

# Bagaimana Matematika Memandang Pandemi Covid-19



# Bagaimana Matematika Memandang Pandemi Covid-19

Penulis

Tri Sri Noor Asih dkk

Widowati dkk

M. Kharis dkk

Yudi Ari Adi dkk

Fitria Yuli dkk

Ario Wiraya dkk

Editor

Widya Hary Cahyati

Reviewer

Windarto (Universitas Airlangga)

Tri Sri Noor Asih (Universitas Negeri Semarang)

Desain Sampul dan Tata Letak

Anton Sugiarto

Penerbit LPPM Universitas Negeri Semarang

Gedung Prof. Dr. Retno Sriningsih Satmoko, Penelitian dan

Pengabdian Masyarakat, Kampus Sekaran, Gunungpati,

Semarang 50229 WA 085158837598 |

Email [sentraki@mail.unnes.ac.id](mailto:sentraki@mail.unnes.ac.id)

Cetakan Pertama, 2022

ISSN 2964-4143

Hak cipta dilindungi oleh undang-undang

## PRAKATA

Pandemi Covid-19 yang berjalan kurang lebih dua tahun, membawa dampak yang luar biasa bagi perubahan keseharian kita. Pada sisi lain, pandemi tersebut memicu munculnya berbagai riset, termasuk riset dalam bidang matematika terapan. Seperti diketahui bahwa matematika merupakan *science language* sehingga tidak heran jika pandemic Covid-19 juga dapat diteliti dalam sudut pandang matematika. Dalam *bookchapter* ini dibahas beberapa pemodelan matematika yang telah dilakukan terkait pandemi Covid-19 serta beberapa kebijakan/protokol yang diambil pemerintah dalam mengatasinya. Semoga kehadiran *bookchapter* ini mampu menambah khazanah pengetahuan pembaca mengenai penggunaan matematika dalam mengatasi suatu permasalahan di sekitar kita, serta bisa dijadikan rujukan pada riset-riset selanjutnya.

Semarang, 2022

**Tim Editor**

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	1
HALAMAN IDENTITAS BUKU.....	2
PRAKATA 3	
DAFTAR ISI.....	4
BAB 1. COVID-19 DAN SISTEM IMUN TUBUH: TINJAUAN	
PEMODELAN MATEMATIKA.....	6
PENDAHULUAN .....	7
SIMPULAN.....	25
DAFTAR PUSTAKA.....	25
BAB 2. ANALISIS KESTABILAN MODEL $SEQ_1Q_2IHR$	
PENYEBARAN COVID-19 DENGAN INTERVENSI KARANTINA.....	27
PENDAHULUAN .....	28
SIMPULAN.....	67
UCAPAN TERIMA KASIH .....	69
DAFTAR PUSTAKA.....	69
BAB 3. MODEL MATEMATIKA SEIQR SEBAGAI PENDEKATAN	
MODEL MATEMATIKA UNTUK PENYEBARAN COVID- 19 DENGAN KARANTINA.....	72
PENDAHULUAN .....	72
SIMPULAN.....	105
DAFTAR PUSTAKA.....	105
BAB 4. MODEL PENYEBARAN COVID-19 DENGAN	
MEMPERTIMBANGKAN PENYAKIT BAWAAN DAN PEMBERIAN VAKSIN.....	107
PENDAHULUAN .....	107
SIMPULAN.....	125
DAFTAR PUSTAKA.....	125
BAB 5. DUA WAKTU TUNDAAN PADA MODEL COVID 19	
MELIBATKAN VAKSINANSI BOOSTER.....	127

PENDAHULUAN .....	127
METODE .....	129
HASIL DAN PEMBAHASAN .....	129
SIMPULAN.....	148
DAFTAR PUSTAKA.....	149
<b>BAB 6. KARAKTERISASI COVID-19 MELALUI MODEL</b>	
<b>MATEMATIKA TINGKAT MIKROSELULER.....</b>	<b>151</b>
PENDAHULUAN .....	152
SIMPULAN.....	194
UCAPAN TERIMA KASIH .....	195
DAFTAR PUSTAKA.....	195

## BAB 1. COVID-19 DAN SISTEM IMUN TUBUH: TINJAUAN PEMODELAN MATEMATIKA

Tri Sri Noor Asih<sup>1</sup>, Isnaini Rosyida<sup>1</sup>, M. Kharis,<sup>1</sup> Fajar  
Safa'atullah<sup>1</sup>, Khasan Mu'afa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Matematika FMIPA, Universitas Negeri Semarang

Email: inung.mat@mail.unnes.ac.id

DOI: <https://doi.org/10.15294/mtk.v1i1.91>

### Abstrak

Secara medis proses infeksi virus erat kaitannya dan mekanisme sistem imun tubuh dalam merespon kehadiran virus tersebut. Secara matematis, interaksi antara sistem imun tubuh dengan virus dapat dimodelkan sebagai suatu sistem persamaan diferensial. Seperti telah diketahui, SARS-COV-2 ditetapkan sebagai virus penyebab Covid-19. Beberapa peneliti telah melakukan pemodelan terkait interaksi antara SARS-COV-2 dengan reaksi sistem imun tubuh terhadap virus tersebut. Sebelumnya pemodelan interaksi antara MERS-Cov dengan sistem imun tubuh sudah pernah dilakukan. Di masa pandemi, dibentuk pemodelan infeksi SARS-Cov dengan sel T yang mengasumsikan bahwa sel T berperan menghambat laju infeksi virus dan laju sel terinfeksi memproduksi virus. Pemodelan lain yang menggambarkan interaksi antara imun bawaan dengan imun adaptif menghasilkan kesimpulan perlunya strategi yang tepat tentang masa pemberian *immunosuppressor*. Pada bab ini juga diajukan pemodelan yang mempertimbangkan adanya komorbid yang diasumsikan meningkatkan laju infeksi virus. Selain kajian analitik juga dilakukan berbagai simulasi numerik untuk memberikan ilustrasi dinamika model yang dibentuk. Rangkuman beberapa pemodelan yang dibahas disini diharapkan dapat memberikan gambaran atas fenomena-fenomena yang terjadi selama pandemi Covid-19 dalam sudut pandang matematis.

## PENDAHULUAN

Dalam sudut pandang biomedis, virus merupakan parasit intraseluler obligat yang menginfeksi semua bentuk kehidupan seluler. Virus tidak dapat bereproduksi secara otonom, sehingga proses replikasi virus bergantung pada inangnya (Koonin dan Starokadomskyy, 2016). Kemudian virus menyebar dari makhluk hidup satu ke yang lainnya melalui dua bentuk transmisi, yaitu kontak langsung dan tidak langsung (Peng *et al.*, 2020). Di sisi lain tubuh memiliki mekanisme untuk mempertahankan diri dari benda asing. Mekanisme tersebut yang disebut sebagai sistem imun tubuh. (Erniati dan Ezraneti, 2020). Sistem imun tubuh akan bekerja melindungi tubuh dari virus dengan menghasilkan antibodi untuk membunuh patogen (Chowdhury *et al.*, 2020). Namun virus juga memiliki cara untuk menghindari dikenali sistem imun dan dapat bermutasi menjadi lebih kuat dari sebelumnya (Nicholson, 2016).

Virus corona jenis SARS-CoV-2 merupakan virus yang masih dalam satu garis keturunan dengan SARS-CoV penyebab wabah SARS. Hal ini dikarenakan virus corona jenis SARS-CoV-2 memiliki struktur *receptor-binding-domain* yang sama dengan SARS-CoV (Li *et al.*, 2020). Awalnya virus penyebab Covid-19 diberi nama ilmiah nCoV-2019 (Novel Coronavirus 2019) oleh US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Kemudian secara resmi berdasarkan penelitian, WHO menetapkan nama virus tersebut SARS-CoV-2 dengan wabah yang terjadi bernama Covid-19 (Xie dan Chen, 2020).

Seiring terus meluasnya penyebaran Covid-19 telah banyak dilakukan pemodelan matematika mengenai penyebarannya. Pada bab ini akan dikaji beberapa pemodelan matematika yang telah dilakukan terkait interaksi virus penyebab Covid-19 dengan sistem imun tubuh. Sebelumnya akan terlebih dahulu disampaikan tinjauan biologi dan medis terkait respon sistem imun tubuh terhadap Covid-19.

## SISTEM IMUN TUBUH DAN COVID-19

Sistem imun merupakan kumpulan mekanisme dalam suatu makhluk hidup yang melindunginya terhadap infeksi dengan mengidentifikasi dan membunuh patogen (Sudiono, 2014). Respon imun tergolong dalam dua jenis yaitu respon imun bawaan/innate dan adaptif. Respon imun innate atau respons imun non-spesifik sudah ada sejak lahir dan selalu ditemukan pada tubuh sehat. Namun terkadang respons imun non-spesifik tidak cukup kuat mengatasi patogen di awal infeksi. Akibatnya tubuh harus menyembuhkan dirinya dengan mengaktifkan respons imun adaptif melawan patogen penyerang. Respons imun adaptif dimediasi oleh sel limfosit. Imun adaptif memiliki sel memori yang bertugas mengingat patogen yang pernah dihadapi sehingga apabila terinfeksi kembali sistem imun akan mudah memamatkannya (Putra dan Susanto, 2011).

Respon sistem imun ketika bertemu dengan virus corona yang masuk ke dalam tubuh dibagi menjadi dua yaitu:

### 1. Respon Imun Non Spesifik

Di dalam alveolus paru-paru, virus akan mencari sel inang untuk dihindari. Kemudian virus bertemu dengan sel alveolar skuamosa (sel sehat) dan epitop SARS-CoV-2 berkaitan dengan reseptor ACE2 pada sel. Receptor ACE-2 akan diikat dan dibelah oleh protease serin II transmembran yang ada pada SARS-CoV-2. Pada saat tersebut protein spike akan diaktifkan. Pecahan ACE-2 dan aktivasi protein spike akan menjadi jalan masuk SAR-CoV-2. Lalu SARS-CoV-2 mendekati ribosom hospes dimulai dari Gen (+) SS RNA SARS-CoV-2 memasuki ribosom. Selanjutnya Gen (+) SS RNA SARS-CoV-2 ditranslasikan menggunakan ribosom hospes. Lalu virus melepaskan potongan RNA sehingga terbentuk anakan SARS-CoV-2. Replika virus tersebut akan bergerak ke tepian luar sel untuk menghancurkan sel hospes. Terakhir SARS-CoV-2 keluar dari sel untuk mencari sel lain yang akan diinfeksi.

Di luar sel, sel imun (makrofag/monosit) yang keluar dari pembuluh darah melihat ada patogen yaitu SARS-CoV-2. Kemudian Makrofag mendekati SARS-CoV-2. Reseptor dari makrofag

berikatan dengan epitop SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 yang telah terikat akan dimakan oleh makrofag. Makrofag mengeluarkan amplop berbentuk protein (sitokin tnf-a, il-1, il-6) untuk dikirim melalui pembuluh darah menuju pusat pengaturan suhu tubuh (hipotalamus di otak). Pengaturan suhu tubuh dilakukan untuk memberikan sinyal kepada sistem imun bahwa terdapat serangan patogen di dalam tubuh. Pesan dari makrofag masuk ke pembuluh darah menuju pusat pengaturan suhu tubuh. Setelah pesan sampai, imun mengeluarkan PGE-2 yang mengubah suhu normal menjadi tinggi dan mengakibatkan demam.

Di dalam paru-paru, sel paru-paru yang normal biasanya memiliki MHC-I. MHC-I berguna untuk mencegah sel imun menghancurkan sel ketika sel dalam kondisi normal. Apabila sel paru terinfeksi, sel tidak memunculkan MHC-I di permukaan. Akibatnya Sel NK limfosit mendekati sel paru yang tidak memunculkan MHC-I. Kemudian Sel NK reseptor berikatan dengan activation ligand. Sel NK reseptor mengeluarkan enzim memicu sel apoptosis (mematikan dirinya sendiri/*programmed cell death*) agar sel tidak memproduksi lebih banyak virus. Sehingga sel yang terinfeksi akan mati.

## 2. Respon Imun Spesifik

Tubuh yang pernah terpapar virus corona akan menciptakan imun spesifik yang bekerja dengan mudah mengenali patogen virus corona. Apabila respon imun non spesifik belum mampu menghilangkan seluruh virus corona yang telah bereplika di dalam tubuh maka imun spesifik yang akan bekerja. Proses kerja imun spesifik di luar sel yaitu ketika SARS-CoV-2 keluar dari sel, sel imun B (sel B) datang dan akan mengikat SARS-CoV-2 serta memakannya. Kemudian sel B mempresentasikan molekul virus di permukaan sel. Selanjutnya, Sel T helper datang (CD4) mengaktifkan sel B yang lain dan mengubahnya menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi.

Sel plasma tersebut memiliki antibodi spesifik SARS-CoV-2. Sel plasma akan membelah diri sebagai upaya pertahanan diri. Pada dasarnya sel plasma terbagi menjadi sel plasma/sel B efektor dan

sel B memori. Sel B memori mengingat jika SARS-CoV-2 menyerang lagi (prinsip ini yang digunakan pada vaksin). Sel plasma/sel B efektor bertugas untuk memproduksi antibodi, berjumlah ribuan antibodi selama 4-5 hari sampai sel B mati. Cara kerja antibodi ketika berhadapan dengan virus terbagi dalam 3 langkah yaitu:

a. Oponisasi Antibodi

Saat ada SARS-CoV-2, antibodi menandai SARS-CoV-2 (opsonisasi). Kemudian makrofag datang untuk memakan SARS-CoV-2. Akibatnya virus hancur dimakan makrofag.

b. Netralisasi Antibodi

Ketika SARS-CoV-2 yang mendekati sel tubuh untuk replikasi, antibodi menetralkan SARS-CoV-2 agar tidak bisa berikatan dengan reseptor sel. Lalu makrofag datang untuk memakan SARS-CoV-2.

c. Aglutinasi Antibodi

Saat ada beberapa SARS-CoV-2, antibodi memiliki *binding site* (tempat antibodi berikatan dengan SARS-CoV-2) tidak hanya di satu tempat sehingga memungkinkan aglutinasi/penggumpalan. Makrofag datang untuk memakan SARS-CoV-2 yang telah teraglutinasi.

Di dalam sel (seluler), sel dapat mempresentasikan antigen/benda asing (dalam hal ini SARS-CoV-2), yang disebut Antigen Presenting Cells (APC) seperti makrofag/monosit, sel B, sel dendritik. Hal itu dilakukan agar SARS-CoV-2 dimakan oleh APC. Kemudian sel APC mempresentasikan molekul SARS-CoV-2 pada MHC-II yang akan dideteksi oleh sel T helper. Lalu sel T helper mendatangi sel APC (makrofag) yang terdapat molekul SARS-CoV-2 pada MHC-II nya. sel T helper berikatan dengan molekul SARS-CoV-2 pada MHC-II sel APC. Setelah itu, sel T helper membelah diri menjadi T helper dan T efektor. T efektor menjadi sel T memori (mengingat jika SARS-CoV-2 menyerang lagi) dan sel regulator. Sel T helper mengeluarkan amplop berbentuk protein (sitokin) ke sel T helper lain yang belum aktif. Sel T helper menjadi aktif dan membelah diri, membagi lagi menjadi T helper, T memori, dan T regulator.

Pada dasarnya MHC-I bertugas untuk mencegah sel imun menghancurkan sel (normal). Selain itu, jika sel terinfeksi MHC-I juga bisa mempresentasikan protein virus (ditandai) supaya sel dihancurkan. Kemudian sel T sitotoksik mendekati sel paru yang memunculkan MHC-I dengan molekul virus. Sel T sitotoksik akan berikatan dengan molekul SARS-CoV-2 yang dipresentasikan oleh MHC-I sel paru. Lalu sel T sitotoksik mengeluarkan enzim granzyme dan perforin untuk memicu apoptosis. Sel T regulator memberi tahu sel imun lain kalau tidak perlu menyerang lagi, sebab infeksi sudah tertangani. Dengan kata lain sel T regulator mencegah terjadinya penyakit autoimun (sel imun menyerang sel tubuh sendiri).

Berbagai jalur sinyal sistem imun tersebut di atas didesain untuk membentuk lingkungan peradangan, dengan tujuan untuk memberantas virus SARS-CoV-2. Beberapa riset menunjukkan bahwa respon imun bawaan berusaha membatasi infeksi dan mengatasi virus, namun hal tersebut mengarah pada respon peradangan yang berlebihan. Akibatnya terjadi cedera paru-paru dan kerusakan jaringan yang mengakibatkan kegagalan nafas (Yazdanpanah *et al.*, 2020).

### **PEMODELAN MERS-CoV DENGAN IMUN TUBUH**

Penelitian terkait virus corona dan sistem imun pernah dilakukan dengan objeknya virus corona jenis MERS-CoV dan imun tubuh. Skema model matematika yang digunakan oleh Rihan *et.al* (2018) yaitu ketika virus ( $V$ ) berinteraksi dengan sel epitel ( $H$ ) akan mengubah sel epitel menjadi sel yang terinfeksi ( $I$ ). Sel terinfeksi akan memproduksi virus-virus baru yang akan menginfeksi sel sehat lain. Di sisi lain sel-sel tersebut akan mengalami kematian sel atau apoptosis ( $D$ ). Sel yang terapoptosis dan virus akan mengaktifasi APC ( $M$ ). Kemudian APC akan mengaktifasi Interferon ( $F$ ), sel plasma ( $P$ ), dan sel efektor ( $E$ ). Interferon akan berproliferasi dengan sel sehat membentuk sel resisten ( $R$ ), sel yang dapat menghambat laju infeksi dari virus. Sehingga sel sehat tidak cepat terinfeksi. Sel plasma akan menghasilkan antigen ( $S$ ) dan antibodi ( $A$ ) untuk membunuh virus.

Sedangkan sel efektor akan mengeliminasi virus apabila terjadi serangan lagi.

Model yang dibentuk berupa sistem persamaan diferensial non linier yang terdiri dari 10 persamaan diferensial. Persamaan pertama menggambarkan laju perubahan konsentrasi virus yang dipengaruhi oleh laju produksi virus baru oleh sel yang terinfeksi, laju penetralan virus oleh antibodi, laju absorpsi virus oleh sel sehat, dan kematian alami virus. Virus juga akan berkurang melalui mekanisme nonspesifik seperti batuk, yang pada model ini dilustrasikan dengan suku saturasi.

Persamaan kedua merepresentasi laju perubahan sel sehat. Sel sehat akan bertambah dikarenakan proliferasi sel sehat dan sel resisten. Sel resisten secara perlahan akan kehilangan resistensinya sehingga kembali menjadi rentan dan dapat terinfeksi oleh virus. Jumlah sel sehat akan berkurang dengan adanya sel sehat yang berinteraksi dengan virus sehingga menjadi terinfeksi. Selain itu sel sehat juga berkurang dengan adanya sel sehat yang berinteraksi dengan interferon sehingga menjadi sel resisten.

Persamaan ketiga merupakan laju perubahan sel terinfeksi, dalam hal ini bertambah karena adanya sel sehat yang terinfeksi virus. Sel terinfeksi berkurang dengan adanya laju kematian alami sel terinfeksi yang mengakibatkan produksi virus baru, serta perusakan sel terinfeksi oleh sel efektor.

Persamaan keempat menyatakan bahwa laju kenaikan aktivasi PMS sebanding dengan banyaknya virus dan banyaknya sel yang mati, sementara itu berkurang dengan peluruhan alami. Persamaan kelima mengilustrasikan laju perubahan sel interferon yang bertambah melalui produksi oleh APC dan sel terinfeksi. Sel interferon akan berkurang dengan adanya pengikatan oleh sel sehat dan peluruhan non spesifik. Persamaan keenam menunjukkan sel resisten bertambah dengan adanya sel sehat yang berinteraksi dengan interferon dan berkurang dengan adanya sel resisten yang menurun resistensinya hingga kembali menjadi sel sehat.

Persamaan ketujuh menyatakan laju perubahan konsentrasi sel efektor dengan penambahan akibat produksi sel efektor yang distimulasi oleh APC dan pengurangan disebabkan penghancuran sel terinfeksi oleh sel efektor. Persamaan kedelapan merupakan laju perubahan sel plasma dengan mempertimbangkan bahwa proses aktivasi sel plasma distimulasi oleh APC. Persamaan kesembilan menunjukkan laju perubahan konsentrasi antibodi yang diekspresikan melalui produksi antibody oleh sel plasma, laju netralisasi sel terinfeksi oleh antibodi, dan laju kematian alami sel antibodi. Persamaan kesepuluh menggambarkan kompatibilitas antara antibody dan virus, yang akan bernilai 0 (tidak ada kompatibilitas) hingga 1 (kompatibilitas maksimum).

Selengkapnya sistem persamaan diferensial yang menggambar model ini diberikan pada sistem berikut :

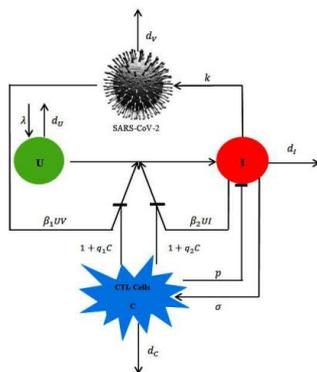
$$\begin{aligned}
 V'(t) &= \gamma_V I(t) - \gamma_{VA} S(t) A(t) V(t) - \gamma_{VH} H(t) V(t) - \alpha_V V(t) \\
 &\quad - \frac{\alpha_{V1} V(t)}{1 + \alpha_{V2} V(t)}, H'(t) \\
 &= b_{HD} D(t) (H(t) + R(t)) + a_R R(t) - \gamma_{HV} V(t) H(t) \\
 &\quad - b_{HF} F(t) H(t), I'(t) \\
 &= \gamma_{HV} V(t) H(t) - b_{IE} E(t) I(t) - a_I I(t), M'(t) \\
 &= (b_{MD} D(t) + b_{MV} V(t)) (1 - M(t)) \\
 &\quad - a_M M(t), F'(t) \\
 &= b_F M(t) + c_F I(t) - c_{FH} H(t) F(t) - a_F F(t), R'(t) \\
 &= b_{HF} F(t) H(t) - a_R R(t), E'(t) \\
 &= b_{EM} M(t) E(t) - b_{EI} I(t) E(t) \\
 &\quad - a_E (1 - E(t)), P'(t) \\
 &= b_{PM} M(t) P(t) - a_P (1 - P(t)), A'(t) \\
 &= b_A A(t) - \gamma_{AV} S(t) V(t) A(t) - a_A A(t), S'(t) \\
 &= rP(t) (1 - S(t)).
 \end{aligned}$$

Dapat dilihat bahwa model yang terbentuk tidak mudah untuk dicari solusinya secara analitik karena melibatkan banyak variabel maupun parameter dan beberapa suku non linier. Oleh karena itu pada peneliti melakukan simulasi numerik untuk melihat fenomena yang muncul dengan terlebih dahulu melakukan analisis sensitifitas parameter.

Hasil simulasi menunjukkan bahwa sel sehat mengalami penurunan secara drastis di hari ke-5 setelah virus masuk ke dalam tubuh, sementara itu sel terinfeksi mulai mengalami peningkatan. Pada hari ke-15 sel sehat dan sel resisten mulai mengalami peningkatan, sedangkan sel terinfeksi dan sel mati mengalami penurunan. Akibatnya pasien yang terjangkit virus kondisinya mulai membaik.

### PEMODELAN DINAMIKA INFEKSI SARS-CoV DENGAN SEL T

Hattaf dan Yousfi (2020) melakukan penelitian lain yang memodelkan interaksi antara virus corona jenis SARS-CoV-2 dengan imun tubuh. Model yang digunakan yaitu interaksi antara sel sehat epitel paru-paru ( $U$ ), virus ( $V$ ), dan sel T sitotoksik ( $C$ ). Virus akan menginfeksi sel sehat dan menghasilkan sel terinfeksi ( $I$ ). Kemudian sel T sitotoksik berperan dalam menghambat laju infeksi virus dan laju sel terinfeksi memproduksi virus. Interaksi yang terjadi pada model tersebut diilustrasikan oleh Gambar 1 berikut.



**Gambar 1.** Skema Model Interaksi Virus dengan Sel Sehat dan Sel T (Hattaf dan Yousfi, 2020).

Adapun model yang terbentuk diberikan pada sistem persamaan (1) berikut

$$\frac{dU}{dt} = \lambda - d_U U - \frac{\beta_1 UV}{1+q_1 C} - \frac{\beta_2 UI}{1+q_2 C}$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta_1 UV}{1+q_1 C} + \frac{\beta_2 UI}{1+q_2 C} - d_I I - pIC$$

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= kI - d_V V \\ \frac{dC}{dt} &= \sigma IC - d_C C\end{aligned}\quad (1)$$

Dalam model tersebut  $\lambda$  merupakan laju proliferasi sel sehat, sementara  $d_U$ ,  $d_I$ ,  $d_V$ , dan  $d_C$  adalah laju apoptosis alami sel sehat, sel terinfeksi, sel virus, dan sel T sitotoksik. Sedangkan  $\beta_1$  dan  $\beta_2$  laju infeksi sel sehat oleh virus dan sel yang telah menjadi sel terinfeksi. Kemudian proporsi replikasi virus ditunjukkan oleh parameter  $k$  dan parameter  $p$  merupakan laju sel T dalam mereduksi sel terinfeksi. Aktivasi sel T ditunjukkan oleh parameter  $\sigma$ . Parameter  $q_1$  dan  $q_2$  menunjukkan laju sel T dalam menghambat infeksi sel sehat. Perhitungan model pada penelitian ini diawali dengan mencari nilai titik ekuilibrium.

Selanjutnya dihitung bilangan reproduksi dasar ( $R_0$ ). Dari hasil analisis diperoleh apabila  $R_0 \leq 1$  maka titik ekuilibrium bebas virus ( $P_0$ ) stabil tanpa gejala global. Artinya tidak terdapat virus yang dapat menginfeksi sel sehat dan mengakibatkan pasien dinyatakan positif terinfeksi virus. Apabila  $R_0 > 1$  maka  $P_0$  tidak stabil, yang berarti terdapat interaksi antara sel sehat dengan virus atau sel sehat terinfeksi virus. Dengan demikian terdapat dua kondisi dengan memperhatikan bilangan reproduksi imunitas seluler ( $R_1^C$ ).

Bilangan reproduksi imunitas seluler ( $R_1^C$ ) menunjukkan eksistensi dan pengaruh imun dalam menghambat infeksi sel sehat oleh virus. Kondisi pertama yaitu apabila bilangan reproduksi imunitas seluler  $R_1^C \leq 1$ , titik kesetimbangan infeksi tanpa imunitas seluler ( $P_1$ ) stabil tanpa gejala global. Hal tersebut mengindikasikan bahwa respon imun tidak terbentuk, sehingga mengakibatkan sakit yang berkepanjangan pada paru-paru seseorang yang diakibatkan oleh SARS-CoV-2. Kondisi kedua  $R_1^C > 1$ , mengakibatkan  $P_1$  menjadi tidak stabil dan titik kesetimbangan infeksi dengan imunitas seluler  $P_2$  stabil tanpa gejala global. Artinya imun berperan dalam melawan virus.

## PEMODELAN INTERAKSI ANTARA IMUN BAWAAN DAN IMUN ADAPTIF PADA COVID-19

Du dan Yuan (2020) memodelkan interaksi antara imun bawaan (innate) dan imun adaptif pada Covid-19 serta implikasi terhadap pathogenesis virus. Model baru yang mereka usulkan merupakan modifikasi model interaksi sistem imun yang dipublikasikan oleh Miao et.al (2010) dengan menambahkan komponen yang menggambarkan pengaruh obat yang menekan respon imun bawaan. Model selengkapnya diberikan pada sistem persamaan berikut ini:

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt'} &= d\tau T_0 - d\tau T - (1 - \epsilon_k) \frac{k\tau}{A\alpha} VT \\ \frac{dI}{dt'} &= (1 - \epsilon_k) \frac{k\tau}{A\alpha} VT - ((1 - \epsilon_\delta)\delta\tau + k_E\tau\Delta_E(t'))I \\ \frac{dV}{dt'} &= (1 - \epsilon_p)p\tau I - ((1 - \epsilon_c)c\tau + k_G\tau\Delta_G(t') + k_M\tau\Delta_M(t'))V\end{aligned}$$

Dengan  $0 \leq \epsilon_\delta$  dan  $c \leq 1$ .

Pada model tersebut sel target yang tidak terinfeksi ( $T$ ) diproduksi dan mati dengan laju yang sama yaitu  $d$ . Interaksi virus ( $V$ ) dengan sel target yang tidak terinfeksi ( $T$ ) pada tingkat infektivitas konstan  $k$ , menjadikan sel target menjadi sel yang terinfeksi ( $I$ ), yang pada gilirannya menghasilkan virus ( $V$ ) dengan tingkat produksi  $p$ . Karena sitopatikitas virus, eliminasi imun dan/atau apoptosis, sel yang terinfeksi ( $I$ ) mati dengan laju  $\delta$ . Kematian (*clearance*) virus dari sel dengan laju  $c$  melalui mekanisme seperti eliminasi imun. Sementara itu  $t' = \frac{t}{\tau}$  adalah variabel tak berdimensi yang menggambarkan waktu  $t$  dalam satuan  $\tau$ , melacak berapa banyak siklus replikasi yang telah dilalui virus sejak inokulasi, sedangkan  $\tau$  adalah waktu siklus rata-rata untuk reproduksi virus termasuk fase gerhana dan fase *burst*.

Selanjutnya dari model tersebut dilakukan simulasi dengan mengambil nilai-nilai parameter berdasarkan asumsi. Simulasi dilakukan untuk kasus influenza dan kasus Covid-19, dengan perbedaan kecepatan infeksi antara kedua kasus tersebut. Pada kasus Covid-19 diasumsikan bahwa tanpa respon imun adaptif,

masa puncak dicapai dalam 8-14 hari. Dari hasil simulasi dapat nampak bahwa ketika respon imun adaptif diaktifkan maka peningkatan tajam jumlah virus mulai melambat. Hal lain yang nampak adalah bahwa sel target tidak sepenuhnya habis. Sedangkan pada simulasi yang hanya melibatkan respon imun bawaan sel target bisa sepenuhnya habis. Diduga bahwa respon imun adaptif tidak banyak berperan pada kasus Covid-19 disebabkan durasi aktivitas virus yang lebih lama.

Untuk melihat lebih jauh, dilakukan simulasi dengan memvariasikan level respon imun adaptif. Berdasarkan hasil simulasi diperoleh gambaran bahwa secara umum peningkatan aktivitas respon imun adaptif cenderung meningkatkan durasi aktivitas virus. Hal tersebut disebabkan pada aktivasi awal respon imun adaptif membantu mengurangi infeksi dan penipisan sel target sebelum mencapai level tertinggi, yang menyimpan banyak sel target yang tidak terinfeksi untuk infeksi selanjutnya. Ketika efek respon imun adaptif berkurang maka virus kembali mengambal-balik dan bilangan reproduksi virus naik di atas 1.

Efek pemberian obat (*immunosuppressor*) juga disimulasikan dan disimpulkan bahwa obat akan berfungsi efektif pada penghilangan virus apabila obat tersebut diberikan selama beberapa hari hingga respon imun adaptif melalui masa puncaknya. Penarikan obat pada saat yang tepat seharusnya memungkinkan respon imun adaptif terstimulasi sepenuhnya, sehingga pasien memiliki kekebalan berbasis antibodi untuk virus.

### **INTERAKSI ANTARA SISTEM IMUN DAN SARS-COV-2 DI DALAM INANG**

Model lain adalah yang diberikan Chowdhury *et al.* (2022) adalah model matematika yang menggambarkan interaksi antara sistem imun dan SARS-Cov-2 di dalam inang (*host*). Model ini berdasarkan pada interaksi antara partikel virus ( $V$ ) dengan sel limfosit. Sel epitel dibedakan menjadi sel epitel rentan ( $E$ ) dan sel epitel terinfeksi ( $E'$ ). Sedangkan sel limfosit dibedakan menjadi sel *Natural Killer*/NK ( $N$ ) dan limfosit ( $L$ ).

Selengkapnya model direpresentasikan dalam sistem persamaan berikut :

$$\begin{aligned} \frac{dE}{dt} &= a_1 - a_2E - a_3EV \quad \frac{dE^i}{dt} = a_3EV - b_1E^i \quad \frac{dV}{dt} \\ &= c_1E^i - c_2V - c_3VN - c_4VL \quad \frac{dN}{dt} = d_1 - d_2N \quad \frac{dL}{dt} \\ &= \frac{e_1LV}{(n+V)} - e_2L + e_3. \end{aligned}$$

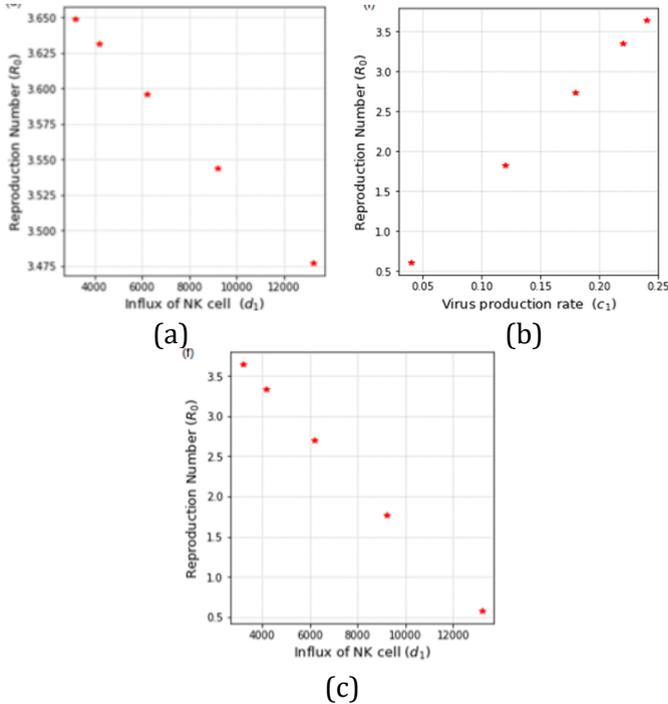
Dari model tersebut diturunkan bilangan reproduksi dasar ( $R_0$ ) yang menggambarkan banyak infeksi baru dari satu sel terinfeksi dengan menggunakan *next-generation matrix* (NGM). Secara analitik dapat diperlihatkan bahwa titik ekuilibrium bebas penyakit stabil asimtotik local jika  $R_0 < 1$  dan tidak stabil jika  $R_0 > 1$ . Sedangkan untuk titik ekuilibrium endemik sulit untuk dianalisis kestabilan lokalnya karena melibatkan suku-suku yang cukup panjang. Oleh karena itu titik tersebut dilihat kestabilan lokalnya melalui simulasi numerik.

Simulasi numerik dilakukan dengan menggunakan software Phyton dan nilai-nilai parameter diambil dari beberapa referensi. Dari simulasi terlihat bahwa bilangan reproduksi dasar berangsur-angsur menurun seiring dengan masuknya sel NK. Banyaknya masukan sel NK akan memperkuat sistem imun dan membantu membatasi proliferasi (pembelahan diri) virus.

Simulasi selanjutnya menunjukkan hubungan linier positif antara bilangan reproduksi dasar dengan laju replikasi virus. Tingkat replikasi yang lebih tinggi jelas berkontribusi pada peningkatan gejala dan prevalensi penyakit pada pasien, serta mengakibatkan penghancuran sel paru-paru. Hal tersebut mengindikasikan bahwa pemberian obat antivirus yang tepat pada pasien secepatnya akan dapat mengurangi gejala.

Pada simulasi berikutnya dilakukan kombinasi antara pemberian terapi antivirus dan masukan sel NK. Hasil simulasi memperlihatkan bahwa bilangan reproduksi dasar menurun dengan tajam dengan adanya efek kombinasi antara anti virus dan masukan sel NK. Hal tersebut dapat diartikan bahwa efek kombinasi lebih efektif dalam menekan viral load. Ilustrasi ketiga

simulasi tersebut berturut-turut diberikan pada Gambar 2 (a), (b) dan (c).



**Gambar 2.** Simulasi hubungan pemberian terapi antivirus dan masukan sel NK terhadap *basic reproduction number* (Chowdhury *et al.*, 2022).

Analisis sensitifitas parameter juga dilakukan dengan menghitung indeks sensitifitas  $R_0$  terhadap parameter dan disimpulkan bahwa regenerasi sel epitel memegang peranan penting dalam model tersebut. Artinya inang dengan jumlah sel epitel paru yang lebih tinggi akan lebih potensial untuk terinfeksi virus. Hal tersebut menjelaskan mengapa bayi (dalam hal ini memiliki sel epitel lebih rendah) tidak mudah terinfeksi SARS-COV-2.

## PEMODELAN INTERAKSI SARS-COV-2 DAN SEL T DENGAN PENGARUH KOMORBID

Mengacu pada model yang diberikan oleh Hattaf dan Yousfi (2020) akan dilakukan modifikasi model dengan menambahkan parameter yang menggambarkan peningkatan laju infeksi karena adanya komorbid. Seperti diketahui bahwa adanya komorbid seperti diabetes, penyakit jantung dan penyakit paru-paru akan meningkatkan peluang keparahan pasien ketika terinfeksi SARS-COV-2.

Model yang dibentuk pada interaksi antara virus corona (SARS-CoV-2) dengan sistem imun tubuh terbagi dalam 4 kelas yaitu kelas sel sehat (sel alveola skuamosa) ( $H$ ), sel terinfeksi ( $I$ ), sel virus ( $V$ ), dan Sel T ( $C$ ). Laju proliferasi sel sehat diberikan oleh parameter  $\alpha$ , sedangkan laju apoptosis alami sel sehat diberikan oleh  $\mu$ . Laju infeksi diberikan oleh dua parameter yaitu  $\beta$  (tanpa adanya komorbid), sedangkan peningkatan laju infeksi yang disebabkan komorbid diberikan dengan parameter  $\gamma$ .

Laju apoptosis alami sel terinfeksi disimbolkan dengan  $\sigma$ , sementara laju apoptosis sel terinfeksi oleh sel T disimbolkan dengan  $\eta$ . Penghambatan proliferasi sel terinfeksi oleh sel T dilambangkan dengan parameter  $\delta$ , sedang aktivasi sel T oleh sel terinfeksi dilambangkan dengan  $\theta$ . Parameter  $\varepsilon$  menggambarkan laju apoptosis virus, dan parameter  $\omega$  menggambarkan laju apoptosis sel T.

Berdasarkan variabel-variabel dan parameter-parameter tersebut diatas, maka model diberikan oleh sistem persamaan differensial berikut :

$$\begin{aligned} H'(t) &= \alpha - \frac{(\beta+\gamma)HV}{1+\delta C} - \mu H \\ I'(t) &= \frac{(\beta+\gamma)HV}{1+\delta C} - \eta IC - \sigma I \\ V'(t) &= k\sigma I - \varepsilon V \\ C'(t) &= \theta IC - \omega C \end{aligned}$$

Dari model tersebut dapat diturunkan secara analitik tiga macam titik ekuilibrium, yaitu titik ekuilibrium bebas virus tanpa imun, titik ekuilibrium terdapat virus tanpa imun, dan titik

ekuilibrium terdapat virus dengan imun. Dengan metode NGM diperoleh dua macam bilangan reproduksi dasar, yaitu bilangan reproduksi dasar yang hanya mempertimbangkan infeksi virus, dan bilangan reproduksi dasar yang mempertimbangkan adanya pengaruh sistem imun.

Eksistensi titik ekuilibrium berdasarkan bilangan reproduksi dasar tersebut diberikan dalam Teorema 1.

**Teorema 1**

Diberikan  $R_0 = \frac{(\beta+\gamma)\alpha k}{\mu \varepsilon}$  dan  $R_1 = \frac{\theta \mu \varepsilon}{\omega k \sigma (\beta+\gamma)} (R_0 - 1)$ .

Berdasarkan nilai  $R_0$  dan  $R_1$  tersebut,

1. Jika  $R_0 \leq 1$ , maka sistem persamaan (3) memiliki satu titik kesetimbangan, yaitu titik kesetimbangan bebas virus dan imun  $E_0 = (H, I, V, C) = \left(\frac{\alpha}{\mu}, 0, 0, 0\right)$ .
2. Jika  $R_0 > 1$ , maka sistem persamaan (3) mempunyai dua kondisi yang menyertai, yaitu:
  - a. Kondisi  $R_1 \leq 1$ , maka sistem persamaan (3) memiliki dua titik kesetimbangan, yaitu titik kesetimbangan bebas virus dan imun ( $E_0$ ) dan titik kesetimbangan terdapat virus tanpa imun  $E_1 = (H^*, I^*, V^*, C^*) = \left(\frac{\varepsilon}{k(\beta+\gamma)}, \frac{\mu \varepsilon (R_0 - 1)}{k \sigma (\beta+\gamma)}, \frac{\mu (R_0 - 1)}{(\beta+\gamma)}, 0\right)$ .
  - b. Kondisi  $R_1 > 1$ , maka sistem persamaan (3) memiliki tiga titik kesetimbangan, yaitu titik kesetimbangan bebas virus dan imun ( $E_0$ ), titik kesetimbangan terdapat virus tanpa imun ( $E_1$ ), dan titik kesetimbangan terdapat virus dan imun  $E_2 = (H^{**}, I^{**}, V^{**}, C^{**})$ , dengan

$$H^{**} = \frac{(\eta C + \sigma) \varepsilon (1 + \delta C)}{(\beta + \gamma) k \sigma}$$

$$I^{**} = \frac{\omega}{\theta}$$

$$V^{**} = \frac{k \sigma \omega}{\theta \varepsilon}$$

$$C^{**} = \frac{-a_1 + \sqrt{a_1^2 - 4a_0 a_2}}{2a_0}$$

dimana

$$a_0 = \theta \mu \varepsilon \eta \delta$$

$$a_1 = \theta \mu \varepsilon \eta + \theta \mu \varepsilon \sigma \delta + \omega \eta k \sigma (\beta + \gamma)$$

$$a_2 = \omega \sigma^2 k (\beta + \gamma) + \theta \mu \varepsilon \sigma - \alpha \theta k \sigma (\beta + \gamma), \text{ dengan } a_2 < 0.$$

Sedangkan kestabilan lokal titik ekuilibrium tersebut diberikan pada Teorema 2.

