

**PERAN EDUKASI DAN KLORINASI DALAM PENGENDALIAN PENYAKIT
MENULAR: SEBUAH PENDEKATAN KONTROL OPTIMUM
(THE ROLES OF EDUCATION AND CHLORINATION IN THE CONTROL OF
INFECTIOUS DISEASES: AN OPTIMAL CONTROL APPROACH)**

Toni Bakhtiar

Divisi Riset Operasi, Departemen Matematika, Institut Pertanian Bogor
Jl. Meranti, Kampus IPB Dramaga, Bogor 16680, Email: tbakhtiar@ipb.ac.id

ABSTRACT

This paper discusses the control of infectious diseases in the framework of optimal control approach. A case study on cholera control was studied by considering two control strategies, namely education and chlorination. Model are divided into two interacted populations: human population which follows an SIR model and pathogen population. Pontryagin maximum principle was applied in deriving a set of differential equations as optimality conditions. Then, the fourth order Runge-Kutta method was exploited to numerically solve the equation system. An illustrative example was provided to assess the effectiveness of the control strategies.

Keywords: optimal control, cholera control, Pontryagin maximum principle, Runge-Kutta method.

ABSTRAK

Dalam tulisan ini dibahas model pengendalian penyakit menular melalui pendekatan kontrol optimum. Studi kasus pengendalian penyebaran penyakit kolera ditinjau dengan menggunakan dua strategi, yaitu edukasi dan klorinasi. Model terbagi atas dua populasi yang saling berinteraksi, yaitu populasi manusia mengikuti model SIR dan populasi patogen. Prinsip maksimum Pontryagin diterapkan untuk menurunkan sistem persamaan diferensial sebagai kondisi yang harus dipenuhi variabel kontrol optimum. Metode Runge-Kutta orde-4 kemudian digunakan untuk menyelesaikan sistem persamaan diferensial tersebut. Sebuah contoh ilustratif dikemukakan untuk melihat tingkat efektivitas strategi pengendalian.

Katakunci: kontrol optimum, pengendalian penyakit kolera, metode Runge-Kutta, prinsip maksimum Pontryagin.

1. LATAR BELAKANG

Sampai saat ini kolera masih tetap menjadi masalah utama kesehatan masyarakat terutama di negara-negara berkembang di Afrika, Asia, dan Amerika Selatan di samping beberapa penyakit berbahaya lainnya seperti AIDS/HIV, flu burung, dan malaria. Kolera mulai dikenal sejak awal abad ke-16 ketika endemi merebak di India. Setelah lenyap hampir satu abad, kolera kembali muncul dan sejak abad ke-19 telah terjadi tujuh pandemi kolera. Berawal pada 1961 di Sulawesi, pandemi kemudian menyebar cepat ke negara-negara di Asia, Eropa, Afrika, dan akhirnya sampai di Amerika selatan pada 1991 [3].

Kolera yang menyerang Haiti pada Oktober 2010 menunjukkan bahwa kolera masih menjadi isu global berbahaya dan membutuhkan perhatian serius. Meski dilaporkan terjadi penurunan kasus sebesar 47 persen, laporan WHO menyebutkan pada 2013 terjadi 129064 kasus kolera di 47 negara dengan 2102 kasus kematian. Diperkirakan secara global terjadi 1.4-4.3 juta kasus kolera dengan 28-142 ribu kematian [11].

Kolera merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Vibrio cholerae* dengan serogrup O1 dan O139 berbiotipe klasik maupun El Tor. Kolera memiliki masa inkubasi 1 – 5 hari dan setelah itu muncul gejala diare akut dan dehidrasi berat. Jika tidak segera mendapat perawatan, penderita kolera dapat meninggal dalam beberapa jam. Serogrup non-O1 atau non-O139 biasanya hanya menyebabkan diare ringan yang bersifat sporadis. Kolera menyebar melalui makanan dan air minum yang terkontaminasi dan kontak antarmanusia melalui fekal dan oral. Kondisi sanitasi memiliki peran penting karena bakteri *V. cholerae* mampu bertahan hidup dan berkembang-biak di luar tubuh manusia dan menyebar cepat di lingkungan bersanitasi buruk yang umum dijumpai di negara miskin dan tempat pengungsian. Di tempat pengungsian Goma, Republik Demokratik Kongo, terjadi 58 – 80 ribu kasus kolera dengan hampir 24 ribu kematian hanya dalam waktu satu bulan pada 1994 [12].

