

BAB 6. KARAKTERISASI COVID-19 MELALUI MODEL MATEMATIKA TINGKAT MIKROSELULER

**Ario Wiraya¹, Laila Fitriana¹, Triyanto¹, Mardiyana¹, Yudi Ari
Adi², Sarah Khoirunnisa¹, Aulia Nurmalitasari¹, Muhammad
Baharuddin Daeng Sitaba¹, Salma Febri Sofiya¹**

¹Program Studi S1 Pendidikan Matematika FKIP, Universitas
Sebelas Maret

²Departemen Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Terapan,
Universitas Ahmad Dahlan

Email: ariowiraya@staff.uns.ac.id

yudi.adi@math.uad.ac.id

lailafitriana@staff.uns.ac.id

triyanto@fkip.uns.ac.id

mardiyana@staff.uns.ac.id

sarahkhoirunnisa@student.uns.ac.id

aulianurmalitasari16@student.uns.ac.id

taba.04@student.uns.ac.id

salmafebrisofiya@student.uns.ac.id

DOI: <https://doi.org/10.15294/mtk.v1i1.96>

Abstrak

Tingginya insidensi penularan dan kematian akibat Corona menunjukkan bahwa Corona sangat berbahaya tindakan pengobatan yang optimal perlu untuk segera dilakukan. Infeksi virus Corona menyebabkan sitokin pro-inflamasi di dalam tubuh manusia diproduksi secara berlebihan dan tidak terkontrol. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya badai sitokin, yang dapat menyebabkan kematian. Sitokin anti-inflamasi dapat dijadikan target dalam pengobatan badai sitokin, karena menghambat produksi sitokin pro-inflamasi. Interaksi antara sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi tersebut membentuk suatu sistem respon inflamasi yang dapat dimodelkan. Model Matematika sistem respon inflamasi akibat infeksi virus Corona yang telah

dikonstruksi pada penelitian sebelumnya belum mempertimbangkan faktor pengobatan dan dinamika konsentrasi virus sebagai suatu variabel. Pada penelitian ini, kami mengonstruksi tiga model matematika baru dengan menambahkan kedua faktor tersebut untuk mengetahui syarat agar pengobatan yang optimal dapat dilakukan dan agar infeksi virus Corona tetap dalam fase laten, sehingga penyebaran infeksi virus Corona dapat dicegah. Model matematika pertama terdiri atas tiga variabel yang merepresentasikan konsentrasi sitokin pro-inflamasi, anti-inflamasi, dan obat. Model matematika kedua memuat suku produksi sitokin pro-inflamasi dinyatakan dengan suku logistik. Pada model matematika ketiga, ditambahkan variabel yang menyatakan konsentrasi virus Corona. Tujuan penelitian ini dicapai dengan mencari titik-titik ekuilibrium pada ketiga model, beserta syarat kestabilannya secara analitik, kemudian hasilnya disimulasikan secara numerik.

PENDAHULUAN

Berbagai penyakit menular yang menjangkit manusia dapat disebabkan oleh transmisi kehidupan alam ke manusia, seperti virus Corona yang telah mewabah sejak tahun 2020 hingga sekarang. Kasus Corona mencapai 243.729.100 kasus dengan 4.953.325 kematian yang terjadi di berbagai negara di dunia hingga 23 Oktober 2021 (www.worldometers.info/coronavirus).

Infeksi virus Corona pada tubuh manusia dapat dideteksi dengan peningkatan konsentrasi sitokin pro-inflamasi secara signifikan dan tidak terkontrol, sehingga menyebabkan peradangan yang melemahkan pembuluh darah di paru-paru, sehingga cairan meresap ke kantong udara (alveoli), memenuhi pembuluh darah, dan akhirnya mengakibatkan masalah sistemik yang dapat merusak organ. Fenomena ini disebut dengan badai sitokin (Azmi et al., 2020; Hojyo et al., 2020; Soy et al., 2020; Tang et al., 2020). Selain sitokin pro-inflamasi, terdapat sitokin anti-inflamasi yang berfungsi untuk mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi dan berpotensi untuk dijadikan target pengobatan

(Zhang et al., 2020) dalam rangka menanggulangi produksi sitokin pro-inflamasi yang berlebihan sedemikian hingga menyebabkan badai sitokin.

Interaksi antara sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi membentuk suatu sistem respon inflamasi di dalam tubuh manusia yang telah dimodelkan dan dianalisis secara matematis dalam Wiraya (2021). Namun, dalam model tersebut penambahan suku produksi sitokin pro-inflamasi masih diasumsikan konstan, belum mempertimbangkan virus Corona sebagai suatu variabel, belum meninjau fenomena badai sitokin sebagai suatu karakter terjadinya infeksi virus Corona, dan belum mempertimbangkan faktor pengobatan yang dapat diupayakan untuk mengatasi Corona. Oleh karena itu, dalam penelitian ini, kami mengonstruksi dan menganalisis tiga model baru yang merupakan modifikasi dari model sebelumnya dalam Wiraya (2021), yaitu dengan menambahkan sebuah variabel yang merepresentasikan faktor pengobatan pada model pertama, mengubah suku penambahan konsentrasi sitokin pro-inflamasi dari bentuk konstan menjadi logistik pada model kedua, sehingga lebih realistis, dan mempertimbangkan pengaruh virus Corona dengan menambahkan konsentrasi virus Corona pada model ketiga sebagai variabel model yang memicu terjadinya badai sitokin. Berdasarkan modifikasi model tersebut, diharapkan indikator kejadian sekaligus tingkat pengobatan badai sitokin yang optimal dapat diidentifikasi, sehingga dapat menjadi rekomendasi medis untuk penanganan Corona.

MODEL MATEMATIKA PERTAMA

1) Model Matematika

Sistem respon inflamasi akibat infeksi virus *Corona* pada manusia terdiri atas sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi yang saling berinteraksi. Sitokin pro-inflamasi merupakan sitokin yang merespon adanya infeksi virus dan sitokin anti-inflamasi merupakan sitokin yang mengontrol produksi sitokin pro-inflamasi agar tidak berlebihan.

Infeksi virus *Corona* memicu peningkatan konsentrasi sitokin pro-inflamasi yang dapat menimbulkan badai sitokin. Di sisi lain, produksi sitokin pro-inflamasi dihambat oleh sitokin anti-inflamasi saat keduanya bereaksi. Selain itu, sitokin pro-inflamasi juga dapat mengalami degradasi alami.

Selain mengurangi konsentrasi sitokin pro-inflamasi, reaksi sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi menyebabkan peningkatan konsentrasi sitokin anti-inflamasi. Sitokin anti-inflamasi juga dapat mengalami degradasi alami.

Pada penelitian ini, faktor pengobatan yang dapat meningkatkan konsentrasi sitokin anti-inflamasi ditambahkan sebagai variabel model untuk mengoptimalkan penghambatan produksi sitokin pro-inflamasi yang dapat memicu terjadinya badai sitokin. Faktor pengobatan tersebut menambah konsentrasi sitokin anti-inflamasi saat terjadi reaksi antara keduanya. Faktor pengobatan tersebut direpresentasikan dalam bentuk logistik.

Berdasarkan interaksi dalam sistem respon inflamasi dengan penambahan faktor pengobatan yang telah dipaparkan, dapat didefinisikan variabel dan parameter model. Variabel model didefinisikan pada Tabel 1 berikut.

Tabel 1. Variabel Model

Variabel	Interpretasi	Nilai Awal	Satuan
P	Konsentrasi sitokin pro-inflamasi	Estimasi	$\frac{pg}{mL}$
A	Konsentrasi sitokin anti-inflamasi	Estimasi	$\frac{pg}{mL}$

D	Konsentrasi obat	Estimasi	$\frac{pg}{mL}$
t	Waktu	Estimasi	jam

Variabel P , A , D , dan t bersifat non-negatif, karena P , A , D merepresentasikan konsentrasi dan t merepresentasikan waktu. Parameter model didefinisikan pada Tabel 2 berikut.

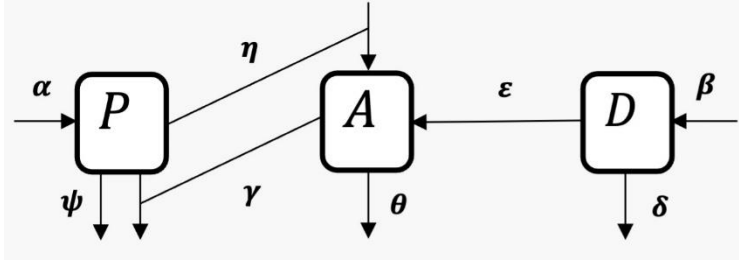
Tabel 2. Parameter Model

Parameter	Interpretasi	Nilai	Satuan
α	Tingkat produksi sitokin pro-inflamasi akibat infeksi virus <i>Corona</i>	0.343 ± 0.178 atau 0.81	$\frac{pg}{mL \cdot jam \cdot jumlah\ sel}$
η	Tingkat penambahan konsentrasi sitokin anti-inflamasi akibat interaksinya dengan sitokin pro-inflamasi	0.009 ± 0.004 atau 0.81	$\frac{pg}{mL \cdot jam \cdot jumlah\ sel}$
ε	Tingkat pengaruh obat terhadap penambahan	0.81	$\frac{pg}{mL \cdot jam \cdot jumlah\ sel}$

	konsentrasi sitokin anti-inflamasi		
β	Tingkat penambahan obat	0.165 atau 0.521	$\frac{pg}{mL \cdot jam \cdot jumlah\ sel}$
γ	Tingkat interaksi sitokin pro-inflamasi dengan sitokin anti-inflamasi	0.343 ± 0.178	$\frac{pg}{mL \cdot jam \cdot jumlah\ sel}$
ψ	Tingkat degradasi alami sitokin pro- inflamasi	0.751 ± 0.198	jam^{-1}
θ	Tingkat degradasi alami sitokin anti-inflamasi	0.87 ± 0.281	jam^{-1}
δ	Rasio tingkat penambahan obat terhadap kapasitas batas	0.553 atau 0.949	$\frac{mL}{pg \cdot jam}$

Seluruh parameter bernilai non-negatif, karena merepresentasikan tingkat atau rasio dari besaran yang bernilai positif.

Berdasarkan interaksi yang terjadi pada sistem respon inflamasi akibat infeksi virus *Corona* dengan penambahan faktor pengobatan dan pendefinisian variabel, serta parameter model, maka diagram kompartemen interaksi antar variabel model dengan tingkat interaksi masing-masing dapat disajikan sebagai berikut.



Gambar 1. Diagram Kompartemen Interaksi Sitokin Pro-Inflamasi, Sitokin Anti-Inflamasi, dan Faktor Pengobatan dalam Sistem Respon Inflamasi Akibat Infeksi Virus *Corona*.

Berdasarkan diagram kompartemen interaksi sitokin pro-inflamasi, sitokin anti-inflamasi, dan faktor pengobatan dalam sistem respon inflamasi akibat infeksi virus *Corona* dapat dikonstruksi model matematika yang berbentuk sistem persamaan diferensial biasa non-linear dengan variabel berdimensi tiga dan parameter berdimensi delapan sebagai berikut.

$$\frac{dP}{dt} = \alpha - \gamma PA - \psi P \quad (1)$$

$$\frac{dA}{dt} = \eta PA - \theta A + \varepsilon DA \quad (2)$$

$$\frac{dD}{dt} = D(\beta - \delta D) \quad (3)$$

Persamaan (1) merepresentasikan laju perubahan konsentrasi sitokin pro-inflamasi terhadap waktu. Suku pertama menotasikan penambahan konsentrasi sitokin pro-inflamasi akibat infeksi virus *Corona* dengan tingkat

sebesar α . Suku kedua menotasikan pengurangan konsentrasi sitokin pro-inflamasi akibat interaksinya dengan sitokin anti-inflamasi dengan tingkat sebesar γ . Suku ketiga menotasikan pengurangan konsentrasi sitokin pro-inflamasi akibat degradasi alami dengan tingkat sebesar ψ .

Persamaan (2) merepresentasikan laju perubahan konsentrasi sitokin anti-inflamasi terhadap waktu. Suku pertama menotasikan penambahan konsentrasi sitokin anti-inflamasi akibat interaksinya dengan sitokin pro-inflamasi dengan tingkat sebesar η . Suku kedua menotasikan pengurangan konsentrasi sitokin anti-inflamasi akibat degradasi alami dengan tingkat sebesar θ . Suku ketiga menotasikan penambahan konsentrasi sitokin anti-inflamasi akibat pengaruh dari pengobatan dengan tingkat ε .

Persamaan (3) merepresentasikan laju perubahan konsentrasi obat terhadap waktu yang dinotasikan dengan persamaan logistik dengan tingkat penambahan obat sebesar β dan rasio tingkat penambahan obat dengan kapasitas batas konsentrasi obat sebesar δ , sehingga $\frac{\beta}{\delta}$ merupakan kapasitas batas konsentrasi obat.