**Teorema 2.**

Diberikan  $R_0 = \frac{(\beta+\gamma)\alpha k}{\mu \varepsilon}$  dan  $R_1 = \frac{\theta \mu \varepsilon}{\omega k \sigma (\beta+\gamma)} (R_0 - 1)$ . Berdasarkan nilai  $R_0$  dan  $R_1$  tersebut diperoleh:

1. Titik kesetimbangan bebas virus dan imun  $E_0 = (H, I, V, C) = \left(\frac{\alpha}{\mu}, 0, 0, 0\right)$  stabil asimtotik lokal jika  $R_0 < 1$  dan tidak stabil jika  $R_0 > 1$ .
2. Titik kesetimbangan terdapat virus tanpa imun  $E_1 = (H^*, I^*, V^*, C^*) = \left(\frac{\varepsilon}{k(\beta+\gamma)}, \frac{\mu \varepsilon (R_0 - 1)}{k \sigma (\beta+\gamma)}, \frac{\mu (R_0 - 1)}{(\beta+\gamma)}, 0\right)$  stabil asimtotik lokal jika  $R_0 \geq 1$  dan  $R_1 < 1$ . Sedangkan jika  $R_1 > 1$  maka  $E_1$  tidak stabil.
3. Titik kesetimbangan terdapat virus dan imun  $E_2 = (H^{**}, I^{**}, V^{**}, C^{**})$ , dengan

$$H^{**} = \frac{(\eta C + \sigma) \varepsilon (1 + \delta C)}{(\beta + \gamma) k \sigma}$$

$$I^{**} = \frac{\omega}{\theta}$$

$$V^{**} = \frac{k \sigma \omega}{\theta \varepsilon}$$

$$C^{**} = \frac{-a_1 + \sqrt{a_1^2 - 4a_0 a_2}}{2a_0}$$

Dimana

$$a_0 = \theta \mu \varepsilon \eta \delta$$

$$a_1 = \theta \mu \varepsilon \eta + \theta \mu \varepsilon \sigma \delta + \omega \eta k \sigma (\beta + \gamma)$$

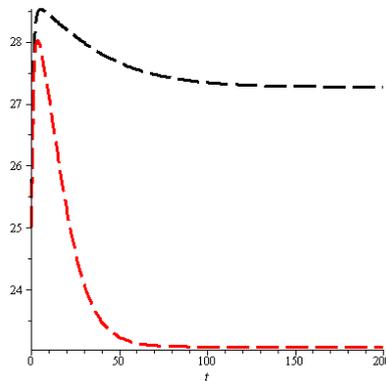
$$a_2 = \omega \sigma^2 k (\beta + \gamma) + \theta \mu \varepsilon \sigma - \alpha \theta k \sigma (\beta + \gamma), \text{ dengan } a_2 < 0.$$

stabil asimtotik lokal jika  $R_0 \geq 1, R_1 \geq 1, \omega > \sigma, \varepsilon \sigma X > \omega \mu^2, \eta \varepsilon > X \sigma \delta^2 C^{**}, \mu > \sigma, \mu \varepsilon > \eta \omega C^{**}, \text{ dan } \varepsilon > X \sigma^2 \delta^2 (C^{**})^2 Y^2.$

$$\text{Dimana } X = \eta C^{**} + \sigma, Y = 1 + \delta C^{**}, L = \frac{\mu (R_0 - 1)}{R_1 Y}, M = \frac{(\beta + \gamma) X R_1 \sigma}{\theta \mu (R_0 - 1)},$$

$$N = \frac{X \sigma \delta}{\theta Y}, D = X + \varepsilon, E = X \varepsilon + \eta \omega C^{**} + N \theta C^{**} - k \sigma M, \text{ dan } F = \eta \omega C^{**} \varepsilon + N \theta C^{**} \varepsilon$$

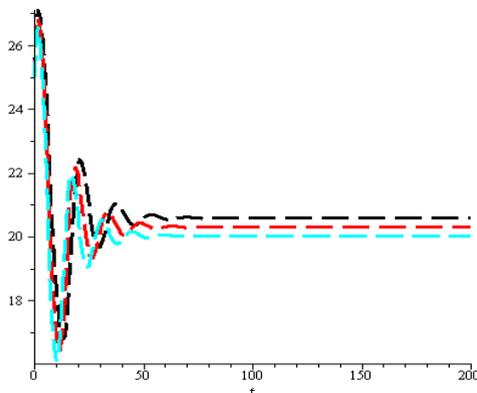
Selain hasil analitik, juga dilakukan simulasi untuk memberikan ilustrasi dinamika model yang terbentuk. Pada Gambar 2 diberikan hasil simulasi terhadap titik ekuilibrium kedua yaitu terdapat virus namun tanpa imun.



**Gambar 3.** Dinamika perkembangan sel  $H(t)$ , terhadap waktu  $t$  dengan  $\gamma_1 = 0$  (hitam) dan  $\gamma_2 = 0.005$  (merah).

Pada Gambar 3 terlihat bahwa laju sel sehat ( $H(t)$ ) mengalami kenaikan di awal. Kemudian hingga suatu titik tertentu pada saat  $t$  sel sehat mengalami penurunan drastis. Kenaikan sel sehat merupakan fase awal perkembangan sel sebelum virus banyak menginfeksi. Setelah virus menginfeksi, jumlah sel sehat akan mengalami penurunan. Adanya pengaruh komorbid ( $\gamma = 0.005$ ) mengakibatkan jumlah sel sehat mengalami penurunan yang banyak, hingga suatu waktu  $t$  perkembangan sel sehat konstan di titik  $23.08 \text{ sel. ml}^{-1}$ . Sedangkan tanpa pengaruh komorbid ( $\gamma = 0$ ) perkembangan sel sehat pada akhirnya konstan di titik  $27.27 \text{ sel. ml}^{-1}$ . Jumlah sel sehat tanpa adanya pengaruh komorbid lebih tinggi daripada ketika terdapat pengaruh komorbid. Pada kondisi ini sel sehat cenderung lebih lama menuju titik stabil karena sudah terjadi infeksi oleh virus tetapi tidak ada sel T yang menekan perkembangan virus.

Simulasi terhadap titik ekuilibrium ketiga yaitu terdapat virus dan terdapat imun diberikan pada Gambar 4.



**Gambar 4.** Dinamika perkembangan sel  $H(t)$ , terhadap waktu  $t$  dengan  $\gamma_1 = 0$  (hitam),  $\gamma_2 = 0.005$  (merah) dan  $\gamma_2 = 0.01$  (biru).

Pada Gambar 4 terlihat bahwa sel sehat ( $H(t)$ ) mengalami kenaikan di awal fase. Kenaikan tersebut dikarenakan sel sehat mengalami perkembangan sebelum terinfeksi sel virus. Kemudian pada suatu waktu  $t$  sel sehat mengalami penurunan drastis. Penurunan ini dikarenakan sel sehat terinfeksi oleh virus dan akhirnya menjadi kelompok sel terinfeksi. Selanjutnya pada suatu waktu  $t$  sel sehat mengalami kenaikan kembali. Pada tahap ini sel T telah teraktivasi sehingga sel T mampu mereduksi sel terinfeksi. Akibatnya sel terinfeksi akan turun dan sel virus juga akan menurun. Akan tetapi, sel virus akan melakukan perlawanan dengan meningkatkan infeksi ke sel sehat. Akibatnya sel sehat akan kembali menurun.

Fase-fase tersebut akan terus berulang hingga laju pertumbuhan akan menuju titik stabil. Adanya pengaruh komorbid mengakibatkan jumlah sel sehat lebih sedikit. Ketika tidak ada pengaruh komorbid ( $\gamma = 0$ ), jumlah sel sehat pada suatu waktu  $t$  stabil di titik  $29.59 \text{ sel. ml}^{-1}$ . Pada saat terdapat pengaruh komorbid sebesar  $\gamma = 0.005$ , jumlah sel sehat akan stabil pada titik  $20.30 \text{ sel. ml}^{-1}$  pada suatu waktu  $t$ . Sedangkan pada saat komorbid memiliki pengaruh sebesar  $\gamma = 0.01$ , sel sehat akan konstan di titik

$20.03 \text{ sel. ml}^{-1}$  pada suatu  $t$  waktu. Ketiga kondisi tersebut mengindikasikan bahwa semakin tinggi pengaruh komorbid mengakibatkan jumlah sel sehat semakin rendah.

Namun pada model ini pengaruh komorbid hanya diberikan pada parameter laju infeksi. Seharusnya komorbid juga menghambat aktivasi sel T. Pada penelitian selanjutnya akan diperbaiki model dengan menambah penghambatan laju aktivasi sel T akibat adanya komorbid.

## SIMPULAN

Dari berbagai model yang telah dibahas disini, secara umum dapat dilihat bahwa infeksi virus corona terkait erat dengan sistem imun tubuh, sebagaimana infeksi virus yang lain. Yang membedakan adalah SARS-CoV-2 memiliki laju infeksi yang cukup tinggi, sehingga penyebarannya lebih cepat. Apabila sistem imun tubuh alami tidak mampu mengatasi infeksi virus ini, maka diperlukan intervensi dari luar seperti pemberian antivirus pada pasien. Sistem imun tubuh dan mekanisme yang rumit menyebabkan beberapa pemodelan matematika tidak dapat diselesaikan secara analitik sehingga hanya dapat dilihat melalui simulasi numerik.

## DAFTAR PUSTAKA

- Chowdhury, M. A., Hossain, N., Kashem, M. A., Shahid, M. A. dan Alam, A. 2020. Immune Response in COVID-19: A Review. *Journal of Infection and Public Health*. 13(2020), 1619-1629.
- Chowdhury, S. M. E. K., Chowdhury, J. T., Ahmed, S. F., Agarwal, P., Badruddin, I. A., & Kamangar, S. (2022). Mathematical modelling of COVID-19 disease dynamics: Interaction between immune system and SARS-CoV-2 within host. *AIMS Mathematics*, 7(2), 2618-2633.
- Du, S. Q., & Yuan, W. (2020). Mathematical modeling of interaction between innate and adaptive immune responses in COVID-19 and implications for viral pathogenesis. *Journal of medical virology*, 92(9), 1615-1628.
- Erniati dan Ezraneti, R. 2020. Aktivitas Imunomodulator Ekstrak

- Rumput Laut. *Acta Aquatica: Aquatic Sciences Journal*. 7(2), 79-86.
- Hattaf, K. dan Yousfi, N. 2020. Dynamic of SARS-CoV-2 Infection Model With Two Modes of Transmission and Immune Response. *Mathematical Biosciences and Engineering*. 17(5), 5326-5340.
- Koonin, E. V. dan Starokadomskyy, P. 2016. Are Virus Alive? The Replicator Paradigm Sheds Decisive Light on an Old But Misguided Question. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*. 59(2016), 125-134.
- Miao, H., Hollenbaugh, J. A., Zand, M. S., Holden-Wiltse, J., Mosmann, T. R., Perelson, A. S., ... & Topham, D. J. (2010). Quantifying the early immune response and adaptive immune response kinetics in mice infected with influenza A virus. *Journal of virology*, 84(13), 6687-6698.
- Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L. dan Lu, S. 2020. Molecular Immune Pathogenesis and Diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 10(2020), 102-108.
- Nicholson, L. B. 2016. The Immune System. *Essays is Biochemistry*. 60(2016), 275-301.
- Peng, X., Xu, X., Li, Y., Cheng, L., Zhou, X. dan Ren, B. 2020. Transmission Routes of 2019-nCoV and Controls in Dental Practice. *International Journal of Oral Science*. 12(9), 1-6.
- Putra, R. T., & Susanto, A. 2011. Model Dinamika Infeksi Virus dalam Tubuh Tanpa Respon Imun. *Poli Rekayasa*. 7(1): 31-38.
- Rihan, F. A., Al-Salti, N. S., dan Anwar, M. Y. 2018. Dynamics of Coronavirus Infection in Human. *AIP Conference Proceedings*. Vol.1982(1): 1-7.
- Sudiono, J. 2014. *Sistem Kekebalan Tubuh*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Xie, M. dan Chen, Q. 2020. Insight Into 2019 Novel Coronavirus - An Update Interim Review and Lesson From SARS-CoV and MERS-CoV. *International Journal of Infectious Disease*. 94, 119-124.
- Yazdanpanah, F., Hamblin, M. R., & Rezaei, N. 2020. The immune system and COVID-19: Friend or foe?. *Life sciences*, 256, 117900.

## BAB 2. ANALISIS KESTABILAN MODEL SEQ<sub>1</sub>Q<sub>2</sub>IHR PENYEBARAN COVID-19 DENGAN INTERVENSI KARANTINA

Widowati<sup>1</sup>, Melvin Brilliant<sup>2</sup> dan Eka Triyana<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup>Departemen Matematika FSM, Universitas Diponegoro

Email: widowati@lecturer.undip.ac.id

brilliantmelvin@gmail.com

triyanaeka03@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.15294/mtk.v1i1.91>

### Abstrak

Virus yang menyerang sistem pernapasan manusia yang muncul pertama kali di provinsi Wuhan, China yang dikenal dengan nama COVID-19 (SARS COV2 n-corona virus). Dalam rangka mengurangi penyebaran virus, beberapa strategi dilakukan oleh pemerintah. Pada studi ini, model matematika penyebaran COVID-19 dikembangkan dalam bentuk sistem persamaan diferensial, dengan tujuh variabel yaitu individu *susceptible*, *exposed*, *infected*, *quarantined-1* (individu terpapar yang dikarantina), *quarantined-2* (individu terinfeksi yang dikarantina), *hospitalized* (individu yang dirawat inap) dan *recovered*. Model tersebut mempunyai titik kesetimbangan non endemik (bebas penyakit) dan endemik. Titik kesetimbangan non endemik stabil jika bilangan reproduksi dasar kurang dari satu. Sebaliknya, titik kesetimbangan endemik stabil jika bilangan reproduksi dasar lebih dari satu. Verifikasi dari model yang telah dikembangkan dilakukan melalui simulasi numerik dengan menggunakan data dari Provinsi Jawa Tengah. Dari hasil simulasi diperoleh bahwa karantina yang ketat berpotensi berhasil mengurangi dan menghambat penularan virus Covid-19.

## PENDAHULUAN

Coronavirus adalah keluarga besar virus yang ditandai dengan berbentuk mahkota paku di permukaan mereka. Saat ini, ada tujuh jenis virus corona yang teridentifikasi yang dapat menular antar manusia. Coronavirus paling berbahaya yang diketahui hingga saat ini tahun adalah MERS-CoV dan SARS-CoV, dan mereka telah menyebabkan penyakit parah, seperti MERS dan SARS, masing-masing pada tahun 2003 dan 2012 (Arino, J & Portet, S., 2021; Telles, C. R. et al, 2021). Namun, pada akhir tahun 2019, di Wuhan, Cina, wabah epidemiologi baru COVID-19 muncul; itu disebabkan oleh yang baru virus corona yang disebut SARS-CoV (Solís *et al.*, 2021).

Pada tanggal 31 Desember 2019 di Wuhan, Cina, telah dilaporkan terdapat kasus pneumonia misterius yang tidak diketahui penyebabnya. Setelah diteliti lebih lanjut, ditemukan bahwa penyakit tersebut disebabkan oleh infeksi dari virus tipe baru yang merupakan keluarga coronavirus, yang kemudian diberi nama 2019 novel Coronavirus (2019-nCoV). Pada tanggal 11 Februari 2020, WHO (World Health Organization) memberi nama virus baru tersebut SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) dan nama penyakitnya COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) (Mishra *et al.*, 2020)

Mengikuti himbauan WHO untuk membatasi, mengontrol, menunda dan mengurangi dampak COVID-19. Untuk mengatasi situasi pandemik ini, berbagai negara, termasuk Indonesia, telah melakukan sistem karantina untuk menekan angka penularan COVID-19. Pemerintah Indonesia menerapkan beberapa kebijakan untuk mengurangi penyebaran virus. Pembatasan Sosial Berskala Besar (PSBB) merupakan salah satu jenis penyelenggaraan kekarantinaan kesehatan di wilayah, selain karantina rumah, karantina rumah sakit dan karantina wilayah.

Dalam situasi pandemik wabah COVID-19, selain perkembangan ilmu kedokteran dan medis yang memiliki peran utama dalam penanggulangan COVID-19, bidang ilmu lain yang juga memiliki peran penting dalam penanggulangan COVID-19, salah satunya bidang ilmu matematika yaitu pemodelan

matematika. Menurut Widowati dan Sutimin, 2013, pemodelan matematika merupakan bidang matematika untuk mempresentasikan dan menjelaskan permasalahan pada dunia nyata ke dalam bahasa matematika, sehingga diperoleh pemahaman dari permasalahan dunia nyata yang lebih tepat. Pemodelan matematika, melalui persamaan diferensial, dapat diaplikasikan untuk merepresentasikan fenomena perubahan, salah satunya yaitu dalam bidang biologi, termasuk bidang Kesehatan (Deng, X & Kong, Z., 2021; Ala'raj, M., Majdalawieh, M., & Nizamuddin, N., 2021).

Dalam berbagai kasus penyebaran penyakit, model epidemik yang digunakan untuk merepresentasikan fenomena epidemi adalah model klasik *Suspected, Infected, and Removed* (SIR) dan *Suspected, Exposed, Infected, and Removed* (SEIR). SEIR merupakan model modifikasi dari model SIR yang sebelumnya sudah digunakan (Bowong, S & Tewa, J. J., 2009; Huo, H. F. & Zou, M. X., 2016; Erandi *et al.*, 2020 ). Model ini dibangun dengan menggunakan sistem persamaan diferensial  $n$ -linear untuk memprediksi penyebaran Covid-19. Pengembangan model kompartemen dari epidemi Covid -19 dengan model SEIHR ( Rahman,B *et al*, 2021) dan berbagai penelitian penyebaran Covid-19 (Ndairou,F *et al*, 2020; Radha, M & Balamuralitharan, S., 2020; Serhani,M & Labbardi, H., 2020; Sugiyanto, S & Abrori, M., 2020). Persamaan matematis juga dapat digunakan untuk menentukan efektivitas treatment, untuk mencegah penyebaran virus (Cullenbine, C. *et al*, 2021).

Selanjutnya, diperlukan kebijakan untuk mengantisipasi peningkatan kasus, memperlambat atau menghentikan penyebaran virus. Dengan mengidentifikasi kebijakan yang tepat untuk diterapkan. Pendekatan model sistem dinamik sangat penting untuk memprediksi kondisi masa depan dari hasil simulasi serta skenario yang dapat dipilih. Analisis interaksi antar variabel yang paling berpengaruh dapat membantu menentukan sensitivitas parameter terkait. Hal ini dilakukan untuk mengetahui perilaku sistem di sekitar titik ekuilibrium non-endemik dan endemik.

Dalam pembahasan ini dilakukan modifikasi dari model yang telah dipublikasikan (Hu, Z et al, 2020) merepresentasikan faktor karantina dalam model tersebut. Namun mengabaikan angka kelahiran natural dan angka kematian natural, serta dilakukan penambahan kompartemen hospitalized.

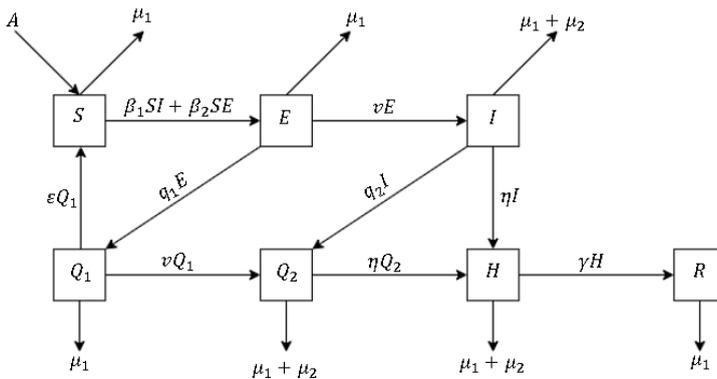
Pada model yang diusulkan terdapat tujuh kompartemen yaitu rentan (S), terpapar (E), terinfeksi (I), *quarantined-1* ( $Q_1$ ), *quarantined-2* ( $Q_2$ ), rawat inap (H) dan sembuh (R) untuk membahas perkembangan COVID-19 dan memperkirakan puncaknya pandemi COVID-19.

### **Pengembangan Model Penyebaran Virus Covid-19 dengan Variabel Karantina**

Misalkan dalam suatu populasi terdapat individu-individu yang rentan (*susceptible*), terpapar (*exposed*) dan terinfeksi (*infected*) COVID-19. Dalam model ini angka migrasi diabaikan. Diasumsikan bahwa sejumlah individu yang terpapar dan terinfeksi akan melakukan karantina sebelum ditangani oleh pihak medis, atau langsung ditangani oleh pihak medis untuk sebagian dari sub-populasi terinfeksi. Penularan diasumsikan berasal dari individu-individu rentan yang melakukan kontak dengan individu-individu terpapar dan individu-individu yang terinfeksi.

Karantina dilakukan oleh individu-individu terpapar dan terinfeksi. Individu-individu terpapar yang dikarantina dapat kembali menjadi individu rentan, karena selama karantina menunjukkan gejala COVID-19, atau menjadi individu terinfeksi, namun masih dikarantina karena menunjukkan gejala COVID-19, sebelum pada akhirnya ditangani oleh pihak medis.

Selanjutnya dikembangkan model penularan penyakit COVID-19 didemonstrasikan sebagai berikut.



**Gambar 1.** Model skematis SEIQ<sub>1</sub>Q<sub>2</sub>HR penyebaran COVID-19

**Tabel 1.** Variabel dan Parameter pada Model Modifikasi

	Simbol	Definisi
Variabel	$S$	Jumlah individu rentan (susceptible) pada waktu $t$
	$E$	Jumlah individu terpapar (exposed) pada waktu $t$
	$I$	Jumlah individu terinfeksi (infectious) pada waktu $t$
	$Q_1$	Jumlah individu terpapar yang dikarantina pada waktu $t$
	$Q_2$	Jumlah individu terinfeksi yang dikarantina pada waktu $t$
	$H$	Jumlah individu terinfeksi yang ditangani oleh pihak medis
	$R$	Jumlah individu yang sembuh dari COVID-19 setelah ditangani oleh pihak medis
Parameter	$A$	Angka pertumbuhan sub-populasi rentan
	$\beta_1$	Laju penularan COVID-19 dari individu infectious

$\beta_2$	Laju penularan COVID-19 dari individu exposed
$\mu_1$	Angka kematian natural
$\mu_2$	Angka kematian yang disebabkan oleh COVID-19
$\varepsilon$	Laju rata-rata individu terpapar yang dikarantina dan tidak memiliki gejala yang kembali menjadi individu rentan
$\eta$	Laju rata-rata individu terinfeksi dan quarantined-2 ditangani oleh pihak medis
$\gamma$	Laju rata-rata pemulihan dari COVID-19
$\nu$	Laju rata-rata individu terpapar menjadi individu terinfeksi
$q_1$	Laju rata-rata individu terpapar menerapkan karantina mandiri
$q_2$	Laju rata-rata individu terinfeksi menerapkan karantina mandiri

### Perubahan Jumlah Individu Susceptible (S)

Pertambahan jumlah individu rentan (*susceptible*) dipengaruhi oleh jumlah input populasi yang merupakan angka pertumbuhan sub-populasi rentan. Jumlah individu rentan akan berkurang saat sebagian individu rentan melakukan kontak dengan orang yang terpapar (E) atau positif COVID-19 (I), dengan fraksi seperti yang ditunjukkan di Gambar 1. Jumlah individu rentan juga akan berkurang sebanyak jumlah output yang merupakan angka migrasi keluar dari populasi tersebut. Dengan demikian pada waktu  $t$  jumlah individu rentan adalah  $S(t)$  dan pada waktu  $t + \Delta t$  jumlah individu rentan adalah  $S(t + \Delta t)$  yang berarti:

$$S(t + \Delta t) = S(t) + \text{Perubahan } S, \quad (1)$$

di mana Perubahan  $S$  adalah perubahan jumlah individu susceptible yang diukur dalam selang waktu  $\Delta t$  seperti yang didefinisikan sebagai berikut:

$$S = (A + \varepsilon Q_1 - \beta_1 SI - \beta_2 SE - \mu_1 S) \Delta t. \quad (2)$$

Substitusikan persamaan  $S(t + \Delta t) = S(t) + \text{Perubahan } S$ , (2) ke persamaan (1), diperoleh

$$\begin{aligned} S(t + \Delta t) &= S(t) + (A + \varepsilon Q_1(t) - \beta_1 S(t)I(t) - \beta_2 S(t)E(t) - \mu_1 S(t)) \Delta t \\ \frac{S(t + \Delta t) - S(t)}{\Delta t} &= A + \varepsilon Q_1(t) - \beta_1 S(t)I(t) - \beta_2 S(t)E(t) - \mu_1 S(t) \\ \frac{\Delta S}{\Delta t} &= A + \varepsilon Q_1(t) - \beta_1 S(t)I(t) - \beta_2 S(t)E(t) - \mu_1 S(t). \end{aligned}$$

Laju perubahan jumlah individu adalah:

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta S}{\Delta t} = A + \varepsilon Q_1(t) - \beta_1 S(t)I(t) - \beta_2 S(t)E(t) - \mu_1 S(t).$$

Sehingga, diperoleh:

$$\frac{dS(t)}{dt} = A + \varepsilon Q_1(t) - \beta_1 S(t)I(t) - \beta_2 S(t)E(t) - \mu_1 S(t).$$

Laju perubahan jumlah individu rentan (*susceptible*) dalam bentuk persamaan diferensial secara sederhana dapat ditulis sebagai berikut:

$$\frac{dS}{dt} = A + \varepsilon Q_1 - \beta_1 SI - \beta_2 SE - \mu_1 S. \quad (3)$$

### Perubahan Jumlah Individu *Exposed* (E)

Seiring berjalan waktu, sebagian populasi rentan akan terpapar dengan individu-individu dari kelas *exposed* dan *infectious*, menyebabkan perpindahan fraksi individu-individu rentan menjadi individu terpapar (*exposed*) dan menjadi salah satu faktor bertambahnya jumlah individu *exposed*.

Jumlah individu *exposed* dapat berkurang disebabkan oleh sebagian dari individu-individu *exposed* melakukan karantina dan

berpindah ke kelas *quarantined-1*, menjadi positif COVID-19 dan berpindah ke kelas *infectious*.

Mengetahui terdapat perubahan jumlah individu *exposed* baik pertambahan maupun pengurangan jumlah individu *exposed* pada setiap waktu  $t$ , maka dapat ditentukan jumlah individu *exposed* saat  $t$  adalah  $E(t)$ , sedangkan jumlah individu *exposed* pada saat waktu  $t + \Delta t$  adalah  $E(t + \Delta t)$ , yang berarti:

$$E(t + \Delta t) = E(t) + \text{Perubahan } E, \quad (4)$$

dengan perubahan  $E$  adalah perubahan jumlah individu *exposed* yang diukur dalam selang waktu  $\Delta t$  dan didefinisikan sebagai berikut sebagai berikut:

$$E = (\beta_1 S(t)I(t) + \beta_2 S(t)E(t) - q_1 E(t) - \mu_1 E(t) - vE(t)) \Delta t. \quad (5)$$

Substitusikan (5) ke dalam persamaan (4), maka akan diperoleh:

$$\begin{aligned} E(t + \Delta t) &= E(t) + (\beta_1 S(t)I(t) + \beta_2 S(t)E(t) - q_1 E(t) - \mu_1 E(t) - vE(t)) \Delta t \\ \frac{E(t + \Delta t) - E(t)}{\Delta t} &= (\beta_1 S(t)I(t) + \beta_2 S(t)E(t) - q_1 E(t) - \mu_1 E(t) - vE(t)) \\ \frac{\Delta E}{\Delta t} &= (\beta_1 S(t)I(t) + \beta_2 S(t)E(t) - q_1 E(t) - \mu_1 E(t) - vE(t)). \end{aligned}$$

Laju perubahan jumlah individu terpapar adalah

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta E}{\Delta t} = (\beta_1 S(t)I(t) + \beta_2 S(t)E(t) - q_1 E(t) - \mu_1 E(t) - vE(t)).$$

Laju perubahan jumlah individu terpapar (*exposed*) dalam bentuk persamaan diferensial secara sederhana dapat ditulis sebagai berikut:

$$\frac{dE}{dt} = \beta_1 SI + \beta_2 SE - q_1 E - \mu_1 E - vE. \quad (6)$$

### Perubahan Jumlah Individu Infectious (I)

Perpindahan sebagian individu-individu kelas terpapar (*exposed*) ke kelas terinfeksi (*infectious*) menjadi penyebab

bertambahnya jumlah individu kelas *infectious*. Sebagian dari individu-individu *infectious* kemudian melakukan karantina, ditangani oleh pihak medis, atau bahkan meninggal karena faktor umur dan/atau COVID-19, menyebabkan jumlah individu *infectious* berkurang.

Mengetahui terdapat perubahan jumlah individu *infectious*, baik pertambahan maupun pengurangan jumlah individu *infectious* pada setiap waktu  $t$ , maka dapat ditentukan jumlah individu *infectious* saat  $t$  adalah  $I(t)$ , sedangkan jumlah individu *infectious* pada saat waktu  $t + \Delta t$  adalah  $I(t + \Delta t)$ , yang berarti:

$$I(t + \Delta t) = I(t) + \Delta I, \quad (7)$$

di mana Perubahan  $I$  merupakan perubahan jumlah individu *infectious* yang diukur dalam selang waktu  $\Delta t$  dan didefinisikan sebagai berikut:

$$\Delta I = (vE(t) - q_2 I(t) - \eta I(t) - (\mu_1 + \mu_2) I(t)) \Delta t. \quad (8)$$

Substitusikan (8) ke dalam persamaan (7) dan masukkan  $p_3 = 0$ , maka akan diperoleh:

$$\begin{aligned} I(t + \Delta t) &= (vE(t) - q_2 I(t) - \eta I(t) - (\mu_1 + \mu_2) I(t)) \Delta t \\ \frac{I(t + \Delta t) - I(t)}{\Delta t} &= vE(t) - q_2 I(t) - \eta I(t) - (\mu_1 + \mu_2) I(t) \\ \frac{\Delta I}{\Delta t} &= vE(t) - q_2 I(t) - \eta I(t) - (\mu_1 + \mu_2) I(t). \end{aligned}$$

Laju perubahan jumlah individu terinfeksi adalah:

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta I}{\Delta t} = vE(t) - q_2 I(t) - \eta I(t) - (\mu_1 + \mu_2) I(t).$$

Sehingga diperoleh

$$\frac{dI(t)}{dt} = vE(t) - q_2 I(t) - \eta I(t) - (\mu_1 + \mu_2) I(t).$$

Laju perubahan jumlah individu terinfeksi dalam bentuk persamaan diferensial secara sederhana dapat ditulis sebagai berikut:

$$\frac{dI}{dt} = \nu E - q_2 I - \eta I - (\mu_1 + \mu_2) I. \quad (9)$$

### Perubahan Jumlah Individu Quarantined-1 ( $Q_1$ )

Kelas kompartemen *quarantined-1* ( $Q_1$ ) merupakan fraksi individu-individu kelas *exposed* yang di karantina. yang berarti merupakan faktor penyebab bertambahnya jumlah individu kelas *quarantined-1*. Selanjutnya, fraksi individu-individu *quarantined-1* dapat kembali menjadi kelas *susceptible* karena selama karantina individu-individu tersebut tidak menunjukkan gejala-gejala COVID-19, atau menuju kelas *quarantined-2* karena selama karantina, individu-individu tersebut menunjukkan gejala-gejala COVID-19 dan menjadi positif COVID-19, sehingga memperpanjang masa karantainya sebelum ditangani oleh pihak medis dan berpindah menuju kelas *quarantined-2*.

Mengetahui terdapat perubahan jumlah individu *quarantined-1*, baik pertambahan maupun pengurangan jumlah individu *quarantined-1* pada setiap waktu  $t$ , maka dapat ditentukan jumlah individu *quarantined-1* saat  $t$  adalah  $Q_1(t)$ , sedangkan jumlah individu *infectious* pada saat waktu  $t + \Delta t$  adalah  $Q_1(t + \Delta t)$ , yang berarti:

$$Q_1(t + \Delta t) = Q_1(t) + \text{Perubahan } Q_1. \quad (10)$$

Di mana Perubahan  $Q_1$  merupakan perubahan jumlah individu *quarantined-1* yang diukur dalam selang waktu  $\Delta t$  adalah:

$$Q_1 = (q_1 E(t) - \varepsilon Q_1(t) - \nu Q_1(t) - \mu_1 Q_1(t)) \Delta t. \quad (11)$$

di mana Perubahan  $Q_1$  merupakan perubahan jumlah individu *quarantined-1*. Dengan melakukan substitusi dari persamaan (11) ke persamaan (10), maka akan diperoleh:

$$Q_1(t + \Delta t) = Q_1(t) + (q_1 E(t) - \varepsilon Q_1(t) - \nu Q_1(t) - \mu_1 Q_1(t)) \Delta t$$

$$\frac{Q_1(t + \Delta t) - Q_1(t)}{\Delta t} = q_1 E(t) - \varepsilon Q_1(t) - \nu Q_1(t) - \mu_1 Q_1(t)$$

$$\frac{\Delta Q_1}{\Delta t} = q_1 E(t) - \varepsilon Q_1(t) - \nu Q_1(t) - \mu_1 Q_1(t).$$

Laju perubahan jumlah individu *quarantined-1* adalah:

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta Q_1}{\Delta t} = q_1 E(t) - \varepsilon Q_1(t) - \nu Q_1(t) - \mu_1 Q_1(t).$$

Sehingga, diperoleh:

$$\frac{dQ_1(t)}{dt} = q_1 E(t) - \varepsilon Q_1(t) - \nu Q_1(t) - \mu_1 Q_1(t).$$

Laju perubahan jumlah individu *quarantined-1* dalam bentuk persamaan diferensial secara sederhana dapat ditulis sebagai berikut:

$$\frac{dQ_1}{dt} = q_1 E - \varepsilon Q_1 - \nu Q_1 - \mu_1 Q_1. \quad (12)$$

### **Perubahan Jumlah Individu *Quarantined-2* ( $Q_2$ )**

Kelas kompartemen *quarantined-2* ( $Q_2$ ) merupakan fraksi individu-individu kelas infectious yang melakukan karantina mandiri, yang berarti merupakan salah satu faktor penyebab bertambahnya jumlah individu kelas *quarantined-1*. Faktor lainnya yaitu fraksi individu-individu kelas *quarantined-1* yang menunjukkan gejala dan positif COVID-19, sehingga fraksi individu-individu tersebut akhirnya memperpanjang masa isolasi mandiri sebelum ditangani oleh pihak medis, mengakibatkan

perpindahan fraksi individu-individu dari kelas *quarantined-1* ke kelas *quarantined-2*. Selanjutnya, penyebab kematian individu *quarantined-2* dapat berkurang karena angka kematian natural dan angka kematian yang disebabkan oleh COVID-19.

Mengetahui terdapat perubahan jumlah individu *quarantined-2*, baik penambahan maupun pengurangan jumlah individu *quarantined-2* pada setiap waktu  $t$ , maka dapat ditentukan jumlah individu *quarantined-2* saat  $t$  adalah  $Q_2(t)$ , sedangkan jumlah individu *infectious* pada saat waktu  $t + \Delta t$  adalah  $Q_2(t + \Delta t)$ , yang berarti:

$$Q_2(t + \Delta t) = Q_2(t) + \text{Perubahan } Q_2 \quad (13)$$

di mana Perubahan  $I_q$  merupakan perubahan jumlah individu *quarantined-2* yang diukur dalam selang waktu  $\Delta t$  dan didefinisikan sebagai berikut:

$$Q_2 = (q_2 I(t) + v Q_1(t) - \eta Q_2(t) - (\mu_1 + \mu_2) Q_2(t)) \Delta t. \quad (14)$$

Dengan melakukan substitusi dari persamaan (14) ke persamaan (13) maka akan diperoleh:

$$\begin{aligned} Q_2(t + \Delta t) &= (q_2 I(t) + v Q_1(t) - \eta Q_2(t) - (\mu_1 + \mu_2) Q_2(t)) \Delta t \\ \frac{Q_2(t + \Delta t) - Q_2(t)}{\Delta t} &= q_2 I(t) + v Q_1(t) - \eta Q_2(t) - (\mu_1 + \mu_2) Q_2(t) \\ \frac{\Delta Q_2}{\Delta t} &= q_2 I(t) + v Q_1(t) - \eta Q_2(t) - (\mu_1 + \mu_2) Q_2(t). \end{aligned}$$

Laju perubahan jumlah individu *quarantined-2* adalah:

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta Q_2}{\Delta t} = q_2 I(t) + v Q_1(t) - \eta Q_2(t) - (\mu_1 + \mu_2) Q_2(t).$$

Sehingga, diperoleh

$$\frac{dQ_2(t)}{dt} = q_2 I(t) + v Q_1(t) - \eta Q_2(t) - (\mu_1 + \mu_2) Q_2(t).$$

Laju perubahan jumlah individu *quarantined-2* dalam bentuk persamaan diferensial secara sederhana dapat ditulis sebagai berikut:

$$\frac{dQ_2}{dt} = q_2 I + v Q_1 - \eta Q_2 - (\mu_1 + \mu_2) Q_2. \quad (15)$$

### Perubahan Jumlah Individu *Hospitalized (H)*

Kelas kompartemen *hospitalized (H)* merupakan fraksi individu-individu kelas *quarantined-2* yang ditangani oleh pihak medis. Selanjutnya, diasumsikan bahwa individu kelas *recovered* hanya dapat berkurang karena kematian natural (kematian selain dari COVID-19). Dengan demikian pada waktu  $t$  jumlah individu *hospitalized* adalah  $H(t)$  dan pada waktu  $t + \Delta t$ , jumlah individu *hospitalized* adalah  $H(t + \Delta t)$ , yang berarti:

$$H(t + \Delta t) = H(t) + H. \quad (16)$$

Maka perubahan jumlah individu *hospitalized* per satuan waktu yang diukur dalam selang waktu  $\Delta t$  adalah:

$$H = (\eta I(t) + \eta Q_2(t) - \gamma H(t) - (\mu_1 + \mu_2) H(t)) \Delta t. \quad (17)$$

di mana Perubahan  $I_q$  merupakan perubahan jumlah individu hospitalized dalam selang waktu  $\Delta t$ . Dengan melakukan substitusi dari persamaan (17) ke persamaan (16), maka akan diperoleh:

$$H(t + \Delta t) = H(t) + (\eta I(t) + \eta Q_2(t) - \gamma H(t) - (\mu_1 + \mu_2)H(t))\Delta t$$

$$\frac{H(t + \Delta t) - H(t)}{\Delta t} = \eta I(t) + \eta Q_2(t) - \gamma H(t) - (\mu_1 + \mu_2)H(t)$$

$$\frac{\Delta H}{\Delta t} = \eta I(t) + \eta Q_2(t) - \gamma H(t) - (\mu_1 + \mu_2)H(t).$$

Laju perubahan jumlah individu hospitalized adalah:

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta H}{\Delta t} = \eta I(t) + \eta Q_2(t) - \gamma H(t) - (\mu_1 + \mu_2)H(t).$$

Sehingga, diperoleh

$$\frac{dH(t)}{dt} = \eta I(t) + \eta Q_2(t) - \gamma H(t) - (\mu_1 + \mu_2)H(t).$$

Laju perubahan jumlah individu hospitalized dalam bentuk persamaan diferensial secara sederhana dapat ditulis sebagai berikut:

$$\frac{dH}{dt} = \eta I + \eta Q_2 - \gamma H - (\mu_1 + \mu_2)H. \quad (18)$$

### **Perubahan Individu Recovered (R)**

Kelas kompartemen *recovered* (R) merupakan fraksi individu-individu *hospitalized* yang telah sembuh dari penyakit COVID-19. Selanjutnya, diasumsikan bahwa individu kelas *recovered* hanya dapat berkurang karena kematian natural. Dengan demikian, jumlah individu pada waktu  $t$  adalah  $R(t)$  dan

pada waktu  $(t + \Delta t)$ , jumlah individu recovered adalah  $R(t + \Delta t)$ , yang berarti:

$$R(t + \Delta t) = R(t) + R. \quad (19)$$

Maka perubahan jumlah individu *recovered* per satuan waktu yang diukur dalam selang waktu  $\Delta t$  adalah:

$$R = \gamma H(t) - \mu R(t). \quad (20)$$

Dengan melakukan substitusi dari persamaan (20) ke persamaan (19), akan diperoleh:

$$\begin{aligned} R(t + \Delta t) &= R(t) + \gamma H(t) - \mu_1 R(t) \\ \frac{R(t + \Delta t) - R(t)}{\Delta t} &= \gamma H(t) - \mu_1 R(t) \\ \frac{\Delta R}{\Delta t} &= \gamma H(t) - \mu_1 R(t). \end{aligned}$$

Laju perubahan jumlah individu *recovered* adalah:

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta R}{\Delta t} = \gamma H(t) - \mu_1 R(t).$$

Sehingga, diperoleh  $\frac{dR(t)}{dt} = \gamma H(t) - \mu_1 R(t)$ .

Laju perubahan jumlah individu *recovered* dalam bentuk persamaan diferensial secara sederhana dapat ditulis sebagai berikut:

$$\frac{dR}{dt} = \gamma H - \mu_1 R. \quad (21)$$

Dari formulasi model persamaan (3),(9),(12),(15),(18), dan (21), maka diperoleh sistem persamaan model matematika

penyebaran penyakit COVID-19 seperti ditunjukkan pada persamaan (22)

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = A + \varepsilon Q_1 - \beta_1 SI - \beta_2 SE - \mu_1 S \\ \frac{dE}{dt} = \beta_1 SI + \beta_2 SE - q_1 E - \mu_1 E - \nu E \\ \frac{dI}{dt} = \nu E - q_2 I - \eta I - (\mu_1 + \mu_2) I \\ \frac{dQ_1}{dt} = q_1 E - \varepsilon Q_1 - \nu Q_1 - \mu_1 Q_1 \\ \frac{dQ_2}{dt} = q_2 I + \nu Q_1 - \eta Q_2 - (\mu_1 + \mu_2) Q_2 \\ \frac{dH}{dt} = \eta I + \eta Q_2 - \gamma H - (\mu_1 + \mu_2) H \\ \frac{dR}{dt} = \gamma H - \mu_1 R \end{array} \right. , \quad (22)$$

di mana total populasi  $N$  adalah

$$N = S + E + I + Q_1 + Q_2 + H + R. \quad (23)$$

### MENENTUKAN KEPOSITIFAN DAN KETERBATASAN SOLUSI

Dalam rangka menganalisis apakah model COVID-19 seperti pada (22) mempunyai makna secara epidemik, langkah awal yang dilakukan adalah membuktikan bahwa variabel-variabelnya dalam keadaan positif. Hal ini berarti bahwa solusi dari sistem persamaan dengan kondisi awal positif haruslah positif untuk setiap  $t > 0$ .

**Teorema 1** Misalkan  $S(0) \geq 0$ ,  $E(0) \geq 0$ ,  $I(0) \geq 0$ ,  $Q_1(0) \geq 0$ ,  $Q_2(0) \geq 0$ ,  $H(0) \geq 0$ , dan  $R(0) \geq 0$ , maka solusi  $S(t)$ ,  $E(t)$ ,  $I(t)$ ,  $Q_1(t)$ ,  $Q_2(t)$ ,  $H(t)$ , dan  $R(t)$  dari model (22) adalah positif untuk setiap  $t > 0$ .

**Bukti:**

Diketahui nilai awal  $S(0) \geq 0, E(0) \geq 0, I(0) \geq 0, Q_1(0) \geq 0, Q_2(0) \geq 0, H(0) \geq 0$ , dan  $R(0) \geq 0$ , akan ditunjukkan bahwa solusi  $S(t) > 0, E(t) > 0, I(t) > 0, Q_1(t) > 0, Q_2(t) > 0, H(t) > 0$ , dan  $R(t) > 0$  untuk setiap  $t > 0$ .