Di Indonesia, diare/kolera merupakan penyakit endemis yang dapat terjadi sepanjang tahun dengan kasus tertinggi terjadi pada peralihan musim hujan dan kemarau yang umumnya disebabkan oleh *V. cholerae* O1 serotipe Ogawa [10]. Berdasarkan survei morbiditas 2000-2010 yang dilakukan Kementerian Kesehatan terjadi kecenderungan kenaikan kasus diare/kolera. *Incidence rate* (IR) berturut-turut 301, 374, 423, dan 411 per 1000 penduduk pada 2000, 2003, 2006, dan 2010. Kejadian Luar Biasa (KLB) juga tercatat meningkat dengan *case fatality rate* (CFR) tinggi [4]. Data pelayanan kesehatan menunjukkan bahwa prevalensi diare/kolera pada 2001-2007 cenderung meningkat pada semua kelompok umur [1].

Meski kolera sudah dikenal selama lebih dari dua abad, sejauh ini belum ditemukan strategi pengendalian yang efektif. Tulisan ini bertujuan mengkaji sebuah model matematika berbasis kontrol optimum sebagai alat untuk mengukur tingkat efektivitas dua strategi pengendalian, yaitu edukasi dan klorinasi.

2. MODEL PENYEBARAN KOLERA

Banyak peneliti menggunakan model matematika sebagai alat bantu untuk memahami secara lebih baik epidemiologi kolera dan untuk memprediksi pengaruh intervensi di masa mendatang. Model matematika membantu memberikan gambaran tentang dinamika penyebaran secara kuantitatif dan memungkinkan dilakukannya

pengujian terhadap beberapa skenario. Proses pemodelan sederhana terhadap dinamika penyebaran kolera beserta modifikasi model didiskusikan oleh [3]. Beberapa model lain yang lebih maju, antara lain membahas aspek kestabilan [11], estimasi bilangan reproduktif dasar [6, 9], dan pengaruh intervensi [7].

2.1 Model tanpa Kontrol

Model penyebaran kolera melibatkan dua populasi, yaitu populasi manusia dan populasi patogen, dalam hal ini bakteri *V. cholerae*. Dinamika populasi manusia mengikuti model SIR. Banyaknya individu dalam populasi pada saat t yang rentan dan belum terkena penyakit, terinfeksi dan dapat menyebarkan penyakit ke individu rentan melalui kontak, dan sembuh dengan kemungkinan terinfeksi lagi, berturut-turut dilambangkan dengan $S(t)$, $I(t)$, dan $R(t)$. Konsentrasi bakteri pada lingkungan berair dilambangkan oleh $P(t)$. Berikut adalah model tanpa kontrol yang diadopsi dari [2]:

$$\frac{\partial S}{\partial t} = \Lambda + \alpha R - \left(\frac{\beta_1 P}{K_1 + P} + \frac{\beta_2 I}{K_2 + I} \right) S - \mu_h S, \quad (1)$$

$$\frac{\partial I}{\partial t} = \left(\frac{\beta_1 P}{K_1 + P} + \frac{\beta_2 I}{K_2 + I} \right) S - (\mu_h + \delta + \mu_d) I, \quad (2)$$

$$\frac{\partial R}{\partial t} = \delta I - (\alpha + \mu_h) R, \quad (3)$$

$$\frac{\partial P}{\partial t} = b \left(1 - \frac{P}{K} \right) P + \theta I - \mu_p P. \quad (4)$$

dengan nilai-nilai awal $S(0) = S_0 > 0$, $I(0) = I_0 > 0$, $R(0) = R_0 > 0$ dan $P(0) = P_0 > 0$. Pada model di atas, Λ adalah laju penambahan individu rentan baru ke dalam populasi, α merupakan laju perubahan individu sembuh menjadi rentan kembali, μ_h adalah tingkat kematian alamiah, β_1 dan β_2 berturut-turut adalah laju kontak individu dengan air yang sudah terkontaminasi dan laju kontak efektif antarindividu, K_1 dan K_2 menunjukkan level konsentrasi bakteri pada mana separuh kontak dengan air terkontaminasi dan individu terinfeksi, berturut-turut, menyebabkan infeksi baru. Selanjutnya, δ adalah laju penyembuhan individu terinfeksi dan μ_d laju kematian individu akibat bakteri *V. cholerae*. Bakteri diasumsikan tumbuh secara logistik dengan laju b , daya dukung lingkungan K , dan laju kematian μ_p .