2) Titik Ekuilibrium

Titik ekuilibrium pada kasus ini merupakan kondisi konsentrasi sitokin pro-inflamasi, sitokin anti-inflamasi, dan obat yang statis untuk waktu yang lama. Terdapat dua titik ekuilibrium yang terkait dengan pengaruh pengobatan. Pertama, titik ekuilibrium infeksi yang menginterpretasikan kondisi statis sitokin dan konsentrasi obat dalam waktu lama tanpa pengobatan. Kedua, titik ekuilibrium bebas penyakit yang menginterpretasikan kondisi statis sitokin dan konsentrasi obat untuk waktu yang lama dengan pengobatan. Perhitungan titik ekuilibrium dijelaskan pada Teorema 1.

Teorema 1. *Titik ekuilibrium infeksi adalah $E_i = \left(\frac{\theta}{\eta}, \frac{\alpha\eta - \psi\theta}{\gamma\theta}, 0\right)$ yang eksis jika $\frac{\alpha}{\psi} \geq \frac{\theta}{\eta}$. Titik ekuilibrium bebas*

penyakit adalah $E_0 = \left(\frac{\theta\delta - \beta\varepsilon}{\delta\eta}, \frac{\alpha\delta\eta - \theta\delta\psi + \beta\psi\varepsilon}{\gamma(\theta\delta - \beta\varepsilon)}, \frac{\beta}{\delta} \right)$ yang eksis jika $\frac{\theta\psi - \alpha\eta}{\psi\varepsilon} \leq \frac{\beta}{\delta} < \frac{\theta}{\varepsilon}$.

Bukti: Titik ekuilibrium diperoleh dengan mencari solusi sistem $\frac{dP}{dt} = \frac{dA}{dt} = \frac{dD}{dt} = 0$. Berdasarkan hal tersebut, diperoleh

$$\alpha - \gamma PA - \psi P = 0 \quad \Leftrightarrow A = \frac{\alpha - \psi P}{\gamma P}, \quad (4)$$

$$\eta PA - \theta A + \varepsilon DA = 0 \quad \Leftrightarrow A = 0 \vee P = \frac{\theta - \varepsilon D}{\eta}, \quad (5)$$

$$D(\beta - \delta D) = 0 \quad \Leftrightarrow D = 0 \vee D = \frac{\beta}{\delta}. \quad (6)$$

Nilai $D = 0$ pada persamaan (6) disubstitusikan ke Persamaan (5), diperoleh $P = \frac{\theta}{\eta}$. Nilai $P = \frac{\theta}{\eta}$ disubstitusikan ke Persamaan (4), diperoleh $A = \frac{\alpha\eta - \psi\theta}{\gamma\theta}$. Akibatnya, diperoleh titik ekuilibrium $E_i = \left(\frac{\theta}{\eta}, \frac{\alpha\eta - \psi\theta}{\gamma\theta}, 0 \right)$. Nilai D pada titik ekuilibrium ini adalah 0, sehingga titik ekuilibrium ini merupakan kondisi statis saat tidak adanya pengobatan, sehingga berpotensi terjadinya badai sitokin. Oleh karena itu, titik ekuilibrium ini disebut titik ekuilibrium infeksi. Titik ekuilibrium ini eksis jika $\alpha\eta - \psi\theta \geq 0$ atau $\frac{\alpha}{\psi} \geq \frac{\theta}{\eta}$.

Nilai $D = \frac{\beta}{\delta}$ disubstitusikan ke Persamaan (5), diperoleh $P = \frac{\theta\delta - \beta\varepsilon}{\delta\eta}$. Nilai $P = \frac{\theta\delta - \beta\varepsilon}{\delta\eta}$ disubstitusikan ke Persamaan (4), diperoleh $A = \frac{\alpha\delta\eta - \theta\delta\psi + \beta\psi\varepsilon}{\gamma(\theta\delta - \beta\varepsilon)}$. Akibatnya, diperoleh titik ekuilibrium $E_0 = \left(\frac{\theta\delta - \beta\varepsilon}{\delta\eta}, \frac{\alpha\delta\eta - \theta\delta\psi + \beta\psi\varepsilon}{\gamma(\theta\delta - \beta\varepsilon)}, \frac{\beta}{\delta} \right)$. Nilai D pada titik ekuilibrium ini adalah $\frac{\beta}{\delta}$. Titik ekuilibrium ini merupakan kondisi statis saat adanya pengobatan, sehingga kemungkinan terjadinya badai sitokin lebih kecil. Oleh karena itu, titik ekuilibrium ini dinamakan titik ekuilibrium bebas penyakit. Titik ekuilibrium ini eksis jika $\theta\delta - \beta\varepsilon > 0$ atau $\frac{\beta}{\delta} < \frac{\theta}{\varepsilon}$ dan $\alpha\delta\eta - \theta\delta\psi + \beta\psi\varepsilon \geq 0$ atau

$\frac{\theta\psi-\alpha\eta}{\psi\varepsilon} \leq \frac{\beta}{\delta}$. Akibatnya, titik ekuilibrium ini eksis jika $\frac{\theta\psi-\alpha\eta}{\psi\varepsilon} \leq \frac{\beta}{\delta} < \frac{\theta}{\varepsilon}$. Selain itu, nilai P pada E_0 adalah $\frac{\theta\delta-\beta\varepsilon}{\delta\eta} = \frac{\theta}{\eta} - \frac{\beta\varepsilon}{\delta\eta} < \frac{\theta}{\eta}$. Akibatnya, konsentrasi sitokin pada titik ekuilibrium E_i lebih tinggi daripada konsentrasi sitokin pada titik ekuilibrium E_0 , sehingga kondisi yang direpresentasikan oleh E_i lebih berpotensi menimbulkan badai sitokin daripada kondisi yang direpresentasikan oleh E_0 .

Terdapat dua titik ekuilibrium lain pada Sistem (model), yaitu $E_1 = \left(\frac{\alpha}{\psi}, 0, 0\right)$ dan $E_2 = \left(\frac{\alpha}{\psi}, 0, \frac{\beta}{\delta}\right)$. Namun, kedua titik ekuilibrium tersebut tidak realistis dan tidak dapat diinterpretasikan secara medis. Oleh karena itu, pada penelitian ini titik ekuilibrium yang dianalisis adalah E_i dan E_0 .

3) Kestabilan Lokal Titik Ekuilibrium

Kestabilan lokal titik ekuilibrium merupakan dinamika konsentrasi sitokin pro-inflamasi, sitokin anti-inflamasi, dan obat di sekitar titik ekuilibrium. Sifat kestabilan lokal titik ekuilibrium E_0 dan E_i dicari dengan metode linearisasi dan dijelaskan pada Teorema 2.

Teorema 2. Jika $\frac{\alpha}{\psi} > \frac{\theta}{\eta}$, maka titik ekuilibrium E_i bersifat saddle. Jika $\frac{\theta\psi-\alpha\eta}{\psi\varepsilon} < \frac{\beta}{\delta} < \frac{\theta}{\varepsilon}$, maka E_0 bersifat stabil asimtotik.

Bukti: Matriks Jacobian dari Sistem (model) untuk titik ekuilibrium $E_n, n = i, 0$ adalah

$$J(E_n) = \begin{bmatrix} -\gamma A - \psi & -\gamma P & 0 & \eta A & \eta P - \theta + \varepsilon D & \varepsilon A & 0 & 0 & \beta - 2\delta D \end{bmatrix}.$$

Akibatnya, diperoleh Matriks Jacobian dari Sistem (model) untuk titik ekuilibrium E_i

$$J(E_i) = \begin{bmatrix} -\frac{\alpha\eta}{\theta} - \frac{\gamma\theta}{\eta} & 0 & \frac{\eta(\alpha\eta - \psi\theta)}{\gamma\theta} & 0 & \frac{\varepsilon(\psi\theta - \alpha\eta)}{\gamma\theta} & 0 & 0 & \beta \end{bmatrix}.$$

Persamaan karakteristik dari $J(E_i)$ adalah

$$(\lambda - \beta) \left[\lambda^2 + \left(\frac{\alpha\eta}{\theta} \right) \lambda - (\psi\theta - \alpha\eta) \right] = 0,$$

sehingga diperoleh nilai eigen dari Persamaan (7)

$$4) \quad \lambda_1 = \beta \text{ atau } \lambda_{2,3} = \frac{-\frac{\alpha\eta}{\theta} \pm \sqrt{\left(\frac{\alpha\eta}{\theta}\right)^2 + 4(\psi\theta - \alpha\eta)}}{2}.$$

Akibatnya, $\lambda_1 = \beta > 0$. Berdasarkan syarat eksistensi E_i , maka nilai $\psi\theta - \alpha\eta \leq 0$. Agar $\lambda_2 \neq 0$, maka $\psi\theta - \alpha\eta <$

0. Akibatnya, $\lambda_{2,3} = \frac{-\frac{\alpha\eta}{\theta} \pm \sqrt{\left(\frac{\alpha\eta}{\theta}\right)^2 + 4(\psi\theta - \alpha\eta)}}{2} < 0$. Oleh karena itu, titik ekuilibrium E_i bersifat saddle.

Matriks Jacobian dari Sistem (model) untuk titik ekuilibrium E_0

$$J(E_0) = \begin{bmatrix} -\frac{\alpha\delta\eta}{\theta\delta - \beta\varepsilon} & \frac{\gamma(\beta\varepsilon - \theta\delta)}{\delta\eta} & 0 & \frac{\eta(\alpha\delta\eta - \theta\delta\psi + \beta\psi\varepsilon)}{\gamma(\theta\delta - \beta\varepsilon)} & 0 & \frac{\varepsilon(\alpha\delta\eta - \theta\delta\psi + \beta\psi\varepsilon)}{\gamma(\theta\delta - \beta\varepsilon)} & 0 & 0 \\ -\beta \end{bmatrix}.$$

Persamaan karakteristik dari $J(E_0)$ adalah

$$(\lambda + \beta) \left[\lambda^2 + \left(\frac{\alpha\delta\eta}{\theta\delta - \beta\varepsilon} \right) \lambda - \eta(\theta\delta\psi - \alpha\delta\eta - \beta\psi\varepsilon) \right] = 0,$$

sehingga diperoleh nilai eigen dari Persamaan (8)

$$\lambda_1 = -\beta \text{ atau } \lambda_{2,3} = \frac{\frac{\alpha\delta\eta}{\beta\varepsilon - \theta\delta} \pm \sqrt{\left(\frac{\alpha\delta\eta}{\theta\delta - \beta\varepsilon}\right)^2 + 4\eta(\theta\delta\psi - \alpha\delta\eta - \beta\psi\varepsilon)}}{2}.$$

Akibatnya, $\lambda_1 = -\beta < 0$. Dari syarat eksistensi E_0 , diperoleh nilai $\beta\varepsilon - \theta\delta < 0$ dan $\theta\delta\psi - \alpha\delta\eta - \beta\psi\varepsilon \leq 0$. Agar $\lambda_2 \neq 0$, maka $\theta\delta\psi - \alpha\delta\eta - \beta\psi\varepsilon < 0$. Akibatnya,

$$\lambda_{2,3} = \frac{\frac{\alpha\delta\eta}{\beta\varepsilon - \theta\delta} \pm \sqrt{\left(\frac{\alpha\delta\eta}{\theta\delta - \beta\varepsilon}\right)^2 + 4\eta(\theta\delta\psi - \alpha\delta\eta - \beta\psi\varepsilon)}}{2} < 0. \text{ Oleh karena itu, titik ekuilibrium } E_0 \text{ bersifat stabil asimtotik.}$$

5) Simulasi Numerik

Pada bagian ini akan disimulasikan dinamika sistem respon inflamasi akibat infeksi virus *Corona*, baik untuk kasus tanpa pengobatan, maupun dengan pengobatan untuk mengilustrasikan hasil analisis eksak yang telah dilakukan dan mengetahui pengaruh pengobatan yang diterapkan dalam menangani badai sitokin.

a. Dinamika Sistem Respon Inflamasi Tanpa Pengobatan

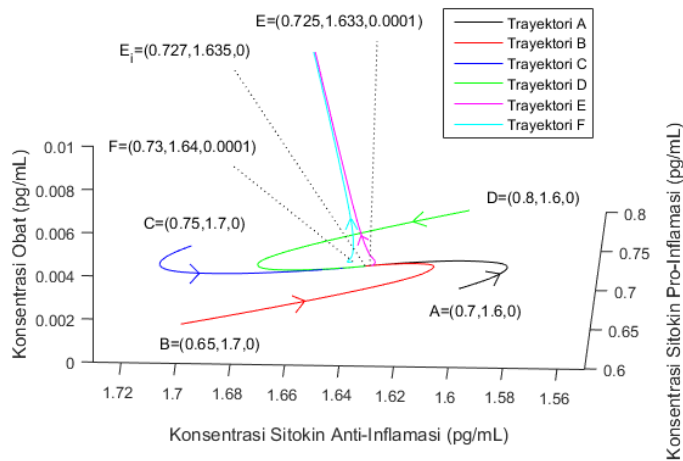
Nilai parameter yang digunakan untuk mensimulasikan kondisi dinamika yang terjadi pada sistem respon inflamasi tanpa pengobatan dipilih sedemikian sehingga memenuhi syarat eksistensi dan kestabilan lokal titik ekuilibrium badai sitokin atau tanpa pengobatan E_i , yaitu $\frac{\alpha}{\psi} > \frac{\theta}{\eta}$ dan tidak terpenuhinya syarat eksistensi dan kestabilan lokal titik ekuilibrium bebas badai sitokin atau pengobatan E_0 , yaitu $\frac{\beta}{\delta} > \frac{\theta}{\varepsilon}$. Nilai parameter yang dipilih dalam simulasi kasus ini disajikan sebagai berikut.

