

Model Dinamika Interaksi Virus Corona (SARS-CoV-2) Penyebab COVID-19 dengan Sistem Imun Tubuh

Khasan Mu'afa^{a,*}, Tri Sri Noor Asih^b

^{a, b} Jurusan Matematika, Universitas Negeri Semarang, Semarang 50229, Indonesia

* Alamat Surel: khasanmuafa@students.unnes.ac.id

Abstrak

Pemodelan merupakan representasi sistem fisik ke dalam bentuk matematis. Sehingga permasalahan tersebut dapat dicari solusinya. Pemanfaatan model dan metode numerik salah satunya, yaitu di bidang biologi. Pemodelan dalam biologi yang paling sering digunakan yaitu pemodelan untuk penyakit menular, seperti penyakit yang disebabkan oleh virus. Akhir-akhir ini dunia digemparkan dengan wabah COVID-19 yang disebabkan oleh virus corona jenis SARS-CoV-2. Virus tersebut menyerang sistem pernafasan manusia sehingga menimbulkan permasalahan pada paru-paru yang mengakibatkan sesak nafas. Permasalahan interaksi antara virus corona dengan sistem imun tubuh yang kompleks dapat dimodelkan dalam persamaan diferensial. Artikel ini merupakan artikel kajian teori berdasarkan literatur medis dan pemodelan matematika. Pada artikel ini akan diuraikan penelitian terkait interaksi virus corona (SARS-CoV-2) dengan sistem imun tubuh pernah diteliti.

Kata kunci:

Metode numerik, pemodelan, COVID-19, sistem imun tubuh.

© 2021 Dipublikasikan oleh Jurusan Matematika, Universitas Negeri Semarang

1. Pendahuluan

Matematika merupakan cabang ilmu pengetahuan yang biasa disebut dengan pelajaran hitung-menghitung angka. Perhitungan dalam matematika dasarnya, yaitu operasi tambah, kurang, bagi, dan kali. Metode perhitungan tersebut dinamakan metode numerik. Suatu permasalahan nyata dapat dihitung menggunakan metode numerik untuk dicari solusinya (Munir, 2010). Akan tetapi permasalahan tersebut perlu ditransformasi ke dalam bentuk matematis melalui pemodelan (Kharis & Asih, 2018). Pemodelan matematika menyasar dalam kehidupan sehari-hari. Salah satunya dalam bidang biologi yaitu pemodelan suatu penyakit yang disebabkan oleh virus (Kermack & McKendrick, 1927).

Akhir-akhir ini dunia dihebohkan oleh munculnya pandemi COVID-19. Wabah tersebut ditemukan pertama kali di Hubei, China pada akhir tahun 2019. Nama COVID-19 berasal dari singkatan Coronavirus Disease pada tahun 2019. Pandemi COVID-19 disebabkan oleh virus corona jenis SARS-CoV-2 yang menyerang pernafasan manusia (Rabi *et al.*, 2020). Virus adalah mikroorganisme patogen yang menginfeksi sel makhluk hidup. Virus berkembang dengan cara mereplikasi atau menggandakan diri di dalam sel makhluk hidup karena virus tidak memiliki perlengkapan seluler untuk bereproduksi sendiri. Kemudian virus tersebut menular dari satu orang ke orang lain melalui berbagai cara seperti tetesan droplet pasien (Putra & Susanto, 2011). Gejala awalnya pasien akan mengalami demam tinggi, sesak nafas, batuk, hingga hipoksemia yang muncul di hari ke-4 sampai ke-7.

Virus corona penyebab COVID-19 merupakan virus yang masih satu keluarga dengan virus corona penyebab MERS-CoV dan SARS-CoV. Perbedaannya adalah virus corona jenis SARS-CoV-2 berasal dari trenggiling. Kemudian nilai reproduksi yang lebih tinggi yaitu sebesar 2,24–3,58, durasi hidup yang lama, dan mutasi yang cepat mencapai $5,7 \times 10^{-6}$ mengakibatkan penyebaran yang masif dan korban terinfeksi yang banyak. Masa inkubasi untuk penyembuhan juga cukup lama yaitu 2 – 14 hari (Susilo *et al.*, 2020). Tercatat per tanggal 3 Oktober 2020, terdapat 34,8 juta pasien positif dengan 25,9 juta orang sembuh dan 1,03 juta pasien meninggal.