Seperti dibahas pada [2], model tanpa kontrol (1)-(4) di atas memiliki dua titik kesetimbangan, yaitu titik bebas penyakit $E_0(\Lambda/\mu_h, 0, 0, 0)$ dan titik endemik $E_e(S_e, I_e, R_e, P_e)$ yang eksistensinya bersyarat. Bilangan reproduktif dasar R_0 diberikan oleh:

$$R_0 = \frac{\Lambda}{\mu_h(\mu_h + \delta + \mu_d)} \left(\frac{\beta_1 \theta}{(\mu_p - b)K_1} + \frac{\beta_2}{K_2} \right). \quad (5)$$

2.2 Model dengan Kontrol

Intervensi model merupakan tindakan yang dilakukan untuk memengaruhi dinamika model melalui perubahan nilai parameter tertentu atau struktur model. Beberapa contoh intervensi model ialah pengobatan (*treatment*) melalui *oral rehydration treatment* (ORT) dan antibiotik, pencegahan melalui vaksinasi *oral cholera vaccine* (OCV), edukasi, serta penyediaan air bersih dan sanitasi yang sehat.

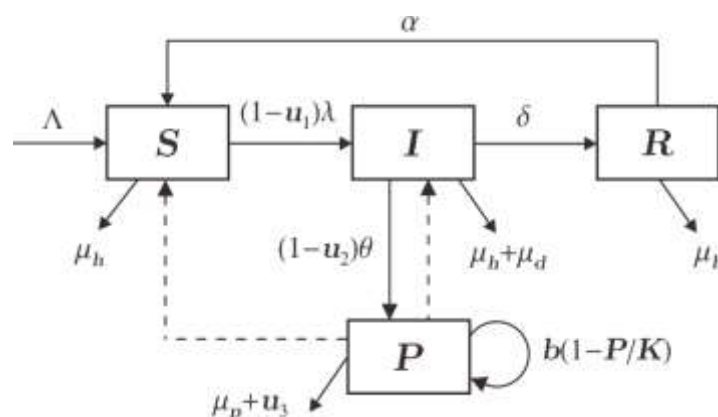
Pada tulisan ini ditinjau dua strategi pengendalian penyebaran kolera, yaitu melalui edukasi dan klorinasi. Jika pada [2] edukasi dan klorinasi merupakan peubah komposit yang bersifat statik, maka dalam tulisan ini keduanya dianalisis sebagai peubah yang terpisah sehingga dapat diukur peran masing-masing. Selain itu, edukasi dan klorinasi merupakan peubah dinamik bergantung waktu.

1. Edukasi merupakan salah satu sarana penting dalam penanggulangan penyakit menular karena memiliki potensi manfaat yang besar dengan biaya relatif rendah. Ada dua jenis edukasi yang diperhatikan dalam kaitannya dengan penyebaran kolera, yaitu:

- a. edukasi yang bertujuan mengubah perilaku individu rentan dan terinfeksi, termasuk di dalamnya perilaku hidup bersih, sehingga mengurangi kontak langsung (u_1),
- b. edukasi yang bertujuan mengubah perilaku individu terinfeksi terhadap lingkungan sekitarnya sehingga dapat mengurangi kontak taklangsung (u_2).

2. Penggunaan klorin sebagai desinfektan diyakini efektif membunuh bakteri patogen sehingga dapat mengurangi penyebaran penyakit berbasis air, termasuk kolera (u_3).

Kontak langsung antarindividu diyakini memberikan kontribusi besar dalam penyebaran penyakit menular. Pada KLB kolera di Papua pada 2008, perilaku kontak dengan jenazah saat upacara duka merupakan penyebab paling dominan dalam kasus yang menewaskan 105 orang, disusul sumber air minum yang tercemar dan penderita *carrier* [8].



Gambar 1. Model kompartemen penyebaran kolera [2].

