

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

Tri Sri Noor Asih¹, Isnaini Rosyida¹, M. Kharis,¹ Fajar
Safa'atullah¹, Khasan Mu'afa¹

¹Program 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 mematakannya (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 dihirup. 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. Opsonisasi 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 terinfeksi 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 resisten 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 kerusakan 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 :

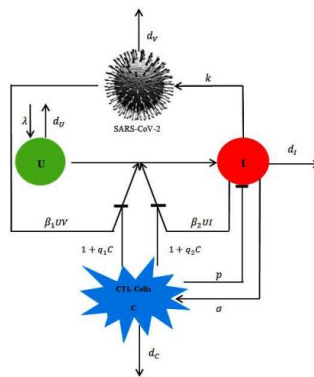
$$\begin{aligned}
 V'(t) &= \gamma_V I(t) - \gamma_{VA} S(t) A(t) V(t) - \gamma_{VH} H(t) V(t) - \alpha_V V(t) \\
 &\quad - \frac{a_{V1} V(t)}{1 + a_{V2} V(t)}, H'(t) \\
 &= b_{HD} D(t) (H(t) + R(t)) + a_R R(t) - \gamma_{HV} V(t) H(t) \\
 &\quad - b_{HF} F(t) H(t), I'(t) \\
 &= \gamma_{HV} V(t) H(t)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

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 Gambar1 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

$$\begin{aligned}\frac{dU}{dt} &= \lambda - d_U U - \frac{\beta_1 UV}{1 + q_1 C} - \frac{\beta_1 UI}{1 + q_2 C} \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta_1 UV}{1 + q_1 C} + \frac{\beta_2 UI}{1 + q_2 C} - d_I I - pIC\end{aligned}$$

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

Dalam model tersebut λ 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 β_1 dan β_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 σ . 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 δ . 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 τ , melacak berapa banyak siklus replikasi yang telah dilalui virus sejak inokulasi, sedangkan τ 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 mengambilalih 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 paa 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 :

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

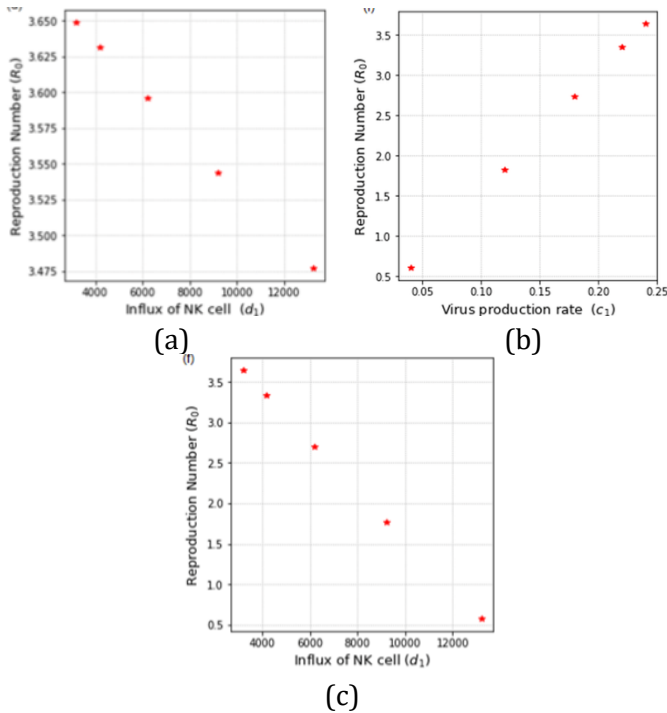
Dari model tersebut diturunkan bilangan reproduksi dasar (R_0) yang menggambarkan banyak infeksi baru dari satu sel terinfeksi dengan menggunakan *next-generation matrix* (NGM). Secara analitik dapat diperlihatkan bahwa titik ekuilibrium bebas penyakit stabil asimtotik local jika $R_0 < 1$ dan tidak 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 α , sedangkan laju apoptosis alami sel sehat diberikan oleh μ . Laju infeksi diberikan oleh dua parameter yaitu β (tanpa adanya komorbid), sedangkan peningkatan laju infeksi yang disebabkan komorbid diberikan dengan parameter γ .

Laju apoptosis alami sel terinfeksi disimbolkan dengan σ , sementara laju apoptosis sel terinfeksi oleh sel T disimbolkan dengan η . Penghambatan proliferasi sel terinfeksi oleh sel T dilambangkan dengan parameter δ , sedang aktivasi sel T oleh sel terinfeksi dilambangkan dengan θ . Parameter ε menggambarkan laju apoptosis virus, dan parameter ω menggambarkan laju apoptosis sel T.

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

$$H'(t) = \alpha - \frac{(\beta+\gamma)HV}{1+\delta C} - \mu H$$

$$I'(t) = \frac{(\beta+\gamma)HV}{1+\delta C} - \eta IC - \sigma I$$

$$V'(t) = k\sigma I - \varepsilon V$$

$$C'(t) = \theta IC - \omega C$$

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

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

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

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

$$C^{**} = \frac{-a_1 + \sqrt{a_1^2 - 4a_0a_2}}{2a_0}$$

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

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

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

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

$$C^{**} = \frac{-a_1 + \sqrt{a_1^2 - 4a_0a_2}}{2a_0}$$

Dimana

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

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

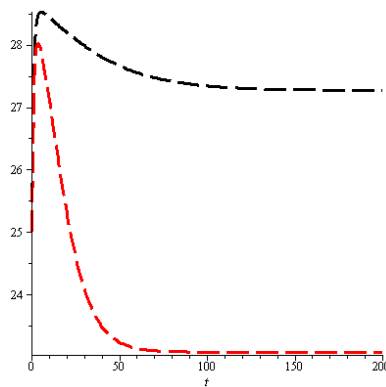
$$a_2 = \omega\sigma^2 k(\beta + \gamma) + \theta\mu\varepsilon\sigma - \alpha\theta k\sigma(\beta + \gamma), \text{ dengan } a_2 < 0.$$

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

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

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

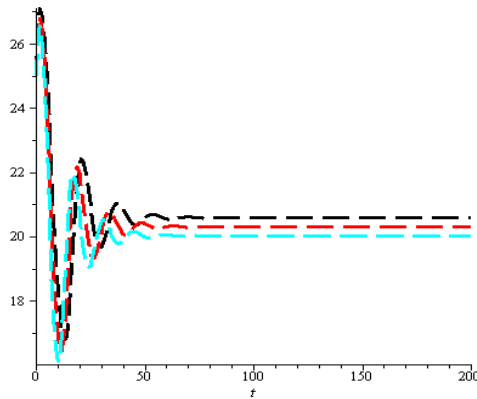
Selain hasil analitik, juga dilakukan simulasi untuk memberikan ilustrasi dinamika model yang terbentuk. Pada Gambar 2 diberikan hasil simulasi terhadap titik ekuilibrium kedua yaitu terdapat virus namun tanpa imun.



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 in 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.