Tabel 3. Nilai Parameter Simulasi Dinamika Sistem Respon Inflamasi Tanpa Pengobatan

Parameter	Nilai
α	0.81
η	0.81
ε	0.81
β	0.521
γ	0.343
ψ	0.553
θ	0.589

δ	0.553
----------	-------

Berdasarkan nilai parameter pada Tabel 3, diperoleh titik ekuilibrium $E_i = (0.727, 1.635, 0)$. Selanjutnya, akan disimulasikan potret fase solusi Sistem (model) di sekitar E_i .



Gambar 2. Potret Fase Solusi Sistem (model) di Sekitar .

Berdasarkan simulasi di atas, diperoleh hasil bahwa konsentrasi sitokin pro-inflamasi dan konsentrasi sitokin anti-inflamasi menuju E_i , sedangkan konsentrasi obat menjauhi E_i . Hal ini membuktikan bahwa E_i bersifat *saddle* apabila syarat eksistensi dan kestabilan lokalnya dipenuhi. Pada kasus ini, titik ekuilibrium yang eksis hanya E_i , sedangkan titik ekuilibrium E_0 yang merupakan titik ekuilibrium bebas badai sitokin atau pengobatan tidak eksis. Akibatnya, konsentrasi sitokin pro-inflamasi akan terus bernilai sebesar 0.727 pg/mL untuk waktu yang lama, sehingga tidak memungkinkan untuk berkurang. Oleh

karena itu, potensi terjadinya badai sitokin pada infeksi virus *Corona* tidak dapat dikurangi.

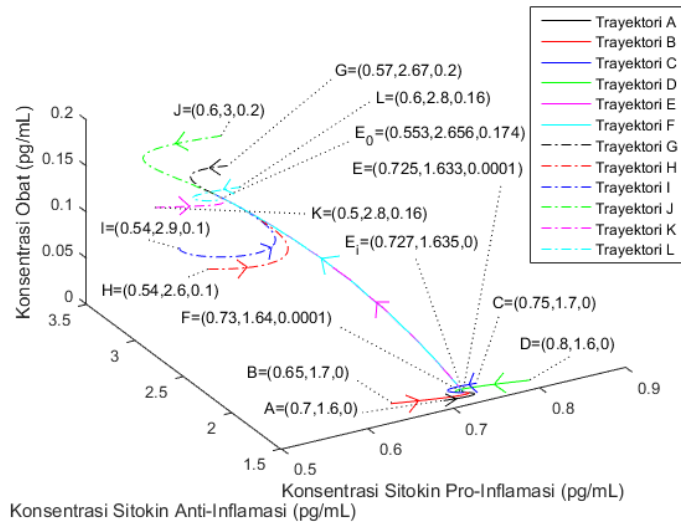
b. Dinamika Sistem Respon Inflamasi Dengan Pengobatan

Nilai parameter yang digunakan untuk mensimulasikan kondisi dinamika yang terjadi pada sistem respon inflamasi dengan pengobatan dipilih sedemikian sehingga memenuhi syarat eksistensi dan kestabilan lokal titik ekuilibrium badai sitokin atau tanpa pengobatan E_i , yaitu $\frac{\alpha}{\psi} > \frac{\theta}{\eta}$ dan juga terpenuhinya syarat eksistensi dan kestabilan lokal titik ekuilibrium bebas badai sitokin atau pengobatan E_0 , yaitu $\frac{\theta\psi - \alpha\eta}{\psi\varepsilon} < \frac{\beta}{\delta} < \frac{\theta}{\varepsilon}$. Nilai parameter yang dipilih dalam simulasi kasus ini disajikan sebagai berikut.

Tabel 4. Nilai Parameter Simulasi Dinamika Sistem Respon Inflamasi dengan Pengobatan

Parameter	Nilai
α	0.81
η	0.81
ε	0.81
β	0.165
γ	0.343
ψ	0.553
θ	0.589
δ	0.949

Berdasarkan nilai parameter pada Tabel 4, diperoleh titik ekuilibrium $E_i = (0.727, 1.635, 0)$ dan $E_0 = (0.553, 2.656, 0.174)$. Selanjutnya, akan disimulasikan potret fase solusi Sistem (model) di sekitar E_i dan E_0 .



Gambar 3. Potret Fase Solusi Sistem (Model) di Sekitar dan.

Berdasarkan simulasi di atas, diperoleh hasil bahwa konsentrasi sitokin pro-inflamasi dan konsentrasi sitokin anti-inflamasi di sekitar E_i menuju E_i , sedangkan konsentrasi obat menjauhi E_i dan menuju E_0 . Selain itu, konsentrasi sitokin pro-inflamasi, konsentrasi sitokin anti-inflamasi, dan konsentrasi obat di sekitar E_i menuju E_0 . Hal ini menunjukkan bahwa E_i bersifat *saddle* dan E_0 bersifat stabil asimtotik apabila syarat eksistensi dan kestabilan lokalnya dipenuhi sesuai dengan hasil analisis kestabilan lokal titik ekuilibrium E_i dan E_0 . Pada kasus ini, selain titik ekuilibrium E_i , titik ekuilibrium E_0 juga eksis. Akibatnya, konsentrasi sitokin pro-inflamasi memungkinkan untuk menuju E_0 yang

bernilai 0.553 pg/mL dalam waktu yang lama, sehingga nilai tersebut kurang dari konsentrasi sitokin pro-inflamasi pada titik ekuilibrium E_i , yaitu 0.727 pg/mL . Oleh karena itu, eksistensi dan sifat stabil asimtotik dari titik ekuilibrium E_0 yang merupakan titik ekuilibrium bebas badai sitokin atau pengobatan meningkatkan probabilitas menurunnya konsentrasi sitokin pro-inflamasi, sehingga potensi terjadinya badai sitokin dapat berkurang.

MODEL MATEMATIKA KEDUA

1) Model Matematika

Sistem respon inflamasi manusia yang diakibatkan adanya infeksi virus Corona terdiri atas sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi yang saling berinteraksi. Infeksi virus Corona menyebabkan produksi sitokin pro-inflamasi secara berlebih. Diasumsikan bahwa produksi sitokin pro-inflamasi yang disebabkan oleh infeksi virus Corona memiliki tingkat yang sama dengan tingkat produksinya yang disebabkan oleh virus lain. Sitokin pro-inflamasi diproduksi secara alami untuk merespon adanya infeksi virus dan disusun dalam bentuk logistik. Produksi sitokin pro-inflamasi yang berlebih dalam tubuh dapat menyebabkan adanya badai sitokin. Badai sitokin ini dapat dihambat dengan sitokin anti-inflamasi. Interaksi yang terjadi antara sitokin pro-inflamasi dengan sitokin anti-inflamasi menyebabkan penurunan sitokin pro-inflamasi dan kenaikan sitokin anti-inflamasi. Sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi juga mengalami degradasi secara alami.

Pada penelitian ini, faktor pengobatan atau obat yang dapat membantu dalam meningkatkan konsentrasi sitokin anti-inflamasi ditambahkan sebagai variabel model. Selain itu, peningkatan konsentrasi sitokin anti-inflamasi menurunkan sitokin pro-inflamasi untuk mencegah terjadinya badai sitokin. Diasumsikan bahwa peningkatan

konsentrasi sitokin anti-inflamasi disebabkan oleh interaksinya dengan obat memiliki laju yang sama dengan laju peningkatan sitokin anti-inflamasi disebabkan oleh interaksinya dengan sitokin pro-inflamasi. Asumsi lain adalah rasio laju penambahan obat dengan konsentrasi maksimum obat tersebut memiliki nilai yang sama dengan rasio tingkat produksi sitokin pro-inflamasi akibat infeksi virus corona terhadap konsentrasi maksimum sitokin pro-inflamasi. Faktor pengobatan tersebut disusun ke dalam persamaan bentuk logistik.

Berdasarkan interaksi dalam sistem respon inflamasi dengan penambahan faktor pengobatan yang telah dideskripsikan, dapat didefinisikan beberapa variabel dan parameter model. Variabel model didefinisikan pada Tabel 5.

Tabel 5. Variabel Model

Variabel	Interpretasi	Nilai Awal	Satuan
P	Konsentrasi sitokin pro-inflamasi	Estimasi	$\frac{pg}{mL}$
A	Konsentrasi sitokin anti-inflamasi	Estimasi	$\frac{pg}{mL}$
D	Konsentrasi obat	Estimasi	$\frac{pg}{mL}$
t	Waktu	Estimasi	jam

Variabel –variabel model bersifat positif, dikarenakan P , A , D adalah konsentrasi dan t adalah waktu. Parameter model didefinisikan pada Tabel 6.

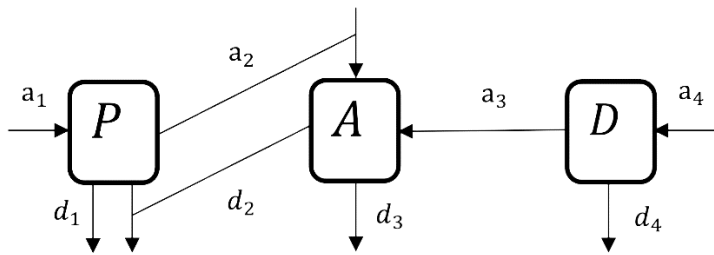
Tabel 6. Parameter Model

Parameter	Interpretasi	Nilai	Satuan
a_1	Tingkat produksi sitokin pro-inflamasi akibat infeksi virus <i>Corona</i>	0.343 ± 0.178 atau 0.81	$\frac{pg}{mL \cdot jam \cdot jumlah\ sel}$
a_2	Tingkat penambahan konsentrasi sitokin anti-inflamasi akibat interaksinya dengan sitokin pro-inflamasi	0.009 ± 0.004 atau 0.81	$\frac{pg}{mL \cdot jam \cdot jumlah\ sel}$
a_3	Tingkat pengaruh obat terhadap penambahan konsentrasi sitokin anti-inflamasi	0.009 ± 0.004 atau 0.81	$\frac{pg}{mL \cdot jam \cdot jumlah\ sel}$
a_4	Tingkat penambahan obat	0.343 ± 0.178 atau 0.81	jam^{-1}
d_1	Tingkat degradasi	0.751 ± 0.198	jam^{-1}

	alami sitokin pro- inflamasi		
d_2	Tingkat interaksi sitokin pro- inflamasi dengan sitokin anti- inflamasi	0.343 ± 0.178	$\frac{pg}{mL \cdot jam \cdot jumlah\ sel}$
d_3	Tingkat degradasi alami sitokin anti-inflamasi	0.87 ± 0.281	jam^{-1}
d_4	Rasio tingkat penambahan obat terhadap kapasitas batas	0.751 ± 0.198	$\frac{mL}{pg \cdot jam}$

Parameter-parameter model bernilai non-negatif, dikarenakan parameter-parameter tersebut menyatakan tingkat interaksi antara sitokin pro-inflamasi, sitokin anti-inflamasi, dan obat. Selain itu, parameter tidak bernilai nol, nilai nol pada parameter berarti parameter tidak memiliki pengaruh pada model.

Berdasarkan interaksi antara sistem respon inflamasi dan faktor pengobatan yang digambarkan sebagai variabel dan parameter model, maka diperoleh sebuah diagram kompartemen yang disajikan pada Gambar 40.



Gambar 4. Diagram Kompartemen Interaksi antara Sitokin Pro-Inflamasi, Sitokin Anti-Inflamasi, dan Faktor Pengobatan dalam Sistem Respon Inflamasi Akibat Infeksi Virus *Corona*.