Gambar 1 menjelaskan model kompartemen penyebaran kolera dengan kontrol edukasi dan klorinasi, yang kemudian diwujudkan dalam persamaan (6)-(9).

$$\frac{\partial S}{\partial t} = \Lambda + \alpha R - (1 - u_1) \left(\frac{\beta_1 P}{K_1 + P} + \frac{\beta_2 I}{K_2 + I} \right) S - \mu_h S, \quad (6)$$

$$\frac{\partial I}{\partial t} = (1 - u_1) \left(\frac{\beta_1 P}{K_1 + P} + \frac{\beta_2 I}{K_2 + I} \right) S - (\mu_h + \delta + \mu_d) I, \quad (7)$$

$$\frac{\partial R}{\partial t} = \delta I - (\alpha + \mu_h) R, \quad (8)$$

$$\frac{\partial P}{\partial t} = b \left(1 - \frac{P}{K} \right) P + \theta(1 - u_2) I - (\mu_p + u_3) P, \quad (9)$$

dengan $0 \leq u_i \leq \bar{u}_i$, untuk $i = 1,2,3$, dengan \bar{u}_i merupakan kontrol maksimum yang dapat dilakukan. Pada Gambar 1 dilambangkan $\lambda = \beta_1 P / (K_1 + P) + \beta_2 I / (K_2 + I)$. Kontrol-kontrol optimum \bar{u}_i^* dicari sedemikian sehingga meminimumkan fungsional objektif berikut:

$$J := \int_0^T (A_0 I(t) + A_1 u_1^2(t) + A_2 u_2^2(t) + A_3 u_3^2(t)) dt. \quad (10)$$

Dari (10) dapat dilihat bahwa tujuan pengendalian epidemi ialah meminimumkan banyaknya individu yang terinfeksi penyakit sekaligus meminimumkan upaya pengendalian sampai periode T , dengan A_i dapat dipandang sebagai bobot yang menunjukkan tingkat kepentingan relatif.

3. SYARAT PERLU OPTIMALITAS

Secara umum fungsi hamilton H didefinisikan berdasarkan model (6)-(9) dan fungsional objektif (10) sebagai berikut:

$$\begin{aligned} H = & A_0 I + A_1 u_1^2 + A_2 u_2^2 + A_3 u_3^2 \\ & + p_1 \left[\Lambda + \alpha R - (1 - u_1) \left(\frac{\beta_1 P}{K_1 + P} + \frac{\beta_2 I}{K_2 + I} \right) S - \mu_h S \right] \\ & + p_2 \left[(1 - u_1) \left(\frac{\beta_1 P}{K_1 + P} + \frac{\beta_2 I}{K_2 + I} \right) S - (\mu_h + \delta + \mu_d) I \right] \\ & + p_3 [I - (\alpha + \mu_h) R] + p_4 \left[b \left(1 - \frac{P}{K} \right) P + \theta(1 - u_2) I - (\mu_p + u_3) P \right], \end{aligned} \quad (11)$$

dengan p_i ($i = 1,2,3,4$) merupakan fungsi-fungsi adjoin yang dapat ditentukan melalui proses pengoptimasian. Syarat perlu optimalitas menurut prinsip maksimum Pontryagin diberikan oleh:

$$\frac{\partial H}{\partial u_i} = 0, \quad i = 1,2,3, \quad (12)$$

$$\frac{\partial x_i}{\partial t} = \frac{\partial H}{\partial p_i}, \quad i = 1,2,3, \quad x_i \in \{S, I, R, P\}, \quad (13)$$

$$\frac{\partial p_i}{\partial t} = -\frac{\partial H}{\partial x_i}, \quad i = 1,2,3, \quad x_i \in \{S, I, R, P\}. \quad (14)$$

Karena peubah-peubah kontrol terbatas $0 \leq u_i \leq \bar{u}_i$ maka syarat (12) memberikan kontrol-kontrol optimum berikut:

$$u_1^* = \min \left\{ \bar{u}_1, \max \left\{ 0, \frac{1}{2A_1} (p_2 - p_1) \left(\frac{\beta_1 P}{K_1 + P} + \frac{\beta_2 I}{K_2 + I} \right) S \right\} \right\}, \quad (15)$$

$$u_2^* = \min \left\{ \bar{u}_2, \max \left\{ 0, \frac{\theta}{2A_2} p_4 I \right\} \right\}, \quad (16)$$

$$u_3^* = \min \left\{ \bar{u}_3, \max \left\{ 0, \frac{1}{2A_3} p_4 P \right\} \right\}. \quad (17)$$

