

Stability Analysis of a Mathematical Model in Inflammatory Response System Due to SARS Coronavirus Infection

Analisis Kestabilan Model Matematika Sistem Respon Inflamasi Akibat Infeksi SARS *Coronavirus*

Ario Wiraya*

Abstract

Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus infection in a human body indicated by cytokine response due to an inflammation. The purpose of this research is to construct and analyze a mathematical model of interaction between inflammatory pro-response and anti-response cytokine to predict the dynamic on inflammatory response system, so that the treatment can be optimized. The results obtained in this research describe some dynamics which happen on the cytokines, i.e. the disease-free equilibrium point is asymptotically stable when the basic reproduction number is less than one. In this condition, a patient with initial concentrations of the cytokines around the disease-free equilibrium point will be free of viral infection. The infection equilibrium point is asymptotically stable when the basic reproduction number is greater than one. In this condition, a patient with initial concentrations of the cytokines around the infection equilibrium point will be infected by the virus. Probability of a patient being free of viral infection can increase if the production rate of the cytokines are decreased or the degradation rate of the cytokines are increased.

Keywords: inflammation, SARS Coronavirus, basic reproduction number.

Abstrak

Infeksi *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) *Coronavirus* pada tubuh manusia ditandai dengan respon sitokin akibat adanya inflamasi. Tujuan penelitian ini adalah mengonstruksi dan menganalisis model matematika interaksi antara sitokin pro-respon dan anti-respon inflamasi untuk memprediksi dinamika pada sistem respon inflamasi, sehingga pengobatan dapat dioptimalkan. Hasil yang diperoleh pada penelitian ini mendeskripsikan beberapa dinamika yang terjadi pada sitokin, yaitu titik ekuilibrium bebas penyakit bersifat stabil asimtotik jika bilangan reproduksi dasar bernilai kurang dari satu. Pada kondisi ini, pasien dengan keadaan awal konsentrasi sitokin di sekitar titik ekuilibrium bebas penyakit

* Program Studi Pendidikan Matematika, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Sebelas Maret,

Email: ariowiraya@staff.uns.ac.id



akan terbebas dari infeksi virus. Titik ekuilibrium infeksi bersifat stabil asimtotik jika bilangan reproduksi dasar bernilai lebih dari satu. Pada kondisi ini, pasien dengan keadaan awal konsentrasi sitokin di sekitar titik ekuilibrium infeksi akan terinfeksi virus. Probabilitas terbebasnya pasien dari infeksi virus dapat bertambah apabila tingkat produksi sitokin menurun atau tingkat degradasi sitokin meningkat.

Kata kunci: inflamasi, SARS *Coronavirus*, bilangan reproduksi dasar.

1. PENDAHULUAN

Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus mengalami transmisi lintas spesies dari hewan ke manusia [9], [12]. SARS *Coronavirus* berkembang biak pada inang alaminya, yaitu kelelawar [8], [10]. Manusia bukan merupakan inang alami dan hanya terinfeksi melalui interaksi dengan inang alaminya, baik secara langsung maupun tidak langsung melalui lingkungan, seperti menghirup kotoran inang alami atau pembawanya [22].

Imun bawaan manusia merespon infeksi virus melalui regulasi yang terdiri atas dua jenis sitokin. Sitokin jenis pertama merupakan sitokin yang merespon inflamasi, yaitu sitokin pro-respon inflamasi. Sitokin jenis kedua merupakan sitokin yang menghambat respon inflamasi, yaitu sitokin anti-respon inflamasi. Respon sitokin lebih berpengaruh terhadap dampak penyakit daripada jumlah virus [11]. Infeksi virus pada manusia meningkatkan konsentrasi sitokin yang merespon inflamasi sebagai faktor yang meningkatkan keganasan penyakit [4], [6], [15], [18], [21]. Interaksi dari dua kategori sitokin tersebut memiliki peran penting dalam respon imun inflamasi [19] untuk penyakit menular [7] dan penyakit kronis autoimun [13].

Model matematika sistem respon inflamasi akibat adanya infeksi virus telah dikonstruksi pada [22]. Namun, model matematika tersebut memiliki struktur yang kompleks, sehingga analisis kestabilan titik ekuilibrium model belum dilakukan. Oleh karena itu, pada artikel ini, dikonstruksi model matematika yang lebih sederhana, sehingga analisis kestabilan titik ekuilibrium model dapat dilakukan untuk mengetahui karakteristik sistem respon inflamasi yang berupa prediksi dinamika sitokin pro-respon dan anti-respon inflamasi di sekitar titik ekuilibrium beserta syarat kejadiannya. Hasil dari analisis tersebut dapat menjadi referensi medis untuk mengoptimalkan penanganan penyakit yang disebabkan oleh infeksi SARS *Coronavirus*.

2. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada bagian ini akan dipaparkan hasil yang diperoleh pada penelitian ini beserta pembahasannya. Hasil dan pembahasan tersebut disajikan dalam bentuk pemaparan metode penelitian, model matematika, titik ekuilibrium, bilangan reproduksi, analisis kestabilan, dan simulasi numerik.

2.1. Metode Penelitian

Penelitian ini dimulai dengan melakukan studi literatur untuk memahami interaksi antara sitokin pro-respon dengan anti-respon inflamasi akibat adanya virus. Dalam proses pemahaman tersebut, dicari faktor-faktor yang berpengaruh pada interaksi antara dua sitokin tersebut. Setelah mengetahui faktor-faktor tersebut, dilakukan pembentukan model matematika sistem respon inflamasi akibat adanya infeksi virus yang berbentuk sistem persamaan diferensial dua variabel dengan lima parameter. Dua variabel tersebut merepresentasikan konsentrasi sitokin pro-respon dan anti-respon inflamasi, sedangkan lima parameter tersebut merepresentasikan faktor-faktor yang mempengaruhi interaksi antara dua sitokin tersebut. Model matematika yang terbentuk merepresentasikan laju perubahan konsentrasi sitokin pro-respon dan anti-respon inflamasi yang

dipengaruhi oleh faktor-faktor dalam interaksinya pada sistem respon inflamasi akibat adanya infeksi virus.