Perhatikan persamaan diferensial untuk perubahan jumlah individu susceptible adalah sebagai berikut.

$$\frac{dS}{dt} = A + \varepsilon Q_1 - \beta_1 SI - \beta_2 SE - \mu_1 S$$

$$\frac{dS}{dt} = A + \varepsilon Q_1 - (\beta_1 I + \beta_2 E + \mu_1) S.$$

Persamaan diatas dapat kita tulis sebagai berikut:

$$\frac{dS(t)}{dt} + pS(t) = A + \varepsilon Q_1(t) \quad \text{dimana } p = \beta_1 I - \beta_2 E - \mu_1$$

Dengan menggunakan metode faktor integral, dapat diperoleh:

$$\frac{dS(t)}{dt} \cdot e^{\int_0^t p d\theta} + pS(t) \cdot e^{\int_0^t p d\theta} = (A + \varepsilon \cdot Q_1(t)) e^{\int_0^t p d\theta}$$

$$\Leftrightarrow \frac{d}{dt} \left( S(t) \cdot e^{\int_0^t p d\theta} \right) = (A + \varepsilon \cdot Q_1(t)) e^{\int_0^t p d\theta}$$

Selanjutnya, diperoleh:

$$S(t) \cdot e^{\int_0^t p d\theta} - S(0) = \int_0^t (A + \varepsilon Q_1(t)) e^{\int_0^t p d\theta} dt$$

$$S(t) = S(0) e^{-\int_0^t p d\theta} + e^{-\int_0^t p d\theta} \left\{ \int_0^t (A + \varepsilon Q_1(t)) e^{\int_0^t p d\theta} dt \right\} > 0$$

$\forall t > 0$

Dengan cara yang sama, dapat diperoleh bahwa  $E(t) > 0, I(t) > 0, Q_1(t) > 0, Q_2(t) > 0, H(t) > 0$ , dan  $R(t) > 0$ . Maka solusi dari  $S(t), E(t), I(t), Q_1(t), Q_2(t), H(t)$ , dan  $R(t)$  dari model sistem dinamik (22) adalah positif untuk setiap  $t > 0$ .

Selanjutnya, keterbatasan solusi dari model (22) dijelaskan oleh teorema berikut.

**Teorema 2** *Daerah fisibel dari model (22) didefinisikan sebagai berikut:*

$$\Omega = \{(S(t), E(t), I(t), Q_1(t), Q_2(t), H(t), R(t))\}, \in \mathbf{R}_+^7 : 0 \leq N(t) \leq U$$

dengan  $U = \max \left\{ N(0), \frac{A}{\mu_1} \right\}$  adalah positif invarian untuk sistem persamaan (22).

### Bukti:

Diberikan

$$N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + Q_1(t) + Q_2(t) + H(t) + R(t)$$

$$\frac{dN}{dt} = \frac{dS}{dt} + \frac{dE}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dQ_1}{dt} + \frac{dQ_2}{dt} + \frac{dH}{dt} + \frac{dR}{dt}$$

$$\frac{dN}{dt} = (A + \varepsilon Q_1 - \beta SI - \beta \sigma SE - \mu_1 S) + (\beta SI + \beta \sigma SE - q_1 E - \mu_1 E - \nu E)$$

$$+ (\nu E - q_2 I - \eta I - (\mu_1 + \mu_2) I) + (q_1 E - \varepsilon Q_1 - \nu Q_1 - \mu_1 Q_1)$$

$$+ (q_2 I + \nu Q_1 - \eta Q_2 - (\mu_1 + \mu_2) Q_2) + (\eta I + \eta Q_2 - \gamma H - (\mu_1 + \mu_2) H)$$

$$+ (\gamma H - \mu R)$$

$$\frac{dN}{dt} = A + \varepsilon Q_1 - \beta SI - \beta \sigma SE - \mu_1 S + \beta SI + \beta \sigma SE - q_1 E - \mu_1 E - \nu E$$

$$+ \nu E - q_2 I - \eta I - \mu_1 I - \mu_2 I + q_1 E - \varepsilon Q_1 - \nu Q_1 - \mu_1 Q_1 + q_2 I + \nu Q_1$$

$$- \eta Q_2 - \mu_1 Q_2 - \mu_2 Q_2 + \eta I + \eta Q_2 - \gamma H - \mu_1 H - \mu_2 H - \mu_1 R$$

$$\frac{dN}{dt} = A - \mu_1 S - \mu_1 E - \mu_1 I - \mu_2 I - \mu_1 Q_1 - \mu_1 Q_2 - \mu_2 Q_2 - \mu_1 H - \mu_2 H - \mu_1 R$$

$$\frac{dN}{dt} \leq A - \mu_1 S - \mu_1 E - \mu_1 I - \mu_2 I - \mu_1 Q_1 - \mu_1 Q_2 - \mu_1 H - \mu_1 R$$

$$\frac{dN}{dt} \leq A - \mu_1 N.$$

Dengan nilai awal  $N(0)$  yang merepresentasikan total populasi pada saat  $t = 0$ , diperoleh

$$\frac{dN(t)}{dt} e^{\int_0^t \mu_1 dy} + \mu_1 N(t) e^{\int_0^t \mu_1 dy} \leq A e^{\int_0^t \mu_1 dy}$$

$$\frac{d}{dt} \left( \mu_1 N(t) e^{\int_0^t \mu_1 dy} \right) \leq A e^{\int_0^t \mu_1 dy}$$

$$N(t) e^{\int_0^t \mu_1 dy} - N(0) \leq \frac{1}{\mu_1} \int_0^t A e^{\int_0^t \mu_1 dy} dt$$

$$N(t) \leq \frac{A}{\mu_1} + N(0) e^{-\mu_1 t}.$$

$$N(t) \leq \frac{A}{\mu_1}$$

Untuk  $t \rightarrow \infty$ , kita peroleh

$N(t)$  terbatas ke atas jika limit pada batas atas  $N(t)$  untuk  $t$  mendekati tak hingga.

$$\begin{aligned} \limsup_{t \rightarrow \infty} N(t) &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{A}{\mu_1} + N(0) e^{-\mu_1 t} \\ &= \frac{A}{\mu_1}, \end{aligned}$$

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} N(t)$$

ada, yang berarti  $N(t)$  terbatas ke atas, sehingga terbukti bahwa bahwa daerah fisibel dari sistem persamaan (22) adalah positif invarian. ■

### MENENTUKAN BILANGAN REPRODUKSI DASAR

Bilangan reproduksi dasar ( $N_0$ ) merupakan jumlah rata-rata jumlah kasus infeksi baru dalam suatu populasi. Jika  $N_0 < 1$ , penyebaran penyakit dapat dikendalikan dan tidak akan menjadi epidemic (Bärwolff, G., 2021; Martínez, V., 2021; Zewdie, A. D. & Gakkhar, S., 2020). Namun jika  $N_0 > 1$ , maka setiap individu yang terinfeksi akan menyebarkan menyebarkan penyakit kepada individu lain, sehingga dapat mengakibatkan terjadinya epidemic (Yang, C & Wang, J. 2020; Liu, X & Yang, L., 2012 ). Bilangan reproduksi didapat dari metode *Next Generation Matrix* (NGM) yaitu membangun matriks yang membangkitkan jumlah individu terinfeksi (Schechter, 2021), pada model sistem dinamik ini yang

menjadi kompartemen yang terinfeksi adalah kelas exposed ( $E$ ) dan *infectious* ( $I$ ).

Misalkan  $X = [E \ I]^T$ , sehingga dapat ditulis sebagai

$$\frac{dX}{dt} = F(X) - V(X) = \begin{bmatrix} \beta_1 SI + \beta_2 SE - q_1 E - \mu_1 E - vE \\ vE - q_2 I - \eta I - (\mu_1 + \mu_2) I \end{bmatrix},$$

di mana  $F(x)$  merupakan matriks yang berisi laju infeksi tahapan awal, sedangkan  $V(x)$  merupakan matriks yang berisi laju perpindahan populasi yang telah terinfeksi, dengan nilai  $F(x)$  dan  $V(x)$  adalah

$$F(X) = \begin{bmatrix} F_1 \\ F_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \beta_1 SI + \beta_2 SE \\ 0 \end{bmatrix},$$

dan

$$V(X) = \begin{bmatrix} V_1 \\ V_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} q_1 E + \mu_1 E + vE \\ q_2 I + \eta I + (\mu_1 + \mu_2) I - vE \end{bmatrix}.$$

Misalkan  $F$  dan  $V$  merupakan matriks Jacobian dari  $F(x)$  dan  $V(x)$  serta mensubstitusikan nilai variabel dengan titik

kesetimbangan  $K^0 (S^0, E^0, I^0, Q_1^0, Q_2^0) = \left( \frac{A}{\mu_1}, 0, 0, 0, 0 \right)$ , maka diperoleh:

$$F = \begin{bmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial E} & \frac{\partial F_1}{\partial I} \\ \frac{\partial F_2}{\partial E} & \frac{\partial F_2}{\partial I} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \beta_2 S & \beta_1 S \\ 0 & 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\beta_2 A}{\mu_1} & \frac{\beta_1 A}{\mu_1} \\ 0 & 0 \end{bmatrix},$$

dan

$$V = \begin{bmatrix} \frac{\partial V_1}{\partial E} & \frac{\partial V_1}{\partial I} \\ \frac{\partial V_2}{\partial E} & \frac{\partial V_2}{\partial I} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} q_1 + \mu_1 + v & 0 \\ -v & q_2 + \eta + \mu_1 + \mu_2 \end{bmatrix}.$$

Selanjutnya, untuk menentukan invers dari matriks  $V$  digunakan metode *Next Generation Matrix* (NGM).

$$V^{-1} = \frac{1}{\det(V)} \text{Adj}(V)$$

$$V^{-1} = \frac{1}{q_1 + \eta + \mu_1 + \mu_2} \begin{bmatrix} q_1 + \eta + \mu_1 + \mu_2 & 0 \\ v & q_1 + \mu_1 + v \end{bmatrix}.$$

Sehingga diperoleh invers matrix  $V$ , sebagai berikut:

$$NGM = F(V)^{-1}$$

$$NGM = \begin{bmatrix} \frac{\beta_2 A}{\mu_1 (q_1 + \mu_1 + v)} + \frac{\beta_1 A v}{\mu_1 (q_1 + \mu_1 + v)(q_2 + \eta + \mu_1 + \mu_2)} & \frac{\beta_1 A}{\mu_1 (q_2 + \eta + \mu_1 + \mu_2)} \\ 0 & 0 \end{bmatrix}.$$

Bilangan reproduksi ( $\mathfrak{R}_0$ ) diperoleh dari nilai eigen terbesar dari NGM yang ditentukan menggunakan titik kesetimbangan non-endemik. Dengan bantuan software Maple, maka nilai eigen yang diperoleh sebagai berikut:

$$\mathfrak{R}_0 = \frac{\beta_2 A}{\mu_1 (q_1 + \mu_1 + v)} + \frac{\beta_1 A v}{\mu_1 (q_1 + \mu_1 + v)(q_2 + \eta + \mu_1 + \mu_2)}.$$

**TITIK KESETIMBANGAN (EQUILIBRIUM POINT)**

Titik kesetimbangan adalah titik di mana tidak ada perubahan jumlah individu pada setiap kelas kompartemen, dinotasikan dengan  $K(S, E, I, Q_1, Q_2, H, R)$ . Titik kesetimbangan diperoleh jika:

$$\frac{dS}{dt} = \frac{dE}{dt} = \frac{dI}{dt} = \frac{dQ_1}{dt} = \frac{dQ_2}{dt} = \frac{dH}{dt} = \frac{dR}{dt} = 0.$$

Perhatikan pada sistem (22), bahwa yang mem memuat  $H$  dan  $R$  terpisah dari yang lain, sehingga tidak berpengaruh terhadap sistem dan dapat direduksi menjadi hanya  $S, E, I, Q_1$ , dan  $Q_2$ , sehingga diperoleh:

$$(24) \quad \begin{cases} A + \varepsilon Q_1 - \beta SI - \beta \sigma SE - \mu_1 S = 0 \\ \beta SI + \beta \sigma SE - q_1 E - \mu_1 E - \nu E = 0 \\ \nu E - q_2 I - \eta I - (\mu_1 + \mu_2) I = 0, \\ q_1 E - \varepsilon Q_1 - \nu Q_1 - \mu_1 Q_1 = 0 \\ q_2 I + \nu Q_1 - \eta Q_2 - (\mu_1 + \mu_2) Q_2 = 0 \end{cases}$$

dengan  $S(0) \geq 0$ ,  $E(0) \geq 0$ ,  $I(0) \geq 0$ ,  $Q_1 \geq 0$ ,  $Q_2 \geq 0$  dan  $H \geq 0$ . Penyelesaian sistem persamaan (24) memiliki dua keadaan titik kesetimbangan, yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit  $K_0(S, E, I, Q_1, Q_2)$  dan titik kesetimbangan endemik  $K_1(S^*, E^*, I^*, Q_1^*, Q_2^*)$ .

### Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit (non-Endemik)

Titik kesetimbangan bebas penyakit COVID-19 adalah suatu keadaan seimbang di mana populasi bebas dari penyakit atau sudah tidak ada lagi individu yang terinfeksi penyakit COVID-19. Titik kesetimbangan bebas penyakit berarti nilai-nilai kelas kompartemen yang terinfeksi adalah nol ( $I = 0$ ), sehingga sistem persamaan (24) menjadi:

$$\left\{ \begin{array}{l} A + \varepsilon Q_1 - \beta_1 SI - \beta_2 SE - \mu_1 S = 0 \Rightarrow S^0 = \frac{A}{\mu_1} \\ \beta_1 SI + \beta_2 SE - q_1 E - \mu_1 E - \nu E = 0 \Rightarrow E^0 = 0 \\ \nu E - q_2 I - \eta I - (\mu_1 + \mu_2) I = 0 \Rightarrow I^0 = 0 \\ q_1 E - \varepsilon Q_1 - \nu Q_1 - \mu_1 Q_1 = 0 \Rightarrow Q_1^0 = 0 \\ q_2 I + \nu Q_1 - \eta Q_2 - (\mu_1 + \mu_2) Q_2 = 0 \Rightarrow Q_2^0 = 0 \end{array} \right. .$$

sehingga, diperoleh titik kesetimbangan non-endemik sebagai berikut:

$$K^0(S^0, E^0, I^0, Q_1^0, Q_2^0) = \left( \frac{A}{\mu_1}, 0, 0, 0, 0 \right).$$

**Titik Kesetimbangan Endemik**

Titik kesetimbangan endemik penyakit COVID-19 adalah suatu keadaan setimbang di mana dalam suatu populasi terdapat individu yang terinfeksi, sehingga dapat menyebarkan infeksi ke individu lain dan menyebabkan penyakit COVID-19 menjadi endemik. Karena di dalam titik kesetimbangan endemik selalu terdapat individu yang terinfeksi, maka kelas-kelas kompartemen yang menginfeksi dan terinfeksi tidak nol ( $I \neq 0$ ). Oleh karena itu, sistem dari persamaan (24) menjadi:

$$\left\{ \begin{array}{l} A + \varepsilon Q_1^* - \beta_1 S^* I^* - \beta_2 S^* E^* - \mu_1 S^* = 0 \\ \beta_1 S^* I^* + \beta_2 S^* E^* - q_1 E^* - \mu_1 E^* - v E^* = 0 \\ v E^* - q_2 I^* - \eta I^* - (\mu_1 + \mu_2) I^* = 0. \\ q_1 E^* - \varepsilon Q_1^* - v Q_1^* - \mu_1 Q_1^* = 0 \\ q_2 I^* + v Q_1^* - \eta Q_2^* - (\mu_1 + \mu_2) Q_2^* = 0 \end{array} \right.$$

Dengan bantuan alat hitung Maple, diperoleh nilai semua variabel titik kesetimbangan endemik, menunjukkan bahwa titik kesetimbangan endemik  $E_1(S^*, E^*, I^*, Q_1^*, Q_2^*)$  ada, yaitu:

$$S^* = \frac{(q_1 + \mu_1 + v)(\eta + \mu_1 + \mu_2 + q_2)}{\eta\beta_2 + v\beta_1 + \beta_2\mu_1 + \beta_2\mu_2 + \beta_2q_2}$$

$$E^* = \frac{(\eta + \mu_1 + \mu_2 + q_2)I^*}{v}$$

$$I^* = -\frac{v(\mu_1 + v + \varepsilon)(q_1 + \mu_1 + v)(1 - \mathfrak{R}_0)}{(\mu_1 + v)(\mu_1 + q_1 + v + \varepsilon)(\eta\beta_2 + v\beta_1 + \beta_2\mu_1 + \beta_2\mu_2 + \beta_2q_2)}$$

$$Q_1^* = \frac{(q_2 + \eta + \mu_1 + \mu_2)q_1 I^*}{v(v + \mu_1 + \varepsilon)}$$

$$Q_2^* = \frac{I^*(\eta q_1 + v q_2 + \varepsilon q_2 + q_1 \mu_1 + \mu_1 q_2 + \mu_2 q_1 + q_1 q_2)}{(\mu_1 + v + \varepsilon)(\mu_1 + \eta + \mu_2)}.$$

## ANALISIS KESTABILAN TITIK KESETIMBANGAN

### Analisis Kestabilan Titik Kesetimbangan Non-Endemik

Analisis kestabilan digunakan untuk mengetahui perilaku di sekitar titik kesetimbangan. Kesetimbangan non-endemik adalah kasus di mana tidak ada individu yang terinfeksi oleh COVID-19 dalam suatu populasi, dinotasikan dengan:

$$K^0 (S^0, E^0, I^0, Q_1^0, Q_2^0) = \left( \frac{A}{\mu_1}, 0, 0, 0, 0 \right).$$

Kestabilan titik kesetimbangan non-endemik untuk sistem persamaan (22) disajikan dalam teorema berikut:

**Teorema 3** *Jika  $\mathfrak{R}_0 < 1$ , maka titik kesetimbangan non-endemik  $K^0$  akan stabil asimtotik lokal. Sebaliknya jika  $\mathfrak{R}_0 > 1$ , maka  $K^0$  tidak stabil.*

Bukti:

Dalam melakukan analisis kestabilan pada titik kesetimbangan, terlebih dahulu melakukan pelinieran terhadap sistem persamaan (22). Namun perhatikan bahwa kelas individu H dan R tidak berpengaruh terhadap sistem, sehingga kedua kompartemen tersebut direduksi.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = f_1(S, E, I, Q_1, Q_2) = A + \varepsilon Q_1 - \beta_1 SI - \beta_2 SE - \mu_1 S \\ \frac{dE}{dt} = f_2(S, E, I, Q_1, Q_2) = \beta_1 SI + \beta_2 SE - q_1 E - \mu_1 E - \nu E \\ \frac{dI}{dt} = f_3(S, E, I, Q_1, Q_2) = \nu E - q_2 I - \eta I - (\mu_1 + \mu_2) I \\ \frac{dQ_1}{dt} = f_4(S, E, I, Q_1, Q_2) = q_1 E - \varepsilon Q_1 - \nu Q_1 - \mu_1 Q_1 \\ \frac{dQ_2}{dt} = f_5(S, E, I, Q_1, Q_2) = q_2 I + \nu Q_1 - \eta Q_2 - (\mu_1 + \mu_2) Q_2 \end{array} \right. \quad (25)$$

di mana  $f_i(S, E, I, Q_1, Q_2)$ , untuk  $i = 1, 2, 3, 4$  dilinearkan sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
 f_i(S, E, I, Q_1, Q_2, H) &= f_i(S^0, E^0, I^0, Q_1^0, Q_2^0) + \frac{\partial f_i}{\partial S}(S^0, E^0, I^0, Q_1^0, Q_2^0)(S - S^0) \\
 &\quad + \frac{\partial f_i}{\partial E}(S^0, E^0, I^0, Q_1^0, Q_2^0)(E - E^0) \\
 &\quad + \frac{\partial f_i}{\partial I}(S^0, E^0, I^0, Q_1^0, Q_2^0)(I - I^0) \\
 &\quad + \frac{\partial f_i}{\partial Q_1}(S^0, E^0, I^0, Q_1^0, Q_2^0)(Q_1 - Q_1^0) \\
 &\quad + \frac{\partial f_i}{\partial Q_2}(S^0, E^0, I^0, Q_1^0, Q_2^0)(Q_2 - Q_2^0).
 \end{aligned}$$

Masukkan nilai-nilai titik kesetimbangan ke dalam  $f_i(S^0, E^0, I^0, Q_1^0, Q_2^0)$ , maka akan diperoleh  $f_i(S^0, E^0, I^0, Q_1^0, Q_2^0) = 0$ , untuk  $i = 1, 2, 3, 4, 5$ . Selanjutnya, dengan memisalkan  $(S - S^0) = \hat{S}$ ,  $(E - E^0) = \hat{E}$ ,  $(I - I^0) = \hat{I}$ ,  $(Q_1 - Q_1^0) = \hat{Q}_1$ , dan  $(Q_2 - Q_2^0) = \hat{Q}_2$ , maka  $f_i(S, E, I, Q_1, Q_2)$  menjadi:

$$\begin{aligned}
 f_i(S, E, I, Q_1, Q_2, H) &= \frac{\partial f_i}{\partial S}(S^0, E^0, I^0, Q_1^0, Q_2^0, H^0)\hat{S} + \frac{\partial f_i}{\partial E}(S^0, E^0, I^0, Q_1^0, Q_2^0, H^0)\hat{E} \\
 &\quad + \frac{\partial f_i}{\partial I}(S^0, E^0, I^0, Q_1^0, Q_2^0, H^0)\hat{I} + \frac{\partial f_i}{\partial Q_1}(S^0, E^0, I^0, Q_1^0, Q_2^0, H^0)\hat{Q}_1 \\
 &\quad + \frac{\partial f_i}{\partial Q_2}(S^0, E^0, I^0, Q_1^0, Q_2^0, H^0)\hat{Q}_2.
 \end{aligned}$$

dan dari bentuk matriks untuk sistem persamaan diferensial yang dilinearisasikan, diperoleh matriks Jacobian  $J(E_0)$  untuk titik kesetimbangan non-endemik sebagai berikut:

$$\begin{bmatrix} \frac{dS}{dt} \\ \frac{dE}{dt} \\ \frac{dI}{dt} \\ \frac{dQ_1}{dt} \\ \frac{dQ_2}{dt} \end{bmatrix} = J(K_0) \begin{bmatrix} \hat{S} \\ \hat{E} \\ \hat{I} \\ \hat{Q}_1 \\ \hat{Q}_2 \end{bmatrix}$$

$$\Leftrightarrow \begin{bmatrix} \frac{dS}{dt} \\ \frac{dE}{dt} \\ \frac{dI}{dt} \\ \frac{dQ_1}{dt} \\ \frac{dQ_2}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\beta_1 I^0 - \beta_2 E^0 - \mu_1 & -\beta_2 S^0 & -\beta_1 S^0 & \varepsilon & 0 \\ \beta_1 I^0 + \beta_2 E^0 & \beta_2 S^0 - q_1 - \mu_1 - v & \beta_1 S^0 & 0 & 0 \\ 0 & v & -q_2 - \eta - (\mu_1 + \mu_2) & 0 & 0 \\ 0 & q_1 & 0 & -\varepsilon - v - \mu_1 & 0 \\ 0 & 0 & q_2 & v & \eta - (\mu_1 + \mu_2) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{S} \\ \hat{E} \\ \hat{I} \\ \hat{Q}_1 \\ \hat{Q}_2 \end{bmatrix} \quad (26)$$

Persamaan (26) merupakan linierisasi dari sistem persamaan diferensial dalam bentuk matriks, sehingga diperoleh matriks Jacobian  $J(K_0)$  sebagai berikut:

$$J(K_0) = \begin{bmatrix} -\beta_1 I^0 - \beta_2 E^0 - \mu_1 & -\beta_2 S^0 & -\beta_1 S^0 & \varepsilon & 0 \\ \beta_1 I^0 + \beta_2 E^0 & \beta_2 S^0 - q_1 - \mu_1 - v & \beta_1 S^0 & 0 & 0 \\ 0 & v & -q_2 - \eta - (\mu_1 + \mu_2) & 0 & 0 \\ 0 & q_1 & 0 & -\varepsilon - v - \mu_1 & 0 \\ 0 & 0 & q_2 & v & \eta - (\mu_1 + \mu_2) \end{bmatrix}$$

Titik kesetimbangan non-endemik

$$K^0(S^0, E^0, I^0, Q_1^0, Q_2^0, H^0) = \left( \frac{A}{\mu_1}, 0, 0, 0, 0, 0 \right)$$

dikatakan stabil asimtotik lokal jika nilai-nilai eigen dari matriks Jacobian-nya adalah negatif. Dengan menghitung  $\det(\lambda I - J(K_0)) = 0$ , di mana  $\lambda$  merupakan nilai eigen dari matriks  $J(K_0)$  dan  $I$  merupakan matriks identitas, maka diperoleh persamaan karakteristik sebagai berikut:

$$(\lambda + \mu_1)(\lambda + \varepsilon + v + \mu_1)(\lambda - \eta + \mu_1 + \mu_2)(\lambda + q_2 + \eta + \mu_1 + \mu_2) \left( \lambda - \frac{\beta_2 A - \mu_1^2 - q_1 \mu_1 - v \mu_1}{\mu_1} \right) = 0,$$

yang berarti nilai-nilai eigennya adalah sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -\mu_1 & \lambda_4 &= -q_2 - \eta - \mu_1 - \mu_2 \\ \lambda_2 &= -\varepsilon - v - \mu_1 & \lambda_5 &= \frac{\beta_2 A - \mu_1^2 - q_1 \mu_1 - v \mu_1}{\mu_1} \\ \lambda_3 &= \eta - \mu_1 - \mu_2 \end{aligned} \quad (27)$$

Perhatikan bahwa matriks  $J(E_0)$  memiliki tiga nilai eigen yang negatif dengan ketat serta nilai  $\lambda_3$  dan  $\lambda_5$ . Nilai eigen  $\lambda_3$  dan

$\lambda_5$  bernilai negatif jika  $\eta < \mu_1 + \mu_2$  dan  $\beta\sigma A < \mu_1^2 + q_1\mu_1 + v\mu_1$ . Karena diperoleh tiga nilai eigen negatif dan dua nilai eigen negatif bersyarat dari matriks Jacobian  $J(K_0)$ , maka dapat dikatakan bahwa titik kesetimbangan non-endemik adalah stabil asimtotik lokal untuk  $\mathfrak{R}_0 < 1$

**Analisis Kestabilan Titik Kesetimbangan Endemik**

Titik kesetimbangan endemik adalah kasus di mana penyakit terjadi dalam suatu populasi dan memungkinkan terjadinya transfer penyakit di dalam populasi tersebut. Titik kesetimbangan endemik ditunjukkan dengan:

$$K^* = (S^*, E^*, I^*, Q_1^*, Q_2^*),$$

di mana  $S^* \neq 0, E^* \neq 0, I^* \neq 0, Q_1^* \neq 0, Q_2^* \neq 0$  dan memenuhi sistem persamaan:

$$\left\{ \begin{array}{l} A + \varepsilon Q_1^* - \beta_1 S^* I^* - \beta_2 S^* E^* - \mu_1 S^* = 0 \\ \beta_1 S^* I^* + \beta_2 S^* E^* - q_1 E^* - \mu_1 E^* - v E^* = 0 \\ v E^* - q_2 I^* - \eta I^* - (\mu_1 + \mu_2) I^* = 0. \\ q_1 E^* - \varepsilon Q_1^* - v Q_1^* - \mu_1 Q_1^* = 0 \\ q_2 I^* + v Q_1^* - \eta Q_2^* - (\mu_1 + \mu_2) Q_2^* = 0 \end{array} \right. \tag{28}$$

Kestabilan titik kesetimbangan non-endemik untuk sistem persamaan (22) disajikan dalam teorema berikut:

**Teorema 3.4** *Jika  $\mathfrak{R}_0 > 1$ , maka titik kesetimbangan endemik  $K^*$  akan stabil asimtotik. Sebaliknya jika  $\mathfrak{R}_0 < 1$ , maka  $K^*$  tidak stabil.*

Bukti:

Untuk membuktikan kestabilan titik kesetimbangan endemik, akan dilakukan dengan menggunakan metode Lyapunov. Dengan menggunakan suatu fungsi Lyapunov yang sering digunakan dalam model ekologi dan model epidemik berbentuk sebagai berikut (Li, J; 2011):

$$\sum_{i=1}^n a_i \left( x_i - x_i^* - x_i^* \ln \frac{x_i}{x_i^*} \right). \quad (29)$$

Menyesuaikan dengan (29), dibentuk suatu fungsi

$L : \Omega \subset \mathbb{R}^5 \rightarrow \mathbb{R}$ , dengan:

$$\begin{aligned} L(S, E, I, Q_1, Q_2) = & \left( S - S^* - S^* \ln \frac{S}{S^*} \right) + a_1 \left( E - E^* - E^* \ln \frac{E}{E^*} \right) \\ & + a_2 \left( I - I^* - I^* \ln \frac{I}{I^*} \right) + a_3 \left( Q_1 - Q_1^* - Q_1^* \ln \frac{Q_1}{Q_1^*} \right) \\ & + a_4 \left( Q_2 - Q_2^* - Q_2^* \ln \frac{Q_2}{Q_2^*} \right), \end{aligned} \quad (30)$$

di mana  $\forall (S, E, I, Q_1, Q_2, R) \in \Omega$  dan  $a_1, a_2, a_3$ , dan  $a_4$  merupakan

bilangan riil. Fungsi  $L$  merupakan fungsi Lyapunov karena memenuhi definisi fungsi Lyapunov yang akan ditunjukkan sebagai berikut:

Fungsi  $L$  kontinu pada  $\Omega$  karena fungsi  $L$  memuat logaritma. dan memiliki turunan parsial pertama yang kontinu pada  $\Omega$ .

Untuk sembarang  $K = (S, E, I, Q_1, Q_2) \in \Omega$  dengan  $K \neq K^*$ , maka  $L(t) > 0$ , selanjutnya jika  $K = K^*$ , maka  $L(t) = 0$ .

Akan ditunjukkan  $L(t) > 0$  ketika  $K \neq K^*$ .

Misalkan  $\frac{K}{K^*} = a$  dan  $g(a) = K - K^* - K^* \ln \frac{K}{K^*}$ , maka:

$$\begin{aligned} g(a) &= K^* \left( \frac{K}{K^*} - 1 - \ln \frac{K}{K^*} \right) \\ &= K^* (a - 1 - \ln a). \end{aligned}$$

Perhatikan bahwa titik  $a = 1$  merupakan titik minimum dari  $g(a)$  dengan  $g(1) = 0$ , karena  $g'(1) = 0$  dan  $g''(a) = \frac{1}{a^2} > 0$ . Dengan demikian diperoleh

$$g(a) = K - K^* - K^* \ln \frac{K}{K^*} > 0, \text{ untuk } K \neq K^*$$

Selanjutnya, untuk menunjukkan titik kesetimbangan  $K^*$  merupakan titik minimum global dilakukan dengan memperoleh matriks Hessian di  $K^*$  yaitu:

$$H(K^*) = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 L}{\partial S^2} & \frac{\partial^2 L}{\partial S \partial E} & \frac{\partial^2 L}{\partial S \partial I} & \frac{\partial^2 L}{\partial S \partial Q_1} & \frac{\partial^2 L}{\partial S \partial Q_2} \\ \frac{\partial^2 L}{\partial S \partial E} & \frac{\partial^2 L}{\partial E^2} & \frac{\partial^2 L}{\partial E \partial I} & \frac{\partial^2 L}{\partial E \partial Q_1} & \frac{\partial^2 L}{\partial E \partial Q_2} \\ \frac{\partial^2 L}{\partial S \partial I} & \frac{\partial^2 L}{\partial E \partial I} & \frac{\partial^2 L}{\partial I} & \frac{\partial^2 L}{\partial I \partial Q_1} & \frac{\partial^2 L}{\partial I \partial Q_2} \\ \frac{\partial^2 L}{\partial S \partial Q_1} & \frac{\partial^2 L}{\partial E \partial Q_1} & \frac{\partial^2 L}{\partial I \partial Q_1} & \frac{\partial^2 L}{\partial Q_1^2} & \frac{\partial^2 L}{\partial Q_1 \partial Q_2} \\ \frac{\partial^2 L}{\partial S \partial Q_2} & \frac{\partial^2 L}{\partial E \partial Q_2} & \frac{\partial^2 L}{\partial I \partial Q_2} & \frac{\partial^2 L}{\partial Q_1 \partial Q_2} & \frac{\partial^2 L}{\partial Q_2^2} \end{bmatrix}$$

$$= \begin{bmatrix} \frac{1}{S^*} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{a_1}{E^*} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{a_2}{I^*} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{a_3}{Q_1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{a_4}{Q_2} \end{bmatrix}.$$

Matriks  $H(K^*)$  definit positif karena

$$\det(H(K^*)) = \frac{a_1 a_2 a_3}{S^* E^* I^* Q_1^* Q_2^*} > 0.$$

Selanjutnya, ketika  $K = K^*$  diperoleh  $L(t)$  sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
L(S^*, E^*, I^*, Q_1^*, Q_2^*) &= \left( S^* - S^* - S^* \ln \frac{S^*}{S^*} \right) + a_1 \left( E^* - E^* - E^* \ln \frac{E^*}{E^*} \right) \\
&\quad + a_2 \left( I^* - I^* - I^* \ln \frac{I^*}{I^*} \right) + a_3 \left( Q_1^* - Q_1^* - Q_1^* \ln \frac{Q_1^*}{Q_1^*} \right) \\
&\quad + a_4 \left( Q_2^* - Q_2^* - Q_2^* \ln \frac{Q_2^*}{Q_2^*} \right) \\
&= (S^* \ln(1)) + a_1 (E^* \ln(1)) + a_2 (I^* \ln(1)) + a_3 (Q_1^* \ln(1)) \\
&\quad + a_4 (Q_2^* \ln(1)) \\
&= 0.
\end{aligned}$$

Terbukti bahwa  $L(t) > 0$

ketika  $K \neq K^*$  dengan  $K = (S, E, I, Q_1, Q_2) \in \Omega$ ,  $V(t) = 0$  ketika  $K = K^*$ , dan  $K^*$  merupakan peminimum global.

Turunan fungsi  $L$  terhadap  $t$  adalah:

$$\begin{aligned}
\frac{dL}{dt} &= \frac{\partial L}{\partial S} \frac{dS}{dt} + \frac{\partial L}{\partial E} \frac{dE}{dt} + \frac{\partial L}{\partial I} \frac{dI}{dt} + \frac{\partial L}{\partial Q_1} \frac{dQ_1}{dt} + \frac{\partial L}{\partial Q_2} \frac{dQ_2}{dt} \\
\frac{dL}{dt} &= \left( 1 - \frac{S^*}{S} \right) (A + \varepsilon Q_1 - \beta_1 SI - \beta_2 SE - \mu_1 S) \\
&\quad + \left( 1 - \frac{E^*}{E} \right) (\beta SI + \beta \sigma SE - B_1 E) + \left( 1 - \frac{I^*}{I} \right) (vE - B_2 I) \\
&\quad + \left( 1 - \frac{Q_1^*}{Q_1} \right) (q_1 E - B_3 Q) + \left( 1 - \frac{Q_2^*}{Q_2} \right) (q_2 I + vQ_1 - B_4 Q_2),
\end{aligned} \tag{31}$$

di mana:

$$\begin{aligned}
B_1 &= (q_1 + \mu_1 + v) \\
B_2 &= (q_2 + \eta + \mu_1 + \mu_2) \\
B_3 &= (\varepsilon + v + \mu_1) \\
B_4 &= (\eta + \mu_1 + \mu_2).
\end{aligned} \tag{32}$$

Hubungan antara  $S^*$ ,  $E^*$ ,  $I^*$ ,  $Q_1^*$ , dan  $Q_2^*$  dengan persamaan (32) dan (28) adalah sebagai berikut:

$$\left\{ \begin{array}{l} A + \varepsilon Q_1^* = -\beta_1 S^* I^* + \beta_2 S^* E^* + \mu_1 S^* \\ \beta_1 S^* I^* + \beta_2 S^* E^* = B_1 E^* \\ v E^* = B_2 I^* \\ q_1 E^* = B_3 Q_1^* \\ q_2 I^* + v Q_1^* = B_4 Q_2^* \end{array} \right. \quad . \quad (33)$$

Sehingga persamaan (31) menjadi:

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} = & -\mu_1 \left( \frac{(S - S^*)^2}{S} \right) + \left( 1 - \frac{S^*}{S} \right) (\beta_1 S^* I^* + \beta_2 S^* E^*) \\ & + \left( 1 - \frac{S^*}{S} \right) (\varepsilon Q_1 - \varepsilon Q_1^*) + \beta_1 S^* I + \beta_2 S^* E - \beta_1 S I - \beta_2 S E \\ & + a_1 \beta_1 S^* I^* \left( a - \frac{S E^* I}{S^* E I^*} \right) + a_1 \beta_2 S E \left( 1 - \frac{S}{S^*} \right) + a_1 \beta_1 S I + a_1 \beta_2 S E \\ & - a_1 B_1 E + a_2 v E^* \left( 1 - \frac{E I^*}{E^* I} \right) + a_2 v E - a_2 B_2 I + a_3 q_1 E^* \left( 1 - \frac{E Q_1^*}{E^* Q_1} \right) \\ & + a_3 q_1 E - a_3 B_3 Q_1 + a_4 q_2 I^* \left( 1 - \frac{I Q_2^*}{I^* Q_2} \right) + a_4 v Q_1^* \left( 1 - \frac{Q_1 Q_2^*}{Q_1^* Q_2} \right) + a_4 q_2 I \\ & + a_4 v Q_1 - a_4 B_4 Q_2. \end{aligned} \quad (34)$$

Untuk menyederhanakan penulisan pada (34), dilakukan

pemisalan  $\left( \frac{S^*}{S}, \frac{E^*}{E}, \frac{I^*}{I}, \frac{Q_1^*}{Q_1}, \frac{Q_2^*}{Q_2} \right) = (y_0, y_1, y_2, y_3, y_4)$ , sehingga persamaan (34) menjadi:

$$\begin{aligned}
\frac{dL}{dt} = & -\mu_1 \left( \frac{(S - S^*)^2}{S} \right) + (1 - y_0)(\beta_1 S^* I^* + \beta_2 S^* E^*) \\
& + (1 - y_0)(\varepsilon Q_1 - \varepsilon Q_1^*) + \beta_1 S^* I + \beta_2 S^* E - \beta_1 SI - \beta_2 SE \\
& + a_1 \beta_1 S^* I^* \left( 1 - \frac{y_1}{y_2} \right) + a_1 \beta_2 S^* E \left( 1 - \frac{1}{y_0} \right) + a_1 \beta_1 SI + a_1 \beta_2 SE - a_1 B_1 E \\
& + a_2 v E^* \left( 1 - \frac{y_2}{y_1} \right) + a_2 v E - a_2 B_2 I + a_3 q_1 E^* \left( 1 - \frac{y_3}{y_1} \right) + a_3 q_1 E - a_3 B_3 Q_1 \\
& + a_4 q_2 I^* \left( 1 - \frac{y_4}{y_2} \right) + a_4 v Q_1^* \left( 1 - \frac{y_4}{y_3} \right) + a_4 q_2 I + a_4 v Q_1 - a_4 B_4 Q_2. \tag{35}
\end{aligned}$$

Koefisien-koefisien dari  $SE, SI, E, I, Q_1$  dan  $Q_2$  harus nol, namun perhatikan bahwa koefisien  $Q_2$  adalah tunggal. Untuk menghilangkan  $Q_2$ , dilakukan pemisalan sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
-a_4 B_4 Q_2 &= -a_4 B_4 Q_2^* \frac{Q_2}{Q_2^*} \\
&= -a_4 (q_2 I^* + v Q_1^*) \frac{Q_2}{Q_2^*} \\
&= -a_4 q_2 I^* \frac{1}{y_4} - a_4 v Q_1^* \frac{1}{y_4}.
\end{aligned}$$

Selanjutnya, untuk menghilangkan  $SE, SI, E, I,$  dan  $Q_1$  dilakukan dengan membuat koefisiennya adalah nol, yaitu dengan membuat syarat-syarat untuk menentukan nilai  $a_1, a_2, a_3,$  dan  $a_4$  sebagai berikut:

$$\begin{cases}
1 - a_1 = 0 \\
a_1 \beta_2 S^* - a_1 B_1 + a_2 v + a_3 q_1 = 0 \\
a_1 \beta_1 S^* - a_2 B_2 + a_4 q_2 = 0 \\
\varepsilon - a_3 B_3 + a_4 v = 0
\end{cases}. \tag{36}$$

Untuk sementara, nilai  $a_1, a_2, a_3$ , dan  $a_4$  dibiarkan tidak diketahui.