Syarat (13) akan menghasilkan persamaan-persamaan diferensial (6)-(9). Sedangkan syarat (14) menghasilkan sistem persamaan diferensial adjoin berikut:

$$\frac{dp_1}{dt} = (1 - u_1)(p_1 - p_2) \left(\frac{\beta_1 P}{K_1 + P} + \frac{\beta_2 I}{K_2 + I} \right) + \mu_h p_1, \quad (18)$$

$$\frac{dp_2}{dt} = (1 - u_1)(p_1 - p_2) \frac{\beta_2 K_2 S}{(K_2 + I)^2} + \delta p_3 - \theta(1 - u_1)p_4 + (\mu_h + \delta + \mu_d + A_0), \quad (19)$$

$$\frac{dp_3}{dt} = -\alpha p_1 + (\alpha + \mu_h)p_3, \quad (20)$$

$$\frac{dp_4}{dt} = (1 - u_1)(p_1 - p_2) \frac{\beta_1 K_1 S}{(K_1 + P)^2} - b \left(1 - \frac{2}{K} P \right) p_4 + (\mu_p + u_3)p_4. \quad (21)$$

Karena $S(T)$, $I(T)$, $R(T)$, dan $P(T)$ diinginkan bebas, maka sistem (18)-(21) harus memenuhi syarat transversalitas $p_1(T) = p_2(T) = p_3(T) = p_4(T) = 0$.

Dengan demikian, syarat perlu optimalitas bagi eksistensi kontrol optimum adalah sistem (6)-(9), persamaan (15)-(17), dan sistem (18)-(21). Karena fungsional objektif (10) bersifat konveks maka kontrol optimum u_i^* pada (15)-(17), jika ada, meminimumkan (10).

4. SOLUSI NUMERIK

Solusi numerik diperoleh menggunakan metode Runge-Kutta orde-4. Pada kasus tanpa kontrol, sistem persamaan adjoin tidak ada sehingga algoritme iteratif maju (*forward in time*) dapat digunakan untuk menyelesaikan sistem (6)-(9) dengan kondisi batas di

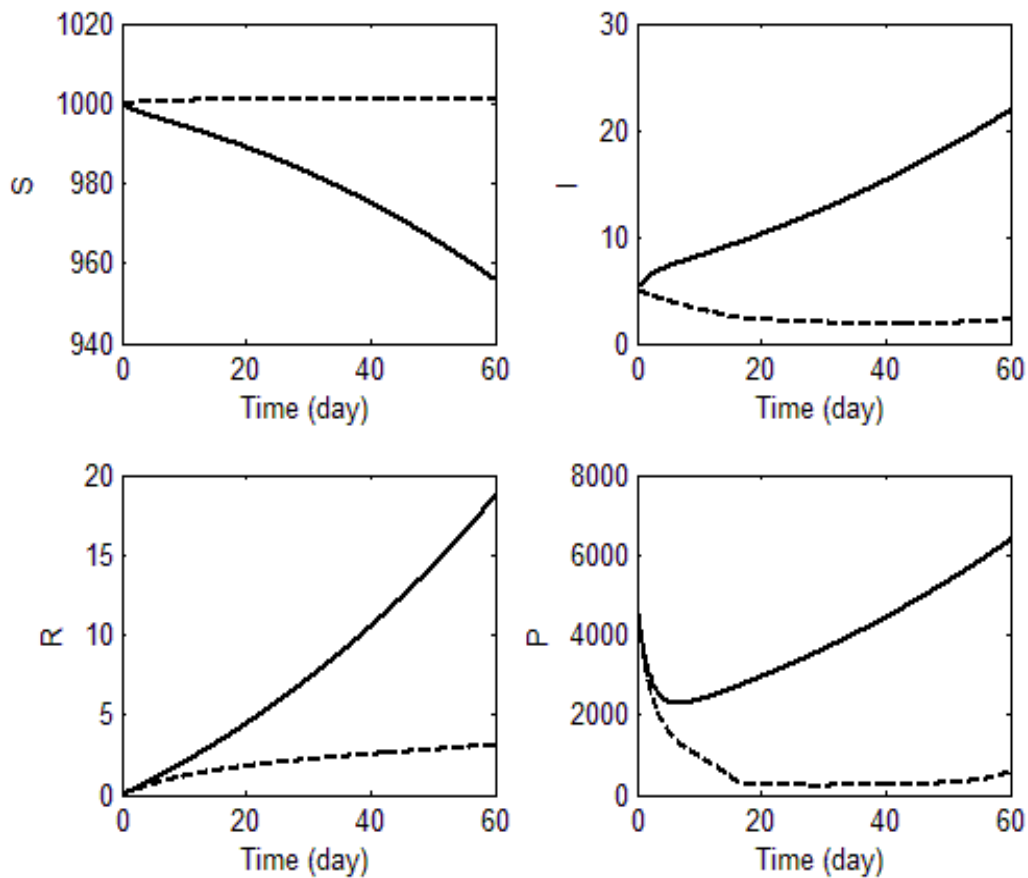
awal waktu $S(0) = S_0$, $I(0) = I_0$, $R(0) = R_0$, dan $P(0) = P_0$. Pada kasus dengan kontrol, sistem persamaan adjoin memiliki kondisi batas di akhir waktu $p_1(T) = p_2(T) = p_3(T) = p_4(T) = 0$. Hal ini memberikan masalah tersendiri dalam pencarian solusi iteratif karena dari delapan persamaan diferensial yang akan diselesaikan, empat persamaan memiliki syarat nilai awal sehingga harus diselesaikan secara maju dan empat persamaan lainnya memiliki syarat nilai akhir sehingga harus diselesaikan secara mundur (*backward in time*). Untuk kebutuhan ini dibuat program komputer bersifat iteratif untuk menyelesaikan sistem persamaan diferensial dengan tahapan sebagai berikut:

- 1) Tetapkan tebakan awal bagi peubah kontrol u_i^0
- 2) Selesaikan masalah nilai awal (6)-(9) secara maju.
- 3) Selesaikan sistem persamaan adjoin (18)-(21) secara mundur dengan menggunakan informasi yang diperoleh di langkah sebelumnya.
- 4) Hitung peubah kontrol baru dengan menggunakan (15)-(17).
- 5) Perbarui nilai kontrol dengan rata-rata nilai kontrol lama dan baru.
- 6) Lakukan iterasi sampai mencapai batas toleransi yang ditetapkan.

Nilai parameter-parameter yang digunakan dalam tulisan ini diambil dari [2]: $\Lambda = 0.0548$ orang/hari, $\alpha = 0.01$ per hari, $\beta_1 = 0.2143$ per hari, $\beta_2 = 0.107$ per hari, $K_1 = K_2 = 10^6$ sel/liter, $\mu_h = 5.48 \times 10^{-5}$ per hari, $\delta = 0.03$ per hari, $\mu_d = 0.015$ per hari, $b = 0.73$ per hari, $K = 10^7$ sel/liter, $\theta = 100$ sel/liter, $\mu_p = 1.06$ per hari, $S(0) = 1000$ orang, $I(0) = 5$ orang, $R(0) = 0$, $P(0) = 10^5$ sel/liter. Ditetapkan juga $A_0 = A_1 = A_2 = A_3 = 0.25$, $\bar{u}_1 = \bar{u}_2 = \bar{u}_3 = 1$, dan $T = 60$ hari.

5. HASIL DAN PEMBAHASAN

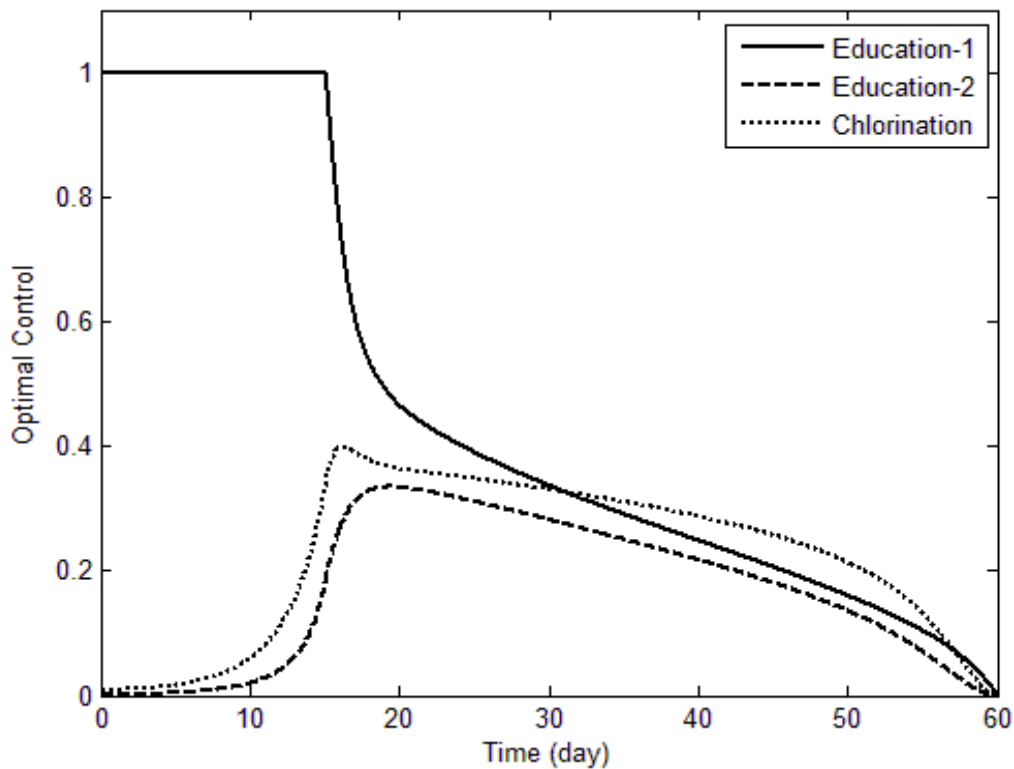
Gambar 2 memperlihatkan tingkat populasi manusia di setiap kompartemen dan konsentrasi bakteri *V. cholerae*. Dapat dilihat bahwa banyaknya individu terinfeksi dapat dikendalikan kurang dari 5 orang selama 60 hari. Tanpa kontrol, jumlah ini lebih dari 20.