Model matematika yang dikonstruksi berbentuk non-linier, sehingga analisis terhadap solusinya dilakukan secara parsial, yaitu di sekitar titik ekuilibrium model. Oleh karena itu, tahap analisis pertama yang dilakukan adalah mencari titik ekuilibrium beserta syarat eksistensinya. Selanjutnya, dilakukan pencarian bilangan reproduksi yang memerlukan koordinat titik ekuilibrium dengan menggunakan metode Matriks Generasi Berikutnya (*Next Generation Matrix*). Bilangan reproduksi merupakan faktor penentu terjadinya infeksi virus yang merupakan fungsi dari parameter model. Setelah itu, dilakukan analisis kestabilan terhadap titik ekuilibrium yang ditemukan. Analisis kestabilan tersebut dilakukan untuk mengetahui pola solusi di sekitar titik ekuilibrium sebagai prediksi kondisi yang akan dialami pasien beserta kriteria terjadinya kondisi tersebut yang berupa fungsi dari bilangan reproduksi. Kriteria terkena atau terbebasnya pasien dari infeksi virus berupa interval nilai bilangan reproduksi. Rekomendasi tindakan yang dapat dilakukan untuk mencegah atau mengobati infeksi virus pada pasien dapat ditentukan dengan mengatur nilai parameter yang berpengaruh pada bilangan reproduksi, sedemikian hingga bilangan reproduksi memenuhi syarat agar pasien terbebas dari infeksi virus.

Simulasi numerik dengan menggunakan *software* MATLAB dilakukan setelah kestabilan titik ekuilibrium dianalisis. Simulasi ini dilakukan untuk memperkuat hasil yang diperoleh pada analisis kestabilan titik ekuilibrium. Selain itu, visualisasi solusi di sekitar titik ekuilibrium dapat diketahui melalui simulasi ini. Simulasi numerik dibagi menjadi beberapa kondisi yang diperoleh dari analisis kestabilan titik ekuilibrium. Nilai parameter pada simulasi numerik diperoleh dari literatur, sedangkan nilai awal variabel ditentukan di sekitar titik ekuilibrium dihitung dengan menggunakan *software* MAPLE. Hasil simulasi numerik diinterpretasikan untuk memperoleh karakteristik sistem respon inflamasi akibat infeksi virus.

Berdasarkan hasil analisis yang diperoleh, dilakukan penarikan kesimpulan untuk menentukan karakteristik respon inflamasi akibat infeksi virus sebagai prediksi kondisi yang akan dialami pasien. Selain itu, dapat ditentukan rekomendasi tindakan agar pasien terbebas dari infeksi virus.

2.2. Model Matematika

Sistem respon inflamasi manusia terhadap infeksi SARS *Coronavirus* terdiri atas interaksi antara sitokin pro-respon dengan anti-respon inflamasi [22]. Inflamasi akibat adanya infeksi SARS *Coronavirus* direspon oleh sitokin pro-respon inflamasi untuk mengurangi dampak inflamasi. Sitokin pro-respon inflamasi diproduksi secara alami, berkurang karena berinteraksi dengan sitokin anti-respon inflamasi, dan mengalami degradasi secara alami. Sitokin anti-respon inflamasi diproduksi akibat berinteraksi dengan sitokin pro-respon inflamasi dan mengalami degradasi secara alami.

Berdasarkan interaksi yang terbentuk antara sitokin pro-respon dengan anti respon inflamasi dalam sistem respon inflamasi, didefinisikan variabel model seperti pada Tabel 1.

Tabel 1. Variabel Model

Variabel	Interpretasi	Nilai Awal	Satuan
P	Konsentrasi sitokin pro-respon inflamasi	Estimasi	pg/mL
A	Konsentrasi sitokin anti-respon inflamasi	Estimasi	pg/mL
t	Waktu	Estimasi	pg/mL

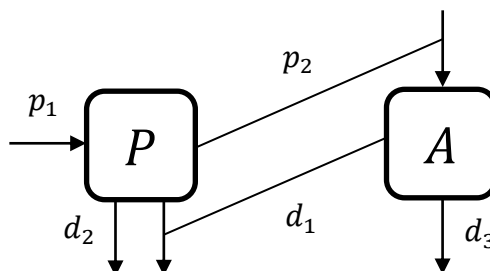
Variabel model bernilai non-negatif, karena menyatakan konsentrasi. Variabel model P dan A merupakan fungsi dari variabel t . Selain itu, parameter model didefinisikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Parameter Model

Parameter	Interpretasi	Nilai	Satuan	Referensi
p_1	Tingkat produksi alami sitokin pro-respon inflamasi	0.343 ± 0.178 atau 0.81	$pg / mL \cdot jam \cdot jumlah\ sel$	[2]
p_2	Tingkat penambahan konsentrasi sitokin anti-respon inflamasi akibat interaksinya dengan sitokin pro-respon inflamasi	0.009 ± 0.004 atau 0.81	$\frac{pg}{mL \cdot jam \cdot jumlah\ sel}$	[2]
d_1	Tingkat pengurangan konsentrasi sitokin pro-respon inflamasi akibat interaksinya dengan sitokin anti-respon inflamasi	0.343 ± 0.178	$\frac{pg}{mL \cdot jam \cdot jumlah\ sel}$	[2]
d_2	Tingkat degradasi alami sitokin pro-respon inflamasi	0.751 ± 0.198	jam^{-1}	[2]
d_3	Tingkat degradasi alami sitokin anti-respon inflamasi	0.87 ± 0.281	jam^{-1}	[2]

Parameter-parameter model bernilai positif, karena parameter menyatakan tingkat. Selain itu, parameter tidak bernilai nol, karena nilai nol pada parameter berarti parameter tidak memiliki pengaruh pada model. Variabel sitokin pro-respon inflamasi diasumsikan berfungsi seperti *Interleukin-6* (IL-6) yang merupakan salah satu jenis sitokin pro-respon inflamasi, sedangkan variabel sitokin anti-respon inflamasi diasumsikan berfungsi seperti *Interleukin-10* (IL-10) yang merupakan salah satu jenis sitokin anti-respon inflamasi. Oleh karena itu, nilai parameter interaksi antara variabel sitokin pro-respon dengan anti-respon inflamasi juga diasumsikan sama dengan nilai parameter interaksi antara IL-6 dengan IL-10.

Berdasarkan deskripsi interaksi antara sitokin pro-respon dengan anti-respon inflamasi, definisi variabel, dan parameter model yang telah disajikan, dapat dibentuk diagram kompartemen pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram Kompartemen Interaksi antara Sitokin Pro-Respon dengan Anti-Respon Inflamasi Akibat Infeksi SARS *Coronavirus*.