Berdasarkan diagram kompartemen pada Gambar 1, dapat disusun model matematika yang berbentuk sistem persamaan diferensial biasa non-linier dengan variabel berdimensi tiga dan parameter berdimensi delapan sebagai berikut

$$\frac{dP}{dt} = P(a_1 - d_1P) - d_2PA \quad (1)$$

$$\frac{dA}{dt} = a_2PA - d_3A + a_3DA \quad (2)$$

$$\frac{dD}{dt} = D(a_4 - d_4D) \quad (3)$$

Persamaan (1) merupakan laju perubahan konsentrasi sitokin pro-inflamasi terhadap waktu. Sitokin pro-inflamasi diproduksi dalam batas tertentu dalam kondisi sehat, tetapi produksi sitokin pro-inflamasi yang tidak terkendali dan berlebihan terdeteksi pada Covid-19 akut. Menurut fakta-fakta tersebut, sitokin pro-inflamasi dinotasikan dengan persamaan logistik pada suku pertama. Suku pertama ini merepresentasikan peningkatan konsentrasi sitokin pro-inflamasi akibat infeksi virus corona dengan tingkat sebesar a_1 yang dipengaruhi oleh degradasi alami sitokin pro-inflamasi pada tingkat sebesar d_1 . Konsentrasi maksimum obat adalah $\frac{a_1}{d_1}$. Suku kedua adalah pengurangan konsentrasi sitokin pro-inflamasi yang

diakibatkan oleh interaksi dengan sitokin anti-inflamasi sebesar d_2 .

Persamaan (2) merupakan laju perubahan konsentrasi sitokin anti-inflamasi terhadap waktu. Suku pertama adalah penambahan konsentrasi sitokin anti-inflamasi yang disebabkan oleh adanya interaksi dengan sitokin pro-inflamasi sebesar a_2 . Suku kedua adalah pengurangan konsentrasi sitokin anti-inflamasi yang disebabkan oleh degradasi alami sitokin anti-inflamasi sebesar d_3 . Suku ketiga adalah penambahan konsentrasi sitokin anti-inflamasi yang disebabkan dari pengobatan dengan tingkat sebesar a_3 .

Persamaan (3) merupakan laju perubahan konsentrasi obat terhadap waktu yang dinotasikan dengan persamaan logistik dengan tingkat penambahan obat sebesar a_4 dan rasio tingkat penambahan obat dengan kapasitas batas konsentrasi obat sebesar $d_4 \cdot \frac{a_4}{d_4}$ merupakan kapasitas batas konsentrasi obat.

2) Titik Ekuilibrium

Titik ekuilibrium dicari dengan menyelesaikan sistem $\frac{dP}{dt} = \frac{dA}{dt} = \frac{dD}{dt} = 0$. Ditemukan dua titik ekuilibrium, yaitu titik ekuilibrium infeksi dan titik ekuilibrium bebas penyakit. Titik ekuilibrium infeksi mewakili keadaan tanpa pengobatan untuk waktu yang sangat lama sedangkan titik ekuilibrium bebas penyakit mewakili keadaan dengan pengobatan untuk waktu yang sangat lama.

Teorema 1. Titik ekuilibrium infeksi dari model adalah $E_i = \left(\frac{d_3}{a_2}, \frac{a_1 a_2 - d_1 d_3}{a_2 d_2}, 0 \right)$ yang eksis jika $\frac{a_1}{a_1} \geq \frac{d_3}{a_2}$. Titik ekuilibrium bebas penyakit adalah $E_0 = \left(\frac{d_3 d_4 - a_3 a_4}{a_2 d_4}, \frac{a_1 a_2 d_4 - d_1 d_3 d_4 + a_3 a_4 d_1}{a_2 d_2 d_4}, \frac{a_4}{d_4} \right)$ yang eksis jika $\frac{a_4}{d_4} \leq \frac{d_3}{a_3}$.

Bukti: Syarat untuk mendapatkan titik ekuilibrium adalah dengan menetapkan nilai $\frac{dP}{dt} = \frac{dA}{dt} = \frac{dD}{dt} = 0$. Berdasarkan hal ini, didapatkan

$$P(a_1 - d_1P) - d_2PA = 0 \quad (4)$$

$$a_2PA - d_3A + a_3DA = 0 \quad (5)$$

$$D(a_4 - d_4D) = 0 \quad (6)$$

Berdasarkan Persamaan (6), diperoleh $D = 0$ atau $D = \frac{a_4}{d_4}$. Selanjutnya, dengan mensubstitusikan $D = 0$ ke Persamaan (5) diperoleh $P = \frac{d_3}{a_2}$. Kemudian, dengan mensubstitusikan $P = \frac{d_3}{a_2}$ ke Persamaan (4) diperoleh $A = \frac{a_1a_2 - d_1d_3}{a_2d_2}$. Akibatnya, didapatkan titik ekuilibrium

$$E_i = \left(\frac{d_3}{a_2}, \frac{a_1a_2 - d_1d_3}{a_2d_2}, 0 \right)$$

Titik ekuilibrium ini eksis jika $\frac{a_1}{d_1} \geq \frac{d_3}{a_2}$. Titik ekuilibrium ini disebut titik ekuilibrium infeksi, karena konsentrasi obat bernilai nol. Selanjutnya, dengan mensubstitusikan $D = \frac{a_4}{d_4}$ ke Persamaan (5) diperoleh $P = \frac{d_3d_4 - a_3a_4}{a_2d_4}$. Kemudian, dengan mensubstitusikan $P = \frac{d_3d_4 - a_3a_4}{a_2d_4}$ ke Persamaan (4) diperoleh $A = \frac{a_1a_2d_4 - d_1d_3d_4 + a_3a_4d_1}{a_2d_2d_4}$. Berdasarkan hal ini didapatkan titik ekuilibrium

$$E_0 = \left(\frac{d_3d_4 - a_3a_4}{a_2d_4}, \frac{a_1a_2d_4 - d_1d_3d_4 + a_3a_4d_1}{a_2d_2d_4}, \frac{a_4}{d_4} \right) \\ = (P^*, A^*, D^*),$$

dengan P^* , A^* , dan D^* masing-masing adalah sitokin pro-inflamasi, sitokin anti-inflamasi, dan konsentrasi obat ketika pengobatan diberikan dalam waktu yang lama. Berdasarkan P^* dan A^* , ada dua syarat untuk memastikan

eksistensi dari E_0 . Pertama, $d_3d_4 - a_3a_4 > 0$ yang ekuivalen dengan $\frac{a_4}{d_4} \leq \frac{d_3}{a_3}$. Kedua, $a_1a_2d_4 - d_1d_3d_4 + a_3a_4d_1 \geq 0$ yang ekuivalen dengan $\frac{a_1}{d_1} \geq \frac{d_3}{a_2} - \frac{a_3a_4}{a_2d_4} \geq 0$, karena $\frac{a_4}{d_4} \leq \frac{d_3}{a_3}$ harus dipenuhi dari syarat pertama. Syarat kedua menjadi $\frac{a_1}{d_1} \geq 0$ yang selalu terpenuhi, karena nilai dari a_1 dan d_1 selalu positif. Oleh karena itu, syarat cukup eksistensi E_0 hanya syarat pertama yaitu $\frac{a_4}{d_4} \leq \frac{d_3}{a_3}$. Titik ekuilibrium ini disebut titik ekuilibrium bebas penyakit, karena terdapat faktor pengobatan yang ditandai dengan konsentrasi obat yang bernilai tidak nol.

3) Bilangan Reproduksi Dasar

Angka reproduksi dasar (R_0) digunakan sebagai indikator yang menunjukkan badai sitokin berpotensi tinggi untuk terjadi atau tidak.

Teorema 2. Angka reproduksi dasar dari sistem adalah

$$R_0 = \frac{a_1a_2d_4}{d_1d_3d_4 - d_1a_3a_4 + a_1a_2d_4}.$$

Bukti: Angka reproduksi dasar dari sistem dihitung menggunakan matriks Next Generation yang dapat ditentukan dengan persamaan yang merepresentasikan faktor penyebab badai sitokin, yaitu Persamaan (1). Persamaan (1) ekuivalen dengan

$$\frac{dP}{dt} = \alpha(P, A, D) - \beta(P, A, D),$$

dengan $\alpha(P, A, D) = a_1P$ dan $\beta(P, A, D) = d_1P^2 + d_2PA$.

Linearisasi α dan β terhadap P menghasilkan $\gamma = a_1$ dan $\psi = 2d_1P + d_2A$. Jika matriks next generation dinotasikan dengan H , maka

$$H = \gamma\psi^{-1} = a_1(2d_1P + d_2A)^{-1} \quad (7)$$

Dengan mensubstitusikan nilai $P = P^*$ dan $A = A^*$ ke Persamaan (7) diperoleh

$$\begin{aligned}
 H &= a_1 \left(2d_1 \left(\frac{d_3 d_4 - a_3 a_4}{a_2 d_4} \right) \right. \\
 &\quad \left. + d_2 \left(\frac{a_1 a_2 d_4 - d_1 d_3 d_4 + a_3 a_4 d_1}{a_2 d_2 d_4} \right) \right)^{-1} \\
 &= \frac{a_1 a_2 d_4}{d_1 d_3 d_4 - a_3 a_4 d_1 + a_1 a_2 d_4} = R_0.
 \end{aligned}$$

Persamaan $R_0 = \frac{a_1 a_2 d_4}{d_1 d_3 d_4 - a_3 a_4 d_1 + a_1 a_2 d_4}$ ekuivalen dengan $\frac{d_1}{a_1} \left(\frac{d_3 d_4 - a_3 a_4}{a_2 d_4} \right) = 1 - R_0$. Oleh karena itu, diperoleh $\frac{d_1}{a_1} P^* = 1 - R_0$ yang ekuivalen dengan $R_0 = \frac{\frac{a_1}{d_1} - P^*}{\frac{a_1}{d_1}}$. Dengan mengingat definisi $\frac{a_1}{d_1}$ dan P^* , interpretasi biologis untuk nilai R_0 adalah rasio perbedaan antara konsentrasi maksimum sitokin pro-inflamasi dan konsentrasi sitokin pro-inflamasi ketika pengobatan diberikan untuk waktu yang lama terhadap konsentrasi maksimum sitokin pro-inflamasi.

4) Kestabilan Lokal Titik Ekuilibrium

Dinamika solusi di sekitar titik ekuilibrium dapat diketahui melalui analisis kestabilan titik ekuilibrium. Kestabilan lokal titik ekuilibrium dicari dengan metode linearisasi model.

Teorema 3. Jika $\frac{a_1}{d_1} > \frac{d_3}{a_2}$, maka titik ekuilibrium infeksi E_i bersifat saddle. Jika $0 < P^* < \frac{a_1}{d_1}$, maka titik ekuilibrium bebas penyakit E_0 bersifat stabil asimtotik. Jika $\frac{a_1 a_2}{d_1} \leq d_3 \leq \frac{a_3 a_4}{d_4}$, maka titik ekuilibrium infeksi E_i dan titik ekuilibrium bebas penyakit E_0 keduanya ada.

Bukti : Matriks Jacobian dari Sistem (model) di titik (P, A, D) adalah

$$J(P, A, D) = [a_1 - 2d_1P - d_2A - d_2P \ 0 \ a_2A \ a_2P - d_3 + a_3D \ a_3A \ 0 \ 0 \ a_4 - 2d_4D] \quad (8)$$

Berdasarkan matriks Jacobian pada Persamaan (8), matriks Jacobian di titik ekuilibrium infeksi E_i adalah

$$J\left(\frac{d_3}{a_2}, \frac{a_1a_2-d_1d_3}{a_2d_2}, 0\right) = \begin{bmatrix} -\frac{d_1d_3}{a_2} - \frac{d_2d_3}{a_2} & 0 & \frac{a_1a_2-d_1d_3}{d_2} & 0 & \frac{a_1a_2a_3-a_3d_1d_3}{a_2d_2} & 0 & 0 & a_4 \end{bmatrix} \quad (9)$$

Misalkan λ adalah nilai eigen dari matriks *Jacobian* pada Persamaan (9) dan I adalah matriks identitas berukuran

3×3 , maka persamaan karakteristik $|\lambda I -$

$$J\left(\frac{d_3}{a_2}, \frac{a_1a_2-d_1d_3}{a_2d_2}, 0\right)| = 0 \text{ ekuivalen dengan}$$

$$(\lambda - a_4) \left(\lambda^2 + \frac{d_1d_3}{a_2} \lambda - \frac{d_3}{a_2} (d_1d_3 - a_1a_2) \right) = 0 \quad (10)$$

Akar-akar dari Persamaan (10) adalah $\lambda_1 = a_4$ dan $\lambda_{2,3} =$

$$\frac{-\frac{d_1d_3}{a_2} \pm \sqrt{\left(\frac{d_1d_3}{a_2}\right)^2 + \frac{4d_3}{a_2}(d_1d_3 - a_1a_2)}}{2}. \quad \text{Akibatnya, } \lambda_1 = a_4 > 0.$$

Berdasarkan syarat eksistensi E_i , maka nilai $d_1d_3 - a_1a_2 \leq 0$. Agar $\lambda_2 \neq 0$, maka $d_1d_3 - a_1a_2 < 0$ yang ekuivalen dengan $\frac{a_1}{d_1} > \frac{d_3}{a_2}$. Akibatnya, $\lambda_{2,3} < 0$. Oleh karena itu, titik ekuilibrium E_i bersifat saddle.

