [2] dapat dituliskan sebagai

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu N - \beta \frac{SI}{N} - \mu S \\ \frac{dI}{dt} &= \beta \frac{SI}{N} - \gamma I - \mu I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R\end{aligned}\tag{1}$$

dengan  $\mu, \beta, \gamma > 0$ . Model (1) merupakan sistem persamaan diferensial nonlinear orde satu.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penurunan model *SVIR* mengacu pada Islam [3], yang berdasarkan model *SIR* Hethcote [2]. Dari model *SIR* Hethcote [2], Islam [3] menambahkan kelompok individu *vaccinated*, yaitu kelompok individu yang mendapatkan vaksin.

Model *SVIR* oleh Islam [3], banyaknya individu *susceptible*, *vaccinated*, *infected*, dan *recovered* pada waktu  $t$  dinyatakan dengan  $S(t)$ ,  $V(t)$ ,  $I(t)$ , dan  $R(t)$ . Sehingga banyaknya populasi pada waktu  $t$  adalah  $N(t) = S(t) + V(t) + I(t) + R(t)$ . Pada model ini besarnya laju kelahiran dan kematian tidak sama.

Dimisalkan laju kelahiran adalah  $\theta$  maka banyaknya kelahiran adalah  $\theta N$ . Dengan demikian kelompok individu *susceptible* bertambah sebesar  $\theta N$ . Kelompok individu *susceptible* dapat terinfeksi campak setelah melakukan kontak dengan kelompok individu *infected*. Sama seperti halnya pada Hethcote [2], dengan laju kontak sebesar  $\beta$ , banyaknya individu *susceptible* yang terinfeksi sebesar  $\beta \frac{SI}{N}$ . Untuk menambah kekebalan pada individu *susceptible*, diberikan vaksin. Misal laju vaksinasi sebesar  $\alpha$ , kelompok individu *susceptible* berkurang sebanyak  $\alpha S$ . Jika laju kematian adalah  $\mu$  maka banyaknya kematian pada kelompok ini adalah  $\mu S$ . Dengan demikian kelompok individu *susceptible* berkurang sebesar  $\mu S$ . Perubahan sesaat kelompok individu *susceptible* dapat dinyatakan sebagai

$$\frac{dS}{dt} = \theta N - \beta \frac{SI}{N} - \alpha S - \mu S \quad (2)$$

Kelompok individu *vaccinated* bertambah dengan adanya program vaksinasi pada kelompok individu *susceptible* sebesar  $\alpha S$ . Tidak semua proses vaksinasi berhasil, sehingga individu yang telah tervaksin dapat terinfeksi campak. Jika laju kegagalan vaksin adalah  $\sigma$  maka kelompok individu *vaccinated* akan terinfeksi sebanyak  $\beta\sigma \frac{VI}{N}$ . Dimisalkan laju kematian adalah  $\mu$  maka banyaknya kematian pada kelompok ini adalah  $\mu V$ . Dengan demikian kelompok individu *vaccinated* berkurang sebesar  $\mu V$ . Perubahan sesaat kelompok individu *vaccinated* dapat dinyatakan sebagai

$$\frac{dV}{dt} = \alpha S - \beta\sigma \frac{VI}{N} - \mu V \quad (3)$$

Kelompok individu *infected* bertambah karena adanya individu *susceptible* dan *vaccinated* yang terinfeksi. Dengan demikian banyaknya kelompok ini bertambah sebesar  $\beta \frac{SI}{N}$  dan  $\beta\sigma \frac{VI}{N}$ . Penyakit menular dengan karakteristik pada model ini dapat disembuhkan. Kelompok individu yang terinfeksi diasumsikan dapat sembuh dan kebal. Jika laju kesembuhan adalah  $\gamma$  maka kelompok individu *infected* akan sembuh sebanyak  $\gamma I$ . Perubahan sesaat kelompok individu *infected* dapat dinyatakan sebagai

$$\frac{dI}{dt} = \beta \frac{SI}{N} + \beta\sigma \frac{VI}{N} - (\mu + \gamma)I \quad (4)$$

Banyaknya individu *recovered* bertambah karena adanya individu *infected* yang sembuh yaitu sebesar  $\gamma I$ . Perubahan sesaat kelompok individu *recovered* dapat dinyatakan sebagai

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R \quad (5)$$

Dengan demikian, dari (2), (3), (4), dan (5) secara lengkap model *susceptible vaccinated infected recovered (SVIR)* adalah