Berdasarkan diagram kompartemen yang telah dibentuk, dapat dikonstruksi model matematika sistem respon inflamasi pada manusia akibat infeksi SARS *Coronavirus* yang berbentuk sistem persamaan diferensial sebagai berikut.

$$\begin{aligned}\frac{dP}{dt} &= p_1 - d_1PA - d_2P \\ \frac{dA}{dt} &= p_2PA - d_3A\end{aligned}\tag{1}$$

2.3. Titik Ekuilibrium

Titik ekuilibrium dicari dengan menyelesaikan sistem $\frac{dP}{dt} = \frac{dA}{dt} = 0$ seperti pada [16], [17], [14], [20], [1]. Terdapat dua titik ekuilibrium model yang ditemukan, yaitu titik ekuilibrium bebas penyakit dan titik ekuilibrium infeksi.

Teorema 1. *Titik ekuilibrium bebas penyakit dari model adalah $E_0 = \left(\frac{p_1}{d_2}, 0\right)$ yang eksis untuk setiap kondisi. Titik ekuilibrium infeksi dari model adalah $E_i = \left(\frac{d_3}{p_2}, \frac{p_1p_2 - d_2d_3}{d_1d_3}\right)$ yang eksis apabila $\frac{p_1p_2}{d_2d_3} \geq 1$.*

Bukti : Syarat diperolehnya titik ekuilibrium adalah dengan menetapkan nilai $\frac{dP}{dt} = \frac{dA}{dt} = 0$. Berdasarkan penetapan ini, diperoleh

$$p_1 - d_1PA - d_2P = 0\tag{2}$$

$$p_2PA - d_3A = 0\tag{3}$$

Berdasarkan Persamaan (3), diperoleh $A = 0$ atau $P = \frac{d_3}{p_2}$. Selanjutnya, dengan mensubstitusikan $A = 0$ ke Persamaan (2) diperoleh $P = \frac{p_1}{d_2}$. Berdasarkan hal ini diperoleh titik ekuilibrium

$$E_0 = \left(\frac{p_1}{d_2}, 0\right).$$

Titik ekuilibrium ini eksis untuk setiap kondisi, karena nilai $\frac{p_1}{d_2} > 0$. Titik ekuilibrium ini disebut titik ekuilibrium bebas penyakit, karena konsentrasi sitokin anti-respon inflamasi bernilai nol. Hal ini inflamasi yang terjadi akibat infeksi virus dapat teratasi oleh sitokin pro-respon inflamasi tanpa adanya hambatan dari sitokin anti-respon inflamasi.

Kemudian, dengan mensubstitusikan $P = \frac{d_3}{p_2}$ ke Persamaan (2) diperoleh $A = \frac{p_1p_2 - d_2d_3}{d_1d_3}$. Akibatnya, diperoleh titik ekuilibrium

$$E_i = \left(\frac{d_3}{p_2}, \frac{p_1 p_2 - d_2 d_3}{d_1 d_3} \right).$$

Titik ekuilibrium ini eksis jika $p_1 p_2 - d_2 d_3 > 0$ yang ekuivalen dengan $\frac{p_1 p_2}{d_2 d_3} > 1$. Titik ekuilibrium ini disebut titik ekuilibrium infeksi, karena konsentrasi sitokin anti-respon inflamasi bernilai positif. Hal ini berarti fungsi sitokin pro-respon inflamasi dalam mengatasi inflamasi akibat infeksi virus mengalami hambatan dari sitokin anti-respon inflamasi.

2.4. Bilangan Reproduksi Dasar (R_0)

Bilangan reproduksi dasar digunakan sebagai faktor penentu penyebaran penyakit dalam suatu populasi. Dalam hal ini, bilangan reproduksi dasar menjadi parameter yang digunakan untuk mengukur potensi infeksi virus dalam suatu individu.

Teorema 2. *Bilangan reproduksi dasar dari Sistem (1) adalah $R_0 = \frac{p_1 p_2}{d_2 d_3}$.*

Bukti : Bilangan reproduksi dasar dari Sistem (1) dicari dengan menggunakan metode Matriks Generasi Berikutnya (*Next Generation Matrix*) [3]. Matriks Generasi Berikutnya dapat diperoleh dari kelas A . Kelas A dapat dituliskan sebagai berikut.

$$A(t) = \alpha(P, A) - \beta(P, A),$$

dengan

$$\alpha(P, A) = [p_2 P A] \text{ dan } \beta(P, A) = [d_3 P A].$$

Selanjutnya, secara berturut-turut dilakukan linearisasi fungsi α dan β terhadap variabel A , diperoleh

$$\gamma = p_2 P \text{ dan } \varphi = d_3.$$

Misalkan Matriks Generasi Berikutnya dinotasikan dengan H , maka

$$H = \gamma \varphi^{-1} = (p_2 P)(d_3)^{-1} = \frac{p_2 P}{d_3}. \quad (4)$$

Kemudian, dengan mensubstitusikan nilai absis dan ordinat pada titik ekuilibrium bebas penyakit $E_0 = \left(\frac{p_1}{d_2}, 0 \right)$ ke Persamaan (4), diperoleh

$$H = \frac{p_2 \left(\frac{p_1}{d_2} \right)}{d_3} = \frac{p_1 p_2}{d_2 d_3} = R_0.$$

Nilai $R_0 = \frac{p_1 p_2}{d_2 d_3}$ merupakan bilangan reproduksi dasar dari Sistem (1).

Pada Teorema 1 bagian pencarian syarat eksistensi titik ekuilibrium infeksi E_i , diperoleh syarat eksistensi titik ekuilibrium infeksi E_i adalah $\frac{p_1 p_2}{d_2 d_3} > 1$, sedangkan nilai $R_0 = \frac{p_1 p_2}{d_2 d_3}$. Oleh karena itu, syarat eksistensi titik ekuilibrium infeksi E_i tersebut ekuivalen dengan $R_0 > 1$. Berdasarkan hal ini, diperoleh keterkaitan syarat eksistensi titik ekuilibrium infeksi E_i dengan R_0 , yaitu titik ekuilibrium infeksi E_i eksis jika $R_0 > 1$.

2.5. Analisis Kestabilan

Dinamika solusi di sekitar titik ekuilibrium dapat diketahui melalui analisis kestabilan titik ekuilibrium. Kestabilan titik ekuilibrium dicari dengan metode linearisasi model seperti pada [5].