Mengetahui koefisien SE, SI, E, I, dan  $Q_1$  adalah nol, dapat ditulis menjadi:

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} = & -\mu_1 \left( \frac{(S-S^*)^2}{S} \right) + a_1 \beta_1 S^* I^* \left( 2 - y_0 - \frac{y_1}{y_0 y_2} \right) \\ & + a_1 \beta_2 S^* E^* \left( 2 - y_0 - \frac{1}{y_0} \right) + a_2 v E^* \left( 1 - \frac{y_2}{y_1} \right) + a_3 q_1 E^* \left( 1 - \frac{y_3}{y_1} \right) \\ & + a_4 q_2 I^* \left( 1 - \frac{y_4}{y_2} - \frac{1}{y_4} \right) + a_4 v Q_1^* \left( 1 - \frac{y_4}{y_3} - \frac{1}{y_4} \right) \\ & + \varepsilon Q_1^* \left( y_0 - 1 - \frac{y_0}{y_3} \right). \end{aligned} \tag{37}$$

Selanjutnya, dengan memodifikasi baris kedua (36) akan diperoleh:

$$\begin{aligned} a_1 \beta_2 S^* E^* + a_2 v E^* + a_3 q_1 E^* &= a_1 B_1 E^* \\ a_1 \beta_2 S^* E^* + a_2 v E^* + a_3 q_1 E^* &= a_1 \beta_1 S^* I^* + \beta_2 S^* E^*. \end{aligned}$$

Dari baris pertama (37) dapat disimpulkan bahwa  $a_1 = 1$ , sehingga hasil modifikasi baris kedua (37) dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\beta_1 S^* I^* = a_2 v E^* + a_3 q_1 E^*. \tag{38}$$

Dengan melakukan hal yang sama terhadap baris ketiga pada (37), akan diperoleh:

$$\begin{aligned} a_1 \beta_1 S^* I^* + a_4 q_2 I^* &= a_2 B_2 I^* \\ a_1 \beta_1 S^* I^* + a_4 q_2 I^* &= a_2 v E^*. \end{aligned}$$

Mengetahui  $a_1 = 1$ , hasil modifikasi baris ketiga (37) dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\beta_1 S^* I^* = a_2 v E^* - a_4 q_2 I^*. \tag{39}$$

Dari (38) dan (39) dapat dibentuk sistem persamaan berikut:

$$\begin{cases} \beta_1 S^* I^* = a_2 v E^* + a_3 q_1 E^* \\ \beta_1 S^* I^* = a_2 v E^* - a_4 q_2 I^* \end{cases} \tag{40}$$

Dengan menyelesaikan sistem persamaan (40), diperoleh:

$$a_3q_1E^* + a_4q_2I^* = 0. \quad (41)$$

Dari persamaan (41), persamaan (37) menjadi:

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} = & -\mu_1 \left( \frac{(S-S^*)^2}{S} \right) + \beta_1 S^* I^* \left( 2 - y_0 - \frac{y_1}{y_0 y_2} \right) \\ & + \beta_2 S^* E^* \left( 2 - y_0 - \frac{1}{y_0} \right) + a_2 \nu E^* \left( 1 - \frac{y_2}{y_1} \right) + a_4 \nu Q_1^* \left( 1 - \frac{y_4}{y_3} - \frac{1}{y_4} \right) \\ & + \varepsilon Q_1^* \left( y_0 - 1 - \frac{y_0}{y_3} \right). \end{aligned} \quad (42)$$

Selanjutnya, dari (33) dan (36) diperoleh syarat-syarat:

$$\begin{cases} a_3 B_3 Q_1^* = a_3 q_1 E^* \\ a_3 B_3 Q_1^* = \varepsilon Q_1^* + a_4 \nu Q_1^* \end{cases}, \quad (43)$$

dan

$$\begin{cases} a_2 B_2 I^* = a_2 \nu E^* \\ a_2 B_2 I^* = \beta_1 S^* I^* + a_4 q_3 I^* \end{cases}. \quad (44)$$

Dari persamaan (41), penyelesaian sistem persamaan (43) dapat ditulis sebagai berikut:

$$\varepsilon Q_1^* + a_4 \nu Q_1^* = 0 \quad (45)$$

Sehingga persamaan menjadi:

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} = & -\mu_1 \left( \frac{(S-S^*)^2}{S} \right) + \beta_1 S^* I^* \left( 2 - y_0 - \frac{y_1}{y_0 y_2} \right) \\ & + \beta_2 S^* E^* \left( 2 - y_0 - \frac{1}{y_0} \right) + a_2 \nu E^* \left( 1 - \frac{y_2}{y_1} \right). \end{aligned} \quad (46)$$

Penyelesaian sistem persamaan (44) juga dilakukan dengan mengikutsertakan (41), di mana hasilnya adalah sebagai berikut:

$$a_2 v E^* - \beta_1 S^* I^* = 0. \tag{47}$$

Misalkan terdapat  $F(u)$ , di mana  $u = (y_0, y_1, y_2, y_3, y_4)^T$  dan  $F(u)$  memenuhi:

$$a_2 v E^* F(u) - \beta_1 S^* I^* F(u) = 0. \tag{48}$$

Dengan menerapkan  $F(u)$  ke persamaan (46), diperoleh:

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} = & -\mu_1 \left( \frac{(S - S^*)^2}{S} \right) + \beta_1 S^* I^* \left( 2 - y_0 - \frac{y_1}{y_0 y_2} - F(u) \right) \\ & + \beta_2 S^* E^* \left( 2 - y_0 - \frac{1}{y_0} \right) + a_2 v E^* \left( 1 - \frac{y_2}{y_1} + F(u) \right). \end{aligned} \tag{49}$$

$F(u)$  dibentuk supaya nilai koefisien  $a_2 v E^*$  adalah nol, sehingga persamaan (49) menjadi:

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} = & -\mu_1 \left( \frac{(S - S^*)^2}{S} \right) + \beta_1 S^* I^* \left( 3 - y_0 - \frac{y_1}{y_0 y_2} - \frac{y_2}{y_1} \right) \\ & + \beta_2 S^* E^* \left( 2 - y_0 - \frac{1}{y_0} \right). \end{aligned} \tag{50}$$

$$-\mu_1 \left( \frac{(S - S^*)^2}{S} \right) \leq 0$$

Dari (50), jelas bahwa  $-\mu_1 \left( \frac{(S - S^*)^2}{S} \right)$ , karena bentuk kuadrat selalu bernilai positif. Nilai koefisien  $\beta_1 S^* I^*$  dan  $\beta_2 S^* E^*$  juga bernilai  $\leq 0$ , karena berdasarkan prinsip ketaksamaan arithmetical and geometrical means diperoleh sebagai berikut:

$$y_0 + \frac{y_1}{y_0 y_2} + \frac{y_2}{y_1} \geq 3 \sqrt{y_0 \frac{y_1}{y_0 y_2} \frac{y_2}{y_1}}$$

$$y_0 + \frac{y_1}{y_0 y_2} + \frac{y_2}{y_1} \geq 3$$

$$3 - y_0 - \frac{y_1}{y_0 y_2} - \frac{y_2}{y_1} \leq 0$$

dan

$$y_0 + \frac{1}{y_0} \geq 2 \sqrt{y_0 \frac{1}{y_0}}$$

$$y_0 + \frac{1}{y_0} \geq 2$$

$$2 - y_0 - \frac{1}{y_0} \leq 0$$

Dengan demikian terbukti bahwa  $\frac{dL}{dt} \leq 0$ , di mana  $\frac{dL}{dt} = 0$  ketika  $y_0 = 1$  dan  $y_1 = y_2$ .

Karena fungsi Lyapunov dapat dibentuk, maka terbukti bahwa titik kesetimbangan endemik stabil asimtotik global ketika  $\mathfrak{R}_0 > 1$ .

### STUDI KASUS

Simulasi numerik dari model penyebaran infeksi COVID-19 untuk menggambarkan pola penyebaran COVID-19, khususnya di Indonesia. Nilai-nilai parameter diperoleh menggunakan metode kuadrat terkecil dengan alat bantu software MAPLE, sedangkan nilai awal dari setiap variabel diperoleh dari data yang disediakan oleh Pemerintah Provinsi Jawa Tengah tanggal 02 April 2021 sampai tanggal 5 Oktober 2021. Nilai parameter disajikan dalam Tabel 2

**Tabel 2.** Nilai-nilai parameter

Parameter	Nilai	Satuan	Sumber
$\beta_1$	$(3.84)(10)^{-8}$	Per hari	[ <i>estimasi</i> ]
$\beta_2$	$(9.13)(10)^{-8}$	Per hari	[ <i>estimasi</i> ]
$\nu$	0.0473	Per hari	[ <i>estimasi</i> ]
$q_1$	0.00983	Per hari	[ <i>estimasi</i> ]
$q_2$	$(2.6782)(10)^{-14}$	Per hari	[ <i>estimasi</i> ]
$\mu_1$	$(0.3873)(10)^{-5}$	Per hari	[ <i>estimasi</i> ]
$\mu_2$	$(6.15)(10)^{-2}$	Per hari	[ <i>estimasi</i> ]
$A$	4.99999	Per hari	[ <i>estimasi</i> ]
$\eta$	$(3.72)(10)^{-1}$	Per hari	[ <i>estimasi</i> ]
$\gamma$	$(9.35)(10)^{-3}$	Per hari	[ <i>estimasi</i> ]
$\varepsilon$	0.4888	Per hari	[ <i>estimasi</i> ]

Dengan mensubstitusikan parameter dari Tabel 1 ke dalam persamaan (3.22), diperoleh model dinamik penyebaran penyakit COVID-19 sebagai berikut:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = (4.999) + 0.4888Q_1 - (3.84(10^{-8}))SI - (9.13(10^{-8}))SE - (0.3873(10^{-5}))S \\ \frac{dE}{dt} = (3.84(10^{-8}))SI + (9.13(10^{-8}))SE - 0.057133873E \\ \frac{dI}{dt} = 0.0473E - 0.4335I \\ \frac{dQ_1}{dt} = 0.00983E - 0.5361Q_1 \\ \frac{dQ_2}{dt} = (2.6782(10^{-14}))I + 0.0473Q_1 - 0.4335Q_2 \end{array} \right. \quad (51)$$

Selanjutnya, substitusikan juga nilai-nilai parameter ke dalam bilangan reproduksi dasar untuk mengetahui jumlah individu rentan yang diinfeksi oleh satu individu terinfeksi dan titik kesetimbangan dari model dengan nilai-nilai parameter yang telah ditentukan.

$$\mathfrak{R}_0 = \frac{\beta_2 A}{\mu_1 (q_1 + \mu_1 + \nu)} + \frac{\beta_1 A \nu}{\mu_1 (q_1 + \mu_1 + \nu) (q_2 + \eta + \mu_1 + \mu_2)} \approx 2,1577$$

Diperoleh  $\mathcal{R}_0 \approx 2,1577 > 1$ , hal ini berarti rata-rata satu orang terinfeksi dapat menginfeksi lebih dari satu orang yang rentan, yang secara spesifik berarti rata-rata satu orang dapat menginfeksi sekitar 2 orang yang rentan, yang berarti titik kesetimbangan model adalah titik kesetimbangan endemik. Titik kesetimbangan endemik dengan nilai-nilai parameter dari Tabel 1 adalah sebagai berikut:

$$K^* = \begin{bmatrix} S^* \\ E^* \\ I^* \\ Q_1^* \\ Q_2^* \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 472907.9230 \\ 65.77405574 \\ 50.55343831 \\ 1.206033011 \\ 0.9269477867 \end{bmatrix} \quad (52)$$

Kestabilan titik kesetimbangan endemik (52) diselidiki dengan cara mensubstitusikan nilai-nilai parameter dari Tabel 1 ke dalam fungsi Lyapunov pada (50), disajikan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} = & -(0.3873 \times 10^{-5}) \left( \frac{(S - S^*)^2}{S} \right) + \beta_1 S^* I^* \left( 3 - y_0 - \frac{y_1}{y_0 y_2} - \frac{y_2}{y_1} \right) \\ & + \beta_2 S^* E^* \left( 2 - y_0 - \frac{1}{y_0} \right). \end{aligned} \quad (53)$$

nilai koefisien  $\beta_1 S^* I^*$  dan  $\beta_2 S^* E^*$  adalah kurang dari sama dengan nol ( $\leq 0$ ) yang berarti persamaan (53) dapat ditulis sebagai berikut:

$$\frac{dL}{dt} \leq -(0.3873 \times 10^{-5}) \left( \frac{(S - S^*)^2}{S} \right) \leq 0. \quad (54)$$

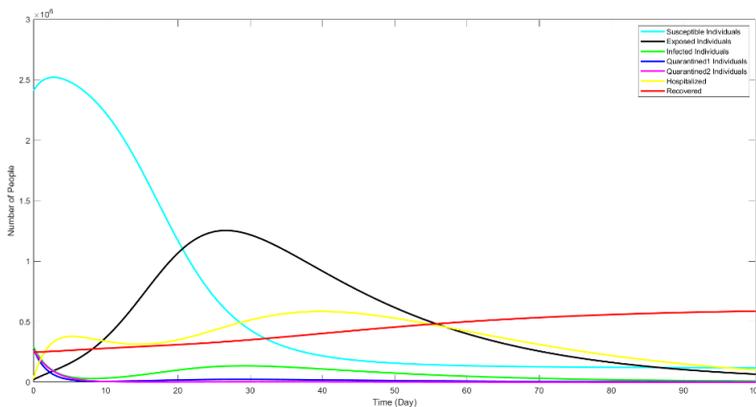
Diperoleh turunan fungsi Lyapunov  $\frac{dL}{dt} \leq 0$ , yang berarti sistem stabil asimtotik global.

Untuk mengilustrasikan simulasi studi kasus ini, digunakan nilai awal dengan nilai sebagai berikut:

$$S(0) = 2409251; E(0) = 20515; I(0) = 294481;$$

$$Q_1(0) = 273966; Q_2(0) = 267572; H(0) = 26909; R(0) = 249287$$

Simulasi studi kasus berikut model SEIQ<sub>1</sub>Q<sub>2</sub>HR penyebaran COVID-19 digunakan untuk mengetahui pengaruh terhadap perilaku dinamis jumlah individu *exposed*, individu *infectious*, individu *quarantined-1*, individu *quarantined-2*, dan individu *hospitalized* ditunjukkan dengan menggunakan software MATLAB R2019b.



**Gambar 2.** Simulasi model endemik  $R_0 \geq 0$

Gambar 2 menunjukkan kejadian endemik dimana individu rentan menurun yang disebabkan adanya penularan dari individu *quarantined-1* yang mengakibatkan meningkatnya individu *exposed*, serta penyebaran dari individu *quarantined-2* meningkatkan individu terinfeksi.

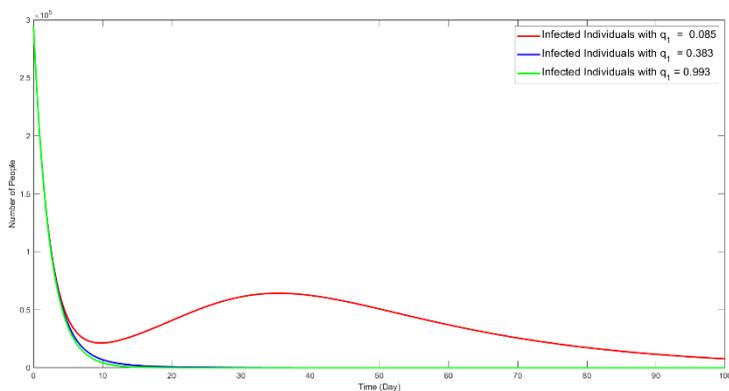
Namun sebelum hari ke- 10 individu *quarantined-1* dan *quarantined-2* menurun, hal ini disebabkan karena individu *quarantined-1* dapat kembali ke individu *exposed* dan individu terinfeksi meningkat. Pada hari ke-27 individu *exposed* menuju titik maksimum dimana jumlahnya mencapai lebih dari  $1.25 \times 10^6$  dan setelah itu berkurang, tetapi untuk individu terinfeksi

meningkat mencapai puncaknya pada hari ke-29 dengan jumlah sebesar  $0.13 \times 10^6$  dan setelah itu menurun secara perlahan.

Peningkatan individu terinfeksi yang berasal dari *quarantined-2*, mengakibatkan individu yang ditangani oleh pihak medis (*hospitalized*) meningkat setelah hari ke-40 dimana jumlahnya mencapai  $0.584 \times 10^6$ , sehingga individu sembuh meningkat.

Selanjutnya, disimulasikan pengaruh variasi parameter  $q_1$  dan  $q_2$  terhadap individu baru yang terinfeksi dan bilangan reproduksi. Hasil simulasi diberikan pada Gambar 3 dan Gambar 4 sebagai berikut.

Pengaruh variasi nilai parameter  $q_1$  dengan parameter lainnya tetap, dengan mengambil  $q_1 = 0,085$ ;  $q_1 = 0,383$  dan  $q_1 = 0.993$  terhadap perubahan banyaknya individu yang terinfeksi diberikan pada Gambar 3.

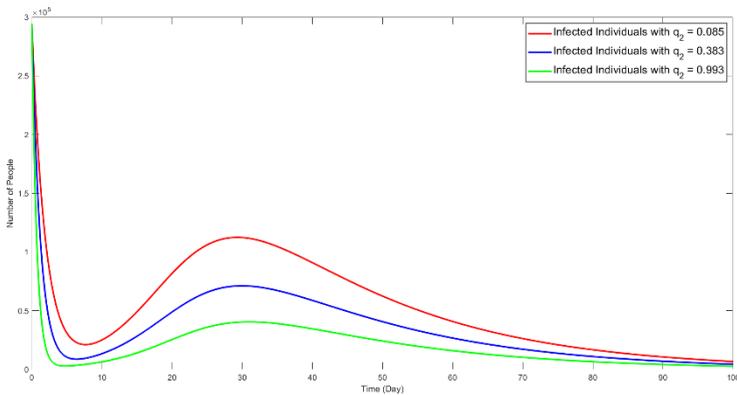


**Gambar 3.** Pengaruh variasi nilai parameter  $q_1$  terhadap variabel *Infected*

Terlihat bahwa semakin tinggi nilai parameter  $q_1$  maka semakin sedikit individu yang terinfeksi dan sebaliknya. Sampai dengan hari ke 15 dengan  $q_1 = 0,085$ , banyaknya individu yang terinfeksi

28610x10<sup>5</sup> orang, untuk  $q_1 = 0,383$  yang terinfeksi sebanyak 1928 x10<sup>5</sup> individu. Sedangkan untuk  $q_1 = 0,993$  yang terinfeksi sebanyak 5103 x10<sup>4</sup> individu.

Pengaruh variasi nilai parameter  $q_2$  dengan parameter lainnya tetap, dengan mengambil  $q_2 = 0,085$ ;  $q_2 = 0,383$  dan  $q_2 = 0,993$  terhadap perubahan banyaknya individu yang terinfeksi diberikan pada Gambar 4.



**Gambar 4.** Pengaruh variasi nilai parameter  $q_2$  terhadap variabel *Infected*

Terlihat bahwa semakin tinggi nilai parameter  $q_1$  maka semakin sedikit individu yang terinfeksi dan sebaliknya. Sampai dengan hari ke 15 dengan  $q_2 = 0,085$  banyaknya individu yang terinfeksi 49610 x10<sup>5</sup> individu, untuk  $q_2 = 0,383$  yang terinfeksi sebanyak 28330 x10<sup>5</sup> individu. Sedangkan untuk  $q_2 = 0,993$  yang terinfeksi sebanyak 14160 x10<sup>5</sup> individu.

**SIMPULAN**

Telah dikemukakan modifikasi dari model dinamika SEIR dengan menambahkan variabel karantina (Q) dan *hospitalized* (H)

sehingga diperoleh model dinamika  $SEQ_1Q_2IHR$  dari penyebaran penyakit COVID-19. Dalam hal ini populasi dibagi menjadi 7 kompartemen, yaitu kelas rentan (S), terpapar (E), karantina yang berasal dari individu terpapar ( $Q_1$ ), terinfeksi (I), karantina yang berasal dari individu terinfeksi ( $Q_2$ ), individu yang dirawat di rumah sakit (H), dan sembuh (R). Model dinamik penyebaran COVID-19 tersebut mempunyai dua titik kesetimbangan yaitu non-endemik dan endemik.

Analisis kestabilan titik kesetimbangan non-endemik diselidiki menggunakan metode Routh-Hurwitz melalui nilai-nilai eigen dari matrik Jacobian, sedangkan titik kesetimbangan endemik dianalisis dengan menggunakan metode Lyapunov. Telah dibuktikan bahwa titik kesetimbangan bebas penyakit (non endemik) stabil asimtotik local, ketika nilai bilangan reproduksi dasar kurang dari satu. Titik kesetimbangan endemik stabil asimtotik global, ketika nilai bilangan reproduksi dasar lebih dari satu.

Hasil simulasi numerik menunjukkan bahwa model memiliki titik kesetimbangan endemik. Pada tahap awal jumlah individu-individu terpapar dan terinfeksi COVID-19 meningkat, hal ini terlihat dari nilai bilangan reproduksi dasar sebesar 2,15 yang artinya satu orang yang terinfeksi COVID-19 rata-rata dapat menularkan penyakitnya terhadap 2 orang yang rentan. Dalam rangka memperkecil nilai bilangan reproduksi tersebut, dapat dilakukan dengan meningkatkan laju rata-rata individu terpapar dan terinfeksi menerapkan karantina mandiri. Hal ini mempunyai makna bahwa semakin banyak individu yang melakukan karantina mengakibatkan banyaknya individu yang terinfeksi dapat berkurang secara signifikan. Diperoleh bahwa diantara variasi 2 parameter laju rata-rata individu terpapar dan terinfeksi yang menerapkan karantina mandiri yang lebih berpengaruh terhadap penyebaran COVID-19 adalah parameter  $q_1$ . Hal ini mengindikasikan bahwa semakin banyak individu yang terpapar melakukan karantina mandiri, maka penyebaran penyakit COVID-19 semakin dapat direduksi.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terimakasih kepada Universitas Diponegoro atas pembiayaan melalui Grand Riset RPI, No. Kontrak: 233-26/UN7.6.1/PP/2021. Studi ini juga difasilitasi melalui Laboratorium HPC (High Performance Computing) FSM, Universitas Diponegoro, Semarang Indonesia.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ala'raj, M., Majdalawieh, M., & Nizamuddin, N., 2021. Modeling and forecasting of COVID-19 using a hybrid dynamic model based on SEIRD with ARIMA corrections. *Infect. Dis. Model.* 6: 98–111.
- Arino, J & Portet, S., 2021. A simple model for COVID-19. *Infect. Dis. Model.* 5: 309–315.
- Bärwolff, G., 2021. Mathematical modeling and simulation of the COVID-19 pandemic. *Systems.* 8(3):1–12.
- Bowong, S., & Tewa, J. J., 2009. Mathematical analysis of a tuberculosis model with differential infectivity. *Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simul.*, 14 (11):4010-4021.
- Cullenbine, C. et al., 2021. Fizzle Testing: An Equation Utilizing Random Surveillance to Help Reduce COVID-19 Risks. *Math. Comput. Appl.* 26 (1) :16.
- Deng, X. & Kong, Z., 2021. Humanitarian Rescue Scheme Selection Under the COVID-19 Crisis in China: Based on Group Decision-Making Method. *Symmetry*, 13(4).
- Erandi, K. K. W. H., Mahasinghe, A. C., Perera, S. S. N., & Jayasinghe, S., 2020. Effectiveness of the Strategies Implemented in Sri Lanka for Controlling the COVID-19 Outbreak. *Journal of Applied Mathematics.* 2020(2954519).
- Hu,Z., Cui, Q., Han, J., Wang, H., Sha, W.E.I., & Teng,Z., 2020. Evaluation and prediction of the COVID-19 variations at different input population and quarantine strategies, a case study in Guangdong province, China. *International Journal of Infectious Diseases* 95: 231-240.

- Huo, H. F. & Zou, M. X., 2016. Modelling effects of treatment at home on tuberculosis transmission dynamics," *Appl. Math. Model.*, 40(21–22): 9474–9484.
- Li, J., 2011. An algebraic approach to proving the global stability of a class of epidemic models. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*. 13(5):2006–2016.
- Liu, X & Yang, L., 2012. Stability analysis of an SEIQV epidemic model with saturated incidence rate. *Nonlinear Anal. Real World Appl.* 13(6); 2671–2679.
- Martínez, V., 2021. A Modified SIRD Model to Study the Evolution of the COVID-19 Pandemic in Spain. *Symmetry*. 13(723).
- Mishra, B.K., Keshri, A. K., Rao Y. S., Mishra, B.K., Mahato, B., Ayesha, S., Rukhaiyyar, B.P., Saini, D.K., & Singh, S.K., 2020. COVID-19 created chaos across the globe: Three novel quarantine epidemic models. *Chaos, Solitons & Fractals*. 138 (109928)
- Ndaïrou, F., Area, I., Nieto, J. J., & Torres, D. F. M. 2020. Mathematical modeling of COVID-19 transmission dynamics with a case study of Wuhan. *Chaos, Solitons and Fractals*. 135 (January).
- Radha, M. & Balamuralitharan, S., 2020. A study on COVID-19 transmission dynamics: stability analysis of SEIR model with Hopf bifurcation for effect of time delay. *Adv. Differ. Equations*, 2020(1).
- Rahman, B., Khoshnaw, S. H. A., Agaba, G. O., & Basir F. Al., 2021. How containment can effectively suppress the outbreak of covid-19: A mathematical modeling. *Axioms*. 10(204).
- Schechter, S., 2021 "Geometric Singular Perturbation Theory Analysis of an Epidemic Model with Spontaneous Human Behavioral Change. *J. Math. Biol.* 82(54).
- Serhani, M., and Labbardi, H., 2021. Mathematical modeling of COVID-19 spreading with asymptomatic infected and interacting peoples. *J. Appl. Math. Comput.*, 66(1–2) : 1–20.
- Solís, F., González, L. J. H., & Barbosa, J. J. G. et al, 2021. Convolutional Neural Network–Component Transformation (CNN–CT) for Confirmed COVID-19 Cases. *Math. Comput. Appl.*, 26(2): 29.

- Sugiyanto, S., & Abrori, M., 2020. A Mathematical Model of the Covid-19 Cases in Indonesia (Under and Without Lockdown Enforcement). *Biol. Med. Nat. Prod. Chem.*, 9(1): 15–19.
- Telles, C. R., Lopes, H., & Franco, D., 2021. SARS-CoV-2: Sir Model Limitations and Predictive Constraints. *Symmetry*. 13(4).
- Widowati & Sutimin, 2013 *Pemodelan Matematika, Analisis dan Aplikasinya*. Semarang: Undip Press Semarang.
- Yang, C & Wang, J. 2020. A mathematical model for the novel coronavirus epidemic in Wuhan, China. *Math. Biosci. Eng.*, 17(3): 2708–2724.
- Zewdie, A. D., & Gakkhar, S., 2020. A Mathematical Model for Nipah Virus Infection,” *Journal of Applied Mathematics*. 2020(6050834): 10.

### BAB 3. MODEL MATEMATIKA SEIQR SEBAGAI PENDEKATAN MODEL MATEMATIKA UNTUK PENYEBARAN COVID-19 DENGAN KARANTINA

Muhammad Kharis dan Putri Diyanti

<sup>1</sup>Program Studi Matematika, Universitas Negeri Semarang

Email: kharis.mat@mail.unnes.ac.id

DOI: <https://doi.org/10.15294/mtk.v1i1.93>

#### Abstrak

Pada akhir tahun 2019 muncul virus corona jenis baru yang menyebabkan suatu penyakit menular berbahaya yang disebut Covid-19 (*Corona Virus Disease 2019*). Penyakit tersebut secara cepat menyebar ke berbagai negara di dunia termasuk Indonesia. Berbagai upaya telah dilakukan guna menekan penyebaran virus tersebut salah satunya yang dianggap paling efektif yaitu dengan dilakukan karantina. Penelitian ini membahas model matematika untuk penyakit Covid-19 dengan karantina menggunakan model SEIQR (*Susceptible-Exposed-Infected-Quarentined-Recovered*).

Berdasarkan analisis model diperoleh diperoleh dua titik kesetimbangan yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit dan titik kesetimbangan endemik. Analisis yang dilakukan menghasilkan nilai  $R_0 = \frac{\beta A \theta [\eta + (\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1 - \rho)]}{\mu_1 (\theta + \mu_1) [(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma + \varphi) + \varphi \gamma]}$ .

#### PENDAHULUAN

Di era globalisasi seperti saat ini, ilmu matematika sangatlah dibutuhkan dalam berbagai aspek. Matematika mempunyai peranan sangat penting dalam kemajuan dunia modern mulai dari teknologi, ilmu pengetahuan alam, ekonomi, kedokteran, akuntansi, rekayasa medis, *artificial intelegent* dan sebagainya. Pada penelitian kali ini penulis akan membahas keterkaitan pemodelan matematika pada suatu penyakit. Pada umumnya penyakit terbagi menjadi dua golongan yaitu penyakit menular dan penyakit tak menular.

Contoh dari penyakit menular yaitu, batuk, flu, tuberkulosis, hepatitis, difteri, campak, tifus dll; Sedangkan contoh penyakit tak menular adalah kanker, diabetes, hipertensi, jantung koroner, dan sebagainya. Umumnya penyakit menular disebabkan oleh mikroorganisme patogen, seperti virus, bakteri dan jamur. Salah satu virus yang menyebabkan penyakit menular yaitu virus corona. Virus corona menyebabkan suatu wabah penyakit *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) pada tahun 2002-2003 (Gumel et al., 2004). Pada tahun 2012 virus ini kembali menjadi penyebab suatu penyakit baru yang pertama kali di Arab Saudi dan diberi nama *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) (Beay, 2017).

Pada akhir tahun 2019 dunia kembali dikejutkan dengan temuan suatu penyakit menular berbahaya yang disebabkan oleh virus corona jenis baru. Penyakit tersebut adalah Covid-19 yang memiliki arti kata Co yakni *corona*, Vi yakni *virus* dan D yakni *disease* atau penyakit, kemudian ditambahkan angka 19 yang berarti 2019 mewakili tahun munculnya virus tersebut. Covid-19 yang semula diberi nama Novel Coronavirus (2019-nCoV) atau yang lebih dikenal dengan nama virus corona adalah jenis baru dari *coronavirus* yang menular ke manusia. Virus ini pertama kali ditemukan di kota Wuhan, China pada akhir Desember 2019. Ada dugaan bahwa virus corona awalnya ditularkan dari hewan ke manusia. Namun, kemudian diketahui bahwa virus corona juga menular dari manusia ke manusia.

Secara global kasus infeksi penyakit menular Covid-19 terkonfirmasi hingga 13 Mei 2020 sebanyak 4.170.424 jiwa dengan total kematian sebanyak 287.399 jiwa. Dengan penyebaran di wilayah Africa sebanyak 49.429 terinfeksi dengan total kematian 1.500, America sebanyak 1.781.564 terinfeksi dengan total kematian 106.504, Eastern Mediterranean sebanyak 284.270 terinfeksi dengan total kematian 9.259, Europe sebanyak 1.780.316 terinfeksi dengan total kematian 159.799, South-East Asia sebanyak 110.932 terinfeksi dengan total kematian 3.746, dan Western Pacific sebanyak 163.201 dengan total kematian 6.578 (WHO,

2020). Dengan semakin maraknya penyebaran penyakit Covid-19 ke berbagai belahan dunia maka WHO menetapkan penyakit tersebut sebagai pandemi pada 12 Maret 2020 (Nuraini, Khairudin, & Apri, 2020).

Dalam menghadapi begitu banyak hal yang tidak diketahui, beberapa ahli matematika biologi telah menantang model yang saat ini digunakan untuk menggambarkan mekanisme yang mungkin untuk kelangsungan hidup dan penyebaran penyakit (Nishiura et al., 2004). Di antaranya Beay (2017) telah memodelkan suatu penyakit yang disebabkan oleh *coronavirus* yaitu MERS dengan menggunakan model matematika *SIQR*. Pada model *SIQR*, populasi dibagi menjadi empat kelas yaitu *susceptible* (*S*), *infected* (*I*), *quarantined* (*Q*), dan *Recovered* (*R*). Dalam model ini diasumsikan bahwa total populasi (*N*) adalah konstan, dengan  $N = S + I + Q + R$ . Penyebaran penyakit Covid-19 juga telah dimodelkan oleh Annas et al., (2020) dengan model SEIR. Kemudian Liu et al.,(2020) juga telah memodelkan penyebaran penyakit Covid-19 dengan metode SIRU. Dalam penelitian tersebut mengangkat kasus penyebaran Covid-19 di kota Wuhan di mana virus tersebut muncul pertama kali. Model tersebut terbagi menjadi empat variable yaitu *Susceptible* (*S*), *Infected* (*I*), *Reported* (*R*), *Unreported* (*U*). Selain dengan metode persamaan differensial Covid-19 juga telah dimodelkan oleh beberapa ahli statistik di antaranya Sifriyani & Mulawarman (2020) menggunakan model SIR, Nuraini et al., (2020) dan Chatterje et al., (2020) menggunakan simulasi stokastik

Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis akan memodelkan penyebaran penyakit Covid-19 dengan memodifikasi model SEIR di mana populasi dibagi menjadi empat kelas yaitu *susceptible* (*S*), *Exposed* (*E*), *infected* (*I*), dan *recovered* (*R*). Kemudian dari model tersebut ditambahkan kelas karantina. Hal tersebut melihat pertimbangan karena karantina dapat membantu dalam memutus rantai penyebaran penyakit menular. Pemerintah Indonesia juga telah menerapkan karantina sebagai salah satu usaha untuk memutus rantai penyebaran penyakit Covid-19 disertai juga

dengan kebijakan pembatasan kegiatan masyarakat atau biasa disebut dengan istilah *physical distancing*.

### MODEL SEIQR (SUSCEPTIBLE-EXPOSED-INFECTED-QUARENTINED-RECOVERED)

Pada model penyebaran Covid-19 yang akan dibahas, populasi manusia diklasifikasikan menjadi lima kelas yang terdiri dari kelas *susceptible* meliputi jumlah individu yang rentan dinotasikan dengan  $S$ , kelas *exposed* meliputi jumlah individu yang tertular virus tetapi belum menunjukkan gejala klinis dan berada dalam pengawasan yang dinotasikan dengan  $E$ , kelas *infected* meliputi individu yang terinfeksi ditambah dengan PDP (Pasien Dalam Pengawasan) dinotasikan dengan  $I$ , kelas *quarantined* meliputi individu yang dikarantina dinotasikan dengan  $Q$ , dan kelas *recovered* meliputi individu yang telah sembuh atau bebas penyakit dinotasikan dengan  $R$ . Asumsi-asumsi yang digunakan dalam membentuk model antara lain: jumlah populasi diasumsikan cukup besar, Penularan Covid-19 individu yang dikarantina ke individu rentang diasumsikan sangat kecil sehingga dalam model ini diabaikan, semua individu pada kelas *infected* dan *exposed* dikarantina, dan fokus utama pada model ini adalah tindakan karantina.

Dalam pembentukan model matematika yang dibentuk, terdapat variabel-variabel dan parameter-parameter yang digunakan dalam model, variabel-variabel dan parameter-parameter dapat dilihat pada Tabel 1 dan Tabel 2.

**Tabel 1.** Daftar Variabel –variabel dalam Model

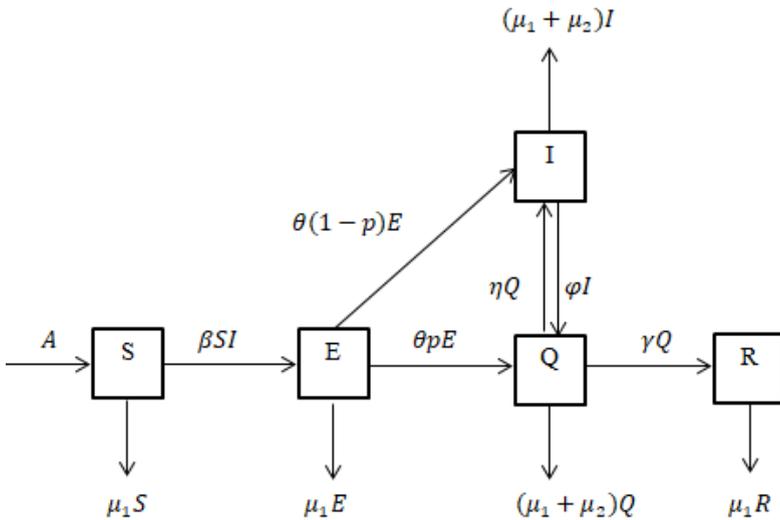
Variabel	Keterangan	Syarat
$N(t)$	Ukuran populasi pada waktu $t$	$N(t) \geq 0$
$S(t)$	Banyak individu yang rentan terinfeksi penyakit pada waktu $t$	$S(t) \geq 0$
$E(t)$	Banyak individu yang tertular virus tetapi	$E(t) \geq 0$

	belum menunjukkan gejala klinis dan berada dalam pengawasan pada waktu $t$	
$I(t)$	Banyak individu PDP ditambah dengan banyak individu terinfeksi pada waktu $t$	$I(t) \geq 0$
$Q(t)$	Banyak inidividu di karantina pada waktu $t$	$Q(t) \geq 0$
$R(t)$	Banyak individu yang telah sembuh atau bebas dari penyakit pada waktu $t$	$R(t) \geq 0$

**Tabel 2.** Daftar Parameter-parameter dalam Model

Parameter	Keterangan
$A$	Laju <i>recruitment</i> (dalam ribuan)
$\beta$	Peluang individu rentan tertular penyakit dan menjadi individu <i>exposed</i>
$\theta$	Laju individu <i>exposed</i> menjadi terinfeksi
$\mu_1$	Laju kematian alami
$\mu_2$	Laju kematian akibat Covid 19
$p$	Proporsi individu <i>exposed</i> di karantina
$\eta$	Laju individu di karantina menjadi individu terinfeksi
$\varphi$	Laju individu terinfeksi di karantina
$\gamma$	Laju individu sembuh atau bebas penyakit

Diagram transfer dari model matematika proses penyebaran Covid-19 dengan pengaruh karantina dalam suatu populasi dapat disajikan dengan diagram transfer seperti pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Diagram Transfer Penyebaran Covid-19

Dari Gambar 1 diperoleh Sistem (1) berikut.

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= A - \beta SI - \mu_1 S \\
 \frac{dE}{dt} &= \beta SI - (\theta + \mu_1)E \\
 \frac{dI}{dt} &= \theta(1-p)E + \eta Q - (\mu_1 + \mu_2 + \varphi)I \\
 \frac{dQ}{dt} &= \theta pE + \varphi I - (\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma)Q \\
 \frac{dR}{dt} &= \gamma Q - \mu_1 R \\
 N(T) &= S(T) + E(T) + I(T) + Q(T) + R(T)
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

**Penentuan titik kesetimbangan**

Titik kesetimbangan diperoleh dengan membuat nol ruas kanan Sistem (1), diperoleh Sistem (2).

$$\begin{aligned}
 A - \beta SI - \mu_1 S &= 0 \\
 \beta SI - (\theta + \mu_1)E &= 0 \\
 \theta(1-p)E + \eta Q - (\mu_1 + \mu_2 + \varphi)I &= 0 \\
 \theta pE + \varphi I - (\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma)Q &= 0
 \end{aligned}
 \tag{2}$$

$$\begin{aligned}\gamma Q - \mu_1 R &= 0 \\ N(T) &= S(T) + E(T) + I(T) + Q(T) + R(T)\end{aligned}$$

Didefinisikan  $X = \mu_1 + \mu_2 + \varphi$  dan  $Y = \mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma$ .

Dari persamaan pertama dari Sistem (2) diperoleh

$$S = \frac{A}{\beta I + \mu_1} \quad (3)$$

Dari Persamaan ketiga dari Sistem (2), diperoleh

$$Q = \frac{XI}{\eta} - \frac{\theta(1-\rho)E}{\eta} \quad (4)$$

Substitusi persamaan (4) ke persamaan keempat pada Sistem (2), diperoleh

$$E = I \left( \frac{XY - \varphi\eta}{\theta\rho\eta + \theta Y(1-\rho)} \right) \quad (5)$$

Substitusi (5) ke persamaan kedua Sistem (2), diperoleh

$$\begin{aligned}\beta SI - (\theta + \mu_1)E &= 0 \\ \Leftrightarrow \beta SI - (\theta + \mu_1)I \left( \frac{XY - \varphi\eta}{\theta\rho\eta + \theta Y(1-\rho)} \right) &= 0 \\ \Leftrightarrow I \left( \beta S - (\theta + \mu_1) \left( \frac{-\varphi\eta + XY}{\theta\rho\eta + \theta Y(1-\rho)} \right) \right) &= 0 \\ \Leftrightarrow I = 0 \vee S = \frac{(\theta + \mu_1)}{\beta} \left( \frac{XY - \varphi\eta}{\theta\rho\eta + \theta Y(1-\rho)} \right) &\quad (6)\end{aligned}$$

Untuk  $I = 0$  diperoleh titik kesetimbangan bebas penyakit

$$P_0 = (S, E, I, Q, R) = \left( \frac{A}{\mu_1}, 0, 0, 0, 0 \right)$$

Untuk  $I \neq 0$ :

Dari persamaan (6) diperoleh

$$S = \frac{(\theta + \mu_1)}{\beta} \left( \frac{XY - \varphi\eta}{\theta\rho\eta + \theta Y(1-\rho)} \right) \quad (7)$$

Substitusikan persamaan (7) ke persamaan pertama dari Sistem (2) diperoleh

$$I = \frac{A(\theta\rho\eta + \theta Y(1-\rho))}{(\theta + \mu_1)(XY - \varphi\eta Y)} - \frac{\mu_1}{\beta} \quad (8)$$

Substitusikan persamaan (7) dan (8) ke persamaan kedua Sistem (2), diperoleh

$$E = \left( \frac{XY - \varphi\eta}{\theta\rho\eta + \theta Y(1 - \rho)} \right) \left( \frac{A(\theta\rho\eta + \theta Y(1 - \rho))}{(\theta + \mu_1)(XY - \varphi\eta)} - \frac{\mu_1}{\beta} \right) \quad (9)$$

Substitusikan persamaan (8) dan (9) ke persamaan keempat Sistem (2), diperoleh

$$Q = \frac{1}{Y} \left( \rho \frac{XY - \varphi\eta}{\rho\eta + Y(1 - \rho)} + \varphi \right) \left( \frac{A(\theta\rho\eta + \theta Y(1 - \rho))}{(\theta + \mu_1)(XY - \varphi\eta)} - \frac{\mu_1}{\beta} \right) \quad (10)$$

Substitusikan persamaan (10) ke persamaan kelima Sistem (2), diperoleh

$$R = \frac{\gamma}{Y\mu_1 Y} \left( \rho \frac{XY - \varphi\eta}{\rho\eta + Y(1 - \rho)} + \varphi \right) \left( \frac{A(\theta\rho\eta + \theta Y(1 - \rho))}{(\theta + \mu_1)(XY - \varphi\eta)} - \frac{\mu_1}{\beta} \right) \quad (11)$$

Dari proses di atas, saat  $I \neq 0$  diperoleh titik kesetimbangan tak bebas penyakit  $P_1 = (S^*, E^*, I^*, Q^*, R^*)$  dengan

$$S^* = \frac{\theta + \mu_1}{\beta} \left( \frac{XY - \varphi\eta}{\theta\rho\eta + \theta Y(1 - \rho)} \right)$$

$$E^* = \left( \frac{XY - \varphi\eta}{\theta\rho\eta + \theta Y(1 - \rho)} \right) \left( \frac{A(\theta\rho\eta + \theta Y(1 - \rho))}{(\theta + \mu_1)(XY - \varphi\eta)} - \frac{\mu_1}{\beta} \right)$$

$$I^* = \frac{A(\theta\rho\eta + \theta Y(1 - \rho))}{(\theta + \mu_1)(XY - \varphi\eta)} - \frac{\mu_1}{\beta}$$

$$Q^* = \frac{1}{Y} \left( \rho \frac{XY - \varphi\eta}{\rho\eta + Y(1 - \rho)} + \varphi \right) \left( \frac{A(\theta\rho\eta + \theta Y(1 - \rho))}{(\theta + \mu_1)(XY - \varphi\eta)} - \frac{\mu_1}{\beta} \right)$$

$$R^* = \frac{\gamma}{\mu_1 Y} \left( \rho \frac{XY - \varphi\eta}{\rho\eta + Y(1 - \rho)} + \varphi \right) \left( \frac{A(\theta\rho\eta + \theta Y(1 - \rho))}{(\theta + \mu_1)(XY - \varphi\eta)} - \frac{\mu_1}{\beta} \right)$$

di mana  $X = \mu_1 + \mu_2 + \varphi$  dan  $Y = \mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma$ .

$$\text{Jelas } XY - \varphi\eta = (\mu_1 + \mu_2 + \varphi)(\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma) - \varphi\eta$$

$$= (\mu_1 + \mu_2 + \varphi)(\mu_1 + \mu_2) + (\mu_1 + \mu_2 + \varphi)(\eta + \gamma) - \varphi\eta$$

$$= (\mu_1 + \mu_2 + \varphi)(\mu_1 + \mu_2) + (\mu_1 + \mu_2 + \varphi)\gamma + (\mu_1 + \mu_2 + \varphi)\eta - \varphi\eta$$

$$= (\mu_1 + \mu_2 + \varphi)(\mu_1 + \mu_2) + (\mu_1 + \mu_2 + \varphi)\gamma + (\mu_1 + \mu_2)\eta + \varphi\eta - \varphi\eta$$

$$= (\mu_1 + \mu_2 + \varphi)(\mu_1 + \mu_2) + (\mu_1 + \mu_2 + \varphi)\gamma + (\mu_1 + \mu_2)\eta$$

$$= (\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi\gamma$$

sehingga diperoleh

$$S^* = \frac{\theta + \mu_1}{\beta} \left( \frac{(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi\gamma}{\theta\eta + \theta(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1 - \rho)} \right)$$

$$\begin{aligned}
 E^* &= \left( \frac{(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi\gamma}{\theta\eta + \theta(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1 - \rho)} \right) \\
 &\quad \left( \frac{A(\theta\rho\eta + \theta(\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma)(1 - \rho))}{(\theta + \mu_1)((\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi\gamma)} - \frac{\mu_1}{\beta} \right) \\
 I^* &= \frac{A(\theta\rho\eta + \theta(\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma)(1 - \rho))}{(\theta + \mu_1)((\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi\gamma)} - \frac{\mu_1}{\beta} \\
 Q^* &= \frac{1}{\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma} \left( \frac{\rho((\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi\gamma)}{\eta + (\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1 - \rho)} + \varphi \right) \\
 &\quad \left( \frac{A(\theta\rho\eta + \theta\gamma(1 - \rho))}{(\theta + \mu_1)((\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi\gamma)} - \frac{\mu_1}{\beta} \right) \\
 R^* &= \frac{\gamma}{\mu_1(\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma)} \left( \frac{\rho(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi\gamma}{\eta + (\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1 - \rho)} + \varphi \right) \\
 &\quad \left( \frac{A(\theta\rho\eta + \theta(\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma)(1 - \rho))}{(\theta + \mu_1)((\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi\gamma)} - \frac{\mu_1}{\beta} \right)
 \end{aligned}$$

### Penentuan angka reproduksi dasar (basic reproduction number)

Persyaratan agar titik kesetimbangan tak bebas penyakit ada adalah  $I^* > 0$ . Angka reproduksi dasar ditentukan dengan melihat syarat pembuat nilai  $I^* > 0$ . Dari proses di atas didapat bahwa  $I^* > 0$  apabila

$$\begin{aligned}
 &\frac{A(\theta\rho\eta + \theta(\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma)(1 - p))}{(\theta + \mu_1)((\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi\gamma)} - \frac{\mu_1}{\beta} > 0 \\
 \Leftrightarrow &\frac{\beta A \theta [\eta + (\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1 - p)]}{\mu_1(\theta + \mu_1)[(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi\gamma]} > 1
 \end{aligned}$$

Jadi angka reproduksi dasar dapat didefinisikan dengan

$$R_0 = \frac{\beta A \theta [\eta + (\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1 - p)]}{\mu_1(\theta + \mu_1)[(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi\gamma]}$$

Jadi  $I^* > 0$  jika  $R_0 > 1$ .