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \theta N - \beta \frac{SI}{N} - \alpha S - \mu S \\ \frac{dV}{dt} &= \alpha S - \beta\sigma \frac{VI}{N} - \mu V \\ \frac{dI}{dt} &= \beta \frac{SI}{N} + \beta\sigma \frac{VI}{N} - (\mu + \gamma)I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R \end{aligned} \quad (6)$$

dengan  $S(0) > 0$ ,  $V(0) > 0$ ,  $I(0) > 0$ ,  $R(0) \geq 0$  dan  $\theta, \beta, \alpha, \mu, \sigma, \gamma > 0$ . Parameter  $\theta, \beta, \alpha, \mu, \sigma, \gamma$  secara berturut-turut adalah laju kelahiran, laju kontak, laju vaksinasi, laju kematian, laju kegagalan vaksin, dan laju kesembuhan. Model (6) merupakan sistem persamaan diferensial nonlinear orde satu. Pola penyebaran penyakit campak dapat ditentukan dari penyelesaian sistem (6).

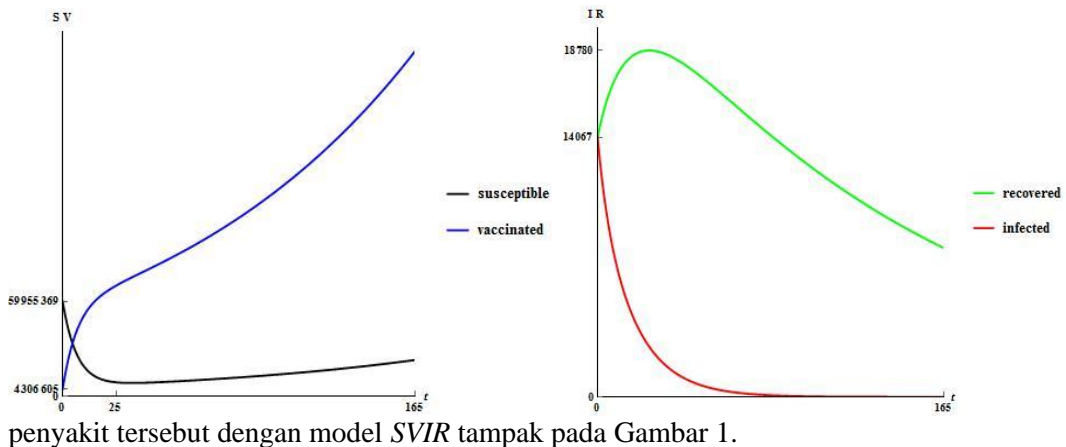
Model SVIR (6) diterapkan pada penyebaran penyakit campak di Indonesia. Data (tahunan) diambil dari Profil Kesehatan Indonesia tahun 2010-2014 yang diterbitkan oleh Kemenkes RI [5]. Sebagian besar penderita penyakit ini adalah anak-anak usia pra sekolah dan usia SD. Dengan demikian populasi ( $N(t)$ ) adalah total penduduk usia 0-14 tahun. Banyaknya individu *vaccinated*, *infected*, dan *recovered* diketahui dari data tersebut, sehingga  $S(t) = N(t) - V(t) - I(t) - R(t)$ . Dari data tersebut ditentukan empat nilai laju relatif kelahiran, sehingga dipilih rata-rata laju relatif kelahiran  $\theta$  sebesar 0.0149. Dengan cara yang sama ditentukan rata-rata laju kematian alami  $\mu$  sebesar 0.0069, rata-rata laju relatif infeksi  $\beta$  sebesar -0.03739, rata-rata laju relatif vaksinasi  $\alpha$  sebesar 0.14192, rata-rata kegagalan vaksin  $\sigma$  sebesar 0.03, rata-rata laju kesembuhan  $\gamma$  individu yang terinfeksi sebesar 0.04762. Berdasarkan parameter yang diperoleh dan dengan memperhatikan (6), model penyebaran penyakit campak di Indonesia dapat disajikan sebagai

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= 0.0149 N - (-0.03739) \frac{SI}{N} - 0.14192 S - 0.0069 S \\ \frac{dV}{dt} &= 0.14192 S - (-0.001122) \frac{VI}{N} - 0.0069 V \\ \frac{dI}{dt} &= (-0.03739) \frac{SI}{N} + (-0.001122) \frac{VI}{N} - 0.05452 I \\ \frac{dR}{dt} &= 0.04762 I - 0.0069 R.\end{aligned}\tag{7}$$