Berdasarkan matriks Jacobian pada Persamaan (8), dapat dicari matriks Jacobian di titik ekuilibrium bebas penyakit $E_0 = (P^*, A^*, D^*)$ yang disimbolkan dengan $J(P^*, A^*, D^*)$.

Persamaan karakteristik $|\lambda I - J(P^*, A^*, D^*)| = 0$ ekuivalen dengan

$$(\lambda + a_4) \left(\lambda^2 - \frac{d_1(a_3a_4-d_3d_4)}{a_2d_4} \lambda - \frac{(a_3a_4-d_3d_4)(a_1a_2d_4-d_1d_3d_4+a_3a_4d_1)}{a_2d_4^2} \right) = 0 \quad (11)$$

Akar-akar dari Persamaan (11) adalah $\lambda_1 = -a_4$ dan $\lambda_{2,3} =$

$$\frac{\frac{d_1(a_3a_4-d_3d_4)}{a_2d_4} \pm \sqrt{\left(\frac{d_1(a_3a_4-d_3d_4)}{a_2d_4}\right)^2 + \frac{4(a_3a_4-d_3d_4)(a_1a_2d_4-d_1d_3d_4+a_3a_4d_1)}{a_2d_4^2}}}{2}$$

. Akibatnya, $\lambda_1 = -a_4 < 0$. Dari syarat eksistensi E_0 , diperoleh nilai $a_3a_4 - d_3d_4 < 0$ dan $a_1a_2d_4 - d_1d_3d_4 + a_3a_4d_1 \geq 0$. Agar $\lambda_2 \neq 0$, maka $a_1a_2d_4 - d_1d_3d_4 + a_3a_4d_1 > 0$. Akibatnya, $\lambda_{2,3} < 0$. Pertidaksamaan $a_3a_4 - d_3d_4 < 0$ dan $a_1a_2d_4 - d_1d_3d_4 + a_3a_4d_1 > 0$ ekuivalen dengan $0 < P^* < \frac{a_1}{d_1}$. Oleh karena itu, jika $0 < P^* < \frac{a_1}{d_1}$, maka titik ekuilibrium E_0 bersifat stabil asimtotik.

Berdasarkan Teorema 1, jika $\frac{a_1}{d_1} \geq \frac{d_3}{a_2}$ yang ekuivalen dengan $d_3 \leq \frac{a_1a_2}{d_1}$, maka titik ekuilibrium E_i ada. Selain itu, jika $\frac{a_4}{d_4} \leq \frac{d_3}{a_3}$ yang ekuivalen dengan $d_3 \geq \frac{a_3a_4}{d_4}$, maka titik ekuilibrium E_0 ada. Berdasarkan dua pertidaksamaan tersebut, syarat cukup untuk membuat titik ekuilibrium infeksi E_i dan titik ekuilibrium bebas penyakit E_0 ada bersamaan adalah $\frac{a_1a_2}{d_1} \leq d_3 \leq \frac{a_3a_4}{d_4}$.

5) Simulasi Numerik

Pada bagian ini, akan disimulasikan dinamika yang terjadi pada respon inflamasi terhadap infeksi virus Corona. Simulasi ini memperkuat hasil analisis bahwa E_i bersifat saddle dan E_0 bersifat stabil asimtotik jika syarat cukupnya dipenuhi.

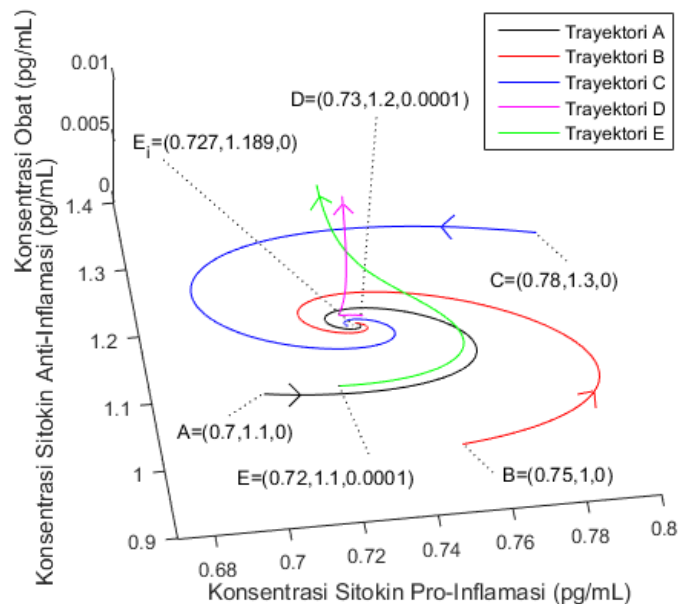
Simulasi numerik disajikan dalam dua kasus, yaitu kasus respon inflamasi tanpa adanya pengaruh pengobatan di sekitar titik ekuilibrium infeksi E_i dan kasus respon inflamasi dengan adanya pengaruh pengobatan di sekitar titik ekuilibrium bebas penyakit E_0 dan titik ekuilibrium infeksi E_i untuk mengetahui pengaruh pengobatan dalam mengurangi resiko terjadinya badai sitokin.

a. Dinamika Sistem Respon Inflamasi Tanpa Pengobatan

Nilai-nilai parameter yang digunakan dalam simulasi dinamika solusi sistem tanpa pengaruh pengobatan dipilih sedemikian sehingga memenuhi syarat cukup untuk eksistensi dan kestabilan lokal dari

titik ekuilibrium infeksi E_i , yaitu $\frac{a_1}{d_1} > \frac{d_3}{a_2}$. Selain itu, nilai-nilai parameter juga dipilih agar tidak memenuhi syarat cukup untuk eksistensi dari titik ekuilibrium bebas penyakit E_0 , yaitu $\frac{a_4}{d_4} > \frac{d_3}{a_3}$. Nilai-nilai parameter tersebut adalah $a_1 = 0.81$, $a_2 = 0.81$, $a_3 = 0.81$, $a_4 = 0.521$, $d_1 = 0.553$, $d_2 = 0.343$, $d_3 = 0.589$ dan $d_4 = 0.553$. Simulasi menggambarkan dinamika respon inflamasi yang terjadi pada keadaan ketika risiko terjadinya badai sitokin tinggi, karena tidak ada pengaruh pengobatan dalam sistem.

Berdasarkan nilai-nilai parameter, diperoleh titik ekuilibrium $E_i = (0.727, 1.189, 0)$. Dinamika sistem respon inflamasi tanpa pengobatan disajikan sebagai potret fase dari solusi sistem di sekitar E_i pada Gambar 2.



Gambar 2. Potret fase dari solusi sistem di sekitar E_i ketika pengobatan tidak diberikan

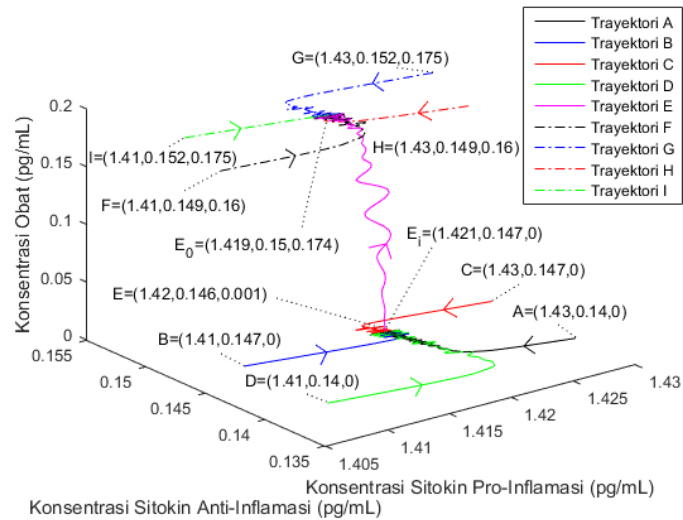
Simulasi pada Gambar 2 menunjukkan dinamika konsentrasi sitokin pro-inflamasi, sitokin anti-inflamasi, dan obat di sekitar E_i dengan kondisi tanpa

E_0 . Hal ini menggambarkan kondisi saat badai sitokin lebih potensial untuk terjadi dalam kondisi tidak adanya pengobatan. Pada simulasi ini, diilustrasikan bahwa E_i bersifat saddle. Pada beberapa kasus, konsentrasi sitokin pro-inflamasi menuju nilai $0.727 \frac{pg}{mL}$. Pada beberapa kasus lain, konsentrasi sitokin pro-inflamasi menjauhi nilai $0.727 \frac{pg}{mL}$. Namun, pada dua kondisi tersebut, tidak ada jaminan konsentrasi sitokin pro-inflamasi akan menurun. Oleh karena itu, resiko terjadinya badai sitokin tidak dapat dikurangi ketika tidak ada pengobatan.

b. Dinamika Sistem Respon Inflamasi Dengan Pengobatan

Nilai-nilai parameter yang digunakan dalam simulasi dinamika solusi sistem dengan pengaruh pengobatan dipilih sedemikian sehingga memenuhi syarat cukup untuk eksistensi dan kestabilan lokal dari titik ekuilibrium bebas penyakit E_0 , yaitu $0 < P^* < \frac{a_1}{d_1}$. Selain itu, syarat eksistensi dan kestabilan lokal titik ekuilibrium infeksi E_i tetap dipenuhi, yaitu $\frac{a_1}{d_1} > \frac{d_3}{a_2}$. Nilai-nilai parameter tersebut adalah $a_1 = 0.81$, $a_2 = 0.81$, $a_3 = 0.005$, $a_4 = 0.165$, $d_1 = 0.553$, $d_2 = 0.165$, $d_3 = 1.151$ dan $d_4 = 0.949$. Simulasi dilakukan untuk mengetahui pengaruh pengobatan terhadap konsentrasi sitokin pro-inflamasi sebagai penyebab terjadinya badai sitokin. Berdasarkan penelitian ini, efektivitas pengobatan terhadap pengurangan resiko terjadinya badai sitokin dapat diidentifikasi.

Berdasarkan nilai-nilai parameter, diperoleh titik ekuilibrium $E_i = (1.421, 0.147, 0)$ dan $E_0 = (1.419, 0.15, 0.174)$. Dinamika sistem respon inflamasi dengan pengobatan diilustrasikan sebagai potret fase dari solusi sistem di sekitar E_i dan E_0 pada Gambar 3.



Gambar 3. Potret fase dari solusi sistem di sekitar E_i dan E_0 ketika pengobatan diberikan

Simulasi pada Gambar 3 menunjukkan dinamika konsentrasi sitokin pro-inflamasi, sitokin anti-inflamasi, dan obat di sekitar E_i , yaitu kondisi saat badai sitokin lebih potensial untuk terjadi dan di sekitar E_0 , yaitu kondisi saat resiko terjadinya badai sitokin lebih rendah. Pada simulasi ini, diilustrasikan bahwa E_i bersifat saddle dan E_0 bersifat stabil asimtotik. Konsentrasi sitokin anti-inflamasi pada E_0 , yaitu $0.15 \frac{pg}{mL}$ bernilai lebih tinggi daripada konsentrasi sitokin anti-inflamasi pada E_i , yaitu $0.147 \frac{pg}{mL}$. Hal ini disebabkan bertambahnya konsentrasi obat yang diberikan. Peningkatan konsentrasi sitokin anti-inflamasi tersebut mengurangi konsentrasi sitokin pro-inflamasi, sehingga nilai konsentrasi pro-inflamasi pada E_0 , yaitu $0.419 \frac{pg}{mL}$ lebih rendah daripada nilai konsentrasi pro-inflamasi pada E_i , yaitu $0.421 \frac{pg}{mL}$. Oleh karena itu, dengan eksisnya E_0 yang bersifat stabil asimtotik dapat menurunkan resiko terjadinya badai

sitokin dengan menarik konsentrasi sitokin pro-inflamasi ke nilai yang lebih rendah.

MODEL MATEMATIKA KETIGA

1) Model Matematika

Covid-19 disebabkan oleh virus corona yang ada di dalam tubuh manusia. Pada penelitian ini, difokuskan pada fase laten infeksi virus Corona. Berbeda dengan infeksi virus aktif yang ditandai dengan replikasi virus terus menerus, infeksi virus laten bersifat tidak aktif atau dorman, tidak kronis, tetap, dan statis, yaitu virus mencapai konsentrasi tertentu, tidak bereplikasi lagi, dan berlangsung sampai sel inang mati. Berdasarkan fakta tersebut, perubahan konsentrasi virus Corona dalam tubuh dibentuk menjadi model logistik yang sesuai untuk menggambarkan fenomena infeksi virus Corona laten, karena memiliki interpretasi untuk menunjukkan konsentrasi statis virus corona pada infeksi virus laten, yaitu daya dukung yang mewakili konsentrasi maksimum virus Corona dalam infeksi laten.