Berdasarkan nilai  $R_0$  tersebut diperoleh nilai-nilai  $E^*$ ,  $I^*$ ,  $Q^*$ , dan  $R^*$  yang dinyatakan dalam  $R_0$  sebagai berikut.

$$E^* = \frac{\mu_1}{\beta} \left( \frac{(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi\gamma}{\theta\eta + \theta(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1 - p)} \right) (R_0 - 1)$$

$$I^* = \frac{\mu_1}{\beta} (R_0 - 1)$$

$$Q^* = \frac{\mu_1}{\beta(\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma)} \left( \frac{p[(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi\gamma]}{\eta + (\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1 - p)} + \varphi \right) (R_0 - 1)$$

$$R^* = \frac{\gamma}{\beta(\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma)} \left( \frac{p[(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi\gamma]}{\eta + (\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1 - p)} + \varphi \right) (R_0 - 1)$$

Hasil dari proses di atas dapat dituliskan dalam sebuah teorema yaitu teorema eksistensi titik kesetimbangan Sistem (1) yang diberikan pada Teorema 1 berikut.

**Teorema 1.**

Diberikan  $R_0 = \frac{\beta A \theta [\eta + (\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1 - p)]}{\mu_1 (\theta + \mu_1) [(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi\gamma]}$ .

1. Jika  $R_0 \leq 1$  maka Sistem (1) hanya mempunyai satu titik kesetimbangan yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit dengan

$$P_0 = (S, E, I, Q, R) = \left( \frac{A}{\mu_1}, 0, 0, 0, 0 \right)$$

2. Jika  $R_0 > 1$  maka Sistem (1) mempunyai dua titik kesetimbangan yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit  $P_0 = (S, E, I, Q, R) = \left( \frac{A}{\mu_1}, 0, 0, 0, 0 \right)$  dan titik kesetimbangan tak bebas penyakit  $P_1 = (S^*, E^*, I^*, Q^*, R^*)$  dengan

$$S^* = \frac{\theta + \mu_1}{\beta} \left( \frac{(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi\gamma}{\theta\eta + \theta(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1 - p)} \right)$$

$$E^* = \frac{\mu_1}{\beta} \left( \frac{(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi\gamma}{\theta\eta + \theta(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1 - p)} \right) (R_0 - 1)$$

$$I^* = \frac{\mu_1}{\beta} (R_0 - 1)$$

$$Q^* = \frac{\mu_1}{\beta(\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma)} \left( \frac{p[(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi\gamma]}{\eta + (\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1 - p)} + \varphi \right) (R_0 - 1)$$

$$R^* = \frac{\gamma}{\beta(\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma)} \left( \frac{p[(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi\gamma]}{\eta + (\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1 - p)} + \varphi \right) (R_0 - 1)$$

**Analisa kestabilan titik kesetimbangan**

Kestabilan kedua titik kesetimbangan dianalisa dengan menggunakan nilai eigen dari matriks Jacobian Sistem (1) sebagai berikut.

$$J^*(P) = \begin{bmatrix} -\beta I - \mu_1 & 0 & -\beta S & 0 & 0 \\ \beta I & -(\theta + \mu_1) & \beta S & 0 & 0 \\ 0 & \theta(1-p) & -(\mu_1 + \mu_2 + \varphi) & \eta & 0 \\ 0 & \theta p & \varphi & -(\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \gamma & -\mu_1 \end{bmatrix}$$

### B.3.a. Kestabilan titik kesetimbangan bebas penyakit ( $P_0$ )

Matriks Jacobian pada titik bebas penyakit sebagai berikut

$$J^*(P_0) = \begin{bmatrix} -\mu_1 & 0 & -\beta \frac{A}{\mu_1} & 0 & 0 \\ 0 & -(\theta + \mu_1) & \beta \frac{A}{\mu_1} & 0 & 0 \\ 0 & \theta(1-p) & -(\mu_1 + \mu_2 + \varphi) & \eta & 0 \\ 0 & \theta p & \varphi & -(\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \gamma & -\mu_1 \end{bmatrix}$$

Persamaan karakteristik untuk matriks Jacobian  $J^*(P_0)$  sebagai berikut.

$$(\lambda + \mu_1)(\lambda + \mu_1) \left[ (\lambda + \theta + \mu_1)(\lambda + \mu_1 + \mu_2 + \varphi)(\lambda + \mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma) - \beta \eta \theta p \frac{A}{\mu_1} - \varphi \eta (\lambda + \theta + \mu_1) + \beta \frac{A}{\mu_1} (\lambda + \mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma)(-\theta(1-p)) \right] = 0$$

$$\begin{aligned} \Leftrightarrow (\lambda + \mu_1)(\lambda + \mu_1) & \left[ \lambda^3 + (X + Y + \theta + \mu_1)\lambda^2 \right. \\ & + \left( (\theta + \mu_1)(X + Y) + XY - \varphi\eta \right. \\ & \left. \left. - \beta \frac{A}{\mu_1} \theta(1 - \rho) \right) \lambda \right. \\ & \left. + \left( (\theta + \mu_1)XY - \beta\eta\theta\rho \frac{A}{\mu_1} - \varphi\eta(\theta + \mu_1) \right. \right. \\ & \left. \left. - Y\beta \frac{A}{\mu_1} \theta(1 - \rho) \right) \right] = 0 \end{aligned}$$

dengan  $X = \mu_1 + \mu_2 + \varphi$  dan  $Y = \mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma$ .

$$\begin{aligned} R_0 &= \frac{\beta A \theta [\eta + (\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1 - p)]}{\mu_1 (\theta + \mu_1) [(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi\gamma]} \\ &= \frac{\beta A \theta (\rho\eta + Y(1 - \rho))}{\mu_1 (\theta + \mu_1) (-\varphi\eta + XY)} \end{aligned}$$

Diperoleh dua nilai eigen dari persamaan  $\lambda + \mu_1 = 0$  yaitu

$$\lambda_1 = \lambda_2 = -\mu_1$$

Akan ditentukan nilai eigen persamaan berikut

$$\begin{aligned} \lambda^3 + (X + Y + \theta + \mu_1)\lambda^2 + \left( (\theta + \mu_1)(X + Y) + XY - \varphi\eta - \right. \\ \left. \beta \frac{A}{\mu_1} \theta(1 - \rho) \right) \lambda + \left( (\theta + \mu_1)(XY - \varphi\eta) - \frac{\beta\theta A}{\mu_1} (\eta\rho + Y(1 - \rho)) \right) = \\ 0 \end{aligned}$$

Digunakan kriteria Routh Hurwitz dalam penentuan nilai eigen persamaan di atas yaitu dengan menunjukkan

$a_1 > 0, a_2 > 0, a_3 > 0$ , dan

$a_1 \cdot a_2 - a_3 > 0$  di mana

$$a_0 = 1,$$

$$a_1 = X + Y + \theta + \mu_1,$$

$$a_2 = (\theta + \mu_1)(X + Y) + XY - \varphi\eta - \beta \frac{A}{\mu_1} \theta(1 - \rho),$$

$$a_3 = (\theta + \mu_1)(XY - \varphi\eta) - \frac{\beta A \theta}{\mu_1} (\eta\rho + Y(1 - \rho)).$$

Jelas  $a_1 = 3\mu_1 + 2\mu_2 + \varphi + \eta + \gamma + \theta > 0$  dan

$$\begin{aligned} R_0 &= \frac{\beta A \theta [\eta + (\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1 - \rho)]}{\mu_1 (\theta + \mu_1) [(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi\gamma]} \\ &= \frac{\beta A \theta (\rho\eta + Y(1 - \rho))}{\mu_1 (\theta + \mu_1) (-\varphi\eta + XY)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Jelas } a_2 &= (\theta + \mu_1)(X + Y) + XY - \varphi\eta - \beta \frac{A}{\mu_1} \theta(1 - \rho) \\ &= (\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma) + (\mu_1 + \mu_2 + \varphi)(\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma) - \varphi\eta - \frac{\beta A \theta (1 - \rho)}{\mu_1} \\ &= \frac{1}{(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)} \left[ (\mu_1 + \mu_2 + \gamma) [(\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma) + (\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma + \varphi) + \varphi\gamma] - \frac{\beta A \theta (\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1 - \rho)}{\mu_1} \right] \\ &= \frac{1}{(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)} \left[ (\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \gamma) + (\theta + \mu_1)\gamma(\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma) + (\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma + \varphi) + \varphi\gamma(\mu_1 + \mu_2 + \gamma) + \frac{\beta A \theta}{\mu_1} \eta + (\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(\mu_1 + \mu_2) + (\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2)(\varphi + \eta) + (\theta + \mu_1)\varphi\gamma - \frac{\beta A \theta [\eta + (\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1 - \rho)]}{\mu_1} \right] \\ &= \frac{1}{(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)} \left[ (\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \gamma) + (\theta + \mu_1)\gamma(\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma) + (\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma + \varphi) + \right. \end{aligned}$$

$$\varphi\gamma(\mu_1 + \mu_2 + \gamma) + \frac{A\beta\theta}{\mu_1}\eta + [(\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(\mu_1 + \mu_2) + (\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2)(\varphi + \eta) + (\theta + \mu_1)\varphi\gamma](1 - R_0)$$

$$\begin{aligned} \text{Jelas } a_3 &= (\theta + \mu_1)(XY - \varphi\eta) - \frac{\beta A\theta}{\mu_1}(\eta\rho + Y(1 - \rho)) \\ &= (\theta + \mu_1)(XY - \varphi\eta) \left[ 1 - \frac{\beta A\theta(\eta\rho + Y(1 - \rho))}{\mu_1(\theta + \mu_1)(XY - \varphi\eta)} \right] \\ &= (\theta + \mu_1)(XY - \varphi\eta)(1 - R_0) \\ &= (\theta + \mu_1)[(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi\gamma](1 - R_0) \end{aligned}$$

Jelas  $a_2 > 0$  dan  $a_3 > 0$  apabila  $R_0 < 1$ .

Ditunjukkan  $a_1 \cdot a_2 - a_3 > 0$ .

Jelas

$$\begin{aligned} a_1 \cdot a_2 - a_3 &= (X + Y + \theta + \mu_1) \cdot \frac{1}{(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)} \left[ (\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \gamma) + (\theta + \mu_1)\gamma(\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma) + (\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma + \varphi) + \varphi\gamma(\mu_1 + \mu_2 + \gamma) + \frac{A\beta\theta}{\mu_1}\eta + [(\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(\mu_1 + \mu_2) + (\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2)(\varphi + \eta) + (\theta + \mu_1)\varphi\gamma](1 - R_0) \right] - (\theta + \mu_1)[(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi\gamma](1 - R_0) \\ &= \frac{3\mu_1 + 2\mu_2 + \varphi + \eta + \gamma + \theta}{(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)} \left[ (\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \gamma) + (\theta + \mu_1)\gamma(\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma) + (\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \eta + \gamma + \varphi) + \varphi\gamma(\mu_1 + \mu_2 + \gamma) + \frac{A\beta\theta}{\mu_1}\eta \right] + [(\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \gamma) + (\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2)(\varphi + \eta) + (\theta + \mu_1)\varphi\gamma] \left( \frac{2\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \eta + \theta}{(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)} \right) (1 - R_0) \end{aligned}$$

Jadi nilai  $a_1 \cdot a_2 - a_3 > 0$  positif apabila  $R_0 < 1$ .

Jadi  $\lambda_1, \lambda_2$  negatif dan bagian real  $\lambda_3, \lambda_4, \lambda_5$  bernilai negatif. Dari analisa kestabilan titik kesetimbangan bebas penyakit  $P_0$  diperoleh Teorema 2 berikut.

**Teorema 2.**

Titik kesetimbangan bebas penyakit  $P_0$  stabil asimtotik lokal apabila  $R_0 < 1$ .

B.3.b. Kestabilan titik kesetimbangan tak bebas penyakit ( $P_1$ )

Diasumsikan  $\eta = 0$  dalam analisis kesetimbangan titik ini. Titik kesetimbangan  $P_1$  dengan  $\eta = 0$  adalah

$P_1 = (S^*, E^*, I^*, Q^*, R^*)$  di mana

$$S^* = \frac{\theta + \mu_1}{\beta} \left( \frac{(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma) + \varphi\gamma}{\theta(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1-p)} \right)$$

$$E^* = \frac{\mu_1}{\beta} \left( \frac{(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma) + \varphi\gamma}{\theta(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1-p)} \right) (R_0 - 1)$$

$$I^* = \frac{\mu_1}{\beta} (R_0 - 1)$$

$$Q^* = \frac{\mu_1}{\beta(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)} \left( \frac{p[(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma) + \varphi\gamma]}{(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1-p)} + \varphi \right) (R_0 - 1)$$

$$R^* = \frac{\gamma}{\beta(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)} \left( \frac{p[(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma) + \varphi\gamma]}{(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1-p)} + \varphi \right) (R_0 - 1)$$

dan

$$R_0 = \frac{\beta A \theta [(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1-p)]}{\mu_1(\theta + \mu_1)[(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma) + \varphi\gamma]}$$

Matriks Jacobian untuk  $P_1$  dengan  $\eta = 0$  sebagai berikut.

$$J^*(P_1) = \begin{bmatrix} -\beta I^* - \mu_1 & 0 & -\beta S^* & 0 & 0 \\ \beta I^* & -(\theta + \mu_1) & \beta S^* & 0 & 0 \\ 0 & \theta(1-p) & -X & 0 & 0 \\ 0 & \theta p & \varphi & -Y & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \gamma & -\mu_1 \end{bmatrix}$$

Penentuan persamaan karakteristik dari matriks  $J^*(P_1)$ :

$$\text{Det}(\lambda I - J^*(P_1)) = 0$$

$$\Leftrightarrow \det \begin{bmatrix} \lambda + \beta I^* + \mu_1 & 0 & \beta S^* & 0 & 0 \\ -\beta I^* & \lambda + \theta + \mu_1 & -\beta S^* & 0 & 0 \\ 0 & -\theta(1 - \rho) & \lambda + X & 0 & 0 \\ 0 & -\theta\rho & -\varphi & \lambda + Y & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma & \lambda + \mu_1 \end{bmatrix} = 0$$

$$\Leftrightarrow \begin{vmatrix} \lambda + \beta I^* + \mu_1 & 0 & \beta S^* & 0 & 0 \\ -\beta I^* & \lambda + \theta + \mu_1 & -\beta S^* & 0 & 0 \\ 0 & -\theta(1 - \rho) & \lambda + X & 0 & 0 \\ 0 & -\theta\rho & -\varphi & \lambda + Y & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma & \lambda + \mu_1 \end{vmatrix} = 0$$

$$\Leftrightarrow (\lambda + \mu_1) \begin{vmatrix} \lambda + \beta I^* + \mu_1 & 0 & \beta S^* & 0 \\ -\beta I^* & \lambda + \theta + \mu_1 & -\beta S^* & 0 \\ 0 & -\theta(1 - \rho) & \lambda + X & 0 \\ 0 & -\theta\rho & -\varphi & \lambda + Y \end{vmatrix} = 0$$

$$\Leftrightarrow (\lambda + \mu_1)(\lambda + Y) \begin{vmatrix} \lambda + \beta I^* + \mu_1 & 0 & \beta S^* \\ -\beta I^* & \lambda + \theta + \mu_1 & -\beta S^* \\ 0 & -\theta(1 - \rho) & \lambda + X \end{vmatrix} = 0$$

$$\Leftrightarrow (\lambda + \mu_1)(\lambda + Y) [(\lambda + \beta I^* + \mu_1)(\lambda + \theta + \mu_1)(\lambda + X) + \beta S^*(-\beta I^*)(-\theta(1 - \rho)) - (-\theta(1 - \rho))(-\beta S^*)(\lambda + \beta I^* + \mu_1)] = 0$$

$$\Leftrightarrow (\lambda + \mu_1)(\lambda + Y) [\lambda^3 + \lambda^2(\beta I^* + \mu_1 + \theta + \mu_1 + X) + \lambda[(\beta I^* + \mu_1)(\theta + \mu_1 + X) + X(\theta + \mu_1) - \beta S^*\theta(1 - \rho)] + (\beta I^* + \mu_1)(\theta + \mu_1)X - \beta S^*\theta\mu_1(1 - \rho)] = 0$$

Diperoleh persamaan karakteristik adalah sebagai berikut.

$$\begin{aligned} & (\lambda + \mu_1)(\lambda + Y) [\lambda^3 + \lambda^2(\beta I^* + \mu_1 + \theta + \mu_1 + X) \\ & \quad + \lambda[(\beta I^* + \mu_1)(\theta + \mu_1 + X) + X(\theta + \mu_1) \\ & \quad - \beta S^*\theta(1 - \rho)] + (\beta I^* + \mu_1)(\theta + \mu_1)X \\ & \quad - \beta S^*\theta\mu_1(1 - \rho)] = 0. \end{aligned}$$

dengan  $X = \mu_1 + \mu_2 + \varphi$  dan  $Y = \mu_1 + \mu_2 + \gamma$ .

Diperoleh dua nilai eigen dari matriks tersebut adalah

$$\begin{aligned}\lambda_1 &= -\mu_1 \\ \lambda_2 &= -Y = -(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)\end{aligned}$$

Akan ditentukan nilai eigen persamaan karakteristik berikut.

$$\begin{aligned}\lambda^3 + \lambda^2(\beta I^* + \mu_1 + \theta + \mu_1 + X) \\ + \lambda[(\theta + \mu_1)X + (X + \theta + \mu_1)\beta I^* \\ - \theta(1 - \rho)\beta S^*] + (\beta I^* + \mu_1)(\theta + \mu_1)X \\ - \beta S^*\theta\mu_1(1 - \rho) = 0\end{aligned}$$

Digunakan kriteria Routh Hurwitz dalam penentuan nilai eigen persamaan di atas yaitu dengan menunjukkan  $\mathbf{a}_1 > \mathbf{0}$ ,  $\mathbf{a}_2 > \mathbf{0}$ ,  $\mathbf{a}_3 > \mathbf{0}$ , dan  $\mathbf{a}_1 \cdot \mathbf{a}_2 - \mathbf{a}_3 > \mathbf{0}$  di mana

$$a_0 = 1$$

$$a_1 = X + \theta + \mu_1 + \beta I^*$$

$$a_2 = (\theta + \mu_1)X + (X + \theta + \mu_1)\beta I^* - \theta(1 - \rho)\beta S^*$$

$$a_3 = (\beta I^* + \mu_1)(\theta + \mu_1)X - \beta S^*\theta\mu_1(1 - \rho)$$

$$\text{Jelas } a_1 = X + \theta + \mu_1 + \beta I^* = 2\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \theta + \mu_1(R_0 - 1).$$

Jadi  $a_1 > 0$  apabila  $R_0 > 1$ .

Ditunjukkan  $a_2 > 0$ .

$$\begin{aligned}a_2 &= (\theta + \mu_1)X + (X + \theta + \mu_1)\beta I^* - \theta(1 - \rho)\beta S^* \\ &= (\theta + \mu_1)X + (X + \theta + \mu_1)\mu_1(R_0 - 1) \\ &\quad - \theta(1 - \rho)(\theta \\ &\quad + \mu_1) \left( \frac{(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma) + \varphi\gamma}{\theta(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1 - p)} \right)\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= (\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi) + (2\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \theta)\mu_1(R_0 - 1) \\
&\quad - (\theta + \mu_1) \left( \frac{(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma) + \varphi\gamma}{(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)} \right) \\
&= \frac{1}{\mu_1 + \mu_2 + \gamma} [(\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi)(\mu_1 + \mu_2 + \gamma) + (2\mu_1 + \\
&\quad \mu_2 + \varphi + \theta)\mu_1(R_0 - 1)(\mu_1 + \mu_2 + \gamma) - (\theta + \mu_1)[(\mu_1 + \\
&\quad \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma) + \varphi\gamma]] \\
&= \frac{1}{\mu_1 + \mu_2 + \gamma} [(\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \gamma) + \varphi(\theta + \mu_1)(\mu_1 + \\
&\quad \mu_2 + \gamma) + (2\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \theta)\mu_1(R_0 - 1)(\mu_1 + \mu_2 + \gamma) - \\
&\quad (\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \gamma) - (\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2)\varphi - \\
&\quad (\theta + \mu_1)\varphi\gamma] \\
&= \frac{1}{\mu_1 + \mu_2 + \gamma} [(\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \gamma) + \varphi(\theta + \mu_1)(\mu_1 + \\
&\quad \mu_2 + \gamma) + (2\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \theta)\mu_1(R_0 - 1)(\mu_1 + \mu_2 + \gamma) - \\
&\quad (\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \gamma) - \varphi(\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)] \\
&= (2\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \theta)\mu_1(R_0 - 1).
\end{aligned}$$

Jadi  $a_2 > 0$  apabila  $R_0 > 1$ .

Ditunjukkan  $a_3 > 0$ .

$$\begin{aligned}
a_3 &= (\beta I^* + \mu_1)(\theta + \mu_1)X - \beta S^* \theta \mu_1(1 - \rho) \\
&= (\theta + \mu_1)X\beta I^* + (\theta + \mu_1)X\mu_1 - \mu_1\theta(1 - \rho)\beta S^* \\
&= (\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi)\mu_1(R_0 - 1) + (\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi)\mu_1 \\
&\quad - \mu_1\theta(1 - \rho)(\theta \\
&\quad + \mu_1) \left( \frac{(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma) + \varphi\gamma}{\theta(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1 - \rho)} \right) \\
&= (\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi)\mu_1(R_0 - 1) + (\theta + \mu_1)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi)\mu_1 \\
&\quad - \mu_1(\theta + \mu_1) \left( \frac{(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma) + \varphi\gamma}{(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)} \right) \\
&= \mu_1(\theta + \mu_1) \left[ (\mu_1 + \mu_2 + \varphi)(R_0 - 1) + (\mu_1 + \mu_2 + \varphi) \right. \\
&\quad \left. - \frac{(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma) + \varphi\gamma}{(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)} \right]
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \frac{\mu_1(\theta + \mu_1)}{\mu_1 + \mu_2 + \gamma} [(\mu_1 + \mu_2 + \varphi)(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(R_0 - 1) \\
&\quad + (\mu_1 + \mu_2 + \varphi)(\mu_1 + \mu_2 + \gamma) \\
&\quad - (\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma) - \varphi\gamma] \\
&= \frac{\mu_1(\theta + \mu_1)}{\mu_1 + \mu_2 + \gamma} [(\mu_1 + \mu_2 + \varphi)(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(R_0 - 1) \\
&\quad + (\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \gamma) + \varphi(\mu_1 + \mu_2 + \gamma) \\
&\quad - (\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \gamma) - \varphi\varphi(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)] \\
&= \frac{\mu_1(\theta + \mu_1)}{\mu_1 + \mu_2 + \gamma} [(\mu_1 + \mu_2 + \varphi)(\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(R_0 - 1)] \\
&= (\mu_1 + \mu_2 + \varphi)(\theta + \mu_1)\mu_1(R_0 - 1).
\end{aligned}$$

Jadi  $a_3 > 0$  apabila  $R_0 > 1$ .

Ditunjukkan  $a_1 \cdot a_2 - a_3 > 0$ .

Jelas  $a_1 \cdot a_2 - a_3$

$$\begin{aligned}
&= [2\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \theta + \mu_1(R_0 - 1)](2\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \theta)\mu_1(R_0 \\
&\quad - 1) - (\mu_1 + \mu_2 + \varphi)(\theta + \mu_1)\mu_1(R_0 - 1) \\
&= \mu_1(R_0 - 1)[(2\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \theta)(2\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \theta \\
&\quad + \mu_1(R_0 - 1)) - (\mu_1 + \mu_2 + \varphi)(\theta + \mu_1)] \\
&= \mu_1(R_0 - 1)[[(\mu_1 + \mu_2 + \varphi) + (\theta + \mu_1)][(\mu_1 + \mu_2 + \varphi) \\
&\quad + (\theta + \mu_1) + \mu_1(R_0 - 1)] \\
&\quad - (\mu_1 + \mu_2 + \varphi)(\theta + \mu_1)] \\
&= \mu_1(R_0 - 1)[(\theta + \mu_1)[(\mu_1 + \mu_2 + \varphi) + (\theta + \mu_1) \\
&\quad + \mu_1(R_0 - 1)] \\
&\quad + (\mu_1 + \mu_2 + \varphi)[(\mu_1 + \mu_2 + \varphi) + \mu_1(R_0 - 1)]]].
\end{aligned}$$

Jadi  $a_1 \cdot a_2 - a_3 > 0$  apabila  $R_0 > 1$ .

Jadi  $\lambda_1, \lambda_2$  negatif dan bagian real  $\lambda_3, \lambda_4, \lambda_5$  bernilai negatif. Dari analisa kestabilan titik kesetimbangan tak bebas penyakit  $P_1$  diperoleh Teorema 3 berikut.

### **Teorema 3.**

Titik kesetimbangan tak bebas penyakit  $P_1$  stabil asimtotik lokal apabila  $R_0 > 1$  dan  $\eta = 0$ .

**Simulasi**

Untuk mengamati penyebaran populasi penderita Covid-19 dengan pengaruh Karantina di Indonesia maka diperlukan simulasi numerik dari Sistem (1). Nilai parameter diberikan pada Tabel 3 berikut.

**Tabel 3.** Nilai Parameter dalam model

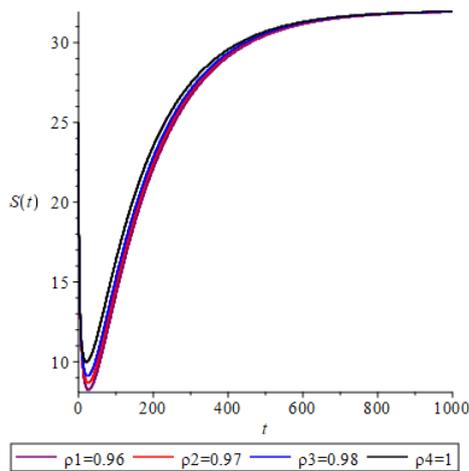
Parameter	Nilai	Sumber
$A$	$2 \times 10^{-2}$	Asumsi
$\beta$	$1.0538 \times 10^{-1}$	(He, Peng, & Sun, 2020)
$\theta$	$5,84 \times 10^{-2}$	(KEMENKES RI, 2020)
$\mu_1$	$6,25 \times 10^{-3}$	(Annas et al., 2020)
$\mu_2$	$3,36 \times 10^{-2}$	(KEMENKES RI, 2020)
$p$	$0 < p < 1$	
$\eta$	$5,84 \times 10^{-2}$	(KEMENKES RI, 2020)
$\varphi$	$29,10 \times 10^{-2}$	(He et al., 2020)
$\gamma$	$83,82 \times 10^{-2}$	(KEMENKES RI, 2020)

Untuk mengetahui besar pengaruh karantina individu yang terduga terinfeksi terhadap pencegahan penyebaran penyakit Covid-19, dibuat perbedaan pada proporsi individu yang terduga terinfeksi di karantina yang dinyatakan dengan parameter  $p$ . Dengan menggunakan nilai  $R_0 = 1$  diperoleh batas  $\rho$  dengan sebesar 0.95. Titik kesetimbangan bebas penyakit  $P_0 = (S, E, I, Q, R) = \left(\frac{A}{\mu_1}, 0,0,0,0\right)$ . Berdasarkan nilai parameter pada Tabel 3 diperoleh  $\frac{A}{\mu_1} = 3,2$ .

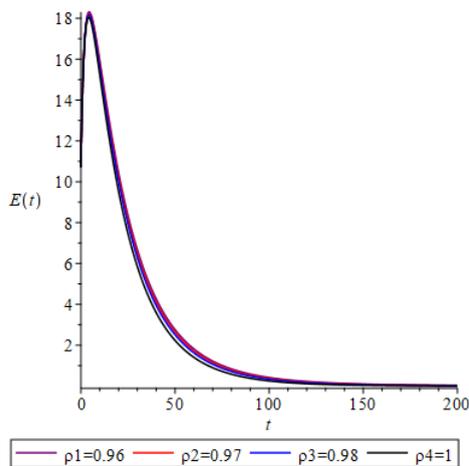
**Tabel 4.** Variasi nilai  $p$  untuk  $R_0 < 1$

$p$	$R_0$
0,96	0,97
0,97	0,88
0,98	0,79
1	0,60

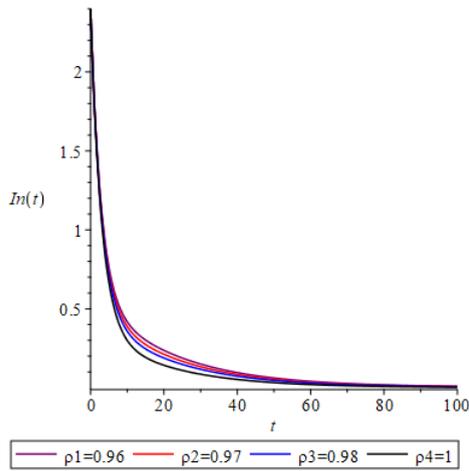
Dari Tabel 4 dengan nilai-nilai parameter lain tetap seperti pada Tabel 3, terlihat bahwa  $p$  dinaikkan 0,01 mengakibatkan nilai  $R_0$  turun sekitar 0,09. Bisa dikatakan perubahan peningkatan proporsi individu yang dikarantina berperan aktif dalam menurunkan penyebaran Covid-19 ini. Selanjutnya dibuat simulasi dengan variasi  $p$  pada Tabel 4 dan diperoleh Gambar 2 sampai dengan Gambar 6.



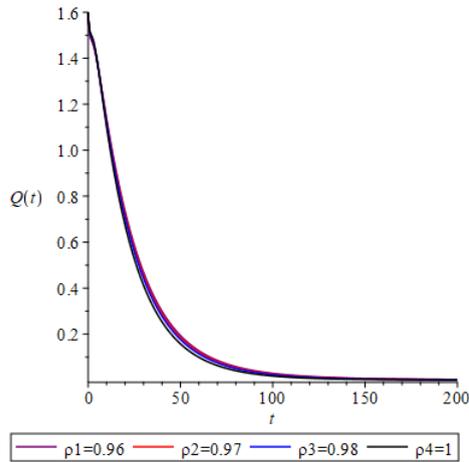
**Gambar 2.** Grafik  $S$  dengan variasi nilai  $p$



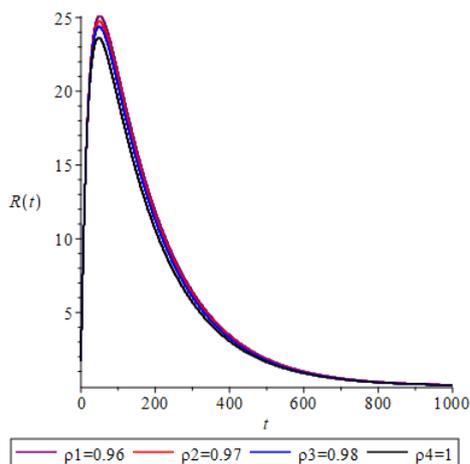
**Gambar 3.** Grafik  $E$  dengan variasi nilai  $p$



**Gambar 4.** Grafik  $I$  dengan variasi nilai  $p$



**Gambar 5.** Grafik  $Q$  dengan variasi nilai  $p$



**Gambar 6.** Grafik  $R$  dengan variasi nilai  $\rho$

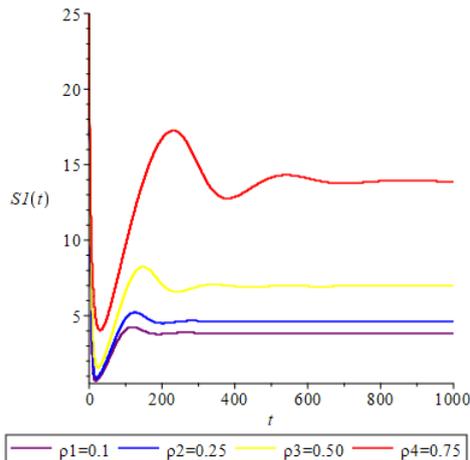
Dari Gambar 2 sampai Gambar 6 terlihat bahwa semua grafik menuju nilai-nilai yang berkenaan dengan titik kesetimbangan bebas penyakit  $P_0 = (S, E, I, Q, R) = \left(\frac{32}{10}, 0, 0, 0, 0\right)$  seperti grafik  $S$  menuju garis  $S = \frac{32}{10}$ , grafik  $E$  menuju garis  $E = 0$ , grafik  $I$  menuju garis  $I = 0$ , grafik  $Q$  menuju garis  $Q = 0$ , dan grafik  $R$  menuju garis  $R = 0$ . Semua grafik konvergen secara monoton ke masing-masing garis sesuai dengan nilai-nilai variabel yang berkenaan untuk nilai  $t \rightarrow \infty$ . Dapat dikatakan hasil dari simulasi mempunyai simpulan yang sama dengan hasil analisis.

Selanjutnya dilakukan variasi parameter untuk nilai  $R_0 > 1$  dan  $\eta = 0$  seperti pada Tabel 5.

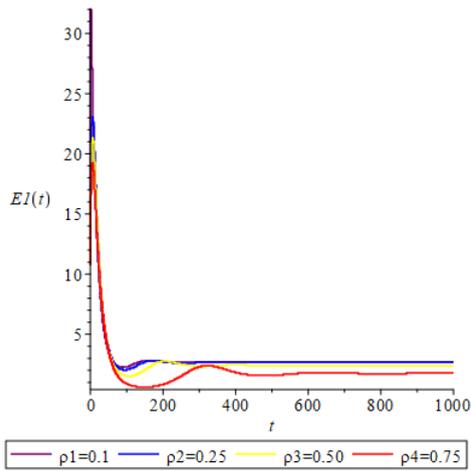
**Tabel 5.** Variasi nilai  $\rho$  dan  $\eta = 0$  untuk  $R_0 > 1$

$\rho$	$R_0$	$S^*$	$E^*$	$I^*$	$Q^*$	$R^*$
0.10	8.82	3.86	2.72	0.43	0.16	21.63
0.25	7.45	4.63	2.64	0.35	0.16	21.46
0.50	5.17	6.95	2.42	0.21	0.15	20.29
0.75	2.89	13.90	1.74	0.07	0.11	15.13

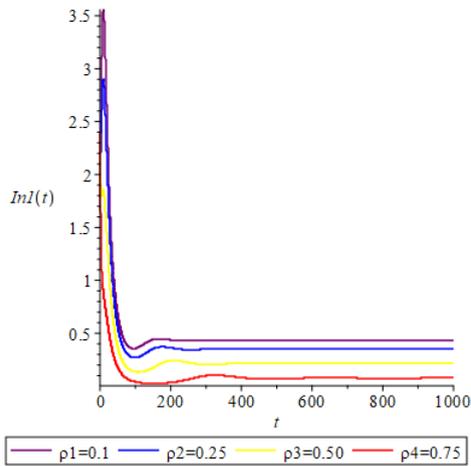
Dari Tabel 5 dengan nilai-nilai parameter lain tetap seperti pada Tabel 3, terlihat bahwa perubahan nilai  $R_0$  sekitar 9 kali perubahan nilai  $P$  artinya perubahan kecil pada nilai  $P$  memberikan efek yang lumayan besar dalam perubahan nilai  $R_0$ . Bisa dikatakan perubahan peningkatan proporsi individu yang dikarantina berperan aktif dalam menurunkan penyebaran Covid-19 ini. Selanjutnya dibuat simulasi dengan variasi  $p$  pada Tabel 5 dan  $\eta = 0$ , diperoleh Gambar 7 sampai dengan Gambar 11.



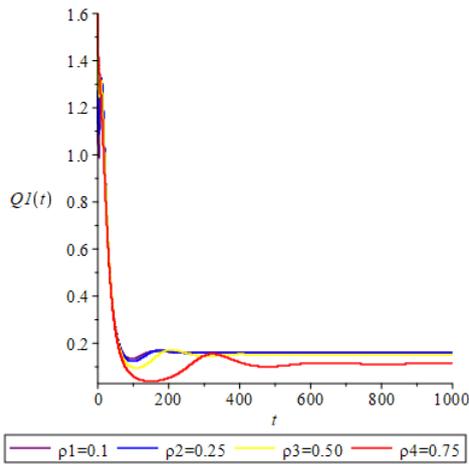
**Gambar 7.** Grafik  $S$  dengan variasi nilai  $p$  dan  $\eta = 0$



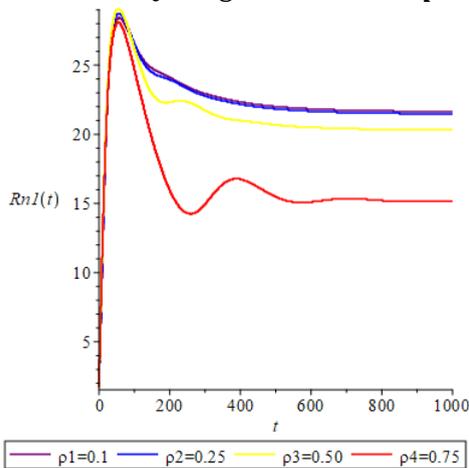
**Gambar 8.** Grafik  $E$  dengan variasi nilai  $p$  dan  $\eta = 0$



**Gambar 9.** Grafik  $I$  dengan variasi nilai  $p$  dan  $\eta = 0$



**Gambar 10.** Grafik  $Q$  dengan variasi nilai  $p$  dan  $\eta = 0$



**Gambar 11.** Grafik  $R$  dengan variasi nilai  $p$  dan  $\eta = 0$

Dari Gambar 7 sampai Gambar 11 terlihat bahwa semua grafik menuju nilai-nilai yang berkenaan dengan titik kesetimbangan tak bebas penyakit  $P_1 = (S^*, E^*, I^*, Q^*, R^*)$  seperti grafik  $S$  menuju garis  $S^*$  yang bersesuaian dengan nilai  $p$  nya, grafik  $E$  menuju garis  $E^*$  yang bersesuaian dengan nilai  $p$  nya dan lain sebagainya. Dapat dikatakan hasil dari simulasi mempunyai simpulan yang sama dengan hasil analisis.

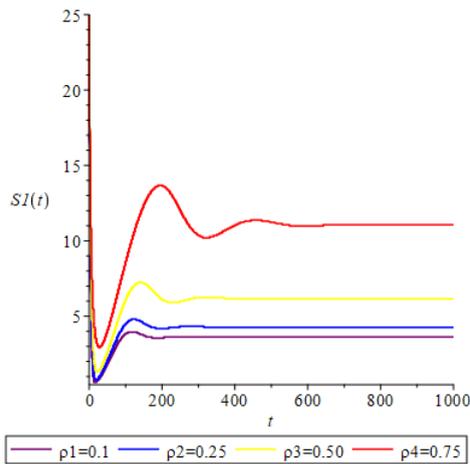
Gambar 7 menunjukkan bahwa banyak individu rentan Covid-19 mengalami penurunan pada awal. Hal ini disebabkan oleh sebagian individu rentan Covid-19 menjadi individu diduga terpapar Covid-19. Gambar 8 bahwa banyak individu diduga terpapar Covid-19 mengalami kenaikan pada awalnya. Hal ini disebabkan oleh penambahan sebagian individu rentan Covid-19 menjadi individu diduga terpapar Covid-19. Kemudian terjadi penurunan pada saat tertentu yang disebabkan oleh sebagian individu diduga terpapar Covid-19 menjadi individu yang terkonfirmasi terinfeksi Covid-19 dan sebagian di karantina. Gambar 9 menunjukkan bahwa banyak individu terinfeksi mengalami kenaikan pada awalnya. Hal ini disebabkan karena sebagian individu diduga terpapar Covid-19 terkonfirmasi terinfeksi. Kemudian terjadi penurunan pada saat tertentu yang disebabkan oleh sebagian individu terinfeksi menjalani karantina dan sebagian meninggal karena penyakit Covid-19. Gambar 10 menunjukkan bahwa banyak individu di karantina mengalami kenaikan pada awalnya. Hal ini disebabkan karena sebagian individu diduga terpapar Covid-19 dan terinfeksi harus menjalani karantina. Kemudian penurunan pada saat tertentu yang disebabkan oleh sebagian individu yang menjalani karantina sembuh atau meninggal karena infeksi. Gambar 11 menunjukkan bahwa banyak individu yang sembuh atau bebas dari penyakit terus meningkat kemudian turun pada saat tertentu.