Penyelesaian model (7) ditentukan dengan menggunakan metode Runge-Kutta orde empat. Dari data Kemenkes RI, diambil tahun 2010 sebagai tahun ke-0 ( $t = 0$ ) dan nilai awal untuk masing-masing kelompok individu yaitu

$$S(0) = 59955369, V(0) = 4306605, I(0) = 14074, R(0) = 14067.\tag{8}$$

Penyelesaian model (7) dengan syarat awal (8) menunjukkan pola penyebaran penyakit campak di Indonesia dengan adanya program vaksinasi. Pola penyebaran



Gambar 1. Banyaknya individu  $S, V$  (kiri) dan  $I, R$  (kanan) 165 tahun pertama

Dari Gambar 1 sebelah kiri, terlihat kelompok individu *susceptible* turun dari tahun pertama sampai tahun ke-43. Hal ini disebabkan adanya program vaksinasi dan terdapat individu *susceptible* yang terinfeksi. Pada tahun-tahun berikutnya, banyaknya individu *susceptible* mengalami peningkatan. Banyaknya individu *vaccinated* terus bertambah dari tahun ke tahun karena adanya program vaksin pada individu *susceptible*. Berdasarkan Gambar 1 sebelah kanan, banyaknya individu *recovered* yang semula 14067 mengalami kenaikan hingga mencapai puncak 18458 pada tahun ke-23. Setelah tahun ke-23 banyaknya individu *recovered* mengalami penurunan dikarenakan adanya kematian alami dan berkurangnya individu yang terinfeksi. Banyaknya individu *infected* mengalami penurunan yang semula 14074 menjadi 0 pada tahun ke-165. Hal ini berarti pada tahun 2175, Indonesia akan bebas dari penyakit campak.

## SIMPULAN

Dari pembahasan yang telah dilakukan, dapat diambil kesimpulan.

- (1) Model *SIR* dengan program vaksinasi untuk penyebaran penyakit campak di Indonesia dapat dituliskan sebagai model *susceptible veccinated infected recovered (SVIR)* sebagai

$$\frac{dS}{dt} = \theta N - \beta \frac{SI}{N} - \alpha S - \mu S$$

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= \alpha S - \beta \sigma \frac{VI}{N} - \mu V \\ \frac{dI}{dt} &= \beta \frac{SI}{N} + \beta \sigma \frac{VI}{N} - (\mu + \gamma)I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R\end{aligned}$$

dengan  $S(0) > 0$ ,  $V(0) > 0$ ,  $I(0) > 0$ ,  $R(0) \geq 0$  dan  $\theta, \beta, \alpha, \mu, \sigma, \gamma > 0$ .

(2) Penerapan model SVIR pada penyakit campak di Indonesia menurut data Profil Kesehatan Indonesia menunjukkan bahwa kelompok individu yang terinfeksi campak akan turun menuju nol pada tahun ke-165. Dengan demikian pada tahun 2175, Indonesia akan bebas dari penyakit campak.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Baldy, L. M., W. S. Roush, and D. L. McIntyre. (2013). *Manual for The Surveillance of Vaccine Preventable Diseases*. 6th Edition. USA: Great Space Independent Publishing Platform.
- Hethcote, H. W. (1989). Tree Basic Epidemiological Models. *Applied Mathematical Ecology* 18, 119-144.
- Islam, S. (2015). Equilibriums and Stability of SVIR Epidemic Model. *International Journal of Humanities, Arts, Medicine and Sciences* 3, 1-10.
- Kermack, W. O. and A. G. McKendrick. (1927). A Contribution to The Mathematical Theory of Epidemics. *Proceedings of The Royal Society of London* 115, 700-721.
- Tim Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan RI. (2015). *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2014*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

## **MODEL ADDITIVE GENETICS AND UNIQUE ENVIRONMENT (AE) PADA PENYAKIT DIABETES MELITUS TIPE 2**

**Andi Darmawan, Dewi Retno Sari Saputro**

**Program Studi Matematika FMIPA UNS**  
id.andidarmawan@gmail.com

**Abstrak:** Secara umum, penyakit Diabetes Melitus (DM) ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang dihubungkan dengan kekurangan secara absolut atau relatif dari kerja dan atau sekresi insulin. Dari beberapa jenis penyakit, DM tipe 2 merupakan diabetes yang paling umum ditemukan pada pasien. DM tipe 2 merupakan penyakit multifaktorial dengan komponen genetik dan lingkungan yang sama kuat dalam proses timbulnya penyakit tersebut. Pengaruh faktor genetik terhadap penyakit ini dapat terlihat jelas dengan banyaknya penderita diabetes yang berasal dari orang tua yang memiliki riwayat DM. Terkait dengan hal tersebut, faktor genetik dapat dinyatakan dengan hubungan kekerabatan yang dapat dihitung dengan koefisien *kinship* (nilai ini ditentukan dari perhitungan bidang kedokteran). Pada penyakit DM tipe 2 dapat dimodelkan dengan model *Additive Genetics and Unique Environment (AE)*. Model *AE* merupakan suatu model yang menjelaskan tentang pengaruh genetik dan lingkungan/pola hidup individu. Model *AE* dikembangkan dari model *Additive Genetics, Common Environment, and Unique Environment (ACE)*. Model *ACE* merupakan model yang menjelaskan pengaruh genetik, pengaruh lingkungan/pola hidup bersama, dan lingkungan/pola hidup individu. Pada artikel ini dibahas tentang model *AE*.