Teorema 3. *Jika $R_0 < 1$, maka titik ekuilibrium bebas penyakit E_0 bersifat stabil asimtotik (star node). Jika $R_0 > 1$, maka titik ekuilibrium bebas penyakit E_0 bersifat tidak stabil (saddle). Didefinisikan $D = (d_2 R_0)^2 - 4 d_2 d_3 (R_0 - 1)$. Sifat kestabilan titik ekuilibrium infeksi E_i dapat dibagi menjadi beberapa kondisi sebagai berikut.*

1. *Jika $D \geq 0$ dan $R_0 > 1$, maka E_i bersifat stabil asimtotik (star node).*

Ario Wiraya
Jurnal Matematika, Statistika & Komputasi

2. Jika $D < 0$ dan $R_0 > 1$, maka E_i bersifat stabil asimtotik (spiral).

Bukti : Matriks *Jacobian* dari Sistem (1) di titik (P, A) adalah

$$J(P, A) = \begin{bmatrix} -d_1A - d_2 & -d_1P \\ p_2A & p_2P - d_3 \end{bmatrix}. \quad (5)$$

Berdasarkan matriks *Jacobian* pada Persamaan (5), diperoleh matriks *Jacobian* di titik ekuilibrium bebas penyakit $E_0 = \left(\frac{p_1}{d_2}, 0\right)$ adalah

$$J\left(\frac{p_1}{d_2}, 0\right) = \begin{bmatrix} -d_2 & -\frac{p_1d_1}{d_2} \\ 0 & \frac{p_1p_2}{d_2} - d_3 \end{bmatrix}. \quad (6)$$

Misalkan λ adalah nilai eigen dari matriks *Jacobian* pada Persamaan (6) dan I adalah matriks identitas berukuran 2×2 , maka persamaan $|\lambda I - J\left(\frac{p_1}{d_2}, 0\right)| = 0$ akan menghasilkan persamaan karakteristik

$$(\lambda + d_2) \left(\lambda + \frac{p_1p_2 - d_2d_3}{d_2} \right) = 0. \quad (7)$$

Akar-akar dari Persamaan (7) adalah $\lambda_1 = -d_2 < 0$ dan $\lambda_2 = \frac{p_1p_2 - d_2d_3}{d_2} = d_3(R_0 - 1)$. Jika nilai $R_0 < 1$, maka $\lambda_2 < 0$. Akibatnya, jika $R_0 < 1$, maka titik ekuilibrium bebas penyakit E_0 bersifat stabil asimtotik (*star node*). Selain itu, jika nilai $R_0 > 1$, maka $\lambda_2 > 0$. Akibatnya, jika $R_0 > 1$, maka titik ekuilibrium bebas penyakit E_0 bersifat tidak stabil (*saddle*).

Berdasarkan matriks *Jacobian* pada Persamaan (4), diperoleh matriks *Jacobian* di titik ekuilibrium infeksi $E_i = \left(\frac{d_3}{p_2}, \frac{p_1p_2 - d_2d_3}{d_1d_3}\right)$ adalah

$$J\left(\frac{d_3}{p_2}, \frac{p_1p_2 - d_2d_3}{d_1d_3}\right) = \begin{bmatrix} \frac{-p_1p_2}{d_3} & -\frac{d_1d_3}{p_2} \\ \frac{p_2(p_1p_2 - d_2d_3)}{d_1d_3} & 0 \end{bmatrix}.$$

Persamaan $|\lambda I - J\left(\frac{d_3}{p_2}, \frac{p_1p_2 - d_2d_3}{d_1d_3}\right)| = 0$ akan menghasilkan persamaan karakteristik

$$\lambda^2 + \left(\frac{p_1p_2}{d_3}\right)\lambda + (p_1p_2 - d_2d_3) = 0$$

yang ekuivalen dengan

$$\lambda^2 + (d_2R_0)\lambda + [d_2d_3(R_0 - 1)] = 0.$$

Akar-akar dari karakteristik tersebut adalah

$$\lambda_1 = \frac{-d_2R_0 + \sqrt{(d_2R_0)^2 + 4[d_2d_3(1-R_0)]}}{2} \quad \text{dan} \quad \lambda_2 = \frac{-d_2R_0 - \sqrt{(d_2R_0)^2 + 4[d_2d_3(1-R_0)]}}{2}.$$

Selanjutnya, didefinisikan $D = (d_2R_0)^2 + 4[d_2d_3(1-R_0)]$, sehingga diperoleh

$$\lambda_1 = \frac{-d_2R_0 + \sqrt{D}}{2} \quad \text{dan} \quad \lambda_2 = \frac{-d_2R_0 - \sqrt{D}}{2}. \quad (8)$$

Bentuk D pada nilai λ_1 dan λ_2 yang disajikan pada Persamaan (8) memiliki beberapa kemungkinan nilai yang menentukan sifat kestabilan titik ekuilibrium infeksi E_i . Oleh karena itu, penyelidikan kestabilan titik ekuilibrium infeksi E_i dibagi menjadi beberapa kondisi, yaitu :

1. Pada kondisi $\frac{R_0 - 1}{R_0^2} = \frac{d_2}{4d_3}$ jika dan hanya jika $D = 0$, untuk kasus $R_0 < 1$, nilai $\frac{R_0 - 1}{R_0^2} < 0$, sedangkan nilai $\frac{d_2}{4d_3} > 0$. Akibatnya, $\frac{R_0 - 1}{R_0^2} < \frac{d_2}{4d_3}$, sehingga kondisi $\frac{R_0 - 1}{R_0^2} = \frac{d_2}{4d_3}$ tidak dipenuhi.