To cite this article:

Mu'afa, K., & Asih, T. S. N. (2021). Penyelesaian Numerik Model Dinamika Virus Corona (SARS-CoV-2) Penyebab COVID-19 dengan Sistem Imun Tubuh. *PRISMA, Prosiding Seminar Nasional Matematika 4*, 718-726

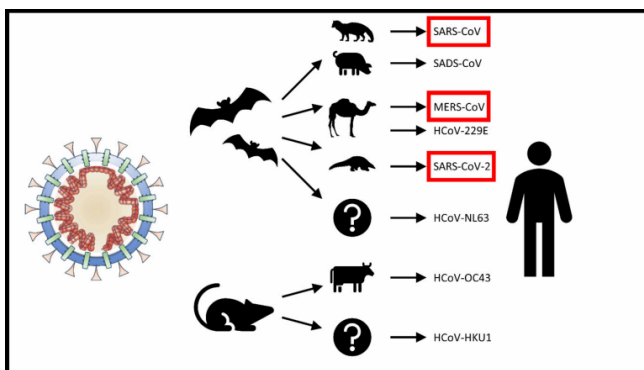
Masalah utama yang membuat kepanikan masyarakat yaitu penularan yang cepat dan belum dapat dihentikan. Terlebih jumlah kematian juga semakin meningkat. Kemudian masa inkubasi yang lama. Hal tersebut menandakan terjadi reaksi yang sama kuat antara virus dengan imun tubuh pasien. Sistem imun tubuh merupakan pertahanan pada organisme untuk melindungi tubuh dari pengaruh biologis luar dengan mengenali dan membunuh patogen. Artinya, sistem imun tubuh akan bekerja membunuh virus. Sehingga virus juga berkembang atau bermutasi lebih kuat sebagai efek perlawanan terhadap sistem imun tubuh (Fatmah, 2006).

Melalui permasalahan tersebut penulis tertarik untuk menguji dinamika mutasi virus corona jenis SARS-CoV-2 dengan sistem imun tubuh secara kompleks. Sehingga dapat diketahui melalui model interaksi yang diselesaikan secara numerik. Selain itu, melalui penelitian ini diharapkan mampu menjadi dasar penelitian yang linier untuk menentukan efisiensi penyembuhan pasien serta pengembangan obat dan vaksin.

Penelitian serupa pernah dilakukan oleh Hattaf & Yousfi (2020) terkait pemodelan sederhana yaitu *Dynamics of SARS-Cov-2 Infection Model with Two Models of Transmission and Immune Response*. Hasil dari penelitian tersebut menjelaskan bahwa bilangan reproduksi (R_0) memiliki hubungan yang kuat dengan perkembangan sel sehat. Selain itu, perkembangan virus di dalam tubuh juga dipengaruhi oleh bilangan reproduksi respon imunitas tubuh. Kemudian penelitian oleh Quan & Weiming (2020) yang berjudul *Mathematical Modelling of Interaction Between Innate and Adaptive Immune Responses in COVID-19 and Implication for Viral Pathogenesis*. Hasil dari penelitian tersebut yaitu terdapat interaksi yang berlawanan antara respon imun adaptif dengan virus. Jika imun meningkat maka virus akan menurun, begitu pula sebaliknya.