**Kata kunci:** DM, DM tipe 2, Model AE, Model ACE, Koefisien Kinship

### **PENDAHULUAN**

*Global Status Report on NCD World Health Organization (WHO)* tahun 2010 melaporkan bahwa 60% penyebab kematian semua umur di dunia adalah Penyakit Tidak Menular (PTM). Jenis penyakit ini terus berlangsung dan menjadi masalah besar kesehatan masyarakat di dunia. Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu PTM yang menduduki peringkat 6 sebagai penyebab kematian. Sekitar 1,3 juta orang meninggal akibat diabetes dan 4% meninggal sebelum usia 70 tahun. Pada tahun 2030 diperkirakan DM menempati urutan 7 penyebab kematian dunia sedangkan di Indonesia diperkirakan pada tahun 2030 akan memiliki penyandang DM sebanyak 21,3 juta jiwa.

Berdasarkan *International Diabetes Federation (IDF)* sebanyak 387 juta yang berumur 20-79 tahun orang di dunia menderita DM. Di Indonesia DM merupakan ancaman serius bagi kesehatan karena dapat menimbulkan kebutaan, gagal ginjal, kaki diabetes (*gangrene*), penyakit jantung, dan *stroke*. Pada tahun 2007, *Zahtamal et al.* menunjukkan bahwa kelompok usia 45 tahun atau lebih dan memiliki riwayat keluarga



berpenyakit DM merupakan kelompok usia yang berisiko menderita DM. Begitu juga dengan kelompok keluarga yang memiliki *life style* seperti pola makan yang tidak sehat.

Masih berdasarkan WHO, DM merupakan suatu penyakit kronis yang terjadi apabila pankreas tidak memproduksi hormon insulin dalam jumlah yang cukup atau tubuh yang tidak efektif menggunakan hormon insulin yang sudah dihasilkan. Ketidakmampuan tersebut mengakibatkan terjadinya peningkatan kadar glukosa dalam darah atau yang dikenal dengan hiperglikemia. Kriteria dari jenis DM juga dapat dibagi berdasarkan penyebab utamanya yaitu DM tipe 1, tipe 2, dan gestasional. DM tipe 1 atau yang sebelumnya lebih dikenal sebagai diabetes *insulin-independent* disebabkan kurangnya produksi hormon insulin. DM tipe 2 atau yang sebelumnya lebih sering disebut sebagai diabetes *non-insulin dependent* disebabkan penggunaan insulin yang tidak efektif sedangkan diabetes gestasional merupakan hiperglikemia yang ditemukan selama masa kehamilan.

Dari beberapa jenis penyakit ini, DM tipe 2 merupakan diabetes yang paling umum ditemukan pada pasien. DM tipe 2 merupakan penyakit multifaktorial dengan komponen genetik dan lingkungan yang sama kuat dalam proses timbulnya penyakit tersebut. Pengaruh faktor genetik terhadap penyakit ini dapat terlihat jelas dengan banyaknya penderita yang berasal dari orang tua yang memiliki riwayat DM sebelumnya. Terkait dengan hal tersebut, faktor genetik dapat dinyatakan dengan hubungan kekerabatan (*kinship*) yang dapat ditentukan dengan koefisien *kinship* seperti yang ditunjukkan pada Tabel 1. Semakin besar koefisien *kinship* menunjukkan semakin dekat hubungan kekeluargaan antar individu.