- Untuk kasus $R_0 = 1$, nilai $\frac{R_0-1}{R_0^2} = 0$, sedangkan nilai $\frac{d_2}{4d_3} > 0$. Akibatnya, $\frac{R_0-1}{R_0^2} < \frac{d_2}{4d_3}$, sehingga kondisi $\frac{R_0-1}{R_0^2} = \frac{d_2}{4d_3}$ tidak dipenuhi. Untuk kasus $R_0 > 1$, nilai $\frac{R_0-1}{R_0^2} > 0$ dan nilai $\frac{d_2}{4d_3} > 0$. Akibatnya, kondisi $\frac{R_0-1}{R_0^2} = \frac{d_2}{4d_3}$ dapat dipenuhi. Oleh karena itu, haruslah $R_0 > 1$. Nilai $R_0 > 1$ mengakibatkan nilai $\lambda_1 = \lambda_2 = \frac{-d_2 R_0}{2} < 0$. Akibatnya, diperoleh titik ekuilibrium infeksi E_i bersifat stabil asimtotik (*star node*). Pada kondisi $\frac{R_0-1}{R_0^2} < \frac{d_2}{4d_3}$ jika dan hanya jika $D > 0$, untuk kasus $R_0 < 1$, titik ekuilibrium infeksi E_i tidak eksis. Untuk kasus $R_0 = 1$, diperoleh nilai $\lambda_1 = 0$ dan $\lambda_2 < 0$. Akibatnya, titik ekuilibrium infeksi E_i merupakan titik ekuilibrium nonhiperbolik [16], sehingga sifat kestabilannya tidak dapat diselidiki dengan metode linearisasi (kasus ini dijadikan permasalahan terbuka). Untuk kasus $R_0 > 1$, nilai $\frac{R_0-1}{R_0^2} > 0$ dan nilai $\frac{d_2}{4d_3} > 0$. Akibatnya, kondisi $\frac{R_0-1}{R_0^2} < \frac{d_2}{4d_3}$ dapat dipenuhi. Oleh karena itu, haruslah $R_0 > 1$. Nilai $R_0 > 1$ mengakibatkan nilai $\lambda_1, \lambda_2 < 0$. Akibatnya, titik ekuilibrium infeksi E_i bersifat stabil asimtotik (*star node*). Akibatnya, jika $D \geq 0$ dan $R_0 > 1$, titik ekuilibrium infeksi E_i bersifat stabil asimtotik (*star node*).
2. Pada kondisi $\frac{R_0-1}{R_0^2} > \frac{d_2}{4d_3}$ jika dan hanya jika $D < 0$, untuk kasus $R_0 < 1$, nilai $\frac{R_0-1}{R_0^2} < 0$, sedangkan nilai $\frac{d_2}{4d_3} > 0$. Akibatnya, $\frac{R_0-1}{R_0^2} < \frac{d_2}{4d_3}$, sehingga kondisi $\frac{R_0-1}{R_0^2} > \frac{d_2}{4d_3}$ tidak dipenuhi. Untuk kasus $R_0 = 1$, nilai $\frac{R_0-1}{R_0^2} = 0$, sedangkan nilai $\frac{d_2}{4d_3} > 0$. Akibatnya, $\frac{R_0-1}{R_0^2} < \frac{d_2}{4d_3}$, sehingga kondisi $\frac{R_0-1}{R_0^2} > \frac{d_2}{4d_3}$ tidak dipenuhi. Untuk kasus $R_0 > 1$, nilai $\frac{R_0-1}{R_0^2} > 0$ dan nilai $\frac{d_2}{4d_3} > 0$. Akibatnya, kondisi $\frac{R_0-1}{R_0^2} > \frac{d_2}{4d_3}$ dapat dipenuhi. Oleh karena itu, haruslah $R_0 > 1$. Berdasarkan hal ini, diperoleh nilai $\lambda_1, \lambda_2 \in \mathbb{C}$, dengan $\lambda_1 = \frac{-d_2 R_0}{2} + \frac{\sqrt{4[d_2 d_3 (R_0-1)] - (d_2 R_0)^2}}{2} i$ dan $\lambda_2 = \frac{-d_2 R_0}{2} - \frac{\sqrt{4[d_2 d_3 (R_0-1)] - (d_2 R_0)^2}}{2} i$. Berdasarkan nilai λ_1 dan λ_2 , diperoleh nilai $Re(\lambda_1) = Re(\lambda_2) = \frac{-d_2 R_0}{2} < 0$. Oleh karena itu, titik ekuilibrium infeksi E_i bersifat stabil asimtotik (*spiral node*).

2.6. Simulasi Numerik

Simulasi numerik dilakukan untuk mengidentifikasi solusi sistem di sekitar titik ekuilibrium bebas penyakit dan infeksi secara visual. Solusi yang disimulasikan merupakan solusi pada nilai parameter yang memenuhi kondisi-kondisi kestabilan. Oleh karena itu, simulasi numerik juga dilakukan untuk memperkuat hasil analisis kestabilan titik ekuilibrium.

Simulasi numerik dibagi menjadi dua kasus berdasarkan nilai R_0 yang diperoleh pada analisis kestabilan. Nilai parameter ditetapkan sedemikian hingga berada di dalam interval yang telah dituliskan pada Tabel 2 dan memenuhi kondisi kestabilan. Nilai parameter tersebut disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Nilai Parameter Model pada Simulasi Numerik

Parameter	Nilai		
	Kasus $R_0 < 1$	Kasus $R_0 > 1$	
			$D \geq 0$
p_1	0.343	0.81	0.81

p_2	0.009	0.81	0.81
d_1	0.343	0.343	0.343
d_2	0.751	0.751	0.553
d_3	0.87	0.87	0.589

Acuan nilai awal variabel pada kedua kasus diperoleh dengan mensubstitusikan nilai parameter pada Tabel 3 ke formula titik ekuilibrium bebas penyakit E_0 dan infeksi E_i . Perhitungan acuan nilai awal dilakukan dengan menggunakan *software* MAPLE dengan pembulatan tiga angka di belakang koma. Acuan nilai awal disajikan pada Tabel 4. Nilai awal untuk setiap kasus dipilih di sekitar acuan nilai awal.

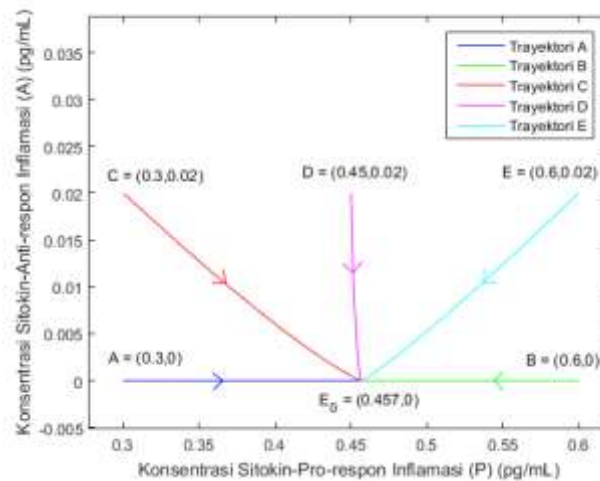
Tabel 4. Acuan Nilai Awal pada Simulasi Numerik

Nilai Awal di Sekitar Titik Ekuilibrium	Nilai		
	Kasus $R_0 < 1$	Kasus $R_0 > 1$	
		$D \geq 0$	$D < 0$
Bebas penyakit E_0	(0.457,0)	(1.079,0)	(1.465,0)
Infeksi E_i	Tidak eksis	(1.074,0.009)	(0.727,1.635)

Simulasi numerik solusi-solusi Sistem (1) di sekitar titik ekuilibrium bebas penyakit E_0 dan infeksi E_i pada kedua kasus dilakukan dengan menggunakan *software* MATLAB.

2.6.1. Kasus $R_0 < 1$

Pada kasus ini, nilai $R_0 = 0.004724734835 < 1$. Dinamika solusi Sistem (1) yang memenuhi kondisi pada kasus ini disajikan pada Gambar 2.