Keberadaan virus Corona di dalam tubuh manusia direspon dengan respon inflamasi yang terdiri dari interaksi sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi. Sitokin pro-inflamasi diproduksi untuk merespon infeksi virus Corona, sedangkan sitokin anti-inflamasi diinduksi oleh sitokin pro-inflamasi agar produksi sitokin pro-inflamasi tidak berlebihan dengan mengurangi konsentrasinya, karena kelebihan produksi sitokin pro-inflamasi menyebabkan badai sitokin, yaitu peradangan pada pembuluh darah yang dapat menyebabkan kematian. Sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi juga mengalami degradasi alami.

Berdasarkan interaksi antara virus Corona, sitokin pro-inflamasi, dan sitokin anti-inflamasi dalam sistem respon inflamasi akibat infeksi virus Corona, dapat

didefinisikan beberapa variabel dan parameter model. Variabel model didefinisikan pada Tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1. Variabel model.

Variabel	Interpretasi	Nilai Awal	Satuan
V	Konsentrasi virus Corona	Estimasi	$pg/mL.jumlah\ sel$
P	Konsentrasi sitokin pro-inflamasi	Estimasi	$pg/mL.jumlah\ sel$
A	Konsentrasi sitokin anti-inflamasi	Estimasi	$pg/mL.jumlah\ sel$
t	Waktu	Estimasi	jam

Semua variabel model bernilai non-negatif, karena V , P , A menyatakan konsentrasi dan t menyatakan waktu. Parameter model didefinisikan pada Tabel 2 di bawah ini.

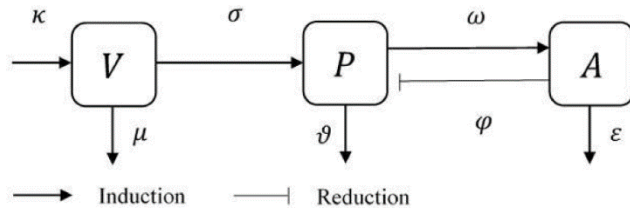
Tabel 2. Parameter model.

Parameter	Interpretasi	Nilai	Satuan
κ	Tingkat replikasi virus Corona	0.343 ; 0.178 atau 0.81	$\frac{pg}{mL.jam.jumlah\ sel}$
σ	Tingkat induksi sitokin pro-inflamasi akibat infeksi virus Corona	0.009 ; 0.004 atau 0.81	$\frac{pg}{mL.jam.jumlah\ sel}$
ω	Tingkat induksi sitokin anti-inflamasi akibat interaksinya	0.009 ; 0.004 atau 0.81	$\frac{pg}{mL.jam.jumlah\ sel}$

	dengan sitokin pro-inflamasi		
μ	Rasio tingkat replikasi virus Corona dengan konsentrasi maksimum virus Corona	0.751 ± 0.19	$\frac{pg}{mL.jumlah\ sel}$
φ	Tingkat degradasi sitokin pro- inflamasi akibat interaksinya dengan sitokin anti-inflamasi	0.343 ± 0.17	$\frac{pg}{mL.jam.jumlah\ sel}$
ϑ	Tingkat degradasi alami sitokin pro- inflamasi	0.751 ± 0.19	jam^{-1}
ε	Tingkat degradasi alami sitokin anti- inflamasi	0.87 ± 0.28	jam^{-1}

Semua parameter model bersifat positif, karena menyatakan tingkat interaksi antara sitokin dan virus Corona.

Interaksi antara virus Corona, sitokin pro-inflamasi, dan sitokin anti-inflamasi dalam sistem respon inflamasi akibat infeksi virus Corona diilustrasikan dalam diagram kompartemen yang disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram kompartemen interaksi antara virus Corona, sitokin pro-inflamasi, dan sitokin anti-inflamasi dalam sistem respon inflamasi akibat infeksi virus Corona.

Dengan mengacu pada diagram kompartemen pada Gambar 1, dapat disusun model matematika yang berbentuk sistem persamaan diferensial biasa non-linier dengan variabel berdimensi tiga dan parameter berdimensi tujuh sebagai berikut.

$$\frac{dV}{dt} = V(\kappa - \mu V) \quad (1)$$

$$\frac{dP}{dt} = \sigma VP - \varphi PA - \vartheta P \quad (2)$$

$$\frac{dA}{dt} = \omega PA - \varepsilon A \quad (3)$$

Persamaan (1) merepresentasikan laju perubahan konsentrasi virus Corona terhadap waktu. Suku pertama menyatakan replikasi dan kematian virus Corona yang dilambangkan dengan bentuk logistik dengan κ sebagai laju replikasi virus Corona dan μ adalah rasio laju replikasi virus Corona terhadap konsentrasi maksimum virus Corona. Suku pertama dinotasikan dalam bentuk logistik karena infeksi virus laten bersifat tetap dan statis, sehingga virus Corona tidak mereplikasi lagi dan bertahan hingga sel inang mati. Fenomena ini sesuai dengan model logistik yang memiliki interpretasi batas maksimum yang dinyatakan dengan daya dukung yang merepresentasikan konsentrasi statis virus corona pada infeksi virus laten.

Persamaan (2) merepresentasikan laju perubahan konsentrasi sitokin pro-inflamasi terhadap waktu. Suku pertama adalah induksi konsentrasi sitokin pro-inflamasi yang disebabkan oleh infeksi virus Corona dengan tingkat sebesar σ . Suku kedua adalah pengurangan konsentrasi sitokin pro-inflamasi yang disebabkan oleh interaksi antara sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi dengan tingkat sebesar φ . Suku ketiga adalah pengurangan konsentrasi sitokin pro-inflamasi yang disebabkan oleh degradasi alaminya dengan tingkat sebesar ϑ .

Persamaan (3) merepresentasikan laju perubahan konsentrasi sitokin anti-inflamasi terhadap waktu. Suku pertama adalah induksi konsentrasi sitokin anti-inflamasi yang disebabkan oleh interaksi antara sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi dengan tingkat sebesar ω . Suku kedua adalah pengurangan konsentrasi sitokin anti-inflamasi yang disebabkan oleh degradasi alaminya dengan tingkat sebesar ε .

2) Kepositifan dan Keterbatasan Solusi

Solusi model harus dijamin positif dan terbatas untuk mendapatkan interpretasi biologis dari solusi. Selain itu, interpretasi biologis membuat model lebih realistis.

Kepositifan solusi model adalah keadaan ketika solusi akan positif untuk setiap waktu yang sesuai dengan perubahan konsentrasi pada variabel model.

Teorema 1. Himpunan $\Omega = \{(V, P, A) \in R_+^3 \cup \{0\} : V \leq \frac{\kappa}{\mu}\}$ adalah himpunan invarian positif dengan $V(0), P(0), A(0) \geq 0$ sebagai kondisi awal untuk model dan untuk semua $t \in [0, \tau]$.

Bukti: Dari Persamaan (1), diperoleh $\frac{dV}{dt} = V(\kappa - \mu V) \geq -\mu V^2$. Berdasarkan pertidaksamaan ini, didapatkan $V(t) \geq \frac{1}{\mu t} \geq 0$. Dari Persamaan (3), diperoleh $\frac{dA}{dt} = \omega PA - \varepsilon A \geq -\varepsilon A$. Berdasarkan pertidaksamaan ini, didapatkan

$A(t) \geq e^{-\varepsilon t} \geq 0$. Dari Persamaan (2), diperoleh $\frac{dP}{dt} = \sigma VP - \varphi PA - \vartheta P \geq -\varphi PA - \vartheta P = -(\varphi A + \vartheta)P$.

Berdasarkan pertidaksamaan ini, didapat $P(t) \geq e^{-(\varphi \int A(t)dt + \vartheta)t} \geq 0$. Dengan demikian, diperoleh $V(t), P(t), A(t) \geq 0 \in \Omega$ untuk $t \in [0, \tau]$.

Pada Teorema 1, diketahui bahwa solusi model akan terbatas, sehingga solusi model tidak bertambah secara berlebihan hingga tak terbatas. Hal ini sesuai dengan fakta bahwa konsentrasi suatu zat dalam tubuh memiliki batas maksimum.

Teorema 2. Solusi model $V(t), P(t), A(t)$ dengan $V(0), P(0), A(0) \geq 0$ sebagai kondisi awal dari model terbatas untuk semua $t \in [0, \tau]$.

Bukti: Solusi Persamaan (1) adalah $V(t) =$

$$\frac{V(0)^{\frac{\kappa}{\mu}}}{\left(\frac{\kappa}{\mu} - V(0)\right)e^{-\kappa t + V(0)}}, \text{ sehingga } \sup \sup V(t) \leq \frac{\kappa}{\mu} = M_1. \text{ Oleh}$$

karena itu, $V(t)$ terbatas. Dengan menjumlahkan Persamaan (2) dan Persamaan (3), didapatkan

$$\frac{dP}{dt} + \frac{dA}{dt} = \sigma VP - \vartheta P - \varepsilon A$$

$$\leq \frac{\sigma \kappa}{\mu} P - \vartheta P - \varepsilon A$$

$$= -\left(\vartheta - \frac{\sigma \kappa}{\mu}\right)P - \varepsilon A$$

$$\leq -\eta(P + A),$$

dengan $\eta = \left\{\left(\vartheta - \frac{\sigma \kappa}{\mu}\right), \varepsilon\right\}$, sehingga diperoleh $(P(t) + A(t)) \leq e^{-\eta t} = M_2$. Oleh karena itu, $P(t)$ dan $A(t)$ terbatas.

3) Titik Ekuilibrium Laten

Titik ekuilibrium laten diperlukan untuk mengidentifikasi kondisi tidak menular dan asimtomatik pada infeksi virus Corona. Titik ekuilibrium laten dicari dengan menyelesaikan $\frac{dV}{dt} = \frac{dP}{dt} = \frac{dA}{dt} = 0$. Dalam perhitungan, hasil yang diinginkan yaitu fase laten infeksi virus Corona melalui interpretasi titik ekuilibrium diwakili oleh dua kondisi. Kondisi pertama menggambarkan keadaan ketika virus Corona mencapai konsentrasi maksimum pada fase laten ($V = \frac{\kappa}{\mu}$), karena infeksi virus laten bersifat tetap dan statis, sehingga virus Corona tidak bereplikasi lagi dan bertahan sampai sel inang mati. Kondisi kedua menggambarkan keadaan ketika sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi tidak diproduksi ($P = A = 0$) pada infeksi laten virus Corona, karena virus tidak aktif atau dorman pada infeksi virus laten, sehingga infeksi tersebut tidak menyebabkan inflamasi.

Teorema 3. Titik ekuilibrium laten adalah $E_l = \left(\frac{\kappa}{\mu}, 0, 0\right)$ yang eksis untuk semua kondisi.

Bukti: Dengan menetapkan nilai $\frac{dV}{dt} = \frac{dP}{dt} = \frac{dA}{dt} = 0$, diperoleh

$$V(\kappa - \mu V) = 0 \quad (4)$$

$$\sigma VP - \varphi PA - \vartheta P = 0 \quad (5)$$

$$\omega PA - \varepsilon A = 0 \quad (6)$$

Berdasarkan Persamaan (6), diperoleh $A = 0$ atau $P = \frac{\varepsilon}{\omega}$. Selanjutnya, dipilih $A = 0$, karena virus tidak aktif atau dorman pada infeksi virus laten, sehingga infeksi tidak menyebabkan peradangan, dengan kata lain sitokin anti-inflamasi tidak diproduksi pada infeksi laten virus Corona. Kemudian, dengan mensubstitusikan $A = 0$ ke Persamaan (5), sehingga

diperoleh $P = 0$ atau $V = \frac{\vartheta}{\sigma}$. Selanjutnya, dipilih $P = 0$, karena virus tidak aktif atau dorman pada infeksi virus laten, sehingga infeksi tidak menyebabkan peradangan, dengan kata lain sitokin pro-inflamasi tidak diproduksi ($P = A = 0$) pada infeksi laten virus Corona. Dari Persamaan (4), diperoleh $V = 0$ atau $V = \frac{\kappa}{\mu}$. Selanjutnya, dipilih $V = \frac{\kappa}{\mu}$, karena infeksi virus laten bersifat tetap dan statis, sehingga virus Corona tidak bereplikasi lagi dan bertahan sampai sel inang mati, dengan kata lain virus mencapai konsentrasi maksimumnya pada fase laten. Berdasarkan perhitungan, didapatkan titik ekuilibrium

$$E_l = \left(\frac{\kappa}{\mu}, 0, 0 \right)$$

E_l eksis untuk semua kondisi, karena semua parameter bernilai positif termasuk κ dan μ . Titik ekuilibrium ini disebut titik ekuilibrium laten karena E_l memenuhi dua syarat infeksi virus laten yang disebutkan di awal bagian ini. Titik ekuilibrium laten menggambarkan kondisi infeksi virus Corona yang masih berada dalam fase laten, sehingga infeksi tidak menunjukkan gejala dan tidak menular.