Tabel 1. Koefisien *Kinship*

Keterhubungan	Koefisien <i>Kinship</i>
<i>Self or Monozygotic (MZ) twin</i>	1/2
<i>Full siblings or Dizygotic (DZ) twin</i>	1/4
<i>Half siblings</i>	1/8
<i>Parent-offspring</i>	1/4
<i>Unrelated</i>	0

Sesuai perhitungan dan Tabel 1, Neale *et al.* (2008) menyebutkan bahwa ibu dan anak pertama dalam satu keturunan mempunyai koefisien *kinship*  $\frac{1}{4}$ . Pada sisi lainnya, bayi kembar (*DZ twin*) juga mempunyai koefisien *kinship* yang sama sehingga koefisien tersebut relevan. Hubungan kekerabatan tersebut dipengaruhi oleh beberapa faktor. Rabe-Hesketh *et al.* (2008) menuliskan bahwa hubungan kekerabatan dipengaruhi oleh *an Additive Genetic Component (A)*, *a Dominance genetic Component (D)*, *a Common Environment Component (C)*, dan *a Unique Environment Component (E)*. Sesuai dengan faktor-faktor yang berpengaruh tersebut dapat dibuat beberapa model antara lain model ACDE, ACE, ADE, dan AE. Uraian lebih lanjut tentang model-model tersebut dapat dibaca pada Neale dan Cardon (1992). Penelitian terkait diantaranya oleh Setiawan (2008b), tentang penerapan model AC pada penentuan besarnya pengaruh faktor genetik terhadap sifat fenotipe dengan metode *bayesian*. Masih dengan peneliti yang sama, Setiawan (2008a), besarnya pengaruh genetik terhadap sifat fenotipe (*trait*) dapat digunakan metode momen dan metode maksimum *likelihood* yang menggunakan data *trait* pada pasangan kembar hasil simulasi.

Terkait dengan permasalahan banyaknya penyakit DM, peneliti tertarik melakukan penelitian terhadap model *Additive Genetics and Unique Environment (AE)* pada penyakit DM tipe 2 dan menentukan besarnya pengaruh genetik terhadap sifat fenotipe (*trait*) dengan metode Bayesian.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian kajian teoritis dengan mengumpulkan beberapa pustaka seperti buku, jurnal, dan *proceeding* yang terkait dengan model-model penyakit DM. Dengan dasar pustaka-pustaka tersebut dapat diturunkan model AE pada penyakit DM tipe 2 dengan mempertimbangkan variansi dan kovariansi model, menentukan besarnya pengaruh genetik terhadap sifat fenotipe (*trait*) dengan metode Bayesian.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Model *Additive Genetics and Unique Environment (AE)* merupakan suatu model yang menjelaskan tentang pengaruh suatu genetik dan lingkungan/pola hidup individu. Seperti penelitian pada genetik yang sedang berkembang, penelitian tentang model AE dikembangkan dari model Model *Additive Genetics, Common Environment, and Unique Environment (ACE)*. Model ACE merupakan suatu model yang menjelaskan tentang

pengaruh suatau genetik, pengaruh lingkungan/pola hidup bersama, dan lingkungan/pola hidup individu seperti yang telah dilakukan oleh Setiawan (2008a) pada kasus bayi kembar.

Penyakit DM tipe 2 dapat dimodelkan oleh model  $AE$ . Misalkan dimiliki suatu karakteristik atau sifat kuantitatif  $X$  dari suatu individu yang dipilih secara random dari suatu populasi. Karakteristik  $X$  dapat dianggap mengikuti model

$$X = A + E, \quad (1)$$

dengan  $A$  dan  $E$  masing-masing adalah faktor genetik dan pola hidup yang saling bebas. Dua individu yang diambil secara random dari populasi masing-masing dengan karakteristik  $X_1$  dan  $X_2$  dapat dimodelkan sebagai

$$X_1 = A_1 + E_1$$

$$X_2 = A_2 + E_2$$

dengan  $A_1, A_2, E_1, E_2$  saling bebas dan  $E_1, E_2$  berdistribusi identik. Model (1) disebut sebagai model  $AE$ .

Jika karakteristik individu yang didekomposisi sebagai  $X = A + E$ , maka besarnya pengaruh faktor genetik yang mewarisi penyakit terhadap keturunan (heritabilitas) dapat didefinisikan sebagai

$$\frac{V(A)}{V(X)} = \frac{V(A)}{V(A)+V(E)},$$

yang dapat diestimasi berdasarkan data pengamatan  $X$ . Pada model  $AE$ , variansi dan kovariansi dari karakteristik  $X_1$  dan  $X_2$  antar dua individu saudara kandung dapat didekomposisi menjadi

$$\begin{aligned} V(X_1) = V(X_2) &= \sigma^2 = v^2 + \kappa^2, \\ Cov(X_1, X_2) &= 2\Psi v^2 \end{aligned} \quad (2)$$