Gambar 2. Potret Fase Solusi Sistem (1) di Sekitar E_0 pada kasus $R_0 < 1$.

Jika \dots bebas penyakit E_0 bersifat stabil asimtotik (*star node*) dan titik ekuilibrium infeksi E_i tidak eksis. Hal ini berarti jika bilangan reproduksi dasar bernilai kurang dari satu atau rasio tingkat produksi alami dengan tingkat degradasi alami sitokin pro-respon inflamasi lebih kecil daripada rasio tingkat degradasi alami dan tingkat penambahan konsentrasi sitokin anti-respon inflamasi akibat interaksinya dengan sitokin pro-respon inflamasi, maka pasien dengan konsentrasi awal sitokin

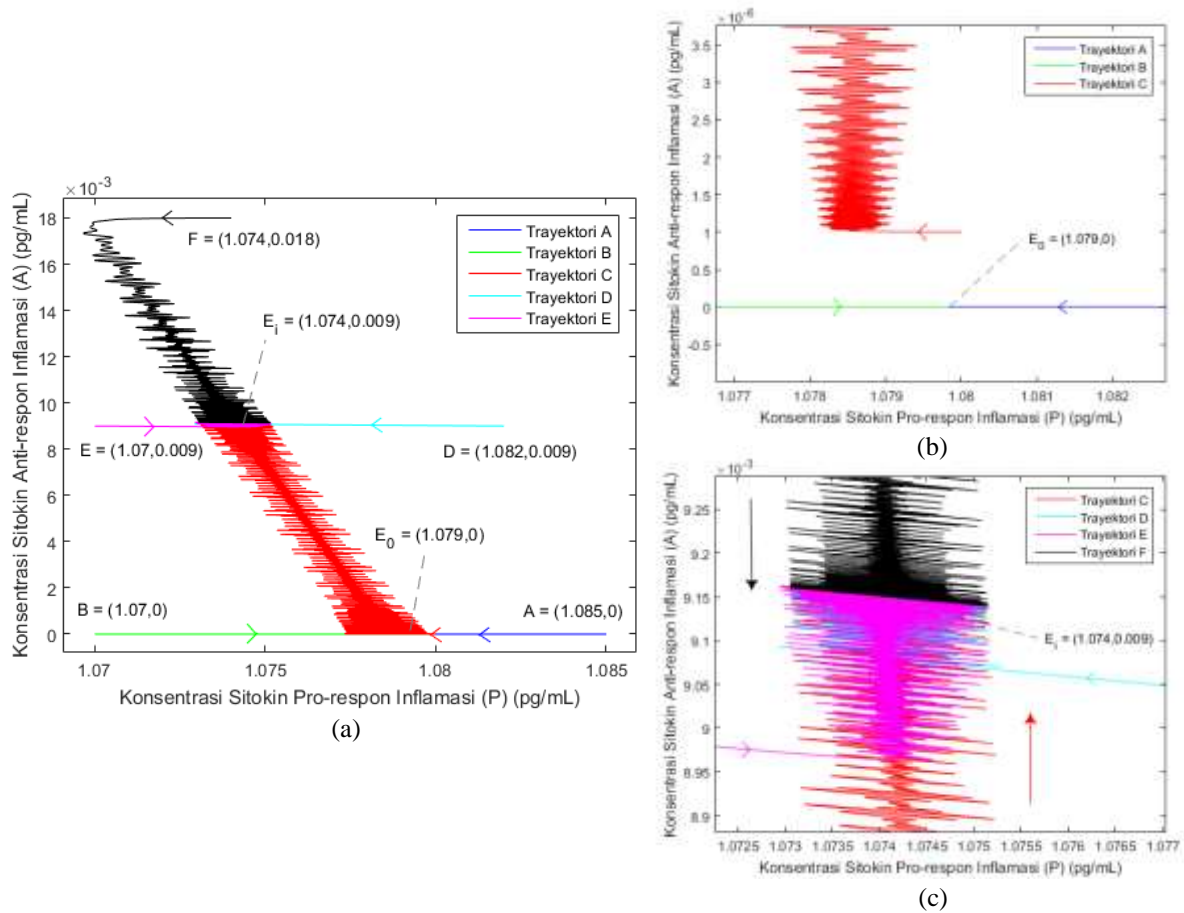
pro-respon dan anti-respon inflamasi di sekitar titik ekuilibrium bebas penyakit E_0 akan terbebas dari infeksi virus.

2.6.2. Kasus $R_0 > 1$

Kasus ini dibagi menjadi dua subkasus yaitu $D \geq 0$ dan $D < 0$.

2.6.2.1. Subkasus $D \geq 0$

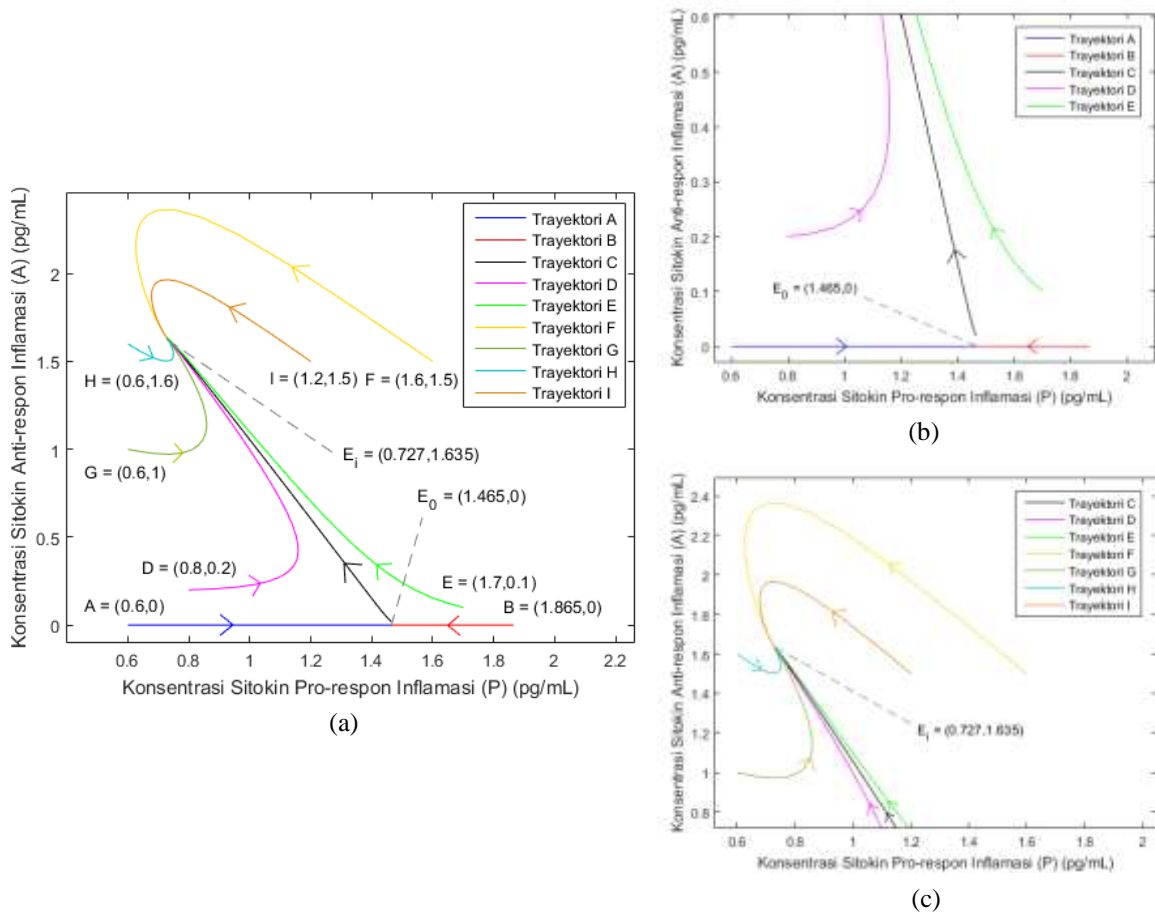
Pada subkasus ini, nilai $D = 0.5578040187 > 0$ dan $R_0 = 1.004178337 > 1$. Dinamika solusi Sistem (1) yang memenuhi kondisi pada kasus ini disajikan pada Gambar 3.