4) Kestabilan Titik Ekuilibrium

Dinamika virus Corona, sitokin pro-inflamasi, dan anti-inflamasi relatif terhadap E_l yang ditandai melalui analisis kestabilan lokal dan globalnya.

a. Kestabilan Lokal

Analisis kestabilan lokal menggambarkan dinamika solusi ketika kondisi awal berada di sekitar titik ekuilibrium laten. Analisis ini dilakukan dengan metode linierisasi.

Teorema 4. Jika $\frac{\kappa}{\mu} > \frac{\vartheta}{\sigma}$, maka E_l bersifat saddle. Jika $\frac{\kappa}{\mu} < \frac{\vartheta}{\sigma}$ maka E_l bersifat stabil asimtotik lokal.

Bukti: Matriks Jacobian dari sistem di E_l adalah

$$J\left(\frac{\kappa}{\mu}, 0, 0\right) = \begin{pmatrix} -\kappa & 0 & 0 & 0 & \frac{\sigma\kappa}{\mu} - \vartheta & 0 & 0 & 0 & -\varepsilon \end{pmatrix} \quad (7)$$

Misalkan λ adalah nilai eigen dari matriks Jacobian pada Persamaan (7) dan I adalah matriks identitas berukuran 3×3 , maka diperoleh persamaan karakteristik $|\lambda I - J\left(\frac{\kappa}{\mu}, 0, 0\right)| = 0$ yang ekuivalen dengan

$$(\lambda + \kappa) \left[\lambda - \left(\frac{\sigma\kappa}{\mu} - \vartheta \right) \right] (\lambda + \varepsilon) = 0 \quad (8)$$

Berdasarkan Persamaan (8), diperoleh nilai eigen matriks Jacobian pada Persamaan (7) adalah $\lambda_1 = -\kappa < 0$, $\lambda_2 = \frac{\sigma\kappa}{\mu} - \vartheta$, dan $\lambda_3 = -\varepsilon < 0$. Berdasarkan hasil ini, jika $\frac{\sigma\kappa}{\mu} - \vartheta > 0$ yang ekuivalen dengan $\frac{\kappa}{\mu} > \frac{\vartheta}{\sigma}$, maka titik ekuilibrium E_l bersifat saddle. Jika $\frac{\sigma\kappa}{\mu} - \vartheta < 0$ yang ekuivalen dengan $\frac{\kappa}{\mu} < \frac{\vartheta}{\sigma}$, maka titik ekuilibrium E_l bersifat stabil asimtotik.

b. Kestabilan Global

Analisis kestabilan global untuk titik ekuilibrium laten menggambarkan karakteristik yang harus dipenuhi agar infeksi virus Corona berada pada fase laten untuk waktu yang lama dan dengan kondisi awal apapun.

Teorema 5. E_l bersifat stabil asimtotik global jika $\frac{\kappa}{\mu} < \frac{\vartheta}{\sigma}$.

Bukti: Dengan mendefinisikan $L = P + A$, diperoleh

$$\frac{dL}{dt} = \sigma VP - \vartheta P - \varepsilon A$$

$$\begin{aligned}
&\leq \frac{\sigma\kappa}{\mu}P - \vartheta P - \varepsilon A \\
&\leq \left(\frac{\sigma\kappa}{\mu} - \vartheta\right)P - \varepsilon A \\
&\leq 0
\end{aligned}$$

Selain itu, $\frac{dL}{dt} = 0$ jika dan hanya jika $P = 0$ dan $A = 0$. Hal ini menunjukkan bahwa himpunan invarian terbesar pada $\{(V, P, A) \in \Omega, \frac{dL}{dt} = 0\}$ adalah E_l . Menurut Teorema LaSalle-Lyapunov, E_l bersifat stabil asimtotik global.

5) Simulasi Numerik

Pada kasus lokal, dinamika disimulasikan ketika konsentrasi maksimum virus Corona lebih besar dari rasio antara degradasi alami sitokin pro-inflamasi dan laju peningkatan konsentrasi sitokin pro-inflamasi yang disebabkan oleh virus Corona dan ketika konsentrasi maksimum virus Corona kurang dari rasio antara degradasi alami sitokin pro-inflamasi dan laju peningkatan konsentrasi sitokin pro-inflamasi yang disebabkan oleh virus Corona. Simulasi ini dibuat untuk menggambarkan perbedaan antara dinamika saddle dan stabil asimtotik di sekitar titik ekuilibrium laten jika syarat cukup terpenuhi. Pada kasus global, dinamika disimulasikan ketika konsentrasi maksimum virus Corona kurang dari rasio antara degradasi alami sitokin pro-inflamasi dan laju peningkatan konsentrasi sitokin pro-inflamasi yang disebabkan oleh virus Corona. Simulasi ini dibuat untuk menggambarkan dinamika stabil asimtotik global menuju titik ekuilibrium laten untuk setiap kondisi awal jika syarat cukup terpenuhi.

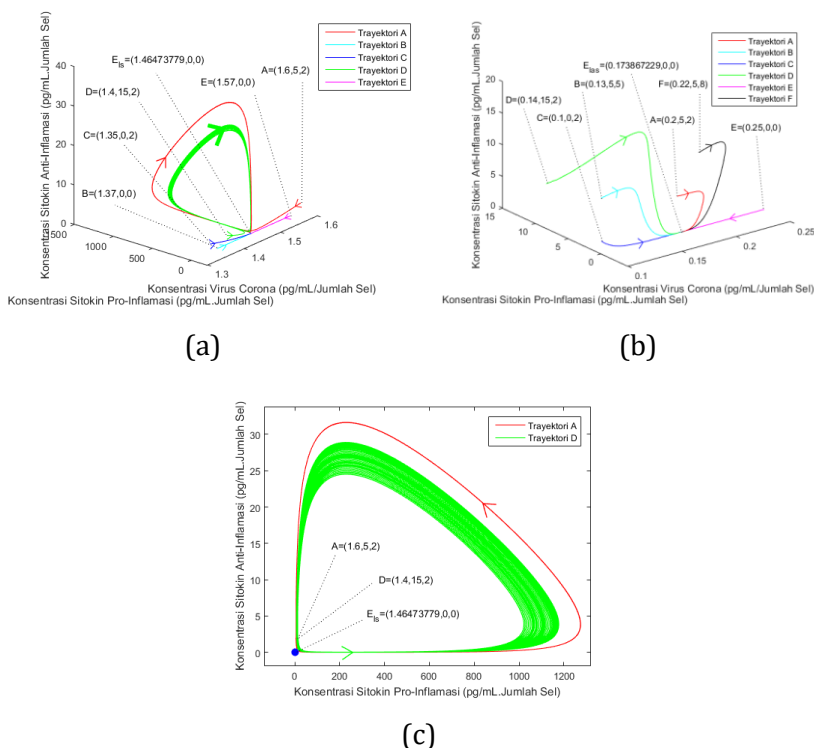
a. Dinamika Lokal

Dinamika solusi sistem diperoleh dengan menetapkan nilai parameter, sehingga memenuhi syarat cukup untuk menghasilkan dua dinamika lokal yang berbeda dari titik ekuilibrium laten, yaitu dinamika saddle dengan syarat $\frac{\kappa}{\mu} > \frac{\vartheta}{\sigma}$ dan dinamika stabil asimtotik lokal dengan syarat $\frac{\kappa}{\mu} < \frac{\vartheta}{\sigma}$. Nilai parameter disajikan pada Tabel 3 di bawah ini.

Tabel 3. Nilai parameter simulasi dinamika kestabilan lokal titik ekuilibrium laten.

Parameter	Nilai pada Kasus Dinamika Saddle	Nilai pada Kasus Dinamika Stabil Asimtotik Lokal
κ	0.81	0.165
σ	0.81	0.005
ω	0.005	0.81
μ	0.553	0.949
φ	0.165	0.521
ϑ	0.553	0.949
ε	1.151	0.589

Berdasarkan nilai parameter pada Tabel 3, diperoleh titik ekuilibrium laten pada kasus dinamika saddle adalah $E_{ls} = (0.727, 1.189, 0)$ dan pada kasus dinamika stabil asimtotik lokal adalah $E_{las} = (0.727, 1.189, 0)$. Simulasi dinamika solusi sistem disajikan pada Gambar 2.



Gambar 2. Dinamika saddle dari solusi sistem di sekitar E_L s (a), dinamika stabil asimtotik lokal dari solusi sistem di sekitar $E_{L,s}$ (b), dan solusi periodik pada dinamika saddle dari solusi sistem di sekitar E_L s (c).

Simulasi pada Gambar 2 (a) menggambarkan dinamika saddle di sekitar titik ekuilibrium laten ketika $\frac{\kappa}{\mu} > \frac{\vartheta}{\sigma}$, yaitu konsentrasi maksimum virus Corona kurang dari rasio antara degradasi alami sitokin pro-inflamasi dan laju peningkatan konsentrasi sitokin pro-inflamasi yang disebabkan oleh virus Corona. Ini menghasilkan dua manifold, yaitu manifold stabil dan manifold tidak stabil. Manifold stabil menuju ke titik ekuilibrium laten sedangkan manifold tidak stabil bergerak keluar dari titik ekuilibrium laten dan

membentuk beberapa solusi periodik. Dinamika saddle ini merepresentasikan dua kemungkinan pada dinamika konsentrasi virus Corona, sitokin pro-inflamasi, dan sitokin anti-inflamasi di sekitar titik ekuilibrium laten. Kemungkinan pertama adalah konvergen ke titik ekuilibrium laten yang berakibat pada terpeliharanya fase laten infeksi virus Corona dalam waktu yang lama ketika kondisi awal berada di sekitar titik ekuilibrium laten, sehingga penularan virus Corona dapat ditekan. Kemungkinan kedua adalah keluar dari titik ekuilibrium laten dan membentuk solusi periodik yang menandakan virus Corona masih menginfeksi, sehingga peradangan selalu terjadi. Inflamasi direspon oleh interaksi timbal balik antara sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi yang membentuk suatu siklus. Ilustrasi siklus yang lebih jelas dapat dilihat pada Gambar 2 (c).

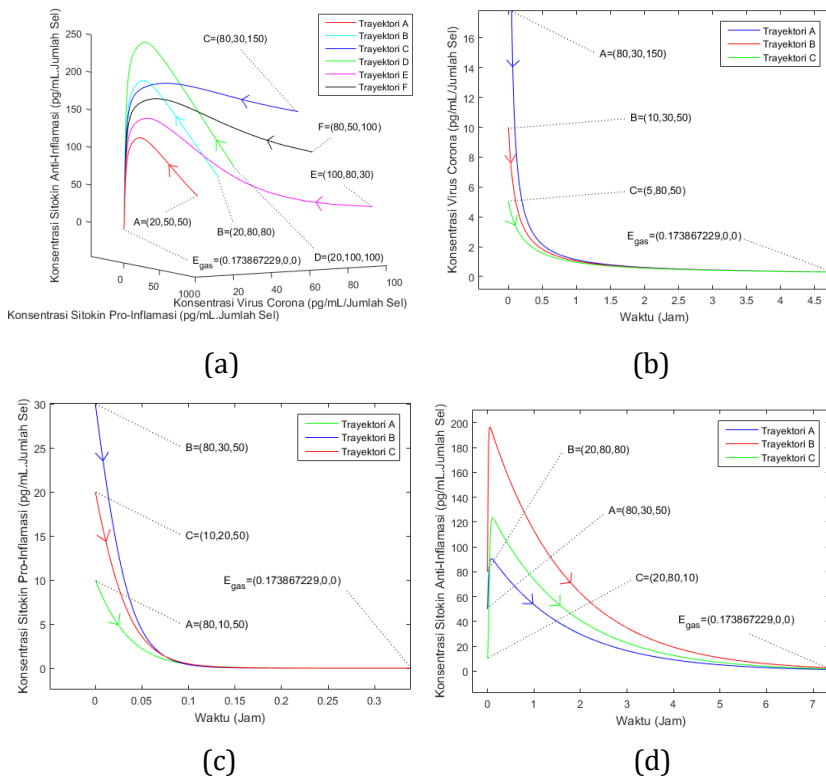
Simulasi pada Gambar 2 (b) menggambarkan dinamika stabil asimtotik lokal di sekitar titik ekuilibrium laten ketika $\frac{\kappa}{\mu} < \frac{\vartheta}{\sigma}$. Dinamika konsentrasi virus Corona, sitokin pro-inflamasi, dan sitokin anti-inflamasi di sekitar titik ekuilibrium laten menuju titik ekuilibrium laten ketika konsentrasi maksimum virus Corona kurang dari rasio antara degradasi alami sitokin pro-inflamasi dan laju peningkatan konsentrasi sitokin pro-inflamasi yang disebabkan oleh virus Corona. Hal ini merepresentasikan keadaan ketika fase laten pada infeksi virus Corona bertahan untuk waktu yang lama ketika kondisi awal berada di sekitar titik ekuilibrium laten. Pada kondisi ini, penularan virus Corona dapat ditekan, tetapi hanya untuk kondisi awal yang berada di sekitar titik ekuilibrium laten.

b. Dinamika Global

Dinamika solusi sistem diperoleh dengan menetapkan nilai parameter, sehingga memenuhi

syarat cukup untuk menghasilkan dinamika stabil asimtotik global dari titik ekuilibrium laten, yaitu $\frac{\kappa}{\mu} < \frac{\vartheta}{\sigma}$.