dengan  $v^2$  dan  $\kappa^2$  masing-masing adalah variansi faktor genetik  $A$ , dan variansi faktor pola hidup  $E$  sedangkan  $\Psi$  merupakan koefisien *kinship* yang tergantung pada hubungan antara induk dan keturunan tersebut (Lange, 2002). Dekomposisi variansi pada persamaan (2) tersebut dapat diterapkan untuk karakteristik kuantitatif maupun karakteristik yang merupakan data kategori (*categorical trait*). Karakteristik ini dapat dianggap dipengaruhi oleh karakteristik lain yang tidak teramati (*unobservable trait*) yang dinamakan liabilitas (*liability*). *Categorical trait* yang teramati (*observable trait*) seperti berpenyakit tertentu atau tidak, akan berkaitan dengan suatu liabilitas yang melampaui batas (*threshold*). Hal tersebut dapat dijelaskan dalam model matematika berikut. Misalkan  $Y_1$  dan  $Y_2$  adalah ukuran suatu trait dikotomi pada dua individu yaitu

induk dan keturunan. Dapat dianggap bahwa vektor  $(Y_1, Y_2)^t$  tergantung pada variabel  $(X_1, X_2)^t$  dan suatu batas  $b$  melalui persamaan  $Y_i = 0$  jika  $X_i \leq b$  dan  $Y_i = 1$  jika  $X_i > b$  untuk  $i = 1, 2$ . Diasumsikan bahwa  $(X_1, X_2)^t$  berdistribusi normal dan dapat didekomposisi pada komponen genetik  $A_1, A_2$  dan komponen pola hidup  $E_1, E_2$  yang ditulis sebagai

$$\begin{pmatrix} X_1 \\ X_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A_1 \\ A_2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} E_1 \\ E_2 \end{pmatrix} \quad (3)$$

dengan

$$\begin{pmatrix} A_1 \\ A_2 \end{pmatrix} \sim N \left( \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} v^2 & v^2 \\ v^2 & v^2 \end{pmatrix} \right)$$

dan

$$\begin{pmatrix} E_1 \\ E_2 \end{pmatrix} \sim N \left( \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \kappa^2 & 0 \\ 0 & \kappa^2 \end{pmatrix} \right)$$

Dalam hal ini  $(A_1, A_2)^t$ , dan  $(E_1, E_2)^t$  saling bebas. Probabilitas bersyarat bahwa  $Y_1 = 0$  diberikan  $A_1$  dan  $A_2$  adalah

$$\begin{aligned} P(Y_1 = 0 | A_1, A_2) &= P(X_1 \leq b | A_1, A_2) \\ &= P(A_1 + E_1 \leq b | A_1, A_2) \\ &= P(E_1 \leq b - A_1 | A_1, A_2) \\ &= P\left(\frac{E_1 - \mu}{\sqrt{V(E_1)}} \leq \frac{b - a_1 - \mu}{\sqrt{V(E_1)}}\right) \\ &= P\left(Z \leq \frac{b - a_1}{\sqrt{\kappa^2}}\right) \\ &= \Phi\left(\frac{b - a_1}{\sqrt{\kappa^2}}\right) \end{aligned}$$

dan probabilitas bersyarat bahwa  $Y_1 = 1$  diberikan  $A_1$  dan  $A_2$  adalah

$$\begin{aligned} P(Y_1 = 1 | A_1, A_2) &= P(X_1 > b | A_1, A_2) \\ &= P(A_1 + E_1 > b | A_1, A_2) \\ &= P(E_1 > b - A_1 | A_1, A_2) \\ &= 1 - P(E_1 \leq b - A_1 | A_1, A_2) \\ &= 1 - P\left(\frac{E_1 - \mu}{\sqrt{V(E_1)}} \leq \frac{b - a_1 - \mu}{\sqrt{V(E_1)}}\right) \\ &= 1 - P\left(Z \leq \frac{b - a_1}{\sqrt{\kappa^2}}\right) \\ &= 1 - \Phi\left(\frac{b - a_1}{\sqrt{\kappa^2}}\right). \end{aligned}$$