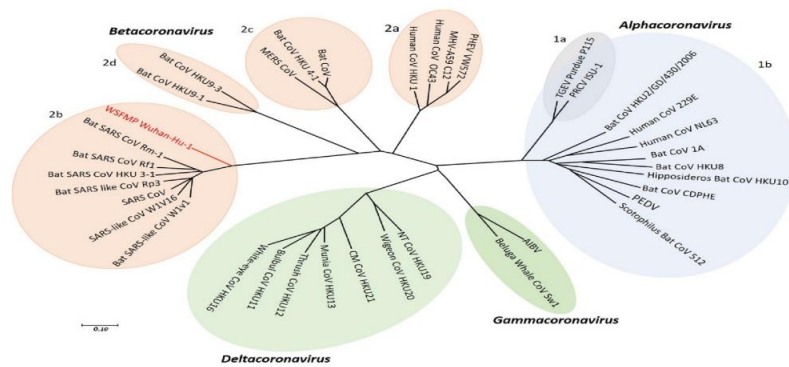
2. Pembahasan

Virus corona termasuk dalam sub-keluarga Orthocoronavirinae dalam keluarga Coronaviridae dan ordo Nidovirales. Virus corona memiliki ukuran kecil berdiameter 65-125 nm dan mengandung RNA untai tunggal sebagai bahan nukleat, ukurannya berkisar antara 26 hingga 32 kb. Sub kelompok dari keluarga coronavirus adalah alfa (α), beta (β), gamma (γ), dan delta (δ) coronavirus (Xie & Chen, 2020). Semua coronavirus yang menyebabkan penyakit pada manusia berasal dari hewan, umumnya dalam kelelawar atau tikus. Wabah beta coronavirus sebelumnya pada manusia melibatkan paparan langsung terhadap hewan selain kelelawar. Adapun SARS-CoV-2 merupakan virus yang berasal dari kelelawar dan trenggiling (Rabi *et al.*, 2020).



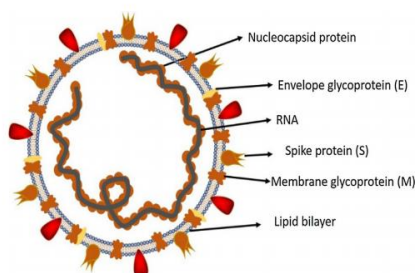
Gambar 1. asal virus corona jenis SARS-CoV-2 (Rabi *et al.*, 2020)

Pada kasus COVID-19 yang disebabkan oleh virus corona jenis SARS-CoV-2. Virus tersebut memiliki karakter yang identik dengan jenis SARS-CoV-1 penyebab wabah SARS. Sehingga menurut pohon evolusi SARS-CoV-2 terletak dekat dengan SARS-CoV-1 (Adnan *et al.*, 2020).



Gambar 2. pohon evolusi virus corona (Adnan *et al.*, 2020)

Protein pada SARS-CoV-2 dikodekan oleh empat gen struktural yaitu spike (S), envelope (E), membran (M), dan gen nukleokapsid (N). Struktur tersebut ditunjukkan pada gambar dibawah.



Gambar 3. struktur virus corona (Adnan *et al.*, 2020)

Secara epidemiologi terdapat beberapa hal yang mengakibatkan SARS-CoV-2 memiliki durasi hidup yang tinggi serta penyebaran yang masif. Hal-hal tersebut meliputi bilangan reproduksi virus, masa inkubasi, interval, dan *Case Fatality Rate* (CFR). Angka reproduksi adalah indikasi penularan virus, mewakili jumlah rata-rata infeksi baru yang dihasilkan oleh orang yang terinfeksi dalam populasi. Secara umum, diperkirakan R_0 dari SARS-CoV-2 telah berkisar dari 2,24 hingga 3,58. Artinya satu orang terinfeksi dapat menularkan ke 3 hingga 4 orang. Masa inkubasi didefinisikan sebagai interval dari paparan awal ke gen infeksi hingga timbulnya gejala atau tanda-tanda yang ditimbulkannya. Lama inkubasi pada pasien positif virus corona mencapai 0 sampai 14 hari dengan rata-rata 5,2 hari. Interval serial adalah interval dari onset penyakit pada kasus primer ke onset penyakit pada kasus sekunder. Interval serial rata-rata diperkirakan 7,5 hari, dimana serial interval biasanya terjadi diantara hari ke-3 sampai ke-19. CFR atau *Case Fatality Rate* merupakan persentase pasien positif yang meninggal dibandingkan dengan jumlah pasien positif (Susilo *et al.*, 2020).

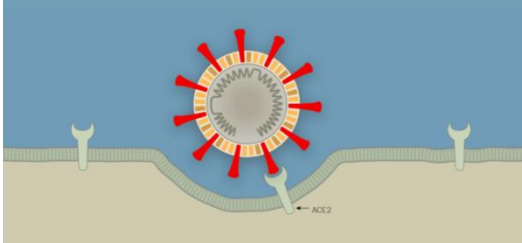
2.1. Perjalanan Virus Corona SARS-CoV-2

Virus corona umumnya menyebar melalui tetesan pernapasan atau droplet. Transmisi tetesan terbatas pada jarak pendek, umumnya kurang dari 2 m. Adapula transmisi melalui rute udara melibatkan tetesan yang jauh lebih kecil yang dapat melayang dan bergerak dengan jarak yang lebih jauh karena terbawa udara. Virus corona masuk ke dalam tubuh melalui hidung, mulut, atau mata (Fiorillo *et al.*, 2020).