Gambar 3. (a) Potret Fase Solusi Sistem (1) di Sekitar E_0 dan E_i pada kasus $R_0 > 1$ dan $D \geq 0$. (b) Perbesaran Potret Fase Solusi Sistem (1) di Sekitar E_0 . (c) Perbesaran Potret Fase Solusi Sistem (1) di Sekitar E_i .

2.6.2.2. Subkasus $D < 0$

Pada subkasus ini, nilai $D = -0.080709997 < 0$ dan $R_0 = 2.014325319 > 1$. Dinamika solusi Sistem (1) yang memenuhi kondisi pada kasus ini disajikan pada Gambar 4.



Gambar 4. (a) Potret Fase Solusi Sistem (1) di Sekitar E_0 dan E_i pada kasus $R_0 > 1$ dan $D < 0$. (b) Perbesar Potret Fase Solusi Sistem (1) di Sekitar E_0 . (c) Perbesar Potret Fase Solusi Sistem (1) di Sekitar E_i .

Jika $R_0 > 1$ yang ekuivalen dengan $\frac{p_1 p_2}{d_2 d_3} > 1$ atau $\frac{p_1}{d_2} > \frac{d_3}{p_2}$, maka titik ekuilibrium bebas penyakit E_0 bersifat tidak stabil (*saddle*) dan titik ekuilibrium infeksi E_i bersifat stabil asimtotik (dapat berupa *star node* atau *spiral node*). Hal ini berarti jika bilangan reproduksi dasar bernilai lebih dari satu atau rasio tingkat produksi alami dengan tingkat degradasi alami sitokin pro-respon inflamasi lebih besar daripada rasio tingkat degradasi alami dan tingkat penambahan konsentrasi sitokin anti-respon inflamasi akibat interaksinya dengan sitokin pro-respon inflamasi, maka pasien dengan konsentrasi awal sitokin pro-respon dan anti-respon inflamasi di sekitar titik ekuilibrium infeksi E_i akan terkena infeksi virus. Selain itu, terdapat dua kemungkinan kondisi yang akan terjadi pada pasien dengan konsentrasi sitokin pro-respon dan anti-respon inflamasi di sekitar titik ekuilibrium bebas penyakit E_0 . Pertama, pasien dapat terbebas dari infeksi virus apabila konsentrasi awal sitokin pro-respon dan anti-respon inflamasi berada pada *manifold* stabil dari solusi sistem. Kedua, pasien dapat terkena infeksi virus apabila konsentrasi awal sitokin pro-respon dan anti-respon inflamasi berada pada *manifold* tidak stabil dari solusi sistem.

3. KESIMPULAN

Terdapat beberapa karakteristik pada interaksi sitokin pro-respon dengan anti-respon inflamasi akibat infeksi SARS *Coronavirus* yang dapat digunakan sebagai prediksi kondisi yang akan dialami pasien. Karakteristik tersebut bergantung pada nilai bilangan reproduksi dasar R_0 . Jika $R_0 < 1$ yang ekuivalen dengan rasio tingkat produksi alami dengan tingkat degradasi alami sitokin pro-respon inflamasi lebih kecil daripada rasio tingkat degradasi alami dan tingkat penambahan konsentrasi sitokin anti-respon inflamasi akibat interaksinya dengan sitokin pro-respon inflamasi, maka pasien dengan konsentrasi awal sitokin pro-respon dan anti-respon inflamasi di sekitar titik ekuilibrium bebas penyakit E_0 akan terbebas dari infeksi virus. Jika $R_0 > 1$ yang ekuivalen dengan rasio tingkat produksi alami dengan tingkat degradasi alami sitokin pro-respon inflamasi lebih besar daripada rasio tingkat degradasi alami dan tingkat penambahan konsentrasi sitokin anti-respon inflamasi akibat interaksinya dengan sitokin pro-respon inflamasi, maka pasien dengan konsentrasi awal sitokin pro-respon dan anti-respon inflamasi di sekitar titik ekuilibrium infeksi E_i akan terinfeksi virus. Selain itu, terdapat dua kemungkinan kondisi yang akan terjadi pada pasien dengan konsentrasi sitokin pro-respon dan anti-respon inflamasi di sekitar titik ekuilibrium bebas penyakit E_0 . Kemungkinan pertama adalah pasien dapat terbebas dari infeksi virus apabila konsentrasi awal sitokin pro-respon dan anti-respon inflamasi berada pada *manifold* stabil dari solusi sistem. Kemungkinan kedua yaitu pasien dapat terinfeksi virus apabila konsentrasi awal sitokin pro-respon dan anti-respon inflamasi berada pada *manifold* tidak stabil dari solusi sistem.