Gambar 2. Tingkat populasi manusia dan bakteri *V. cholerae* tanpa kontrol (---) dan dengan kontrol (—).

Sementara itu edukasi-2 dan klorinasi terbukti efektif mengurangi konsentrasi bakteri di dalam air hingga kurang dari 500 sel/liter dalam waktu 20 hari. Gambar 3 menunjukkan bahwa sampai hari ke-15, kontrol edukasi-1 diterapkan 100 persen, sementara edukasi-2 dan klorinasi diterapkan secara bertahap hingga menjadi 40 persen. Setelah itu penerapan ketiga kontrol dapat diturunkan hingga berkontribusi hampir seimbang selama paruh terakhir. Kenyataan ini bagaimanapun juga mengkonfirmasi bahwa edukasi terhadap pentingnya membatasi kontak antara individu rentan dan terinfeksi memberikan kontribusi dominan terhadap pengurangan penyebaran penyakit.

Gambar 2 menunjukkan keterpenuhan syarat transversalitas $p_1(T) = p_2(T) = p_3(T) = p_4(T) = 0$ oleh fungsi-fungsi adjoin.

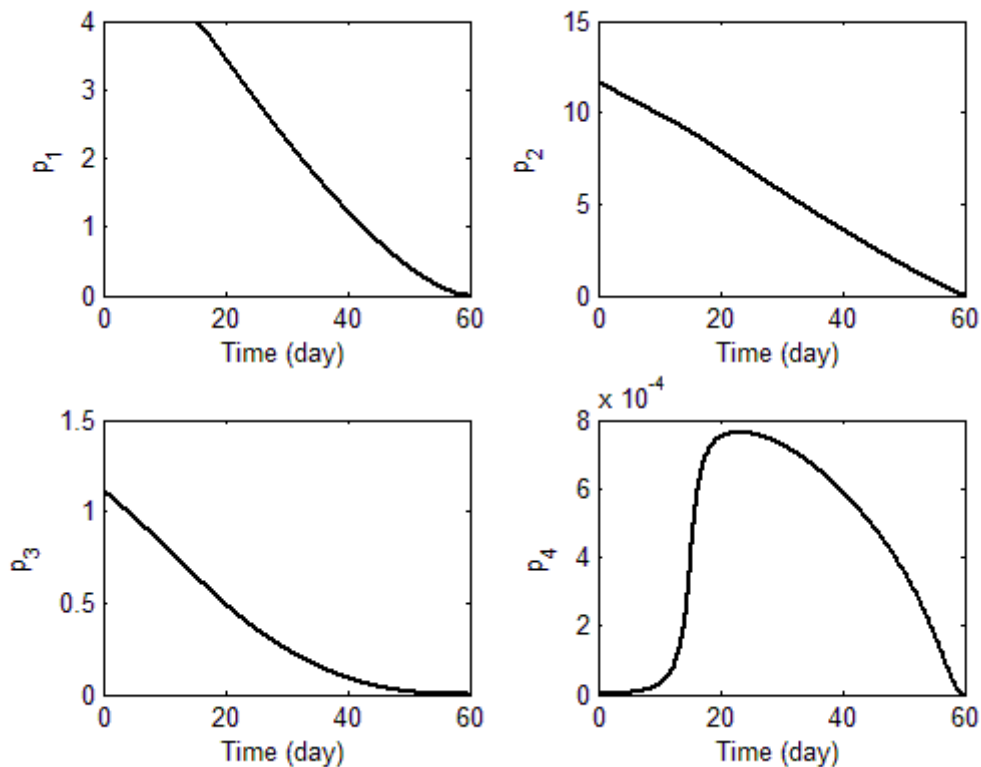


Gambar 3. Kontrol optimum pengendalian penyebaran kolera melalui edukasi dan klorinasi.

6. SIMPULAN DAN SARAN

Tulisan ini membahas penerapan kontrol penyebaran kolera melalui edukasi dan klorinasi sebagai bentuk intervensi terhadap model. Edukasi dibedakan menjadi dua pendekatan, yaitu edukasi untuk mengubah perilaku antara individu rentan dan terinfeksi dan perilaku individu terinfeksi terhadap lingkungan sekitarnya. Sementara itu klorinasi ditujukan sebagai upaya penurunan konsentrasi bakteri *V. cholerae* di dalam air.

Model dapat dikembangkan dengan mempertimbangkan situasi yang lebih kompleks, seperti misalnya pemisahan populasi bakteri menjadi *hyperinfectious* dan *low-infectious*, serta menggunakan bentuk intervensi yang berbeda seperti vaksinasi sehingga kompartemen baru mungkin ditambahkan.



Gambar 4. Fungsi-fungsi adjoin.

7. PUSTAKA

- [1] Agtini MD. Morbiditas dan mortalitas diare pada balita di Indonesia tahun 2000-2007. *Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan*; 2011, 2(2): 26-32.