Jika diberikan  $A_1$  dan  $A_2$ , maka  $Y_1$  dan  $Y_2$  variabel saling bebas. Probabilitas bersyarat  $Y_2$  jika diberikan  $A_1$  dan  $A_2$  dapat ditentukan dengan cara yang sama. Batas  $b$  dapat distandardisasi menjadi

$$b' = \frac{b}{\sqrt{V(X_1)}} = \frac{b}{\sqrt{v^2 + \kappa^2}}. \quad (4)$$

Heritabilitas atau komponen genetik  $V_g = \sigma^2_A$  status berpenyakit atau tidak, dapat ditentukan dengan

$$V_g = \sigma^2_A = \frac{V(A_1)}{V(X_1)} = \frac{v^2}{v^2 + \kappa^2}$$

dan komponen pola hidup  $V_u = \sigma^2_E$  yaitu

$$V_u = \sigma^2_E = \frac{V(E_1)}{V(X_1)} = \frac{\kappa^2}{v^2 + \kappa^2}.$$

Misalkan pemetaan  $(y_{i1}, y_{i2}, a_i) \rightarrow p(y_1, y_2, a)$  adalah fungsi densitas dari vektor  $(Y_1, Y_2, A)$  dan  $y_j \rightarrow p(y_j | a)$  adalah densitas bersyarat dari  $Y_j$  yang diberikan  $(A, E)$  untuk  $j = 1, 2$ . Fungsi *likelihood* untuk pengamatan vektor dalam  $n$  pasangan individu yang dipilih secara acak (dengan  $A := A_1, A_2$ ) adalah

$$\begin{aligned} L_{DM} &= \prod_{i=1}^n p(y_{i1}, y_{i2}, a_i) \\ &= \prod_{i=1}^n p(y_{i1}, y_{i2} | a_i) f_A(a_i) \\ &= \prod_{i=1}^n p(y_{i1} | a_i) p(y_{i2} | a_i) f_A(a_i) \\ &= \prod_{i=1}^n q(y_{i1}, a_i) q(y_{i2}, a_i) f_A(a_i) \end{aligned}$$

dengan  $f_A(a_i)$  adalah fungsi densitas dari  $A$  yang diberikan oleh

$$f_A(a_i) = \frac{1}{\sqrt{2\pi v^2}} \exp\left[-\frac{a_i}{2v^2}\right]$$

dan

$$\begin{aligned} q(y, a) &= \left[\Phi\left(\frac{b-a}{\sqrt{\kappa^2}}\right)\right]^{1-y} \left[1 - \Phi\left(\frac{b-a}{\sqrt{\kappa^2}}\right)\right]^y \\ &= \left[\Phi((b-a)\sqrt{\theta_1})\right]^{1-y} \left[1 - \Phi((b-a)\sqrt{\theta_1})\right]^y \end{aligned}$$

dengan  $\theta_1 = \frac{1}{\kappa^2}$ . Fungsi *likelihood* ini sebanding dengan

$$\begin{aligned}
 L_{DM} &= \prod_{i=1}^n q(y_{i1}, a_i) q(y_{i2}, a_i) f_A(a_i) \\
 &= \prod_{i=1}^n f_A(a_i) \prod_{i=1}^n q(y_{i1}, a_i) q(y_{i2}, a_i) \\
 &= \prod_{i=1}^n \frac{1}{\sqrt{2\pi v^2}} \exp\left[-\frac{a_i}{2v^2}\right] \prod_{i=1}^n q(y_{i1}, a_i) q(y_{i2}, a_i) \\
 &= (2\pi v^2)^{-\frac{n}{2}} \exp\left[-\frac{\sum_{i=1}^n a_i^2}{2v^2}\right] \prod_{i=1}^n q(y_{i1}, a_i) q(y_{i2}, a_i).
 \end{aligned}$$

dengan kata lain, fungsi *likelihood* untuk n pasangan individu sebanding dengan

$$L_{DM} = (\theta_2)^{\frac{n}{2}} \exp\left[-\frac{\theta_2 \sum_{i=1}^n a_i^2}{2}\right] \prod_{i=1}^n q(y_{i1}, a_i) q(y_{i2}, a_i)$$

dengan  $\theta_2 = \frac{1}{v^2}$ .

Dipilih *prior* konjugat untuk parameter  $\theta_1$  dan  $\theta_2$  dari keluarga distribusi gamma sehingga fungsi densitas *prior* tersebut ditulis sebagai

$$\begin{aligned}
 \pi_1(\theta_1) &= f(\theta_1; \alpha_1, \beta_1) = \frac{1}{\beta_1^{\alpha_1}} \theta_1^{\alpha_1-1} \exp\left(-\frac{\theta_1}{\beta_1}\right) \text{ dan} \\
 \pi_2(\theta_2) &= f(\theta_2; \alpha_2, \beta_2) = \frac{1}{\beta_2^{\alpha_2}} \theta_2^{\alpha_2-1} \exp\left(-\frac{\theta_2}{\beta_2}\right)
 \end{aligned}$$

dan distribusi konjugat *prior* untuk parameter  $b$  dari keluarga distribusi normal, dengan fungsi densitas *prior* ditulis sebagai

$$\begin{aligned}
 \pi_3(b) &= f(b; \alpha_3, \beta_3) \\
 \pi_3(b) &= \frac{1}{\sqrt{2\pi\beta_3}} \exp\left(-\frac{(b - \alpha_3)^2}{2\beta_3}\right).
 \end{aligned}$$