Nilai parameter pada simulasi ini sama dengan nilai parameter dalam simulasi dinamika lokal, karena mereka memiliki syarat cukup yang sama. Pada kasus dinamika stabil asimtotik global, diperoleh titik ekuilibrium laten adalah $E_{gas} = (0.727, 1.189, 0)$. Simulasi dinamika solusi sistem disajikan pada Gambar 3.



Gambar 3. Dinamika stabil asimtotik global dari E_{gas} (a), dinamika konsentrasi virus Corona terhadap waktu relatif terhadap E_{gas} (b), dinamika konsentrasi sitokin pro-inflamasi terhadap waktu relatif terhadap E_{gas} (c), dan dinamika

konsentrasi sitokin anti-inflamasi terhadap waktu relatif terhadap $E_{gas}(d)$.

Simulasi pada Gambar 3 menggambarkan dinamika stabil asimtotik global dari titik ekuilibrium laten. Simulasi tersebut merepresentasikan dinamika konsentrasi virus Corona, sitokin pro-inflamasi, dan sitokin anti-inflamasi yang menuju titik ekuilibrium laten untuk waktu yang lama dan dengan kondisi awal apa pun jika syarat cukup, yaitu $\frac{\kappa}{\mu} < \frac{\vartheta}{\sigma}$ terpenuhi. Dengan kata lain, fase laten infeksi virus Corona dapat dipertahankan dalam waktu yang lama dan dengan kondisi awal apapun jika konsentrasi maksimum virus Corona kurang dari rasio antara degradasi alami sitokin pro-inflamasi dan laju peningkatan konsentrasi sitokin pro-inflamasi. disebabkan oleh virus Corona, sehingga penularan virus Corona dapat ditekan.

SIMPULAN

Pada model matematika pertama, pengobatan yang diterapkan pada sitokin anti-inflamasi pada saat terjadinya infeksi virus *Corona* berpengaruh dalam mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi yang berperan sebagai pemicu terjadinya badai sitokin. Pengobatan tersebut dapat berjalan optimal apabila syarat eksistensi dan stabilitas asimtotik dari titik ekuilibrium bebas badai sitokin atau pengobatan E_0 dipenuhi, yaitu $\frac{\theta\psi - \alpha\eta}{\psi\varepsilon} < \frac{\beta}{\delta} < \frac{\theta}{\varepsilon}$ atau tingkat maksimal pengobatan harus bernilai lebih dari $\frac{\theta\psi - \alpha\eta}{\psi\varepsilon}$ dan kurang dari $\frac{\theta}{\varepsilon}$. Terpuhinya syarat tersebut akan mewujudkan kondisi statis yang merepresentasikan konsentrasi sitokin pro-inflamasi yang telah berkurang saat diterapkannya pengobatan, sehingga memperkecil potensi terjadinya badai sitokin yang dapat menyebabkan kematian.

Pada model matematika kedua, pengobatan yang diberikan memberikan pengaruh dalam sistem respon inflamasi dengan meningkatkan produksi sitokin anti-inflamasi yang berfungsi

untuk mengurangi konsentrasi sitokin pro-inflamasi. Penurunan konsentrasi sitokin pro-inflamasi tersebut menyebabkan berkurangnya resiko terjadinya badai sitokin akibat infeksi virus Corona. Pengaruh tersebut dapat dicapai jika syarat cukup eksistensi dan kestabilan lokal titik ekuilibrium bebas penyakit E_0 terpenuhi, yaitu konsentrasi sitokin pro-inflamasi bernilai kurang dari konsentrasi maksimum sitokin pro-inflamasi pada keadaan stabil, yaitu $0 < P^* = \frac{d_3 d_4 - a_3 a_4}{a_2 d_4} < \frac{a_1}{d_1}$.

Pada model matematika ketiga, titik ekuilibrium laten merupakan suatu kondisi ketika infeksi virus Corona masih dalam fase laten, sehingga orang yang terinfeksi tidak menularkan dan tidak menunjukkan gejala. Konsentrasi maksimum virus Corona harus kurang dari rasio antara degradasi alami sitokin pro-inflamasi dan laju peningkatan konsentrasi sitokin pro-inflamasi yang disebabkan oleh virus Corona untuk mempertahankan kondisi laten infeksi virus Corona pada orang yang terinfeksi untuk kondisi awal apa pun, sehingga penularan virus Corona dapat ditekan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Universitas Sebelas Maret yang telah memfasilitasi dan memberikan dukungan untuk penelitian ini melalui 'Hibah Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (P2M) Penerimaan Negara Bukan Pajak (PNBP) Universitas Sebelas Maret 2021', serta kepada Dr. Tri Sri Noor Asih, M.Si. yang telah memfasilitasi pembuatan book chapter ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Aprilyani, L.D.S., Kasbawati, & Toaha, S., 2020. Stability Analysis of Mathematical Model on HIV Infection with The Effects of Antiretroviral Therapy. *Jurnal Matematika, Statistika, & Komputasi*, 17(1): 109-116.
- Asikin, N.P., 2020. VSEIR Mathematical Model on Anthrax Disease Dissemination in Animal Population with Vaccination and

- Treatment Effect. *Jurnal Matematika, Statistika, & Komputasi*, 17(1): 14-25.
- Azmi, N.U., Puteri, M.U., & Lukmanto, D., 2020. Cytokine Storm in COVID-19: An Overview, Mechanism, Treatment Strategies, and Stem Cell Therapy Perspective. *Pharmaceutical Sciences & Research*, 7: 1-11.
- Brady, R., Frank-Ito, D.O., Tran, H.T., Janum, S., Moller, K., Brix, S., Ottesen, J.T., Mehlsen, J., & Olufsen, M.S., 2018. Personalized Mathematical Model of Endotoxin-Induced Inflammatory Responses in Young Men and Associated Changes in Heart Rate Variability. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 13(5): 42.
- Driessche, P.V.D., & Watmough, J., 2002. Reproduction Numbers and Sub-Threshold Endemic Equilibria for Compartmental Models of Disease Transmission. *Mathematical Biosciences*, 180: 29-48.
- Gennaro, F. D., Pizzol, D., Marotta, C., Antunes, M., Racalbutto, V., Veronese, N., & Smith, L., 2020. Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(8): 2690.
- Hale, J., & Kocak, H., 2001. *Dynamics and Bifurcations Third Edition*. New York: Springer-Verlag.
- Hojyo, S., Uchida, M., Tanaka, K., Hasebe, R., Tanaka, Y., Murakami, M., & Hirano, T., 2020. How COVID-19 Induces Cytokine Storm with High Mortality. *Inflammation and Regeneration*, 40(37): 1-7.
- Husain, M.R., Nurwan, & Resmawan, 2020. Analisis Kestabilan Model Penyebaran Pengguna Narkoba dengan Faktor Edukasi. *Barekeng: Jurnal Ilmu Matematika dan Terapan*, 14(1): 69-78.
- Inayah, N., Manaqib, M., Fitriyati, N., & Yupinto, I., 2020. Model Matematika Penyebaran Penyakit Pulmonary Tuberculosis dengan Penggunaan Masker Medis. *Barekeng: Jurnal Ilmu Matematika dan Terapan*, 14(3): 461-472.

- Lyke, K.E., Burges, R., Cissoko, Y., Sangare, L., Dao, M., Diarra, I., Kone, A., Harley, R., Plowe, C. V., Doumbo, O. K., & Sztein, M. B., 2004. Serum Levels of The Proinflammatory Cytokines Interleukin-1 Beta (IL-1 β), IL-6, IL-8, IL-10, Tumor Necrosis Factor Alpha, and IL-12(p70) in Malian Children with Severe Plasmodium Falciparum Malaria and Matched Uncomplicated Malaria or Healthy Controls. *Infection and Immunity*, 72(10): 5630–5637.
- Nursamsi, N., 2020. Stability Analysis of Model Tuberculosis Spread in Diabetes Mellitus Patients with Treatment Factors. *Jurnal Matematika, Statistika, & Komputasi*, 17(1): 50-60.
- Perko, L., 2001. *Differential Equations and Dynamical System Third Edition*. New York: Springer-Verlag.
- Rabaan, A.A., Al-Ahmed, S.H., Muhammad, J., Khan, A., Sule, A.A., Tirupathi, R., Mutair, A.A., Alhumaid, S., Al-Omari, A., Dhawan, M., Tiwari, R., Sharun, K., Mohapatra, R.K., Mitra, S., Bilal, M., Alyami, S.A., Emran, T.B., Moni, M.A., & Dhama, K., 2021. Role of Inflammatory Cytokines in COVID-19 Patients: A Review on Molecular Mechanisms, Immune Functions, Immunopathology and Immunomodulatory Drugs to Counter Cytokine Storm. *Vaccines*, 9(5): 436.
- Rumlawang, F.Y., & Nanlohy, M.I., 2011. Analisa Kestabilan Model Penyebaran Penyakit Rabies. *Barekeng: Jurnal Ilmu Matematika dan Terapan*, 5(2): 39-44.
- Salle, J.L., & Lefschetz, S., 1961. *Stability by Liapunov's Direct Method with Applications*. Cambridge: Academic Press.
- Sheleg, S., & Vasilevsky, A., 2020. Could COVID-19 be a Latent Viral Infection?. *Global Journal of Infectious Disease Clinical Research*, 6(1): 029–030.
- Soy, M., Keser, G., Atagündüz, P., Tabak, F., Atagündüz, I., & Kayhan, S., 2020. Cytokine Storm in COVID-19: Pathogenesis and Overview of Anti-Inflammatory Agents Used in Treatment. *Clinical rheumatology*, 39(7), 2085–2094.
- Sulma, S., Toaha, S., & Kasbawati, 2020. Stability Analysis of Mathematical Models of The Dynamics of Spread of Meningitis with The Effects of Vaccination, Campaigns, and

- Treatment. *Jurnal Matematika, Statistika, & Komputasi*, 17(1): 71-81.
- Tang, Y., Liu, J., Zhang, D., Xu, Z., Ji, J., & Wen, C., 2020. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Frontiers in immunology*, 11: 1708.
- Traylen, C.M., Patel, H.R., Fondaw, W., Mahatme, S., Williams, J.F., Walker, L.R., Dyson, O.F., Arce, S., & Akula, S.M., 2011. Virus Reactivation: A Panoramic View in Human Infections. *Future Virology*, 6(4): 451-463.
- Wiraya, A., 2021. Stability Analysis of A Mathematical Model in Inflammatory Response System Due To SARS Coronavirus Infection, *Jurnal Matematika, Statistika, & Komputasi*, 17(2): 280-292.
- Wiraya, A., Fitriana, L., Triyanto, & Setiawan, R., 2021. Dynamic of Cytokine Storm in Human Inflammatory Response of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV)-Induced Disease. *Journal of Physics: Conference Series, Annual Engineering and Vocational Education Conference (AEVEC) IOP Publisher*, 1808: 1-7.
- Worldometer Team, Covid-19 coronavirus pandemic, *Worldometers.info*, 23 Oktober 2021, [Online]. Dapat diakses di : <https://www.worldometers.info/coronavirus/> [Diakses pada tanggal : 23 Oktober 2021].
- Zhang, W., Jang, S., Jonsson, C.B., & Allen, L.J.S., 2019. Models of Cytokine Dynamics in The Inflammatory Response of Viral Zoonotic Infectious Diseases. *Mathematical Medicine and Biology*, 36(3): 269-295.
- Zhang, W., Zhao, Y., Zhang, F., Wang, Q., Li, T., Liu, Z., Wang, J., Qin, Y., Zhang, X., Yan, X., Zeng, X., & Zhang, S., 2020. The Use of Anti-Inflammatory Drugs in The Treatment of People with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of Clinical Immunologists from China. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 214: 108393.