Dalam analisis kestabilan titik kesetimbangan tak bebas penyakit ( $P_1$ ) digunakan nilai  $\eta = 0$ . Selanjutnya akan diberikan simulasi untuk nilai  $\eta$  sesuai dengan Tabel 3 yaitu  $\eta = 5,84 \times 10^{-2}$ . Variasi nilai  $\rho$  untuk  $R_0 > 1$  dan  $\eta = 5,84 \times 10^{-2}$  diberikan pada Tabel 6.

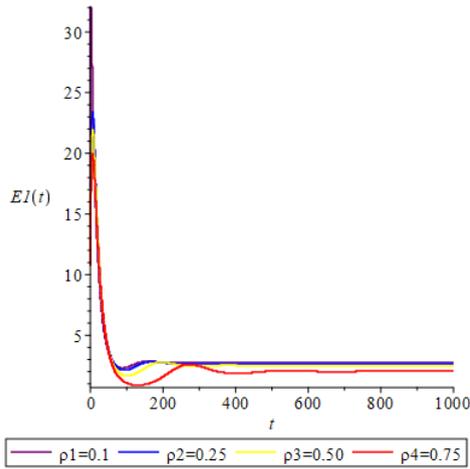
**Tabel 6.** Variasi nilai  $\rho$  untuk  $R_0 > 1$  dan  $\eta = 5,84 \times 10^{-2}$

$\rho$	$R_0$	$S^*$	$E^*$	$I^*$	$Q^*$	$R^*$
0.10	8.82	3.62	2.74	0.46	0.16	21.50
0.25	7.45	4.29	2.67	0.38	0.15	21.24
0.50	5.17	6.18	2.49	0.24	0.15	20.17
0.75	2.89	11.06	2.02	0.11	0.12	16.73

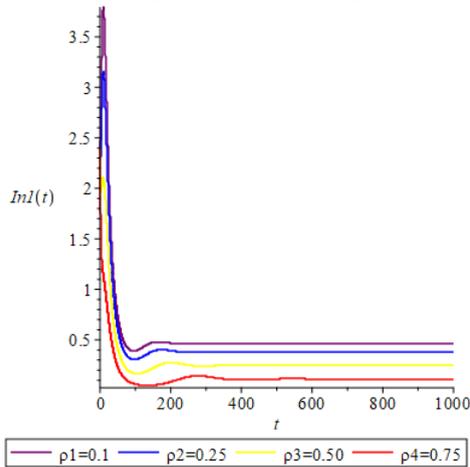
Selanjutnya dibuat simulasi dengan variasi  $p$  pada Tabel 6 dan  $\eta = 5,84 \times 10^{-2}$ , diperoleh Gambar 12 sampai Gambar 16.



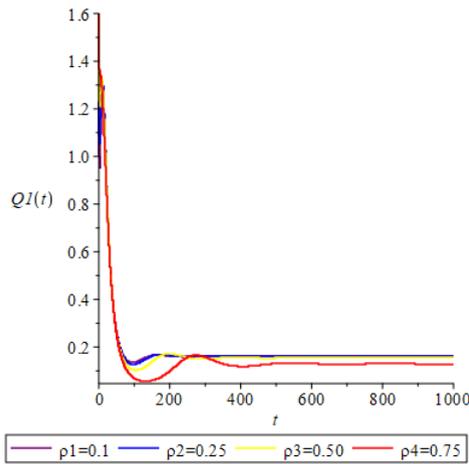
**Gambar 12.** Grafik  $S$  dengan variasi nilai  $p$  dan  $\eta = 5,84 \times 10^{-2}$



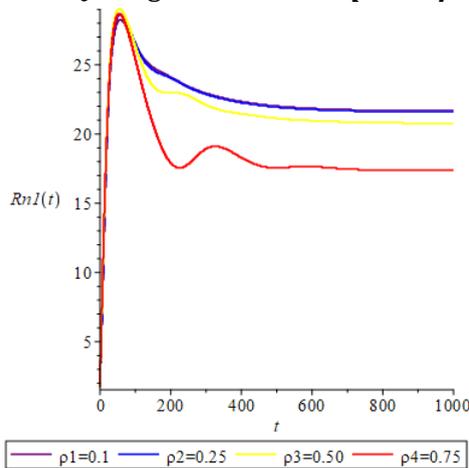
**Gambar 13.** Grafik  $E$  dengan variasi nilai  $p$  dan  $\eta = 5,84 \times 10^{-2}$



**Gambar 14.** Grafik  $I$  dengan variasi nilai  $p$  dan  $\eta = 5,84 \times 10^{-2}$



**Gambar 15.** Grafik  $Q$  dengan variasi nilai  $p$  dan  $\eta = 5,84 \times 10^{-2}$



**Gambar 16.** Grafik  $R$  dengan variasi nilai  $p$  dan  $\eta = 5,84 \times 10^{-2}$

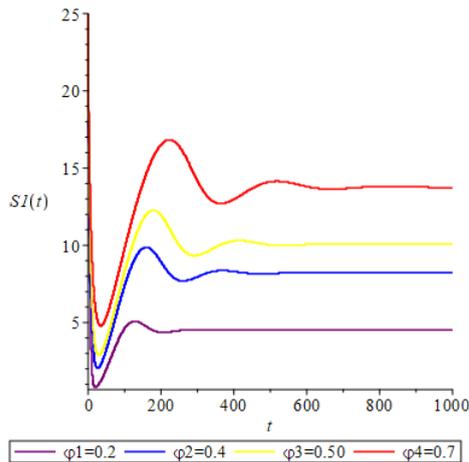
Dari Gambar 12 sampai Gambar 16 terlihat bahwa semua grafik menuju nilai-nilai yang berkenaan dengan titik kesetimbangan tak bebas penyakit  $P_1 = (S^*, E^*, I^*, Q^*, R^*)$  seperti grafik  $S$  menuju garis  $S^*$  yang bersesuaian dengan nilai  $p$  nya, grafik  $E$  menuju garis  $E^*$  yang bersesuaian dengan nilai  $p$  nya dan lain sebagainya. Dapat dikatakan hasil dari simulasi mempunyai simpulan yang sama dengan hasil analisis walaupun saat analisis diasumsikan nilai  $\eta = 0$ .

Untuk mengetahui besar pengaruh karantina individu yang terinfeksi terhadap pencegahan penyebaran penyakit Covid-19, dibuat variasi nilai parameter  $\varphi$  seperti pada Tabel 7.

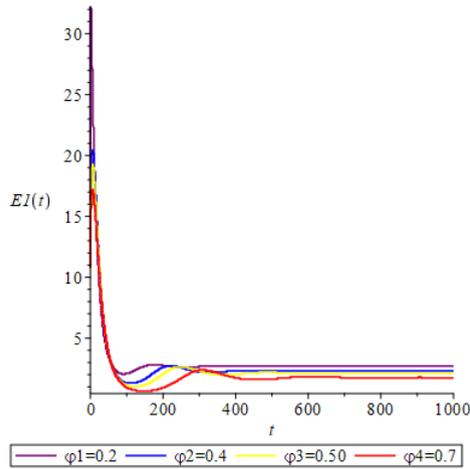
**Tabel 7.** Variasi Nilai  $\varphi$  dengan  $\rho = 0,50$

$\varphi$	$R_0$	$S^*$	$E^*$	$I^*$	$Q^*$	$R^*$
0.2	7.11	4.49	2.65	0.36	0.15	20.89
0.4	3.89	8.20	2.30	0.17	0.14	18.93
0.5	3.18	10.05	2.12	0.12	0.13	17.64
0.7	2.32	13.76	1.76	0.07	0.11	14.82

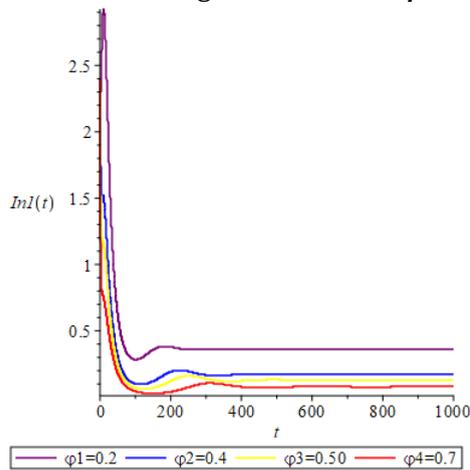
Selanjutnya dibuat simulasi dengan variasi  $\varphi$  pada Tabel 7, diperoleh Gambar 17 sampai Gambar 21.



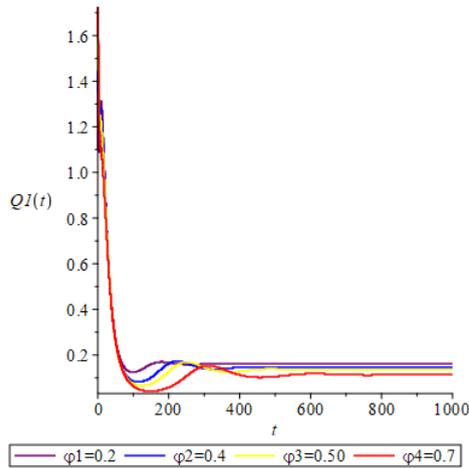
**Gambar 17.** Grafik  $S$  dengan variasi nilai  $\varphi$  dan  $\rho = 0,50$



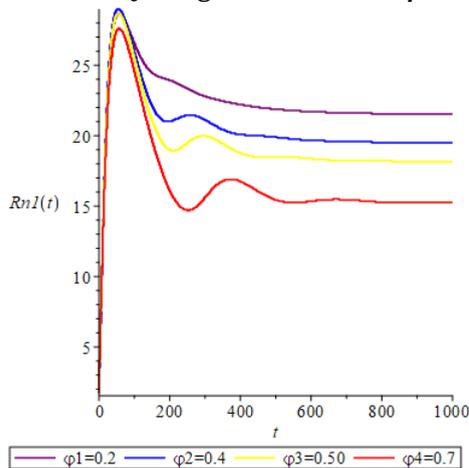
**Gambar 18.** Grafik  $E$  dengan variasi nilai  $\phi$  dan  $\rho = 0,50$



**Gambar 19.** Grafik  $I$  dengan variasi nilai  $\phi$  dan  $\rho = 0,50$



**Gambar 20.** Grafik  $Q$  dengan variasi nilai  $\varphi$  dan  $\rho = 0,50$



**Gambar 21.** Grafik  $R$  dengan variasi nilai  $\varphi$  dan  $\rho = 0,50$

Grafik-grafik pada Gambar 17 sampai Gambar 21 mempunyai perilaku yang hampir sama dengan grafik-grafik pada gambar-gambar sebelumnya. Gambar 17 sampai Gambar 21 juga memperlihatkan bahwa peningkatan nilai  $\varphi$  menyebabkan penurunan nilai  $E, I, Q$ , dan  $R$ . Perubahan yang sangat terlihat terjadi pada grafik  $S$  dan  $R$ .

## SIMPULAN

Model matematika penyebaran Covid-19 dengan pengaruh karantina yang dikembangkan berbentuk SEIQR di mana populasi dibagi menjadi 5 kelas yaitu *Susceptible*, *Exposed*, *Infected*, *Quarantined*, dan *Recovered*. Dari analisis model menghasilkan angka reproduksi dasar  $R_0 = \frac{\beta A \theta [\eta + (\mu_1 + \mu_2 + \gamma)(1-p)]}{\mu_1(\theta + \mu_1)[(\mu_1 + \mu_2)(\mu_1 + \mu_2 + \varphi + \gamma + \eta) + \varphi \gamma]}$  dan tiga teorema yang meliputi Teorema 1 tentang eksistensi titik kesetimbangan, Teorema 2 tentang kestabilan titik kesetimbangan bebas penyakit, dan Teorema 3 tentang kestabilan titik kesetimbangan tak bebas penyakit. Dari simulasi juga didapatkan hasil yang senada dengan hasil analisis kestabilan titik kesetimbangan yang dinyatakan dalam Teorema 2 dan Teorema 3.

## DAFTAR PUSTAKA

- Annas, S., Isbar Pratama, M., Rifandi, M., Sanusi, W., & Side, S. (2020). Stability analysis and numerical simulation of SEIR model for pandemic COVID-19 spread in Indonesia. *Chaos, Solitons and Fractals*, 139, 110072.  
<https://doi.org/10.1016/j.chaos.2020.110072>
- Beay, L. K. (2017). *Model Penyebaran Middle East Respiratory Syndrome (MERS) dengan Pengaruh Pengobatan*. 59–64.
- Chatterjee, K., Chatterjee, K., Kumar, A., & Shankar, S. (2020). Healthcare impact of COVID-19 epidemic in India: A stochastic mathematical model. *Medical Journal Armed Forces India*, 76(2), 147–155.  
<https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2020.03.022>
- Gumel, A. B., Ruan, S., Day, T., Watmough, J., Brauer, F., Van Den Driessche, P., ... Sahai, B. M. (2004). Modelling strategies for controlling SARS outbreaks. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 271(1554), 2223–2232.  
<https://doi.org/10.1098/rspb.2004.2800>
- He, S., Peng, Y., & Sun, K. (2020). SEIR modeling of the COVID-19 and its dynamics. *Nonlinear Dynamics*, 101(3), 1667–1680.  
<https://doi.org/10.1007/s11071-020-05743-y>
- KEMENKES RI. (2020). Situasi COVID-19. Retrieved from Kementerian Kesehatan Republik Indonesia website:  
<https://www.kemkes.go.id/index.php>
- Liu, Z., Magal, P., Seydi, O., & Webb, G. (2020). Understanding unreported cases in the COVID-19 epidemic outbreak in Wuhan, China, and the importance of major public health interventions. *Biology*, 9(3).

- <https://doi.org/10.3390/biology9030050>
- Nishiura, H., Patanarapelert, K., Sriprom, M., Sarakorn, W., Sriyab, S., & Ming Tang, I. (2004). Modelling potential responses to severe acute respiratory syndrome in Japan: The role of initial attack size, precaution, and quarantine. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 58(3), 186–191.  
<https://doi.org/10.1136/jech.2003.014894>
- Nuraini, N., Khairudin, K., & Apri, M. (2020). Data dan Simulasi COVID-19 dipandang dari Pendekatan Model Matematika. *Preprint*. Retrieved from [http://eprints.itb.ac.id/119/1/COVID19 Corona-NN KKS MA Final.pdf](http://eprints.itb.ac.id/119/1/COVID19%20Corona-NN%20KKS%20MA%20Final.pdf)
- Sifriyani, S., & Mulawarman, U. (2020). *Pemodelan Susceptible Infected Recovered ( SIR ) Untuk Estimasi Angka Reproduksi Covid-19 Di Kalimantan Timur Dan Samarinda*. (July), 1–13.
- WHO. (2020). Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 114. In *World Health Organization*.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.2633>

## **BAB 4. MODEL PENYEBARAN COVID-19 DENGAN MEMPERTIMBANGKAN PENYAKIT BAWAAN DAN PEMBERIAN VAKSIN**

**Wela Asmi<sup>1</sup> dan Yudi Ari Adi<sup>2</sup>**

Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi Terapan,  
Universitas Ahmad Dahlan

Email : wela1700015059@webmail.uad.ac.id<sup>1</sup>

DOI: <https://doi.org/10.15294/mtk.v1i1.94>

**Abstrak.** Kami tertarik untuk mengamati peran vaksin dalam membatasi penyebaran COVID-19. Kami menyoroti fakta bahwa program vaksinasi dapat mengurangi resiko penyakit COVID-19. Namun demikian, pada tahap awal program vaksinasi tidak diberikan kepada penderita penyakit kronis. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis dan menginterpretasikan simulasi model matematika terhadap penyebaran COVID-19 dengan mempertimbangkan penyakit bawaan dan vaksinasi. Pada tulisan ini kami menyusun model matematika penyebaran COVID-19 dengan membedakan individu rentan menjadi dua kelompok, yaitu tanpa dan dengan penyakit bawaan berbasis model epidemik SIR. Populasi dibagi menjadi empat kelas, yaitu populasi susceptible tanpa penyakit bawaan, susceptible dengan penyakit bawaan, terinfeksi, dan sembuh. Selanjutnya model diaplikasikan pada data di Provinsi Sumatera Barat. Dari hasil analisis didapatkan bahwa parameter yang paling berpengaruh dalam penyebaran COVID-19 adalah laju infeksi penyakit dan laju kematian alami. Selain itu untuk menghambat penyebaran COVID-19 sangat bergantung pada tingkat efektifitas vaksinasi.

Kata kunci: COVID-19, model SIR, Sumatera Barat

### **PENDAHULUAN**

Virus corona atau Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) adalah suatu virus yang dapat

menyerang sistem pernapasan manusia (Bao et al., 2020). Infeksi virus ini disebut Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) (Shereen et al., 2020). Virus corona dapat menimbulkan beberapa gangguan seperti (gangguan ringan pada sistem pernapasan, infeksi paru yang berat dan juga bisa mengakibatkan kematian) (Jin et al., 2020). Infeksi virus corona pertama kali ditemukan di Kota Wuhan, China pada akhir Desember 2019 (Roosa et al., 2020). Dalam waktu yang cukup singkat virus corona dapat menular dengan cepat melalui penularan dari manusia ke manusia maupun benda yang terdapat virus ini kemudian menyebar hampir ke semua negara salah satunya Indonesia hanya dalam kurun waktu beberapa bulan saja (Zareh Gavgani, 2020). Sampai dengan 30 Agustus 2021 di seluruh dunia tercatat sebanyak 220.567.887 kasus positif COVID-19 dengan 4.579.070 meninggal dunia. Sedangkan di Indonesia kasus positif COVID-19 mencapai 4.129.020 dengan 135.861 meninggal dunia (<https://covid19.who.int/>).

Pertumbuhan kasus COVID-19 yang terjadi di Sumatera Barat terlebih khususnya di Kota Padang juga terus mengalami kenaikan. Jumlah kasus positif yang dihitung dari bulan Juli hingga bulan Agustus 2021 sebesar 1.113 kasus. Kasus positif COVID-19 yang terjadi di Kota Padang dari bulan September hingga bulan Oktober 2021 bertambah sebanyak 647 kasus. Dalam kurun waktu yang kurang dari 2 bulan sudah bertambah menjadi 1.760 kasus positif. Hal yang sama juga terjadi kenaikan kasus positif untuk Kabupaten/Kota lainnya di Provinsi Sumatera Barat. Jumlah kasus positif di Sumatera Barat untuk keseluruhan yang dihitung sampai bulan agustus sebesar 3.502 kasus (Website Corona Sumbar).

Pemodelan penyebaran penyakit menular atau dikenal sebagai model epidemik, pertama kali dikenalkan pada tahun 1927 oleh Kermack dan Mckendrik yang membahas tentang model SIR (*Susceptible - Infected - Recovered*) yang menggambarkan interaksi antara individu-individu rentan, individu terinfeksi, dan individu sembuh. Sebagai ukuran penyebaran penyakit dikenal istilah bilangan reproduksi dasar yang digunakan untuk menentukan

apakah suatu populasi bebas atau terinfeksi penyakit. Setelah memperoleh model matematika yang dibentuk barulah dapat diselesaikan secara sistematis, dan dapat diaplikasikan lagi dalam masalah nyata.

Pada tulisan ini akan dikembangkan model matematika penyebaran penyakit COVID-19 dengan pemberian vaksin. Model matematika yang dibentuk adalah model matematika  $SSbIR$ , dimana populasi yang diberikan terbagi dalam empat subpopulasi yaitu populasi rentan tanpa penyakit bawaan ( $S$ ), populasi rentan dengan penyakit bawaan ( $S_b$ ), populasi yang terinfeksi penyebaran penyakit ( $I$ ), dan populasi yang dinyatakan sembuh dari penyakit ( $R$ ). Dalam model ini individu yang diberikan vaksin sampai dua kali tahap, individu yang telah melakukan vaksinasi sebanyak dua kali masih dapat tertular COVID-19 namun gejalanya tidak seberat individu yang belum melakukan vaksinasi sehingga individu yang telah divaksin dapat mengurangi kesakitan yang parah dan bahaya kematian. Individu yang sudah melakukan vaksinasi akan membentuk imun terhadap penyakit dengan memenuhi syarat untuk tetap menjaga kebersihan dan mematuhi protokol kesehatan yang telah ditetapkan. Berbagai model epidemik penyebaran COVID-19, khususnya di Indonesia juga dijelaskan dalam (Adi & Ndi, 2020, Ndi & Adi, 2020, Erina & Adi, 2021, Khoerunnisa & Adi, 2021).

### **FORMULASI MODEL MATEMATIKA**

Untuk menyusun model matematika penyebaran COVID-19, populasi terbagi menjadi 4 (empat) sub populasi, yaitu *Susceptible* tanpa penyakit bawaan ( $S$ ) yaitu kelas individu yang rentan terserang penyakit COVID-19 dan kemungkinan akan terkena penyakit tersebut, *Susceptible* dengan penyakit bawaan ( $S_b$ ) yaitu kelas individu yang juga rentan terjangkit penyakit Covid-19 namun berpotensi terkena penyakit tersebut, *Infectious* ( $I$ ) yaitu kelas individu yang terinfeksi oleh virus COVID-19 dan mampu menularkan virus ini kepada manusia lainnya, dan Sembuh/Recovered ( $R$ ) yaitu kelas individu yang terinfeksi

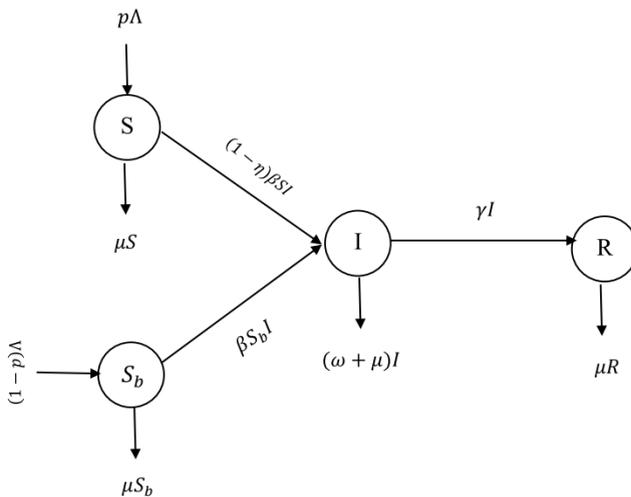
penyakit COVID-19 lalu dinyatakan sembuh dari penyakit. Diagram penyebaran COVID-19 ditunjukkan pada Gambar 1.

Populasi pada kelas rentan tanpa penyakit bawaan ( $S$ ) bertambah dari adanya kelahiran maupun individu yang masuk ke  $S$  sebesar  $p\Lambda$ , dengan  $\Lambda$  adalah konstan dan berkurang sebab adanya kematian alami ( $\mu S$ ) serta populasi pada kelas  $S$  yang diberi vaksin dan kemudian terinfeksi penyakit sebesar  $(1 - \eta)\beta SI$ .

$$\frac{dS}{dt} = p\Lambda - (1 - \eta)\beta SI - \mu S.$$

Populasi susceptible dengan penyakit bawaan ( $S_b$ ) akan bertambah karena adanya kelahiran konstan maupun sebagian individu yang masuk ke kelas sebesar  $(1 - p)\Lambda$ . Populasi ini berkurang sebab adanya kematian alami ( $\mu$ ) serta interaksi anatar individu rentan dengan penyakit bawaan dengan individu terinfeksi penyakit yang menyebabkan individu akan terinfeksi dengan laju  $\beta$ . Diperoleh persamaan

$$\frac{dS_b}{dt} = (1 - p)\Lambda - \beta S_b I - \mu S_b.$$



**Gambar 1.** Diagram penyebaran COVID-19 dengan penyakit bawaan.

Selanjutnya, populasi individu terinfeksi ( $I$ ) dapat menularkan penyakit Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) terhadap individu yang lainnya. Bertambahnya populasi kelas infeksi disebabkan masuknya individu dari kelas rentan tanpa penyakit bawaan dan kelas rentan dengan penyakit bawaan yang berhasil terinfeksi berturut-turut sebesar  $(1 - \eta)\beta SI$  dan  $\beta S_b I$ . Sedangkan berkurangnya populasi dikarenakan adanya kematian alami, kematian akibat terinfeksi dan individu yang terinfeksi kemudian sembuh dari penyakit dengan laju berturut-turut  $\mu, \omega$ , dan  $\gamma$ . Diperoleh persamaan berbentuk

$$\frac{dI}{dt} = (1 - \eta)\beta SI + \beta S_b I - \omega I - \gamma I - \mu I.$$

Terakhir, populasi individu sembuh dari penyakit COVID-19 ( $R$ ) yang diasumsikan tidak akan terserang kembali. Populasi kelas ini bertambah sebab adanya individu yang terinfeksi kemudian dinyatakan sembuh dengan laju kesembuhan  $\gamma$ , serta berkurang karena adanya kematian alami,  $\mu$ . Persamaan dinyatakan dalam bentuk

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R.$$

Dengan demikian diperoleh model penyebaran COVID-19 dengan memperhatikan penyakit bawaan dan vaksin dinyatakan dalam sistem persamaan (1) berikut

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= p\Lambda - (1 - \eta)\beta SI - \mu S - \frac{dS_b}{dt} \\ &= (1 - p)\Lambda - \beta S_b I - \mu S - \frac{dI}{dt} \\ &= (1 - \eta)\beta SI + \beta S_b I - \omega I - \gamma I - \mu I + \frac{dR}{dt} \quad (1) \\ &= \gamma I - \mu R. \end{aligned}$$

Sistem (1) perlu dianalisis dengan memperhatikan kondisi awal  $S(0) > 0, S_b(0) > 0, I(0) > 0$ , dan  $R(0) > 0$ .

Lemma berikut memverifikasi bahwa semua solusi dengan kondisi awal nonnegatif tetap nonnegatif untuk semua  $t > 0$ .

**Lemma 1.** Himpunan  $\Omega = \{(S, S_b, I, R) | S + S_b + I + R \leq \frac{\Lambda}{\mu}\}$  adalah invarian positif dan atraktor untuk persamaan (1).

**Bukti.** Dari sistem (1) diperoleh  $\frac{dS}{dt} + \frac{dS_b}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = \Lambda - \mu N - \omega I \leq \Lambda - \mu N$ , dengan  $N(t) = S(t) + S_b(t) + I(t) + R(t)$ . Dengan demikian

$$\frac{dN}{dt} \leq \Lambda - \mu N.$$

Jadi diperoleh  $0 \leq \sup N(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu}$ , sehingga solusi dari persamaan (1) terbatas dan berada di dalam  $\Omega$  untuk semua  $t > 0$ .

Pada bagian berikut dibahas eksistensi dan kestabilan titik ekuilibrium.

**TITIK EKUILIBRIUM DAN KESTABILANNYA**

Sistem (1) mempunyai titik ekuilibrium bebas penyakit  $E_0 = \left\{ \frac{p\Lambda}{\mu}, \frac{(1-p)\Lambda}{\mu}, 0, 0 \right\}$  dan titik ekuilibrium penyakit

$$E_1 = \left\{ \frac{(\omega + \gamma + \mu)(\beta I^* + \mu) - \Lambda\beta(1-p)}{(\beta I^* + \mu)(1-\eta)\beta}, \frac{(1-p)\Lambda}{(\beta I^* + \mu)}, I^*, \frac{\gamma I^*}{\mu} \right\},$$

dengan

$$I^* = \frac{-a_1 \pm \sqrt{a_1^2 - 4a_0a_2}}{2a_0},$$

$$a_0 = (1-\eta)\beta^2(\omega + \gamma + \mu),$$

$$a_1 = \beta\mu(\omega + \gamma + \mu) + (1-\eta)\beta\mu(\omega + \gamma + \mu) - (1-p)(1-\eta)\Lambda\beta^2 - (1-\eta)\Lambda\beta^2p,$$

$$a_2 = \mu^2(\omega + \gamma + \mu)(1 - R_0).$$

Titik ekuilibrium  $E_1$  eksis jika  $I^* > 0$ , yaitu jika  $R_0 > 1$  dengan  $R_0$  adalah angka reproduksi dasar yang dinyatakan dengan  $R_0 = \frac{\Lambda\beta((1-\eta)p+(1-p))}{\mu(\omega+\gamma+\mu)}$ .

Berikut ini diberikan teorema yang menyatakan kondisi sedemikian sehingga titik ekuilibrium stabil asimtotik lokal.

**Teorema 1.** *Titik ekuilibrium  $E_0 = \left\{ \frac{p\Lambda}{\mu}, \frac{(1-p)\Lambda}{\mu}, 0, 0 \right\}$  stabil asimtotik lokal jika  $R_0 < 1$  dan tidak stabil jika  $R_0 > 1$ .*

**Bukti.** Nilai eigen matriks Jacobi dari Sistem (1) di titik ekuilibrium  $E_0 = \left\{ \frac{p\Lambda}{\mu}, \frac{(1-p)\Lambda}{\mu}, 0, 0 \right\}$  adalah  $\lambda_1 = -\mu, \lambda_2 = -\mu, \lambda_3 = -\mu$  dan  $\lambda_4 = (\omega + \gamma + \mu)(R_0 - 1)$ . Semua nilai eigen bernilai negatif jika  $R_0 < 1$ . Dengan demikian titik kesetimbangan  $E_0$  stabil asimtotik lokal jika  $R_0 < 1$ .

**Teorema 2.** *Titik ekuilibrium  $E_1 = \left( \frac{(\omega + \gamma + \mu)(\beta I^* + \mu) - \Lambda \beta (1-p)}{(\beta I^* + \mu)(1-\eta)\beta}, \frac{(1-p)\Lambda}{(\beta I^* + \mu)}, I^*, \frac{\gamma I^*}{\mu} \right)$  stabil asimtotik lokal jika  $R_0 > 1$ .*

**Bukti.** Persamaan karakteristik dari matriks Jacobian di titik ekuilibrium  $E_1$  adalah

$$(\lambda + \mu)(\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3) = 0,$$

dengan

$$a_1 = (1 - \eta)\beta I^* + 2\mu + \beta I^*$$

$$a_2 = (1 - \eta)\beta^2 I^{*2} + \beta I^* \mu + (1 - \eta)\beta I^* \mu + \mu^2 - \frac{(1-p)R_0\mu(\omega + \gamma + \mu)\beta^2 I^* \eta}{(\beta I^* + \mu)(\beta(1-\eta)p + (1-p))} - (1 - \eta)\beta I^*(\omega + \gamma + \mu)$$

$$a_3 = -\frac{(1-p)R_0(\omega + \gamma + \mu)\beta^2 I^{*2} \eta}{(\beta I^* + \mu)(\beta(1-\eta)p + (1-p))} - (\omega + \gamma + \mu) \left( (1 - \eta)(\beta^2 I^{*2} + \beta I^* \mu) \right)$$

Sehingga diperoleh nilai eigen  $\lambda_1 = -\mu < 0$ , dan ketiga nilai eigen lain merupakan akar dari  $\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0$ . Menurut kriteria Routh-Hurwitz,  $E_1$  stabil asimtotik lokal jika dan hanya jika  $a_1 > 0, a_3 > 0$ , dan  $a_1 a_2 - a_3 > 0$ . Kondisi ini terpenuhi jika  $R_0 >$

1. Dengan demikian  $E_1 = \left( \frac{(\omega + \gamma + \mu)(\beta I^* + \mu) - \Lambda \beta (1-p)}{(\beta I^* + \mu)(1-\eta)\beta}, \frac{(1-p)\Lambda}{(\beta I^* + \mu)}, I^*, \frac{\gamma I^*}{\mu} \right)$  stabil asimtotik lokal jika  $R_0 > 1$ .

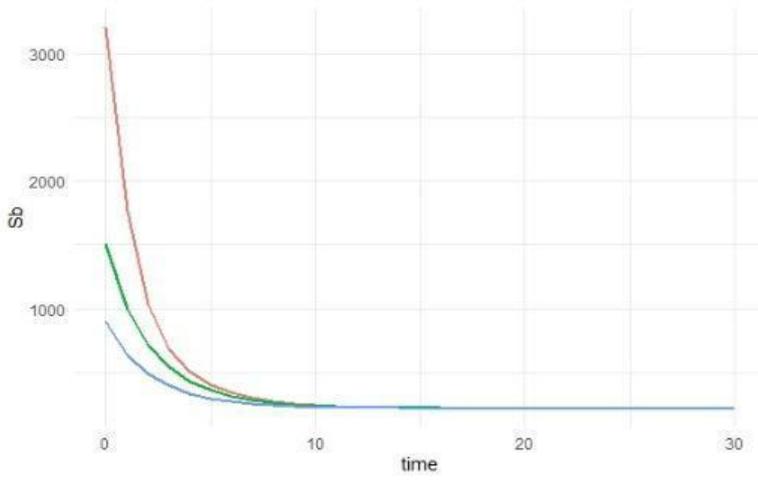
### SIMULASI NUMERIK

Selanjutnya dilakukan interpretasi model ke dalam bentuk simulasi menggunakan software Rstudio. Simulasi diawali dengan memberikan nilai awal pada parameter-parameter dan mengubah-ubah nilai untuk parameter tertentu pada Sistem (1). Untuk model matematika pada penyebaran penyakit COVID-19 dengan mempertimbangkan penyakit bawaan dan pemberian vaksinasi dimasukkan nilai parameter-parameter pada Tabel 1.

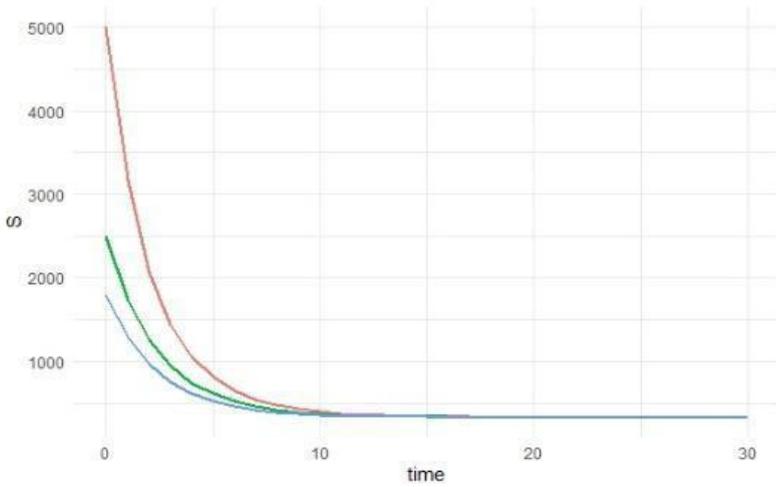
**Tabel 1.** Nilai-nilai Parameter

Simbol	Nilai Parameter	Estimasi
$\Lambda$	218	Estimasi
$p$	0.6	Asumsi
$\eta$	0.6	Asumsi
$\beta$	0.000000339	Asumsi
$\mu$	0.0000394	Estimasi
$\gamma$	0.0211	Estimasi
$\omega$	0.7887	Estimasi

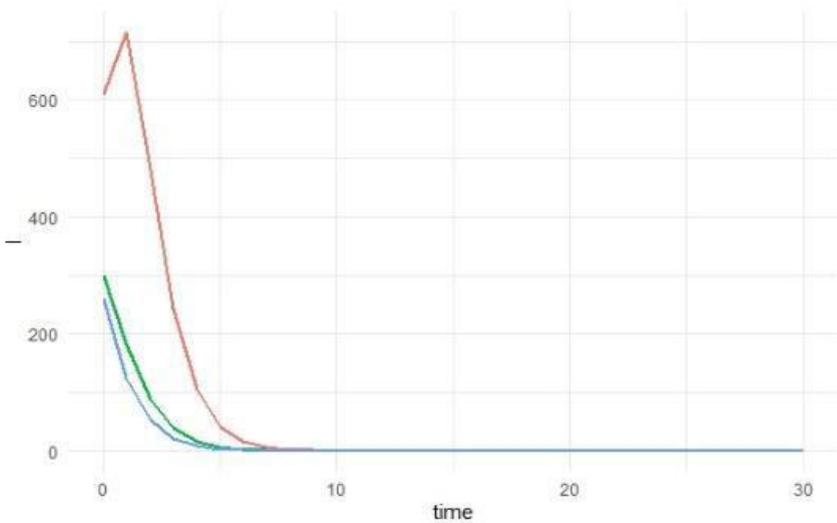
Berdasarkan nilai parameter diperoleh pada Tabel 1 kemudian mengubah parameter  $\beta = 0.000339$  dan  $\mu = 0.394$  sehingga diperoleh nilai bilangan reproduksi dasar  $R_0$  nya sebesar  $R_0 = 0.09 < 1$ . Dan disajikan dalam Gambar 2(a) – 2(d) berikut :



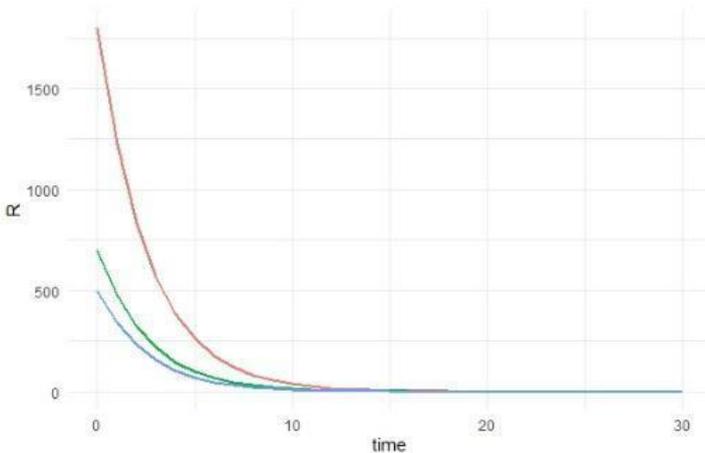
(a). Grafik  $S(t)$  terhadap  $t$



(b) Grafik  $S_b(t)$  terhadap  $t$



(c) Grafik  $I(t)$  terhadap  $t$



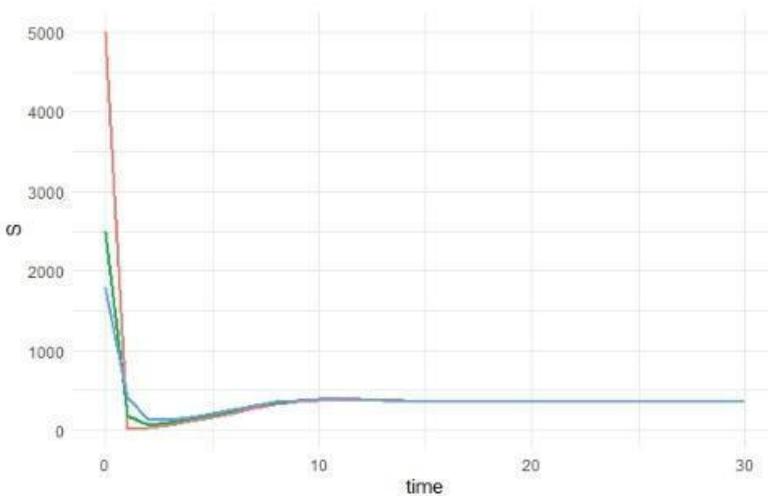
(d) Grafik  $R(t)$  terhadap  $t$

**Gambar 2.** Kestabilan penyebaran COVID-19 di titik  $E_0$

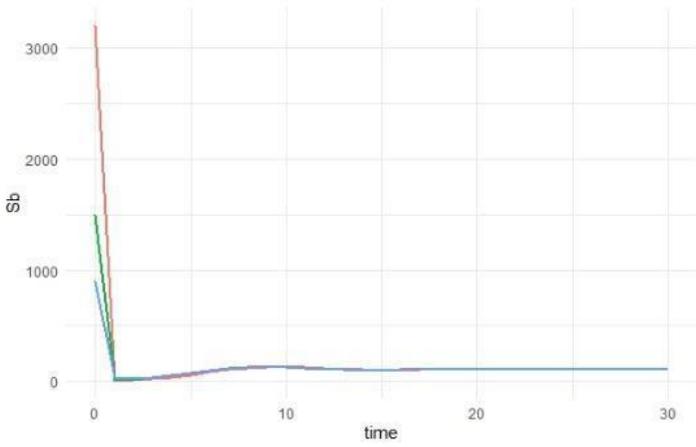
Dari Gambar 2 terlihat bahwa populasi dengan menggunakan nilai awal yang berbeda dan grafik menuju satu titik. Populasi individu yang rentan tanpa penyakit bawaan menurun sampai hari ke-30 dan stabil pada titik ini. Populasi individu yang rentan dengan penyakit bawaan mengalami penurunan sampai hari ke-30 dan stabil pada titik ini. Populasi individu yang terinfeksi menurun

sampai hari ke-30 dan stabil pada titik tersebut. Populasi individu yang telah sembuh dari penyakit menurun sampai hari ke-30 dan stabil pada titik tersebut. Sehingga disimpulkan bahwa sistem persamaan bersifat stabil yang artinya penyebaran virus COVID-19 akan menghilang dari populasi.