- [2] Al-Arydah M, Mwasa A, Tchenche JM, Smith RJ. Modeling cholera disease with education and chlorination. *J. Biol. Syst.*; 2013, 21(4): 1340007-1-20.
- [3] Fung IC. Cholera transmission dynamic models for public health practitioners. *Emerging Themes in Epidemiology*; 2014, 11(1): 1-11.
- [4] Pusdatin Kemenkes RI. Situasi diare di Indonesia. *Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan*; 2011, 2(2): 1-18.
- [5] Lesmana M. Perkembangan mutakhir infeksi kolera. *J. Kedokter. Trisakti*; 2004, 23(3): 101-109.
- [6] Mukandavire Z, Liao S, Wang J, Gaff H, Smith DL, Morris Jr JG. Estimating the reproductive numbers for the 2008–2009 cholera outbreaks in Zimbabwe. *PNAS*; 2011, 108(21): 8767-8772.
- [7] Mwasa A, Tchenche JM. Mathematical analysis of a cholera model with public health interventions. *BioSystems*; 2011, 105: 190-200.

- [8] Puspandari N, Sariadji K, dan Wati M. Identifikasi penyebab kejadian luar biasa kolera di Papua terkait kontak jenazah dan sanitasi. *Widya Riset*; 2010, 13(2): 69-74.
- [9] Shuai Z, van den Driessche P. Global dynamics of cholera models with differential infectivity. *Mathematical Biosciences*; 2011, 234: 118-126.
- [10] Simanjuntak CH, Larasati W, Arjoso S, Putri M, Lesmana M, Oyofa BA, Sukri N, Nurdin D, Kusumaningrum RP, Punjabi NH, Subekti D, Djelantik S, Sukarma, Sriwati, Muzahar, Lubis A, Siregar H, Mas'ud B, Abdi M, Sumardiati A, Wibisana S, Hendarwanto, Setiawan B, Santoso W, Putra E, Sarumpaet S, Ma'ani H, Lebron C, Soeparmanto SA, Campbell JR, Corwin AL. Cholera in Indonesia in 1993–1999. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*; 2001, 65(6): 788-797.
- [11] Tian JP, Wang J. Global stability for cholera epidemic models. *Mathematical Biosciences*; 2011, 232: 31-41.
- [12] World Health Organization. Cholera 2013. *Weekly Epidemiological Record*; 2014, 89(31): 345-356.
- [13] World Health Organization. *WHO Report on Global Surveillance of Epidemic-prone Infectious Diseases*. Department of Communicable Disease Surveillance and Response; 2000.