Dalam hal ini  $\alpha_1, \beta_1, \alpha_2, \beta_2$ , dan  $\alpha_3, \beta_3$  adalah parameter terpilih yang sesuai. Berdasarkan asumsi, jika parameter saling bebas, maka fungsi densitas bersamanya adalah

$$\pi(\theta_1, \theta_2, b) = \pi_1(\theta_1) \pi_2(\theta_2) \pi_3(b).$$

Akibatnya fungsi densitasnya sebanding dengan  $(\theta_1, \theta_2, b) \rightarrow \pi(\theta_1, \theta_2, b) L_{DM}$ .

Fungsi densitas *posterior* bersama  $\pi(\theta_1, \theta_2, b)$  adalah perkalian distribusi *prior* dengan  $L_{DM}$  sehingga memenuhi

$$\pi_1(\theta_1) \pi_2(\theta_2) \pi_3(b). L_{DM} = \theta_1^{\alpha_1-1} \theta_2^{\alpha_2+\frac{n}{2}-1} \exp[-\theta_1 w_1] w_2$$

dengan

$$w_1 = \frac{1}{\beta_1} \theta_1 + \left( \frac{1}{\beta_2} + \frac{\sum_{i=1}^n a_i^2}{2} \right) \theta_2 + \frac{(b - \alpha_3)^2}{2\beta_3}$$
$$w_2 = \prod_{i=1}^n q(y_{i1}, a_i) q(y_{i2}, a_i).$$

Fungsi densitas *prior* dan *posterior* yang telah diuraikan tersebut selanjutnya dapat dipergunakan untuk mendapatkan besarnya pengaruh genetik terhadap sifat fenotipe (*trait*). Selanjutnya, hal tersebut dapat pula dipergunakan untuk melakukan simulasi besarnya komponen  $V_g = \sigma^2_A$  dan  $V_u = \sigma^2_E$ . Simulasi tersebut dilakukan pada kajian tersendiri.

## SIMPULAN

Model *Additive Genetics and Unique Environment (AE)* dapat diterapkan pada DM tipe 2, dengan heritabilitas atau komponen genetik  $V_g = \sigma^2_A$  yaitu  $V_g = \sigma^2_A = \frac{V(A_1)}{V(X_1)} = \frac{v^2}{v^2 + \kappa^2}$  dan komponen pola hidup  $V_u = \sigma^2_E$  yaitu  $V_u = \sigma^2_E = \frac{V(E_1)}{V(X_1)} = \frac{\kappa^2}{v^2 + \kappa^2}$ .

## DAFTAR PUSTAKA

- Lange, K. (2002). *Mathematics and Statistical Methods for Genetic Analysis*, Springer, New York.
- Neale, M. C., & Cardon, L. R. (1992). *Methodology for genetic studies of twins and families*. Dordrecht, Netherlands: Kluwer.
- Neale, B., M. Ferreira, S. Medland, & D. Posthuma (2008). *Statistical Genetics: Gene Mapping through Linkage and Association (US)*, Taylor and Francis Group, pp. 24-25.
- Rabe-Hesketh, S., A. Skrondal, & H. K. Gjessing (2008). *Biometrical Modeling of Twin and Family Data Using Standard Mixed Model Software*, *Biometrics* **64**, pp. 280-288.
- Setiawan, A. (2008a). *Estimasi Bayesian untuk Penentuan Besarnya Pengaruh Genetik terhadap Sifat Fenotipe dan Studi Simulasinya*, Prosiding Seminar Basic Science V, Universitas Brawijaya, Malang.
- Setiawan, A. (2008b). *Estimasi Bayesian untuk Penentuan Besarnya Pengaruh Genetik terhadap Sifat Fenotipe dan Studi Simulasinya*, [http://eprints.uny.ac.id/6851/1/M-8%20Statistika\(Adi%20Setiawan\).pdf](http://eprints.uny.ac.id/6851/1/M-8%20Statistika(Adi%20Setiawan).pdf). [Diakses pada 20 Oktober 2016]

Zahtamal, F. Chandra, Suyanto, & T. Restuastuti. (2007). *Faktor-faktor Risiko Pasien Diabetes Melitus*, *Berita Kedokteran Masyarakat* **23**, No. 3, pp. 142-147.