Probabilitas terbebasnya pasien dari infeksi SARS *Coronavirus* dapat meningkat apabila dilakukan upaya agar $R_0 = \frac{p_1 p_2}{d_2 d_3}$ bernilai kurang dari satu, sehingga pasien dengan konsentrasi awal sitokin pro-respon dan anti-respon inflamasi di sekitar titik ekuilibrium bebas penyakit E_0 dapat terbebas dari infeksi virus. Upaya pertama adalah memperkecil tingkat produksi alami sitokin pro-respon inflamasi (p_1) atau tingkat penambahan konsentrasi sitokin anti-respon inflamasi akibat interaksinya dengan sitokin pro-respon inflamasi (p_2). Upaya kedua adalah memperbesar tingkat degradasi alami sitokin pro-respon inflamasi (d_2) atau tingkat degradasi alami sitokin anti-respon inflamasi (d_3). Upaya optimal dapat dilakukan dengan melakukan kedua upaya tersebut secara bersamaan.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Aprilyani, L. D. S., Kasbawati, & Toaha, S., 2020. Analisis Kestabilan Model Matematika Infeksi Penyakit HIV dengan Pengaruh Terapi Antiretroviral. *Jurnal Matematika, Statistika, & Komputasi*, Vol. 17, No. 1, 109-116.
- [2] 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. *Math. Model. Nat. Phenom.*, Vol. 13, No. 5, 1-20.
- [3] Driessche, P.V.D. & Watmough, J., 2002. Reproduction Numbers and Sub-threshold Endemic Equilibria for Compartmental Models of Disease Transmission. *Mathematical Biosciences*, Vol. 180, 29-48.
- [4] Frieman, M., Heise, M. & Baric, R., 2008. SARS Coronavirus and Innate Immunity. *Virus Res.*, Vol. 133, No. 1, 101-112.
- [5] Hale, J. K. & Kocak, H. 1991. *Dynamics and Bifurcations*, Third Edition. Springer-Verlag, New York.
- [6] He, D., Zhang, C., He, X., Shen, W., Li, H. & Zhao, G., 2006. Expression of Elevated Levels of Pro-inflammatory Cytokines in SARS-CoV-Infected ACE2+ Cells in SARS

Ario Wiraya
Jurnal Matematika, Statistika & Komputasi

- Patients: Relation to the Acute Lung Injury and Pathogenesis of SARS. *J. Pathol.*, Vol. 210, No. 3, 288-297.
- [7] Henderson, B., Seymour, R. & Wilson, M., 1998. The Cytokine Network in Infectious Disease. *EOS*, Vol. 18, 7-14.
- [8] Hu, B., Ge, X., Wang, L.-F. & Shi, Z., 2015. Bat Origin of Human Coronaviruses. *Viol. J.*, Vol. 12, 221.
- [9] Jones, K. E., Patel, N. G., Levy, M. A., Storeygard, A., Balk, D., Gittleman, J. L. & Daszak, P., 2008. Global Trends in Emerging Infectious Diseases. *Nature*, Vol. 451, No. 7181, 990-993.
- [10] Li, W., Shi, Z., Yu, M., Ren, W., Smith, C., Epstein, J. H., Wang, H., Crameri, G., Hu, Z. & Zhang, H., 2005. Bats are Natural Reservoirs of SARS-like Coronaviruses. *Science*, Vol. 310, No. 5748, 676-679.
- [11] Liu, Q., Zhou Y.-H. & Yang, Z.-Q., 2016. The Cytokine Storm of Severe Influenza and Development of Immunomodulatory Therapy. *Cell. Mol. Immunol.*, Vol. 13, No. 1, 3-10.
- [12] Lloyd-Smith, J. O., George, D., Pepin, K. M., Pitzer, V. E., Pulliam, J. R., Dobson, A. P., Hudson, P. J. & Grenfell, B. T., 2009. Epidemic Dynamics at the Human-Animal Interface. *Science*, Vol. 326, No. 5958, 1362-1367.
- [13] McInnes, I. & Schett, G., 2007. Cytokines in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Nat Rev. Immunol.*, Vol. 7, No. 6, 429-442.
- [14] Nursamsi, Toaha, S. & Kasbawati, 2020. Analisis Kestabilan Model Penyebaran Penyakit Tuberkulosis pada Penderita Diabetes Mellitus dengan Faktor Pengobatan. *Jurnal Matematika, Statistika, & Komputasi*, Vol. 17, No. 1, 50-60.
- [15] Peiris, J. S. M., Cheung, C. Y., Leung, C. Y. H. & Nicholls, J. M., 2009. Innate Immune Responses to Influenza A H5N1: Friend or Foe? *Trends Immunol.*, Vol. 30, No. 12, 574-584.
- [16] Perko, L. 2001. *Differential Equations and Dynamical System*, Third Edition. Springer-Verlag, New York.
- [17] Prawandani, N., Toaha, S. & Kasbawati, 2020. Model Matematika VSEIR Penyebaran Penyakit Antraks pada Populasi Hewan dengan Efek Vaksinasi dan Pengobatan. *Jurnal Matematika, Statistika, & Komputasi*, Vol. 17, No. 1, 14-25.
- [18] Safronetz, D., Zivcec, M., Lacasse, R., Feldmann, F., Rosenke, R., Long, D., Haddock, E., Brining, D., Gardner, D. & Feldmann, H., 2011. Pathogenesis and Host Response in Syrian Hamsters following Intranasal Infection with Andes Virus. *PloS Pathog.*, Vol. 7, No. 12, e1002426.
- [19] Seymour, R. & Henderson, B., 2001. Pro-Inflammatory-Anti-Inflammatory Cytokine Dynamics Mediated by Cytokine-Receptor Dynamics in Monocytes. *Math. Med. Biol.*, Vol. 18, No. 2, 159-192.
- [20] Sulma, Toaha, S. & Kasbawati, 2020. Analisis Kestabilan Model Matematika Dinamika Penyebaran Penyakit Meningitis dengan pengaruh Vaksinasi, Kampanye, dan Pengobatan. *Jurnal Matematika, Statistika, & Komputasi*, Vol. 17, No. 1, 71-81.
- [21] Szretter, K., Gangappa, S., Lu, X., Smith, C., Shieh, W.-J., Zaki, S., Sambhara, S., Tumpey, T. & Katz, J., 2007. Role of Host Cytokine Responses in the Pathogenesis of Avian H5N1 Influenza Viruses in Mice. *J. Virol.*, Vol. 81, No. 6, 2736-2744.
- [22] Zhang, W., Jang, S., Jonsson, C. B. & Allen, L. J. S., 2018. Models of Cytokine Dynamics in the Inflammatory Response of Viral Zoonotic Infectious Diseases. *Mathematical Medicine and Biology: A Journal of the IMA*, Vol. 36, No. 3, 269-295.