Perjalanan penyakit dimulai dengan masa inkubasi yang lamanya sekitar 3 – 14 hari (median 5 hari). Pada masa ini leukosit dan limfosit masih normal atau sedikit menurun dan pasien tidak bergejala. Pada fase berikutnya (gejala awal), virus menyebar melalui aliran darah, diduga terutama pada jaringan yang mengekspresi ACE-2 seperti paru-paru, saluran cerna dan jantung. Gejala pada fase ini umumnya ringan. Serangan kedua terjadi empat hingga tujuh hari setelah timbul gejala awal. Pada saat ini pasien masih demam dan mulai sesak, lesu di paru memburuk, limfosit menurun. Penanda inflamasi mulai meningkat dan mulai terjadi hiperkoagulasi. Jika tidak teratasi, fase selanjutnya inflamasi makin tak terkontrol, terjadi badai sitokin yang mengakibatkan ARDS, sepsis, dan komplikasi lainnya.

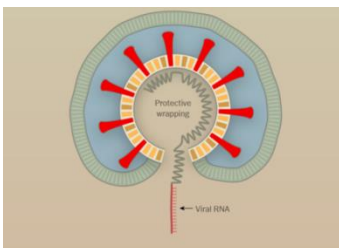
Di dalam tubuh virus tersebut menempel pada saluran pernafasan dan menghasilkan protein yang disebut ACE-2. Kemudian spike protein ACE-2 pada permukaan virus corona mengikat penerima ACE-2

pada permukaan sel target. Protease serin II transmembran pada virus corona mengikat dan membelah reseptor ACE-2. Pada proses ini, spike protein diaktifkan. Pecahan ACE-2 dan spike protein yang teraktivasi menjadi jalan masuk virus. Kerja TMPRSS2 meningkatkan penyerapan seluler dari virus corona. Sehingga virus dapat masuk dalam sel target atau disebut proses infeksi virus.



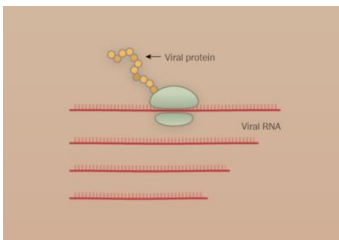
Gambar 4. ACE-2 virus mengikat ACE-2 sel target (Azizah, 2020).

Di dalam sel tersebut, virus melepaskan potongan materi genetik yang disebut RNA.



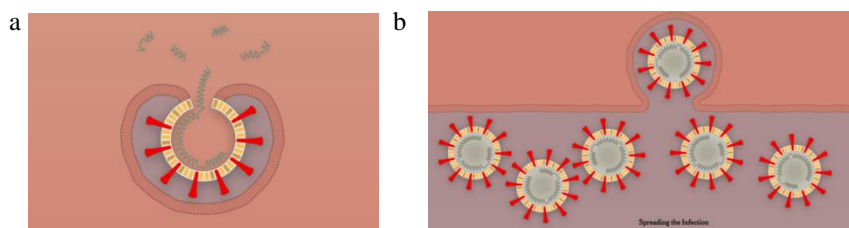
Gambar 5. virus melepaskan RNA (Azizah, 2020).

Protein dari virus akan membuat virus dapat menggandakan diri di dalam sel. Semakin lama, jumlah replika dari virus akan semakin meningkat.



Gambar 6. virus di dalam sel target (Azizah, 2020).

Replika virus tersebut akan bergerak ke tepian luar sel. Akibatnya setiap sel yang terinfeksi bisa melepaskan jutaan replika virus.



Gambar 7. (a) proses replikasi virus; (b) hasil replika virus dalam sel (Azizah, 2020).

Pada kondisi demikian, respon imun adaptif akan merespon untuk mempertahankan kekuatan tubuh. Sehingga terjadi interaksi yang mengakibatkan demam bagi pasien.