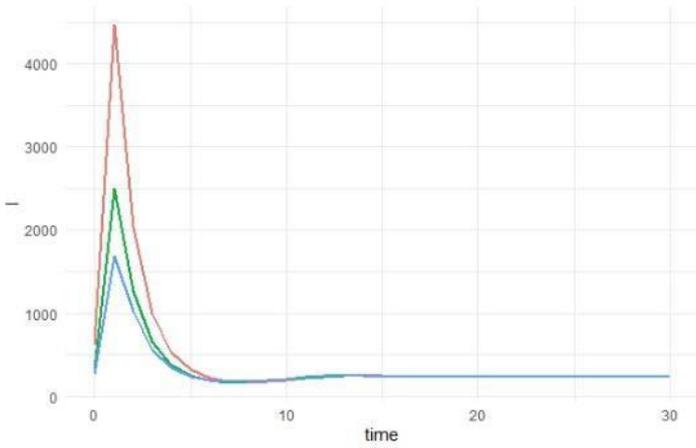
Selanjutnya akan dilakukan simulasi untuk  $R_0 > 1$ . Berdasarkan nilai parameter diperoleh pada tabel 1 kemudian mengubah parameter  $\beta = 0.00339$  dan  $\mu = 0.0394$  sehingga diperoleh nilai bilangan reproduksi dasar  $R_0$  nya sebesar  $R_0 = 14,13 > 1$ . Dan disajikan dalam Gambar 3(a) - 3(d) berikut :



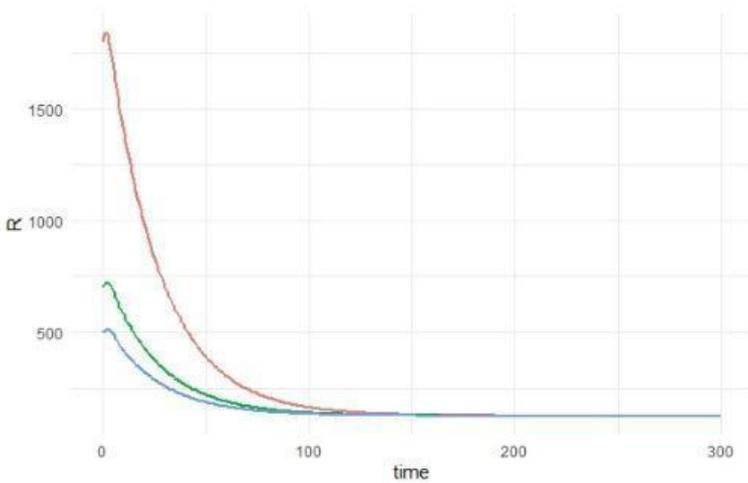
(a) Grafik  $S(t)$  terhadap  $t$



(b) Grafik  $S_b(t)$  terhadap  $t$



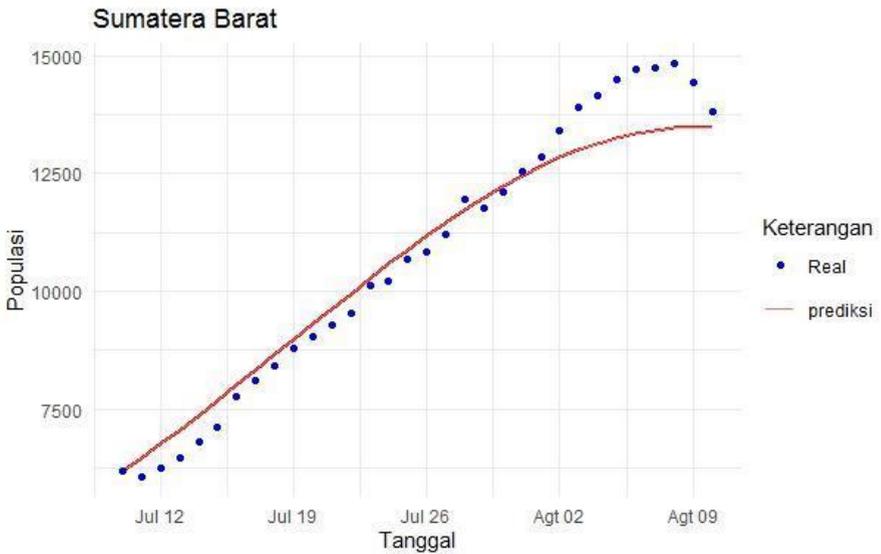
(c) Grafik  $I(t)$  terhadap  $t$

(d) Grafik  $R(t)$  terhadap  $t$ **Gambar 3** Kestabilan penyebaran COVID-19 di titik  $E_1$ 

Dari gambar 3 dilihat bahwa populasi dengan menggunakan nilai awal yang berbeda dan grafik menuju satu titik. Populasi individu yang rentan tanpa penyakit bawaan menurun sampai hari ke-30 dan stabil pada titik ini. Populasi individu yang rentan dengan penyakit bawaan menurun sampai hari ke-30 dan stabil pada titik tersebut. Populasi individu yang terinfeksi naik dan kemudian mengalami penurunan sampai hari ke-30 dan stabil pada titik tersebut. Populasi individu yang telah sembuh dari penyakit menurun sampai hari ke-300 dan stabil pada titik ini. Sehingga disimpulkan bahwa sistem persamaan bersifat stabil yang artinya penyebaran virus COVID-19 akan tetap ada dalam populasi.

#### **APLIKASI PADA KASUS COVID-19 DI SUMATERA BARAT**

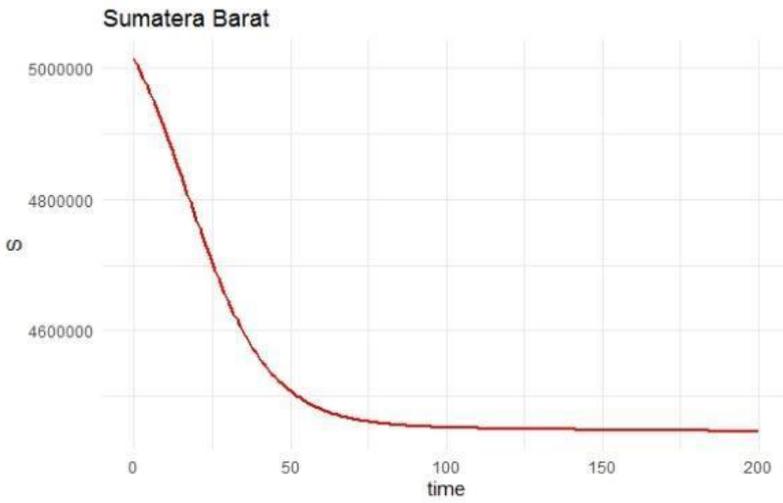
Selanjutnya akan dilakukan prediksi pada penyebaran COVID-19 di Provinsi Sumatera Barat, nilai parameter pada tabel 1 dengan syarat nilai awal pada model adalah  $S(0) = 5014472$ ,  $S_b(0) = 520000$ ,  $I(0) = 6173$ ,  $R(0) = 49152$  diperoleh estimasi bilangan reproduksi dasar diperkirakan sebesar  $R_0 = 1,48$ . Gambar 2 menunjukkan data real kasus COVID-19 di Sumatera Barat versus prediksi dengan model Sistem (1) :



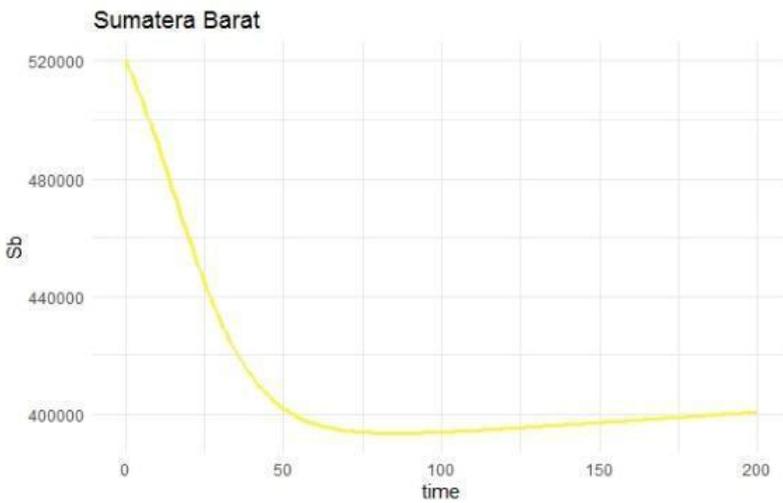
**Gambar 4.** Grafik prediksi data harian COVID-19 di Sumatera Barat dengan menggunakan model matematika  $SS_bIR$ .

Data harian COVID-19 di Provinsi Sumatera yang digunakan dari tanggal 10 Juni sampai dengan 10 Agustus 2021. Dari hasil data yang diprediksi dengan data realnya diperoleh nilai *MAPE* (*Mean Absolute Percent Error*) sebesar 4,5% dibawah 10% yang artinya model yang diramalkan sangat baik. Kasus harian COVID-19 di Sumatera Barat dari 10 Juli sampai 10 Agustus 2021 mengalami peningkatan dan setelah tanggal 10 Agustus mengalami penurunan. Hal yang sama juga berlaku untuk hasil perhitungan dari pemodelan  $SS_bIR$ .

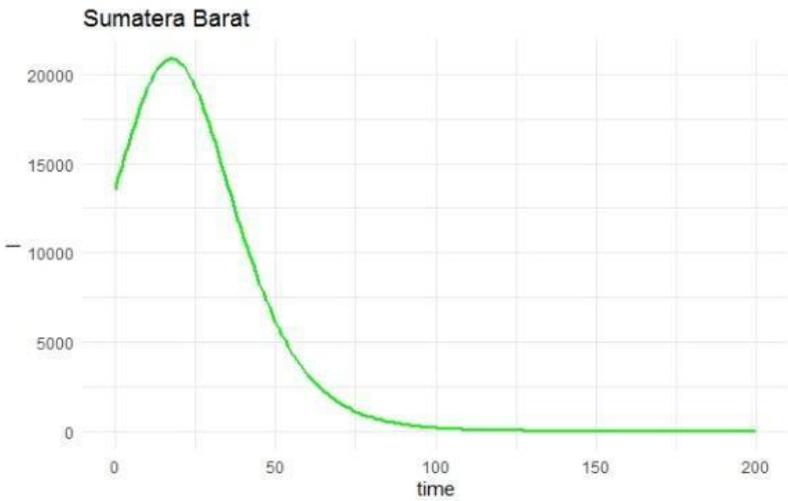
Selanjutnya dengan melihat sifat kestabilan dari setiap kelas populasi terhadap dinamika penyebaran COVID-19. Berdasarkan gambar dapat dilihat bahwa populasi menuju titik kesetimbangan endemik dan stabil disekitar titik endemik.



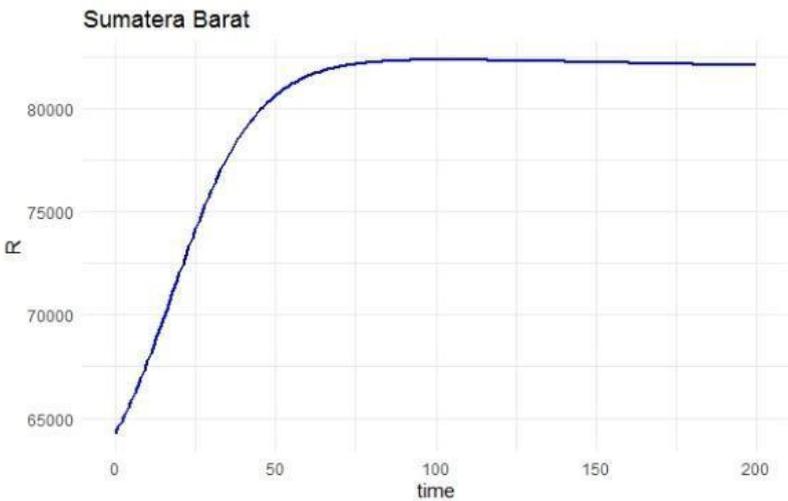
(a) populasi  $S$  terhadap  $t$



(b) populasi  $S_b$  terhadap  $t$



(c) populasi  $I$  terhadap  $t$



(d) populasi  $R$  terhadap  $t$

**Gambar 5.** Simulasi Dinamika penyebaran COVID-19 di Sumatera Barat.

Berdasarkan Gambar 5 bahwa populasi mendekati titik kesetimbangan endemik atau stabil disekitar titik endemik. Populasi individu yang rentan tanpa penyakit bawaan terhadap virus COVID-19 mengalami penurunan dan stabil pada kondisi  $S =$

366, populasi individu yang rentan dengan penyakit bawaan mengalami penurunan dan stabil pada kondisi  $Sb = 104$ , populasi individu yang terinfeksi penyakit COVID-19 mengalami kenaikan dan mengalami penurunan jumlah populasi sampai stabil pada kondisi  $I = 235$ , populasi individu yang dinyatakan sembuh dari penyakit COVID-19 mengalami kenaikan jumlah populasi sampai stabil pada saat kondisi  $R = 126$ . Berikut merupakan prediksi kasus harian COVID-19. Dari hasil simulasi tersebut, diprediksi puncak epidemi COVID-19 yang dikonfirmasi terinfeksi akan mencapai sekitar 20.878 pada hari ke 50.

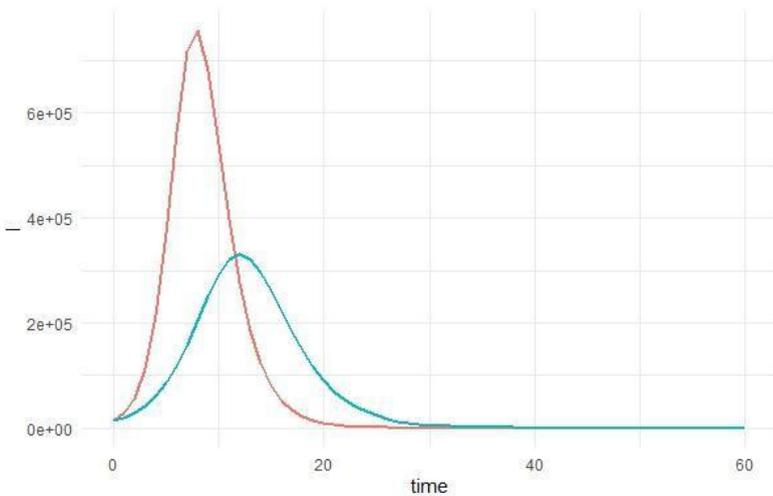
Selanjutnya akan dilakukan simulasi numerik untuk melihat efektivitas pada penggunaan vaksin COVID-19 dengan mengubah nilai parameter proporsi vaksin ( $\eta$ ) yang disajikan dalam Table 2 berikut:

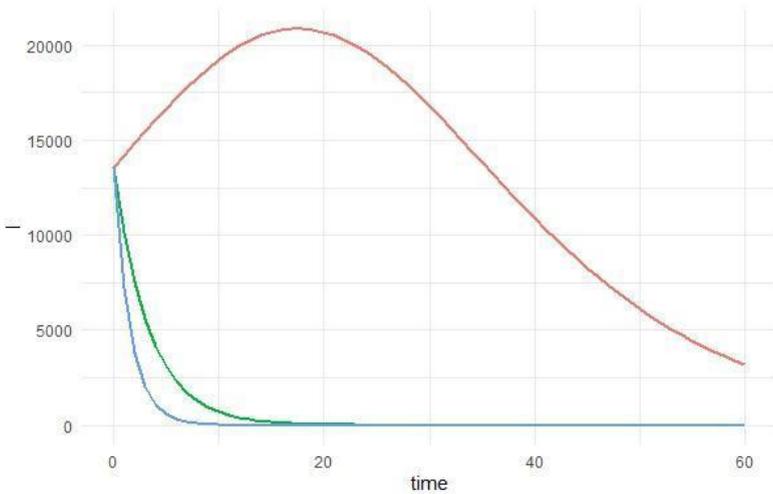
**Tabel 2.** Efektivitas penggunaan vaksin

$\eta$	$R_0$
0.2	2.0381856522234
0.4	1.7602512451021
0.6	1.4823168379807
0.8	1.2043824308593
1	0.9264480237379

Gambar 6 menunjukkan simulasi efektivitas penggunaan vaksin COVID-19. Berdasarkan Gambar 6 ketika nilai parameter untuk proporsi vaksin  $\eta = 0.2$  diperoleh nilai bilangan reproduksi dasar  $R_0 = 2.0381856522234 > 1$  yang artinya keadaan tidak bebas penyakit, dan individu terinfeksi mengalami kenaikan dan kemudian mengalami penurunan sampai hari ke-60 mendekati ke titik 0 dan stabil pada titik tersebut. Ketika nilai parameter untuk proporsi vaksin saat  $\eta = 0.4$  diperoleh nilai bilangan reproduksi dasar  $R_0 = 1.7602512451021 > 1$  yang artinya keadaan tidak

bebas penyakit, dan individu terinfeksi mengalami kenaikan dan kemudian mengalami penurunan sampai hari ke-60 mendekati ke titik 0 dan stabil pada titik tersebut. Ketika nilai parameter untuk proporsi vaksin saat  $\eta = 0.6$  diperoleh nilai bilangan reproduksi dasar  $R_0 = 1.4823168379807 > 1$  yang artinya keadaan tidak bebas penyakit, dan individu terinfeksi mengalami penurunan sampai hari ke-60 mendekati ke titik 0 dan stabil pada titik tersebut. Ketika nilai parameter untuk proporsi vaksin saat  $\eta = 0.8$  diperoleh nilai bilangan reproduksi dasar  $R_0 = 1.2043824308593 > 1$  yang artinya keadaan tidak bebas penyakit, dan individu terinfeksi mengalami penurunan sampai hari ke-60 mendekati ke titik 0 dan stabil pada titik tersebut. Ketika nilai parameter untuk proporsi vaksin saat  $\eta = 1$  sehingga diperoleh nilai bilangan reproduksi dasar  $R_0 = 0.9264480237379 < 1$  yang artinya keadaan bebas penyakit, dan individu terinfeksi mengalami penurunan sampai hari ke-60 mendekati ke titik 0 dan stabil pada titik tersebut.





**Gambar 6.** Simulasi efektivitas vaksinasi.

### SIMPULAN

Dalam tulisan ini dibentuk model matematika  $SS_bIR$  pada COVID-19. Dari model matematika  $SS_bIR$  terdapat dua titik ekuilibrium yang pertama titik ekuilibrium bebas penyakit yang memiliki kestabilan titik ekuilibrium stabil asimtotik lokal saat  $R_0 < 1$  dan yang kedua titik ekuilibrium endemik penyakit yang eksistensinya tergantung pada  $R_0$  yaitu ada jika  $R_0 > 1$ . Dari hasil simulasi yang diperoleh pada efektivitas penggunaan vaksin dapat diartikan bahwa proporsi penggunaan vaksin diperbesar yang artinya penggunaan vaksin cukup efektif maka penyakit akan semakin cepat menghilang dari populasi.

### DAFTAR PUSTAKA

<https://covid19.who.int/>

Adi,Y.A, Ndi, M.Z. (2020), Modeling and Prediction of COVID-19 with a Large Scale Social Distancing, *Fourier*, Vol 9. No. 1, pp: 1 – 9.

Ndi, M.Z., Adi Y.A. (2020), Modelling the transmission dynamics of COVID-19 under limited resources, *Commun. Math. Biol. Neurosci.*, Article ID 62.

- Ferastuti, E.T, Adi, Y.A. (2021), Model matematika SSmIR pada penyebaran covid-19 dengan penerapan pemberlakuan pembatasan kegiatan masyarakat (ppkm) di jawa tengah, *Unnes Journal of Mathematics*, Vol. 10 No.2, pp: 66 – 74.
- Khoerunnisa, Adi, Y.A. (2021), Masalah kontrol optimal pada penyebaran covid-19 di jawa tengah dengan vaksinasi, *Jurnal Matematika UNAND*, Vol. 10, No. 4, pp: 538 – 552.
- Bao, L., Deng, W., Huang, B., Gao, H., Liu, J., Ren, L., dkk. (2020). The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature*. doi:10.1038/s41586-020-2312-y
- Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. *Viruses*, 12(4), 1–17. <https://doi.org/10.3390/v12040372>
- Roosa, K., Lee, Y., Luo, R., Kirpich, A., Rothenberg, R., Hyman, J. M., Yan, P., & Chowell, G. (2020). Real-time forecasts of the COVID-19 epidemic in China from February 5th to February 24th, 2020. *Infectious Disease Modelling*, 5, 256–263. <https://doi.org/10.1016/j.idm.2020.02.002>
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 24, 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
- [https://corona.sumbarprov.go.id/details/peta\\_covid19](https://corona.sumbarprov.go.id/details/peta_covid19)
- Zareh Gavgani, V. (2020). Infodemic in the Global Coronavirus Crisis. *Depiction of Health*, 11(1), 1–5. <https://doi.org/10.34172/doh.2020.01>.

## BAB 5. DUA WAKTU TUNDAAN PADA MODEL COVID 19 MELIBATKAN VAKSINANSI BOOSTER

F Y Saptaningtyas<sup>1\*</sup> dan Ahmadi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Matematika FMIPA UNY,

<sup>2</sup>Program Studi Magister Matematika FMIPA UGM,

Email: \* fitrianatya@uny.ac.id

DOI: <https://doi.org/10.15294/mtk.v1i1.95>

### Abstrak

Indonesia telah menjalankan program vaksinasi kedua kali untuk mencegah penyebaran COVID 19. Vaksin booster-1 (vaksin ke-3) telah diberikan pada kelompok prioritas. Bab ini akan membahas efek vaksin booster melalui model matematika dengan melibatkan dua waktu tundaan. Kedua waktu tundaan representasi dari perlunya waktu membentuk imun dari individu yang telah vaksin (susceptible ke recovery), mengingat individu yang telah vaksin dua kali belum mendapat kekebalan seumur hidup maka akan dapat kembali menjadi rentan. Teorema Kar digunakan untuk menunjukkan kestabilan asimtotik pada titik ekuilibrium bebas maupun endemik dengan adanya dua waktu tunda. Simulasi numerik menunjukkan bahwa vaksin booster-1 dapat menurunkan bilangan reproduksi dasar sehingga dapat menambah penurunan laju penularan Covid 19. Pada penelitian ini, adanya dua waktu delay tidak merubah kestabilan titik ekuilibrium hanya memperlambat penyebaran.

**Keywords:** COVID 19, Vaksin Booster, Waktu Tundaan

### PENDAHULUAN

Penyebaran COVID 19 menjadi isu yang menarik dalam berbagai aspek keilmuan, termasuk dalam bidang pemodelan matematika. Berbagai model matematika berkembang untuk mengetahui dampak strategi yang dilakukan untuk menangani penyebaran COVID 19. Beberapa penelitian yang mengkaji efektifitas penanganan COVID 19 berdasarkan social distance, penggunaan

masker, karantina dan isolasi telah dilakukan oleh Gumel dkk. pada tahun 2021, serta Abioye dkk. pada tahun 2021 dan Zeb dkk. pada tahun 2019. Model matematika penyebaran COVID 19 di Indonesia berdasarkan vaksinasi dan isolasi mandiri berbasis SEIR (Susceptible, Exposure, Infected, Recovery) telah dilakukan oleh (Suwardi, dkk, 2020). Berdasarkan hasil analisis yang didukung simulasi numerik menunjukkan bahwa vaksinasi dan isolasi dapat memperlambat penyebaran COVID 19.

Sedangkan, beberapa model matematika terkait pemberian vaksin untuk mencegah penyebaran COVID 19 telah dikaji Nuning dkk tahun 2021 selain itu oleh oleh Chukwu dan Fatmawati di tahun 2022. Selain berdasarkan manajemen penanganannya model COVID 19 juga didasarkan adanya waktu tunda. Waktu tunda pada model COVID 19 ini diinisiasi salah satunya oleh perlunya waktu tubuh untuk mendapatkan kekebalan setelah mendapatkan vaksin. Model COVID 19 yang mengkaji mengenai waktu tunda telah dikaji oleh R. Devipriya, dkk tahun 2021. Vaksinasi dan waktu tunda merupakan hal menarik dalam kajian pemodelan COVID 19. Pemberian vaksin dosis satu belum efektif menangani penyebaran COVID 19 (WHO, 2021). Tingkat infeksi setelah adanya vaksin dosis satu masih tinggi sehingga diusulkan vaksin dosis dua. Meskipun vaksin dosis dua tidak memberikan kekebalan seumur hidup, adanya vaksin dosis dua telah mampu mengurangi penyebaran COVID 19 berdasarkan CDC tahun 2021 serta Ricahrd dan Baker tahun 2022.

Data terbaru menunjukkan bahwa sekitar 658 juta jiwa masih terkonfirmasi COVID 19 dengan kematian mencapai 6.8 juta jiwa (WHO, 2022) meskipun telah dilakukan vaksinasi sebanyak dua kali. Berdasarkan Fitriana dan Ahmadi, 2022, telah mengkaji penyebaran model COVID 19 dengan adanya satu waktu tunda dari populasi sembuh setelah mendapat dua kali vaksin COVID 19. Penelitian tersebut belum melibatkan vaksin booster yang ketiga. Pada bab ini, akan dibahas mengenai model matematika penyebaran COVID 19 dengan mempertimbangkan vaksinasi booster yang ketiga dan dua waktu tundaan yang berbasis pada model SEIR. Kajian dinamik dilakukan dengan analisa kestabilan

lokal pada sistem dengan maupun tanpa waktu tundaan. Selain itu, juga dikaji mengenai bilangan reproduksi dasar dan kajian mengenai waktu tundaan. Simulasi numerik diberikan untuk menunjukkan kestabilan titik ekuilibrium bebas COVID 19 maupun endemik. Untuk mengetahui efek adanya waktu tundaan dan vaksin booster pertama atau vaksin dosis ketiga juga diberikan melalui kajian solusi numerik.

## **METODE**

Dalam paper ini dimodelkan penyebaran COVID 19 dengan mempertimbangkan vaksin booster dan waktu tundaan. Model yang didapatkan akan dilakukan analisis secara matematika dengan menentukan titik ekuilibrium, kestabilan lokal dan melakukan simulasi numerik. Dalam hal ini, untuk menentukan kestabilan dari sistem tundaan menggunakan teorema yang telah dijelaskan dalam paper Kar yang dipublikasikan pada tahun 2003.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Pada bagian ini, akan dianalisa model matematika COVID 19 dengan mempertimbangkan pemberian vaksin booster dan efek waktu tundaan dalam sebuah model.

### **Model Matematika**

Dalam proses pemodelan ini, populasi dibagi menjadi 5 kelas, yakni kelas yang rentan  $S$ , kelas yang *exposed*  $E$ , kelas yang terinfeksi  $I$  dan kelas yang sembuh  $R$ . Kelompok individu yang sembuh terhadap COVID 19 akan diberikan vaksin dosis pertama dan kedua. Sedangkan individu yang rentan merupakan individu yang dapat vaksin booster dosis pertama. Dalam hal ini, individu yang telah di vaksin tidak langsung berpindah dari kelas satu ke kelas lain, hal ini dikarenakan diperlukan waktu tertentu dari masuknya vaksin sampai tubuh dari individu tersebut memberikan respon. Lebih lanjut, waktu tersebut dinamakan waktu tundaan. Waktu

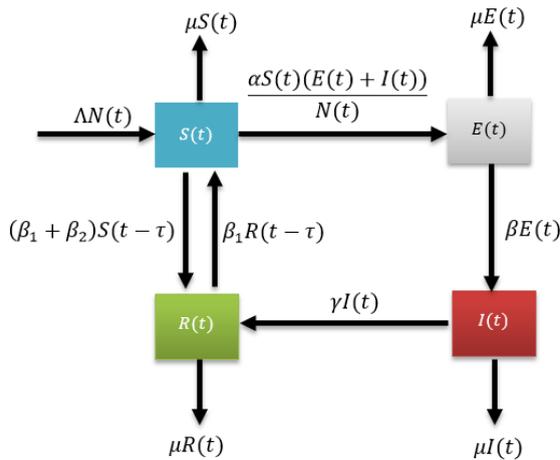
tundaan dari kelas yang rentan dan sembuh diasumsikan sama, yakni sebesar  $\tau$ .

Untuk lebih lengkap terkait tabel parameter sebagai berikut.

**Tabel 1.** Parameter

Notasi	Keterangan
$\Lambda$	Laju rekrutmen
$\alpha$	Tingkat interaksi antara kelas yang rentan ke <i>exposed</i> dan rentan ke infeksi COVID 19
$\beta$	Tingkat kelas yang <i>exposed</i>
$\gamma$	Tingkat infeksi virus COVID 19
$\mu$	Tingkat kematian alami
$\theta$	Tingkat kematian di kelas terinfeksi yang disebabkan oleh COVID 19
$\beta_1$	Tingkat vaksinasi dosis 1 dan 2
$\beta_2$	Tingkat vaksinasi booster 1

Berdasarkan argument di atas, sehingga didapatkan diagram alir pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Diagram Alir model matematika virus COVID 19

Sehingga didapatkan sistem persamaan diferensial berikut

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS(t)}{dt} = \Lambda N(t) + \beta_1 R(t - \tau) - (\beta_1 + \beta_2)S(t - \tau) \\ \quad - \mu S(t) - \frac{\alpha S(t)(E(t) + I(t))}{N(t)} \\ \frac{dE(t)}{dt} = \frac{\alpha S(t)(E(t) + I(t))}{N(t)} - (\mu + \beta)E(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta E(t) - (\theta + \mu + \gamma)I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} = (\beta_1 + \beta_2)S(t)(t - \tau) + \gamma I(t) \\ \quad - \mu R(t) - \beta_1 R I(t - \tau) \end{array} \right. \quad (1)$$

Selanjutnya, sistem tersebut akan dicari solusi terbatas. Perlu dipahami bahwa

$$N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$$

Sehingga didapatkan

$$\frac{dN(t)}{dt} = \Lambda - \mu N(t) - \theta I(t) \leq \Lambda - \mu N(t) \quad (2)$$

Penyelesaian dari Persamaan (2) adalah

$$N(t) = C e^{-\mu t} + \frac{\Lambda}{\mu}$$

Jika diberikan nilai awal  $N(0) = N_0$ , maka didapatkan

$$N(t) = N_0 e^{-\mu t} + (1 - e^{-\mu t}) \left( \frac{\Lambda}{\mu} \right)$$

Ambil  $t \rightarrow +\infty$ , sehingga diperoleh

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} N(t) = \frac{\Lambda}{\mu}$$

Artinya banyaknya populasi dalam kurun waktu tertentu akan menuju kapasitas batas, yakni  $\frac{\Lambda}{\mu}$ . Jadi, penyelesaian Sistem (1) dapat didefinisikan dalam daerah invariant positif  $\mathcal{M}$  dengan

$$\begin{aligned} \mathcal{M} = \left\{ (S, E, I, R) \in \mathbb{R}_+^5 \mid S(t) \geq 0, E(t) \geq 0, I(t) \geq 0, R(t) \right. \\ \left. \geq 0, S(t) + E(t) + I(t) + R(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu} \right\} \end{aligned}$$

Jika Sistem (1) dilakukan nondimensenless, maka diperoleh

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{ds(t)}{dt} = \Lambda - \mu s(t) - \alpha s(t)(e(t) + n(t)) \\ \quad + \beta_1 r(t - \tau) - (\beta_1 + \beta_2)s(t - \tau) \\ \frac{de(t)}{dt} = \alpha s(t)(e + 1) - (\mu + \beta)e(t) \\ \frac{dn(t)}{dt} = \beta e(t) - (\theta + \mu + \alpha)n(t) \\ \frac{dr(t)}{dt} = (\beta_1 + \beta_2)S(t - \tau) + \alpha n(t) \\ \quad - \mu r(t) - \beta_1 r(t - \tau) \end{array} \right. \quad (2)$$

dengan

$$s(t) + e(t) + n(t) + r(t) = 1$$

Lebih lanjut, dibahas titik ekuilibrium dari Sistem (2) sebagai berikut.

### Titik Ekuilibrium

Titik ekuilibrium merupakan suatu titik yang seiring dengan berjalannya waktu nilainya akan menuju suatu konstanta. Untuk menentukan titik ekuilibrium dari Sistem (2), akan dibagi menjadi beberapa kasus sebagai berikut

**Titik ekuilibrium bebas COVID 19.** Ketika nilai dari  $\bar{e} = \bar{n} = 0$ . Sehingga, Sistem (2) menjadi

$$\begin{cases} n - \mu \bar{s} + \beta_1 \bar{r} - (\beta_1 + \beta_2)\bar{s} = 0 \\ (\beta_1 + \beta_2)\bar{s} - \mu \bar{r} - \beta_1 \bar{r} = 0 \end{cases} \quad (3)$$

Dari persamaan kedua Sistem (3), sehingga didapatkan

$$(\beta_1 + \beta_2)\bar{s} = (\mu + \beta_1)\bar{r}$$

$$\bar{s} = \frac{(\mu + \beta_1)}{(\beta_1 + \beta_2)} \bar{r}$$

$$\bar{s} = \frac{\Lambda(\mu + \beta_1)}{\mu(2\beta_1 + \beta_2 + \mu)} \bar{r} \quad (4)$$

Jika Persamaan (4) disubstitusikan ke persamaan pertama Sistem (3), maka didapatkan

$$\Lambda - (\beta_1 + \beta_2 + \mu)\bar{s} + \beta_1\bar{r} = 0$$

$$\Lambda - (\beta_1 + \beta_2 + \mu) \left[ \frac{(\mu + \beta_1)}{(\beta_1 + \beta_2)} \right] \bar{r} + \beta_1\bar{r} = 0$$

$$\Lambda - (\beta_1 + \beta_2) - (\beta_1 + \beta_2 + \mu)(\mu + \beta_1)\bar{r} + \beta_1(\beta_1 + \beta_2)\bar{r} = 0$$

$$\bar{r} = \frac{\Lambda(\beta_1 + \beta_2)}{(\beta_1 + \beta_2 + \mu)(\mu + \beta_1) - \beta_1(\beta_1 + \beta_2)}$$

$$\bar{r} = \frac{\Lambda(\beta_1 + \beta_2)}{\mu(2\beta_1 + \beta_2 + \mu)}$$

Jadi, titik ekuilibrium bebas COVID 19 adalah

$$M_0 = (\bar{s}, \bar{e}, \bar{n}, \bar{r}) = \left( \frac{\Lambda(\mu + \beta_1)}{\mu(2\beta_1 + \beta_2 + \mu)} \bar{r}, 0, 0, \frac{\Lambda(\beta_1 + \beta_2)}{\mu(2\beta_1 + \beta_2 + \mu)} \right)$$

Hal ini berarti bahwa virus COVID 19 akan hilang dari populasi, karena nilai dari kelas yang exposed dan kelas terinfeksi nol.

**Titik ekuilibrium endemik.** Titik ini diperoleh ketika nilai dari  $\bar{s}, \bar{e}, \bar{n}, \bar{r} > 0$ . Sehingga Sistem (2) menjadi

$$\begin{cases} \Lambda - \mu\bar{s} - \alpha\bar{s}(\bar{e} + \bar{n}) + \beta_1\bar{r} - (\beta_1 + \beta_2)\bar{s} = 0 \\ \alpha\bar{s}(\bar{e} + \bar{n}) - (\mu + \beta)\bar{e} = 0 \\ \beta\bar{e} - (\theta + \mu + \alpha)\bar{n} = 0 \\ (\beta_1 + \beta_2)\bar{s} + \alpha\bar{n} - (\mu + \beta)\bar{r} = 0 \end{cases} \quad (5)$$

Jika persamaan ketiga dari Sistem (5) diselesaikan, maka didapatkan

$$\bar{e} = a_1\bar{n} \quad (6)$$

dengan  $a_1 = \frac{\theta + \alpha + \mu}{\beta}$ .

Jika Persamaan (6) disubstitusikan ke persamaan kedua dari

Sistem (5), maka

$$\alpha \bar{s} \bar{e} + \alpha \bar{s} \bar{n} - (\mu + \beta) \bar{e} = 0$$

$$(\alpha a_1 + \alpha) \bar{s} \bar{n} - (\mu + \beta) a_1 \bar{n} = 0$$

$$\alpha (a_1 + 1) \bar{s} - (\mu + \beta) a_1 = 0$$

$$\bar{s} = \frac{(\mu + \beta) a_1}{\alpha (a_1 + 1)} \quad (7)$$

Apabila Persamaan (7) disubstitusikan ke persamaan keempat dari Sistem (5), maka didapatkan

$$(\beta_1 + \beta_2) \bar{s} + \alpha \bar{n} - (\mu + \beta_1) \bar{r} = 0$$

$$\bar{r} = \frac{(\beta_1 + \beta_2) \bar{s} + \alpha \bar{n}}{(\mu + \beta_1)} \quad (8)$$

Apabila Persamaan (6), (7), dan (8) disubstitusikan ke persamaan pertama dari Sistem (5), maka didapatkan

$$\Lambda - \mu \bar{s} - \alpha \bar{s} (\bar{e} + \bar{n}) + \beta_1 \bar{r} - (\beta_1 + \beta_2) \bar{s} = 0$$

$$\Lambda - \mu \bar{s} - \alpha \bar{s} \bar{n} (a_1 + 1) + \beta_1 \bar{r} - (\beta_1 + \beta_2) \bar{s} = 0$$

$$\bar{n} = \frac{\Lambda - \mu \bar{s} + \beta_1 \bar{r} - (\beta_1 + \beta_2) \bar{s}}{\alpha (a_1 + 1) \bar{s}}$$

Jadi, titik ekilibrium endemik dari virus COVID 19 adalah

$$M_1 = (\bar{s}, \bar{e}, \bar{n}, \bar{r}) \\ = \left( \frac{(\mu + \beta) a_1}{\alpha (a_1 + 1)}, a_1 \bar{n}, \frac{\Lambda - \mu \bar{s} + \beta_1 \bar{r} - (\beta_1 + \beta_2) \bar{s}}{\alpha (a_1 + 1) \bar{s}}, \frac{(\beta_1 + \beta_2) \bar{s} + \alpha \bar{n}}{(\mu + \beta_1)} \right)$$

Artinya proporsi individu yang terinfeksi dan exposed akan selalu ada dalam populasi dan nilainya akan konvergen ke suatu nilai.

### Bilangan Reproduksi Dasar

Motivasi untuk menentukan bilangan reproduksi dasar adalah untuk menentukan tingkat penyebaran dari virus COVID 19 dalam suatu model. Pertama, kita akan menentukan kelas yang dapat

menyebabkan virus tersebut semakin bertambah dan berkurang dalam suatu populasi, yang dalam hal ini adalah kelas exposed dan terinfeksi sebagai berikut.

$$\begin{cases} \frac{de(t)}{dt} = \alpha s(t)(e + i) - (\mu + \beta)e(t) \\ \frac{di(t)}{dt} = \beta e(t) - (\theta + \mu + \gamma)n(t) \end{cases} \quad (9)$$

Berdasarkan Persamaan (9), sehingga kita dapat mengkonstruksi

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} \alpha \bar{s}(e + n) \\ 0 \end{pmatrix} \quad \text{and} \quad \mathcal{V} = \begin{pmatrix} (\mu + \beta)e \\ (\theta + \mu + \gamma)n - \beta e \end{pmatrix}$$

Lebih lanjut, kita dapatkan

$$F = \begin{pmatrix} \alpha \bar{s} & \alpha \bar{s} \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad \text{and} \quad V = \begin{pmatrix} \mu + \beta & 0 \\ -\beta & \theta + \mu + \gamma \end{pmatrix}$$

Sehingga, kita dapatkan

$$K = FV^{-1}$$

$$K = \begin{pmatrix} \alpha \bar{s} & \alpha \bar{s} \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{1}{\mu + \beta} & 0 \\ \frac{\beta}{(\mu + \beta)(\theta + \mu + \gamma)} & \frac{1}{\theta + \mu + \gamma} \end{pmatrix}$$

$$K = \begin{pmatrix} \frac{\alpha \bar{s}}{\mu + \beta} + \frac{\alpha \beta \bar{s}}{(\mu + \beta)(\theta + \mu + \gamma)} & \frac{\alpha \bar{s}}{(\theta + \mu + \gamma)} \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Dari nilai  $K$ , kita dapatkan nilai eigen terbesar dari matriks  $K$ , yakni

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\alpha \bar{s}(\alpha \beta + \theta + \mu + \gamma)}{(\mu + \beta)(\theta + \mu + \gamma)}$$

Lebih lanjut, nilai eigen terbesar dari  $K$  disebut dengan bilangan reproduksi dasar atau  $\mathcal{R}_0$ .

Jika nilai dari  $\mathcal{R}_0 < 1$ , maka virus COVID 19 seiring dengan

berjalannya waktu, virus COVID 19 akan hilang dari populasi tersebut.

Jika nilai dari  $\mathcal{R}_0 > 1$ , maka virus COVID 19 akan tetap ada dalam populasi tersebut.

**Analisis Kestabilan Lokal**

Sistem (2) merupakan sistem persamaan diferensial nonlinear, sehingga untuk menentukan kestabilannya diperlukan linearisasi di sekitaran titik ekuilibrium dengan mengambil

$$u(t) = s(t) - \bar{s} \rightarrow u(t - \tau) = s(t - \tau) - \bar{s}$$

$$v(t) = e(t) - \bar{e}$$

$$w(t) = n(t) - \bar{n}$$

$$x(t) = r(t) - \bar{r} \rightarrow x(t - \tau) = r(t - \tau) - \bar{r}$$

Akibatnya, Sistem (2) menjadi

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{du(t)}{dt} = -\alpha(\bar{e} + \bar{n} + \mu)u(t) - \alpha\bar{s}v(t) - \alpha\bar{s}w(t) \\ \quad -(\beta_1 + \beta_2)u(t - \tau) + \beta_1x(t - \tau) \\ \frac{dv(t)}{dt} = (\alpha\bar{e} + \bar{n})u(t) + (\alpha\bar{s} - \mu - \beta)v(t) \\ \quad + \alpha\bar{s}w(t) \\ \frac{dw(t)}{dt} = \beta v(t) - (\theta + \mu + \gamma)w(t) \\ \frac{dx(t)}{dt} = \alpha w(t) + (\beta_1 + \beta_2)u(t - \tau) \\ \quad - \beta_1x(t - \tau) \end{array} \right. \quad (10)$$

Sistem (10) dapat dituliskan menjadi berikut

$$\begin{pmatrix} \frac{du(t)}{dt} \\ \frac{dv(t)}{dt} \\ \frac{dw(t)}{dt} \\ \frac{dx(t)}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_1 & a_3 & a_3 & 0 \\ a_2 & a_4 & -a_3 & 0 \\ 0 & \beta & a_4 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u(t) \\ v(t) \\ w(t) \\ x(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} -a_6 & 0 & 0 & \beta_1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_6 & 0 & 0 & -\beta_1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u(t-\tau) \\ v(t-\tau) \\ w(t-\tau) \\ x(t-\tau) \end{pmatrix} \quad (11)$$

dengan

$$\begin{aligned} a_1 &= -\alpha(\bar{e} + \bar{n} + \mu) & a_4 &= \alpha\bar{s} - \mu - \beta \\ a_2 &= \alpha\bar{e} + \bar{n} & a_5 &= \alpha\bar{s} - \mu - \gamma \\ a_3 &= -\alpha\bar{s} & a_6 &= \beta_1 + \beta_2 \end{aligned}$$

Misalkan penyelesaian dari Sistem (11) adalah

$$u(t) = c_1 e^{-\lambda t}, v(t) = c_2 e^{-\lambda t}, w(t) = c_3 e^{-\lambda t}, x(t) = c_4 e^{-\lambda t}$$

Sehingga didapatkan

$$(\lambda I - A_1 + A_2 e^{-\lambda\tau}) \begin{pmatrix} c_1 e^{-\lambda t} \\ c_2 e^{-\lambda t} \\ c_3 e^{-\lambda t} \end{pmatrix} = 0 \quad (12)$$

Karena nilai dari  $e^{-\lambda t} \neq 0$  dan  $c_1, c_2, c_3 \neq 0$ , sehingga Persamaan (12) menjadi

$$|\lambda I - A_1 - A_2 e^{-\lambda\tau}| = 0$$

$$\Leftrightarrow \begin{vmatrix} \lambda - a_1 + a_6 e^{-\lambda\tau} & -a_3 & -a_3 & -\beta_1 e^{-\lambda\tau} \\ -a_1 & \lambda - a_4 & a_3 & 0 \\ 0 & -\beta & \lambda - a_4 & 0 \\ -a_6 e^{-\lambda\tau} & 0 & -\gamma & \lambda + \beta_1 e^{-\lambda\tau} \end{vmatrix} = 0$$

$$\begin{aligned} &\Leftrightarrow (\beta_1 e^{-\lambda\tau}) \left[ -a_2 \begin{vmatrix} -\beta & \lambda - a_4 \\ 0 & -\gamma \end{vmatrix} - a_6 e^{-\lambda\tau} \begin{vmatrix} \lambda - a_4 & a_3 \\ -\beta & \lambda - a_4 \end{vmatrix} \right] \\ &+ (\lambda + \beta_1 e^{-\lambda\tau}) \left[ (\lambda - a_1 + a_6 e^{-\lambda\tau}) \begin{vmatrix} \lambda - a_4 & a_3 \\ -\beta & \lambda - a_4 \end{vmatrix} \right. \\ &\quad \left. + a_2 \begin{vmatrix} -a_3 & -a_3 \\ -\beta & \lambda - a_4 \end{vmatrix} \right] = 0 \\ &\Leftrightarrow (\beta_1 e^{-\lambda\tau}) [-a_2 \beta \gamma - a_6 e^{-\lambda\tau} (\lambda^2 - 2a_4 \lambda + a_4^2 + \beta a_3)] \\ &+ (\lambda + \beta_1 e^{-\lambda\tau}) [(\lambda - a_1 + a_6 e^{-\lambda\tau}) (\lambda^2 - 2a_4 \lambda + a_4^2 + \beta a_3) \\ &\quad + a_2 (-a_3 \lambda + a_3 a_4 - \beta_3)] = 0 \\ &\Leftrightarrow \lambda^4 + c_2 \lambda^3 + c_8 \lambda^2 + c_9 \lambda + (f_1 \lambda^3 + f_2 \lambda^2 + f_3 \lambda + f_4) e^{-\lambda\tau} \\ &\quad + (f_5 \lambda^2 + f_6 \lambda + f_7) e^{-2\lambda\tau} = 0 \tag{13} \end{aligned}$$

dengan

$$\begin{aligned} b_2 &= -a_6 \beta_1 & c_9 &= c_4 + a_2 c_1 \\ b_3 &= 2a_4 a_6 \beta & c_8 &= c_3 - a_2 a_3 \\ b_4 &= -a_6 a_4^2 \beta_1 & c_{10} &= c_6 + c_7 \\ b_5 &= -a_6 \beta a_3 \beta_1 & f_1 &= a_6 + \beta \\ c_1 &= a_3 a_4 - \beta a_3 & f_2 &= \beta_1 c_2 - c_5 \\ c_2 &= -2a_4 - a_1 & f_3 &= a_{10} + \beta_1 c_8 \\ c_3 &= a_4^2 + \beta a_3 + 2a_1 a_4 & f_4 &= b_1 + c_9 \beta_1 \\ c_4 &= -a_1 a_4^2 - a_1 a_3 \beta & f_5 &= b_2 + a_6 \beta_1 \\ c_5 &= a_4^2 a_6 & f_6 &= b_3 - \beta_1 c_5 \\ c_7 &= \beta a_3 a_6 & f_7 &= b_4 + b_5 + a_{10} \beta \end{aligned}$$

Selanjutnya, persamaan (13) akan dianalisa menjadi dua kasus,

yakni untuk  $\tau = 0$  dan untuk  $\tau > 0$  sebagai berikut.

**Kasus 1.** Untuk  $\tau = 0$ , sehingga Persamaan (13) menjadi

$$\lambda^4 + g_1\lambda^3 + g_2\lambda^2 + g_3\lambda + g_4 = 0 \tag{14}$$

dengan

$$g_1 = c_2 + f_1$$

$$g_2 = c_8 + f_2 + f_5$$

$$g_3 = c_9 + f_3 + f_6$$

$$g_4 = f_4 + f_7$$

Dengan menggunakan kriteria R-H, sehingga

1	$g_2$	$g_4$
$g_1$	$g_3$	0
$g_5 = g_2 - \frac{g_3}{g_1}$	$g_4$	0
$g_6 = g_3 - \frac{g_1 g_4}{g_5}$		
$g_4$		

Berdasarkan tabel tersebut, nilai  $\lambda$  akan bernilai real negatif ketika nilai-nilai di kolom pertama harus bertanda sama. Karena nilai yang berada di kolom pertama, baris pertama 1 (positif), sehingga agar akar realnya negatif, nilai

$$g_1 > 0, g_4 > 0, g_5 > 0, g_6 > 0$$

Dengan kata lain, sistem (1) akan stabil asimtotik lokal di sekitar titik ekuilibrium

$$(\bar{s}, \bar{e}, \bar{n}, \bar{r})$$

Ketika nilai dari

$$g_1 > 0, g_4 > 0, g_5 > 0, g_6 > 0$$

**Kasus 2.** Untuk  $\tau = iw > 0$  dengan  $w \in \mathbb{R}^+$ , sehingga Persamaan (13) menjadi

$$\begin{aligned}
 & (iw)^4 + c_2(iw)^3 + c_8(iw)^2 + c_9(iw) \\
 & \quad + (f_1(iw)^3 + f_2(iw)^2 + f_3(iw) \\
 & \quad + f_4)e^{-iw\tau} \\
 & (f_5(iw)^2 + f_6(iw) + f_7)e^{-2iw\tau} = 0 \\
 \Leftrightarrow & w^4 - c_2w^3i - c_8w^2 + c_9wi \\
 & \quad + (-f_1w^3 - f_2w + f_3wi \\
 & \quad + f_4)(\cos(w\tau) - i \sin(w\tau)) \\
 & + (-f_5w^2 + f_6wi + f_7)(\cos(2w\tau) - i \sin(2w\tau)) = 0 \quad (15)
 \end{aligned}$$

Dengan memisahkan bagian real dan imajiner pada persamaan (15), sehingga diperoleh

$$w^8 + h_1w^6 + h_2w^4 + h_3w^2 + h_4 = 0 \quad (16)$$

Persamaan (16) tidak memiliki variasi tanda antar koefisiennya. Berdasarkan aturan tanda Descartes, sehingga persamaan (16) tidak akan mempunyai akar-akar real yang bernilai positif. Lebih lanjut, untuk kasus  $\tau > 0$  tidak akan mempunyai nilai  $\tau_k$  yang menyebabkan terjadinya perubahan kestabilan. Akibatnya, titik ekulibirum  $M_0$  dan  $M_1$  akan selalu stabil asimtotik lokal untuk  $\tau > 0$  (Teorema Kar, 2003).

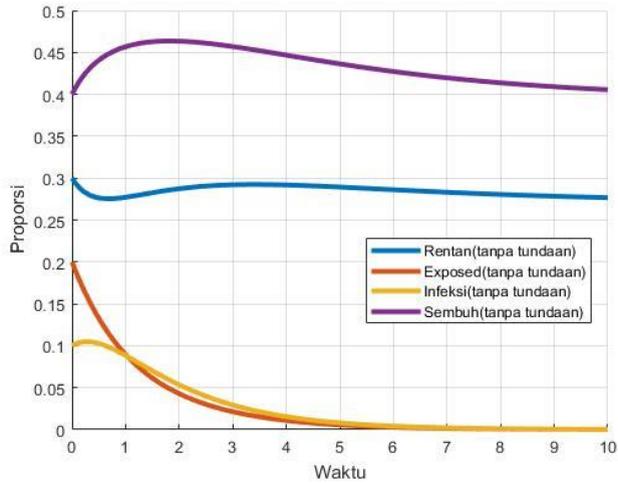
### Simulasi Numerik

Titik Ekulibirum Bebas COVID 19

Untuk simulasi ini, diambil beberapa parameter  $\Lambda = 0.2, \alpha = 0.6, \beta = 0.8, \beta_1 = 0.8, \beta_2 = 0.8, \mu = 0.3; \theta = 0.02, \gamma = 0.89$ . Akibatnya, diperoleh bilangan reproduksi dasar

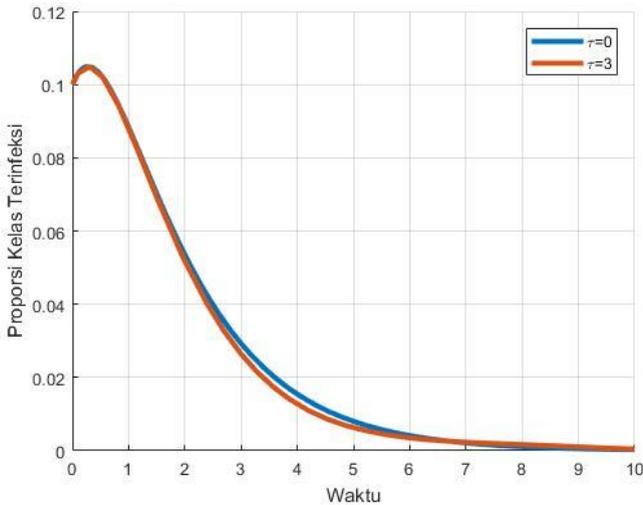
$$\mathcal{R}_0 = 0.20$$

Hal ini berarti bahwa ketika ada satu individu yang terinfeksi tidak akan menularkan ke individu yang lain dan seiring dengan berjalannya waktu akan punah. Dengan kata lain, virus COVID 19 akan hilang dari populasi. Lebih lanjut, simulasinya sebagai berikut.



**Gambar 2.** Simulasi Numerik Bebas COVID 19 Tanpa Tundaan

Pada kurva solusi tersebut, proporsi individu yang rentan di awal waktu mengalami penurunan, kemudian seiring dengan berjalannya waktu mengalami kenaikan lalu konstan. Akan tetapi, hal ini berbeda dengan proporsi individu yang exposed, di awal waktu selalu mengalami penurunan dan hingga akhirnya konstan menuju nol. Perilaku ini, mirip dengan proporsi individu yang terinfeksi COVID 19.



**Gambar 3.** Simulasi Numerik Bebas COVID 19 Tanpa dan Dengan Tundaan

Simulasi tersebut merupakan perbandingan simulasi untuk proporsi individu yang terinfeksi COVID 19 tanpa tundaan dan dengan diberikan tundaan sebesar 3 satuan waktu. Dalam simulasi tersebut, pada waktu 2 satuan waktu terjadi perbedaan antara proporsi kelas yang terinfeksi tanpa tundaan dengan waktu diberikan tundaan sebesar 3 satuan waktu. Akan tetapi, proporsi individu yang terinfeksi tanpa dan dengan tundaan seiring dengan berjalannya waktu akan konstan menuju nol.

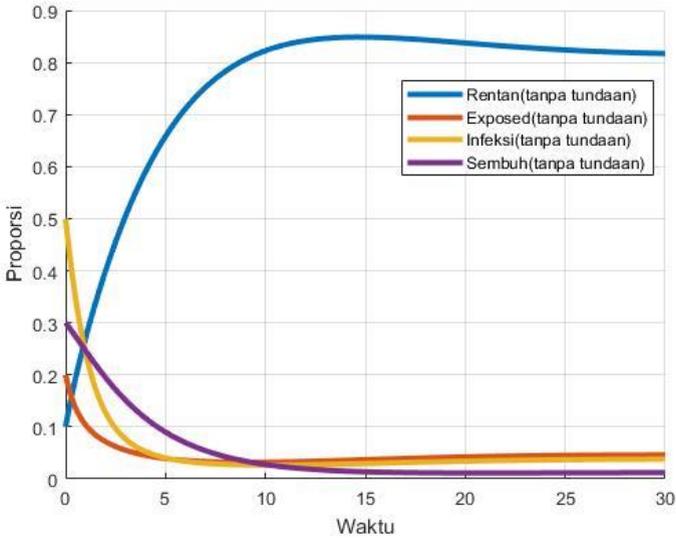
**Titik Ekuilibrium Endemik COVID 19**

Pada simulasi ini, diambil beberapa parameter  $\Lambda = 0.2, \alpha = 0.8, \beta = 0.2, \beta_1 = 0.004, \beta_2 = 0.004, \mu = 0.3; \theta = 0.02, \gamma = 0.89$ . Akibatnya, diperoleh bilangan reproduksi dasar

$$\mathcal{R}_0 = 1.17$$

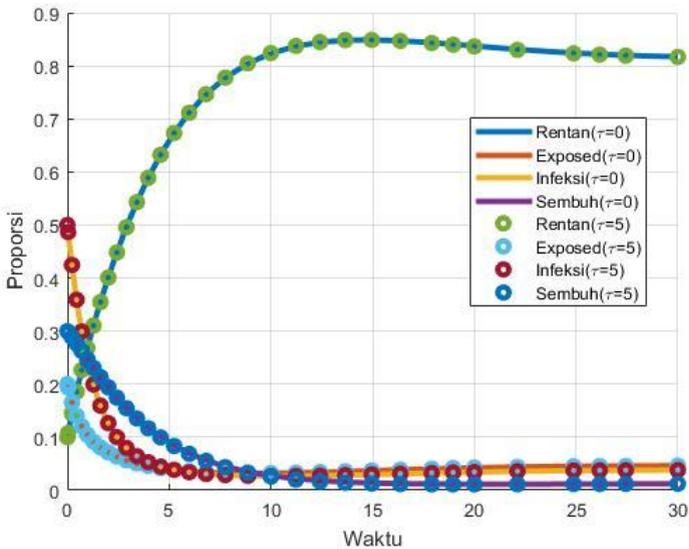
Hal ini berarti bahwa ketika ada satu individu yang terinfeksi akan menularkan ke satu atau dua individu baru dalam populasi tersebut. Lebih lanjut, satu atau dua individu tersebut akan menularkan kembali ke satu atau individu yang lain, begitu seterusnya. Sehingga, virus COVID 19 tidak akan hilang dari

populasi tersebut. Lebih lanjut, simulasinya sebagai berikut.



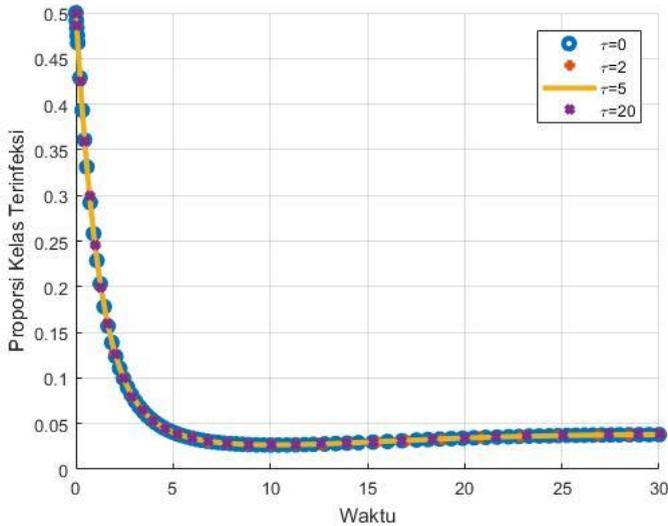
**Gambar 4.** Simulasi Numerik Endemik COVID 19 tanpa tundaan

Pada simulasi tersebut, proporsi individu yang rentan COVID 19 di awal waktu mengalami kenaikan lalu konstan menuju suatu nilai tertentu. Akan tetapi, untuk kelas yang lain, proporsi individu yang exposed, terinfeksi dan sembuh langsung mengalami penurunan dan seiring dengan berjalannya waktu akan konvergen menuju suatu nilai. Lebih lanjut, untuk kelas yang sembuh nilainya tidak konvergen ke 0.



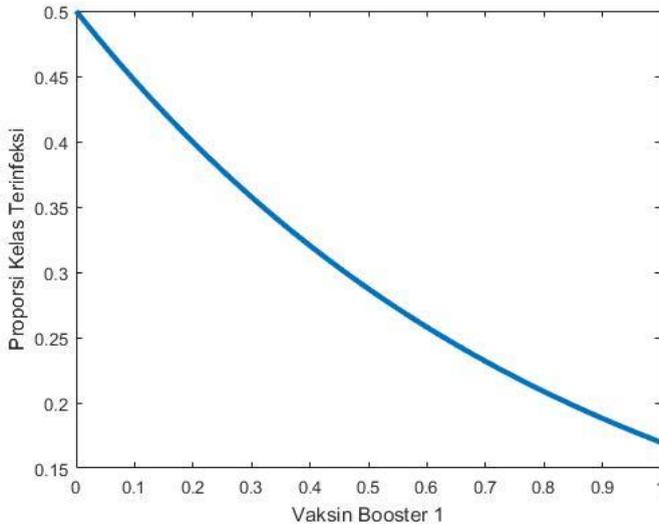
**Gambar 5.** Simulasi Numerik Endemik COVID 19

Dalam simulasi tersebut, proporsi individu yang terinfeksi dan exposed selalu mengalami penurunan di awal waktu dan seiring dengan berjalannya waktu akan selalu konvergen menuju suatu nilai tertentu yang tak nol. Dengan kata lain, endemi akan selalu terjadi dalam populasi tersebut. Lebih lanjut, simulasi tersebut juga menggambarkan bahwa proporsi individu yang tanpa dan dengan waktu tundaan tidak terjadi perubahan secara signifikan.



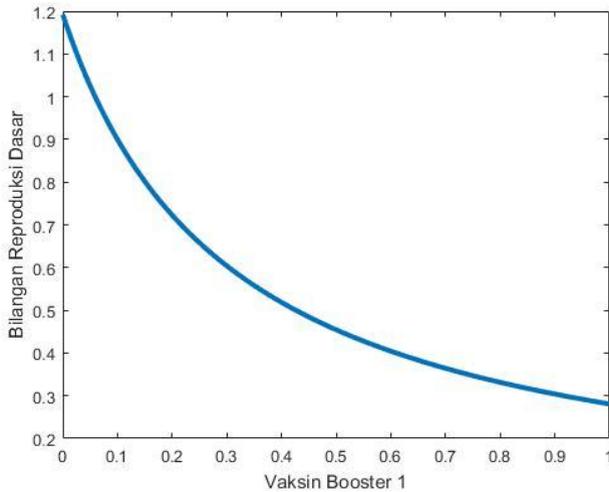
**Gambar 6.** Simulasi Numerik Endemik COVID 19

Pada simulasi tersebut, proporsi individu yang terinfeksi COVID 19 tanpa dan dengan waktu tundaan tidak mengalami perubahan perilaku yang cukup signifikan. Yakni di awal waktu mengalami penurunan proporsi individu yang terinfeksi, kemudian seiring dengan berjalannya waktu akan konstan menuju suatu nilai tertentu yang tak nol.



**Gambar 7.** Simulasi Numerik Efek Vaksin Booster 1 dengan Proporsi Kelas Terinfeksi

Dalam simulasi tersebut, semakin vaksin boosternya bertambah dan gencar dilakukan. Akibatnya, proporsi individu yang terinfeksi COVID 19 akan mengalami penurunan. Dengan kata lain, pemberian vaksin booster 1 efektif untuk mencegah penyebaran virus COVID 19. Jika dalam populasi tersebut tidak dilakukan vaksin booster 1, maka hal ini berakibat bahwa akan terjadi banyaknya individu yang terinfeksi sebesar 0.5.



**Gambar 8.** Simulasi Numerik Efek Vaksin Booster 1 dengan Bilangan Reproduksi Dasar

Berdasarkan simulasi tersebut, pemberian vaksin booster 1 dapat menurunkan bilangan reproduksi dasar. Dalam hal ini, bilangan reproduksi dasar merupakan interpretasi dari tingkat penyebaran virus COVID 19 dalam suatu populasi. Ketika tidak diberikan vaksin booster 1, akibatnya bilangan reproduksi dasarnya adalah 1,12. Hal ini berarti bahwa individu yang terinfeksi virus COVID 19 antara 1 sampai 2 orang. Kemudian 1 atau 2 orang tersebut menularkan ke 1 atau 2 orang individu yang lain. Hal tersebut berlangsung terus menerus, kalau tidak dilakukan pencegahan akan menimbulkan endemi yang berkelanjutan.

### **SIMPULAN**

Pada model matematika dengan dua waktu tundaan yang sama menunjukkan bahwa adanya waktu tunda hanya memperlambat tingkat infeksi dengan laju yang sama. Teorema Kar menunjukkan bahwa titik ekuilibrium dengan waktu tunda akan dapat stabil. Adanya vaksin booster dapat menekan penularan Covid-19 yang ditunjukkan penurunan bilangan reproduksi dasar seiring dengan tingkat vaksin booster meningkat.

**DAFTAR PUSTAKA**

- WHO, Vaccine efficacy, effectiveness and protection, retrieved from <https://www.who.int/news-room/feature-stories/vaccine-efficacy-effectiveness-and-protection>, 2021, on Friday Oct. 15, 2021.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), COVID-19 vaccine breakthrough infections reported to CDC- United States, Jan 1–April 30, 2021, <https://stacks.cdc.gov>, 2021.
- X. Deng, M. Evdokimova, A. O'Brien, C.I. Rowe, N.M. Clark, A. Harrington, G.E. Reid, S.I. UpRichard, S.C. Baker. (2021). Breakthrough infections with multiple lineages of SARS-CoV-2 variants reveals continued risk of severe disease in immunosuppressed patients, *Viruses* 13 (9) 1743.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), COVID-19 vaccine booster shots. Retrieved on June 25, 2022 from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shots.html> (2022).
- National Institute for Health (NIH), Lasting immunity found after recovery from Covid-19. Retrieved on June 25, 2022 from <https://www.nih.gov/news-events/nihretreat-matters/lasting-immunity-found-after-recovery-from-covid-19>, 2021.
- A.B. Gumel, E.A. Iboi, C.N. Ngonghala, E.H. Elbasha. (2021). A primer on using mathematics to understand COVID-19 dynamics: modelling, analysis and simulations, *Infect. Dis. Model.* 6 148–168.
- A.I. Abioye, J.P. Olumuyiwa, H.A. Ogunseye, F.A. Oguntolu, K. Oshinubi, A.A. Ibrahim, I. Khan. (2021). Mathematical model of COVID-19 in Nigeria with optimal control, *Results Phys.* 20 104598.
- A. Zeb, E. Alzahrani, V.S. Erturk, G. Zaman. (2020). Mathematical model for coronavirus disease 2019 COVID-19 containing isolation class, *Biomed. Res. J.* 3452402.
- Suwardi Annas, Muh. Isbar Pratama, Muh. Rifandi, Wahidah Sanusi, Syafruddin Side. (2020). *Stability analysis and numerical simulation of SEIR model for pandemic COVID-19 spread in Indonesia*. *Chaos, Solitons and Fractals* 13911007.
- Nuning, Nuraini, K.K. Sukandar, P. Hadisoemarto, H. Susanto, A.I. Hasan, . (2021). *Mathematical models for assessing vaccination scenarios in*

*several provinces in Indonesia, Infectious Disease Modelling*. Volume 6, Pages 1236-1258.

- C. W. Chukwu, Fatmawati. (2022). *Modelling fractional-order dynamics of COVID-19 with environmental transmission and vaccination: A case study of Indonesia*. J. AIMS Mathematics, 7(3): 4416-4438. doi: 10.3934/math.2022246.
- R. Devipriya et al. (2021). *SEIR Model for COVID-19 Epidemic Using Delay Differential Equation*. J. Phys.: Conf. Ser. 1767 012005.
- Ahmadi dan Widodo. (2020). *Local Stability of Malware Propagation Model on Network Computer with Two Time Delay*. AIP Conference Proceedings 2296, 020087; <https://doi.org/10.1063/5.0030321>.
- Saptaningtyas, F. Y., & Ahmadi, A. (2022). Tinjauan matematis waktu tundaan pada model COVID-19 dengan vaksinasi. *Pythagoras: Jurnal Matematika dan Pendidikan Matematika*, 17(1), 308-320. <https://doi.org/10.21831/pythagoras.v17i1.49372>
- Kar, T. K. (2003). *Selective Harvesting in a Prey-Predator Fishery with Time Delay*. Elsevier: Mathematical and Computer Modelling. Halaman 449-458.

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

**Ario Wiraya<sup>1</sup>, Laila Fitriana<sup>1</sup>, Triyanto<sup>1</sup>, Mardiyana<sup>1</sup>, Yudi Ari Adi<sup>2</sup>, Sarah Khoirunnisa<sup>1</sup>, Aulia Nurmalitasari<sup>1</sup>, Muhammad Baharuddin Daeng Sitaba<sup>1</sup>, Salma Febri Sofiya<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi S1 Pendidikan Matematika FKIP, Universitas  
Sebelas Maret

<sup>2</sup>Departemen 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 berbahayadindakan 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](http://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.

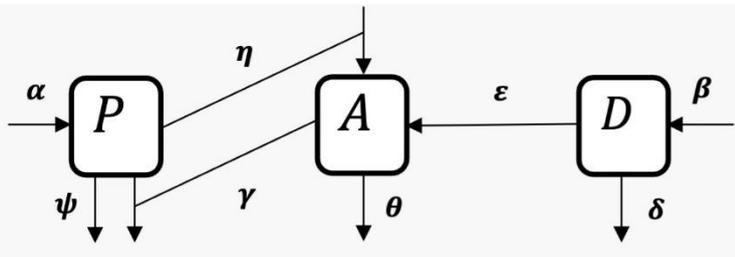
**Tabel 2.** Parameter Model

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

	konsentrasi sitokin anti-inflamasi		
$\beta$	Tingkat penambahan obat	0.165 atau 0.521	$\frac{pg}{mL \cdot jam \cdot jumlah\ sel}$
$\gamma$	Tingkat interaksi sitokin pro-inflamasi dengan sitokin anti-inflamasi	0.343 $\pm 0.178$	$\frac{pg}{mL \cdot jam \cdot jumlah\ sel}$
$\psi$	Tingkat degradasi alami sitokin pro-inflamasi	0.751 $\pm 0.198$	$jam^{-1}$
$\theta$	Tingkat degradasi alami sitokin anti-inflamasi	0.87 $\pm 0.281$	$jam^{-1}$
$\delta$	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.

$$\frac{dP}{dt} = \alpha - \gamma PA - \psi P \tag{1}$$

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

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

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  $\alpha$ . Suku kedua menotasikan pengurangan konsentrasi sitokin pro-inflamasi akibat interaksinya dengan sitokin anti-inflamasi dengan tingkat sebesar  $\gamma$ . Suku ketiga menotasikan pengurangan konsentrasi sitokin pro-inflamasi akibat degradasi alami dengan tingkat sebesar  $\psi$ .

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  $\eta$ . Suku kedua menotasikan pengurangan konsentrasi sitokin anti-inflamasi akibat degradasi alami dengan tingkat sebesar  $\theta$ . Suku ketiga menotasikan penambahan konsentrasi sitokin anti-inflamasi akibat pengaruh dari pengobatan dengan tingkat  $\varepsilon$ .

Persamaan (3) merepresentasikan laju perubahan konsentrasi obat terhadap waktu yang dinotasikan dengan persamaan logistik dengan tingkat penambahan obat sebesar  $\beta$  dan rasio tingkat penambahan obat dengan kapasitas batas konsentrasi obat sebesar  $\delta$ , 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

$$J(E_n) = [-\gamma A - \psi \quad -\gamma P \quad 0 \quad \eta A \quad \eta P - \theta + \varepsilon D \quad \varepsilon A \quad 0 \quad 0 \quad \beta - 2\delta D].$$

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)

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

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

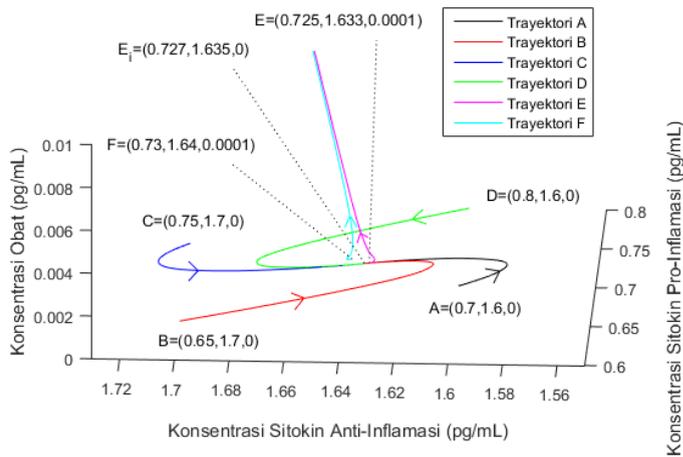
Nilai parameter yang digunakan untuk mensimulasikan kondisi dinamika yang terjadi pada sistem respon inflamasi tanpa pengobatan dipilih sedemikian sehingga memenuhi syarat eksistensi dan kestabilan lokal titik ekuilibrium badai sitokin atau tanpa pengobatan  $E_i$ , yaitu  $\frac{\alpha}{\psi} > \frac{\theta}{\eta}$  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
$\alpha$	0.81
$\eta$	0.81
$\varepsilon$	0.81
$\beta$	0.521
$\gamma$	0.343
$\psi$	0.553
$\theta$	0.589

$\delta$	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  $0.727 \text{ pg/mL}$  untuk waktu yang lama, sehingga tidak memungkinkan untuk berkurang. Oleh

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

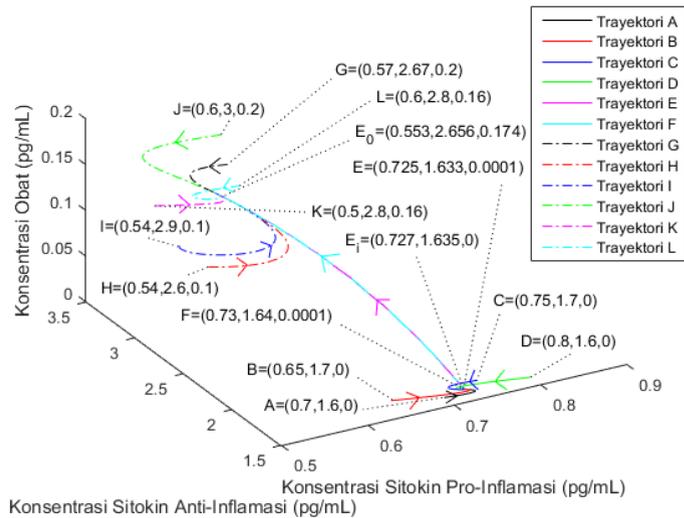
b. Dinamika Sistem Respon Inflamasi Dengan Pengobatan

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
$\alpha$	0.81
$\eta$	0.81
$\varepsilon$	0.81
$\beta$	0.165
$\gamma$	0.343
$\psi$	0.553
$\theta$	0.589
$\delta$	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 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  $0.553 \text{ pg/mL}$  dalam waktu yang lama, sehingga nilai tersebut kurang dari konsentrasi sitokin pro-inflamasi pada titik ekuilibrium  $E_i$ , yaitu  $0.727 \text{ pg/mL}$ . 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.

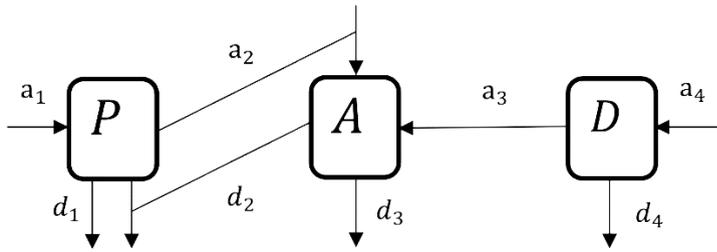
**Tabel 6.** Parameter Model

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

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

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  $\frac{a_1}{a_2} \geq \frac{d_3}{a_2}$ . 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  $\alpha$  dan  $\beta$  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  $\lambda$  adalah nilai eigen dari matriks *Jacobian* pada Persamaan (9) dan  $I$  adalah matriks identitas berukuran

$3 \times 3$ , maka persamaan karakteristik  $|\lambda I - J\left(\frac{d_3}{a_2}, \frac{a_1a_2-d_1d_3}{a_2d_2}, 0\right)| = 0$  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  $\lambda_{2,3} =$

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

. 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.

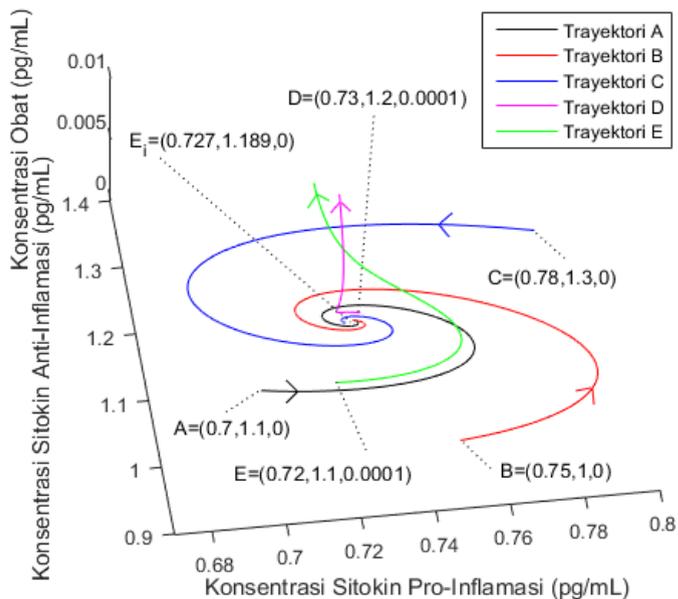
Simulasi numerik disajikan dalam dua kasus, yaitu kasus respon inflamasi tanpa adanya pengaruh pengobatan di sekitar titik ekuilibrium infeksi  $E_i$  dan kasus respon inflamasi dengan adanya pengaruh pengobatan di sekitar titik ekuilibrium bebas penyakit  $E_0$  dan titik ekuilibrium infeksi  $E_i$  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

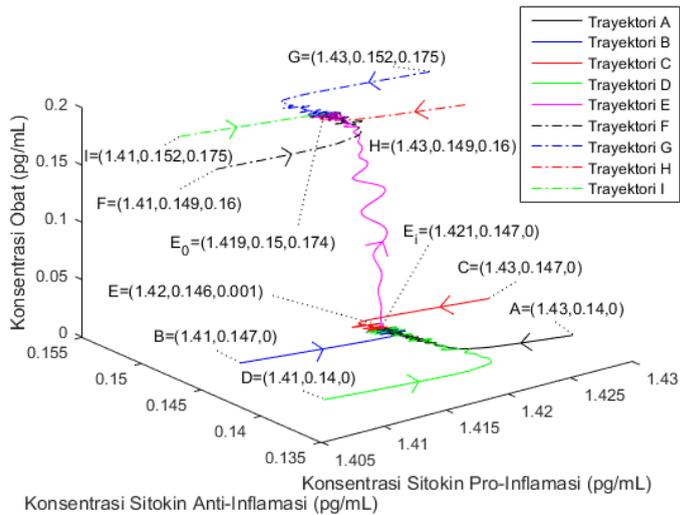
Simulasi pada Gambar 2 menunjukkan dinamika konsentrasi sitokin pro-inflamasi, sitokin anti-inflamasi, dan obat di sekitar  $E_i$  dengan kondisi tanpa

$E_0$ . 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
$\kappa$	Tingkat replikasi virus Corona	0.343 ; 0.178 atau 0.81	$\frac{pg}{mL.jam.jumlah\ sel}$
$\sigma$	Tingkat induksi sitokin pro-inflamasi akibat infeksi virus Corona	0.009 ; 0.004 atau 0.81	$\frac{pg}{mL.jam.jumlah\ sel}$
$\omega$	Tingkat induksi sitokin anti-inflamasi akibat interaksinya	0.009 ; 0.004 atau 0.81	$\frac{pg}{mL.jam.jumlah\ sel}$

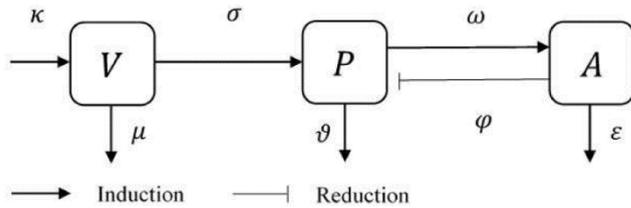
---

	dengan sitokin pro-inflamasi		
$\mu$	Rasio tingkat replikasi virus Corona dengan konsentrasi maksimum virus Corona	0.751 $\pm 0.19$	$\frac{pg}{mL.jumlah\ sel}$
$\varphi$	Tingkat degradasi sitokin pro-inflamasi akibat interaksinya dengan sitokin anti-inflamasi	0.343 $\pm 0.17$	$\frac{pg}{mL.jam.jumlah\ sel}$
$\vartheta$	Tingkat degradasi alami sitokin pro-inflamasi	0.751 $\pm 0.19$	$jam^{-1}$
$\varepsilon$	Tingkat degradasi alami sitokin anti-inflamasi	0.87 $\pm 0.28$	$jam^{-1}$

---

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.

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

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

$$\frac{dA}{dt} = \omega PA - \varepsilon A \tag{3}$$

Persamaan (1) merepresentasikan laju perubahan konsentrasi virus Corona terhadap waktu. Suku pertama menyatakan replikasi dan kematian virus Corona yang dilambangkan dengan bentuk logistik dengan  $\kappa$  sebagai laju replikasi virus Corona dan  $\mu$  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  $\sigma$ . Suku kedua adalah pengurangan konsentrasi sitokin pro-inflamasi yang disebabkan oleh interaksi antara sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi dengan tingkat sebesar  $\varphi$ . Suku ketiga adalah pengurangan konsentrasi sitokin pro-inflamasi yang disebabkan oleh degradasi alaminya dengan tingkat sebesar  $\vartheta$ .

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  $\omega$ . Suku kedua adalah pengurangan konsentrasi sitokin anti-inflamasi yang disebabkan oleh degradasi alaminya dengan tingkat sebesar  $\varepsilon$ .

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

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

Misalkan  $\lambda$  adalah nilai eigen dari matriks Jacobian pada Persamaan (7) dan  $I$  adalah matriks identitas berukuran  $3 \times 3$ , 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.

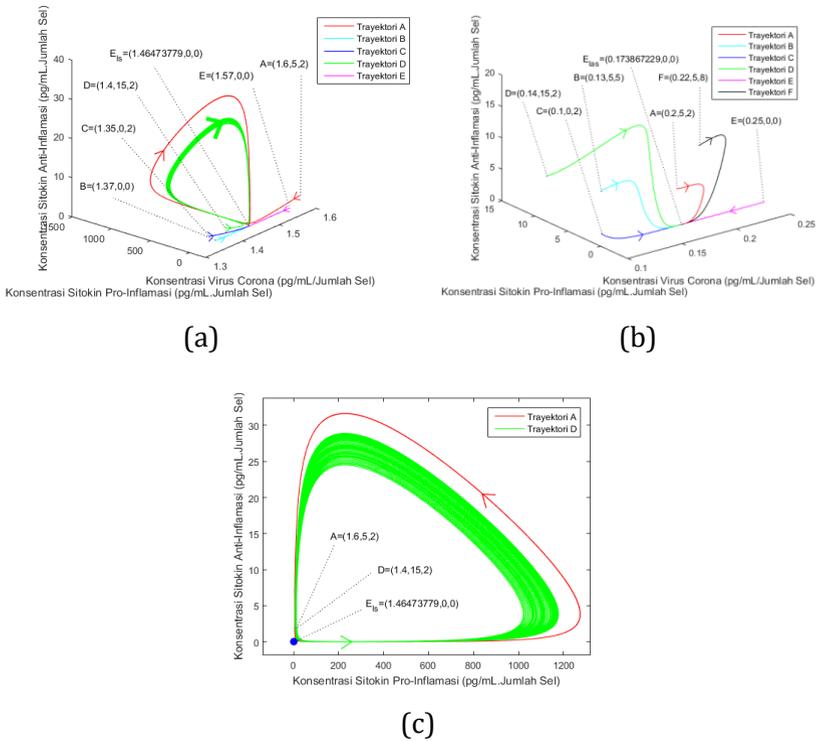
### a. Dinamika Lokal

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
$\kappa$	0.81	0.165
$\sigma$	0.81	0.005
$\omega$	0.005	0.81
$\mu$	0.553	0.949
$\varphi$	0.165	0.521
$\vartheta$	0.553	0.949
$\varepsilon$	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  $E_{LH}$ 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).

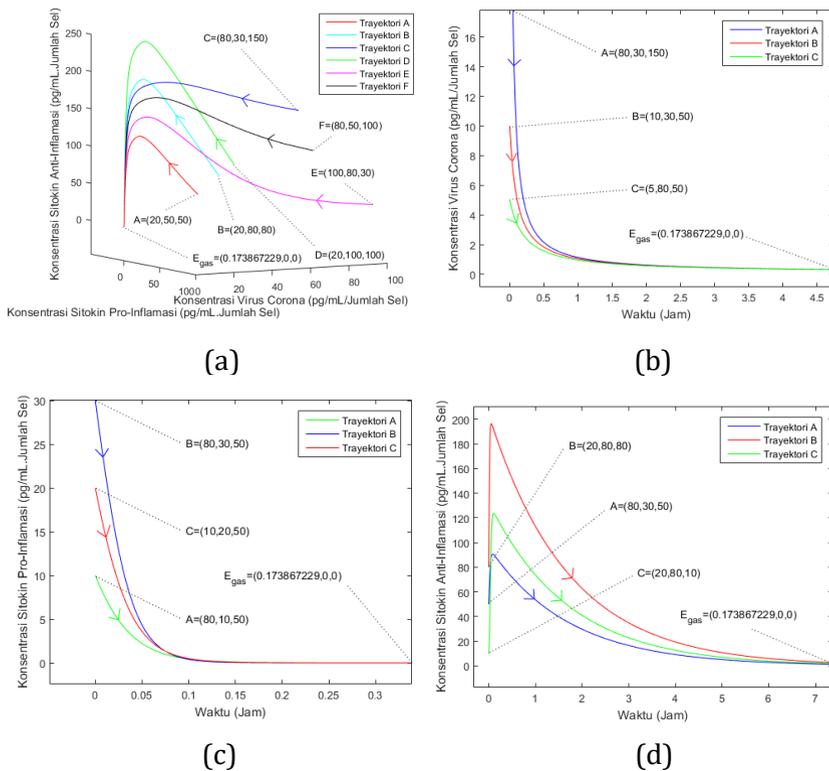
Simulasi pada Gambar 2 (b) menggambarkan dinamika stabil asimtotik lokal di sekitar titik ekuilibrium laten ketika  $\frac{\kappa}{\mu} < \frac{\vartheta}{\sigma}$ . Dinamika konsentrasi virus Corona, sitokin pro-inflamasi, dan sitokin anti-inflamasi di sekitar titik ekuilibrium laten menuju titik ekuilibrium 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  $\frac{\theta}{\varepsilon}$ . Terpenuhinya 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.

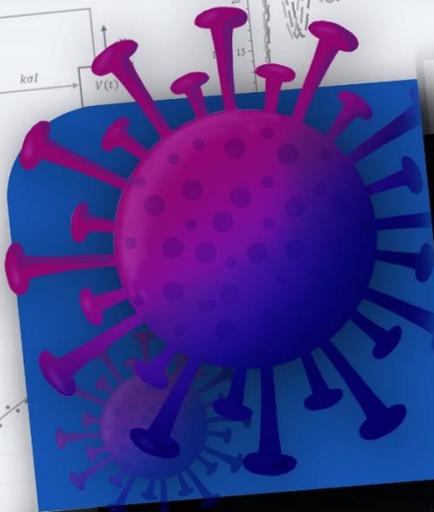
- Lyke, K.E., Burges, R., Cissoko, Y., Sangare, L., Dao, M., Diarra, I., Kone, A., Harley, R., Plowe, C. V., Doumbo, O. K., & Sztein, M. B., 2004. Serum Levels of The Proinflammatory Cytokines Interleukin-1 Beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8, IL-10, Tumor Necrosis Factor Alpha, and IL-12(p70) in Malian 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.

ISSN 2964-4143



9 772964 414001



MATH

Covid  
19