Replika virus sel tersebut akan menyebar ke sel lain dan keluar tubuh melalui droplet. Setelahnya sel yang terinfeksi akan rusak dan mati akibat dari banyaknya virus yang bereplika dan menginfeksi. Sel mati tersebut akan menumpuk di dalam paru-paru dan mengakibatkan sirkulasi antara oksigen dan karbon dioksida di dalam alveolus akan terganggu. Akibatnya timbul gejala sesak nafas. Siklus tersebut akan terus berlangsung setiap kali virus menemukan sel target (Huang *et al.*, 2020).

2.2. *Pemodelan 1*

Pada penelitian ini berfokus pada perkembangan model interaksi antara SARS-CoV-2, sel epitel paru-paru, dan sel CTL (Hattaf & Yousfi, 2020). Model tersebut dirumuskan sebagai berikut:

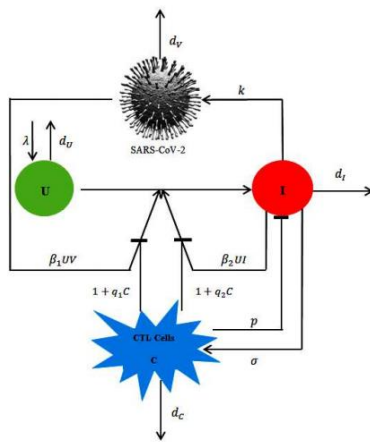
$$\begin{cases} \frac{dU}{dt} = \lambda - d_U U - \frac{\beta_1 UV}{1+q_1 C} - \frac{\beta_2 UI}{1+q_2 C} \\ \frac{dI}{dt} = \frac{\beta_1 UV}{1+q_1 C} + \frac{\beta_2 UI}{1+q_2 C} - d_1 I - pIC \\ \frac{dV}{dt} = kI - d_v V \\ \frac{dC}{dt} = \sigma IC - d_c C \end{cases} \tag{1}$$

Dimana $U(t)$, $I(t)$, $V(t)$, dan $C(t)$ merupakan sel epitel paru-paru tidak terinfeksi, sel epitel paru-paru terinfeksi, partikel virus, dan sel T sitotoksik (CTL) pada suatu waktu t . Apabila tanpa respon imun, maka persamaan (1) menjadi:

$$\begin{cases} \frac{dU}{dt} = \lambda - d_U U - \beta_1 UV - \beta_2 UI \\ \frac{dI}{dt} = \beta_1 UV + \beta_2 UI - d_1 I \\ \frac{dV}{dt} = kI - d_v V \end{cases} \tag{2}$$

Pada persamaan (1) memiliki dua model, yaitu:

- Model dari Nowak dan Bangham, dimana interaksi sel ke sel dan respon imun nonlitik dengan mengecualikan $\beta_2 = 0$ dan $q_1 = 0$.
- Model dari Dhar dkk, dimana hanya mempertimbangkan model klasik virus ke sel. Interaksi tersebut digambarkan pada skema berikut.



Gambar 8. skema interaksi virus corona (Hattaf & Yousfi, 2020)

Parameter dan nilai yang digunakan dalam model tersebut ditunjukkan pada tabel di bawah:

Tabel 1. Parameter model

Parameter	Definisi	Nilai	Sumber
λ	Laju produksi sel epitel	57.757×10^4 sel $\text{mL}^{-1} \text{hari}^{-1}$	Perhitungan
d_U	Laju kematian sel epitel tidak terinfeksi	10^{-3}hari^{-1}	Referensi lain
β_1	Laju infeksi virus ke sel	$0-1 \text{ mL virion}^{-1} \text{hari}^{-1}$	Diasumsikan
β_2	Laju infeksi sel ke sel	$0-1 \text{ mL sel}^{-1}$	Diasumsikan

		hari ⁻¹	
d_I	Laju kematian sel epitel terinfeksi	0.088-0.58 hari ⁻¹	Estimasi
k	Laju produksi partikel virus (virion) per sel epitel terinfeksi	88-580 virion sel ⁻¹ hari ⁻¹	Perhitungan
d_V	Laju pembersihan virus	2.4464-15.1232 hari ⁻¹	Estimasi
σ	Laju aktivasi sel CTL	0-1 mL sel ⁻¹ hari ⁻¹	Diasumsikan
d_C	Laju kematian sel CTL	0.05-1 mL sel ⁻¹ hari ⁻¹	Referensi Lain
p	Laju pembersihan infeksi	0.05-1 mL sel ⁻¹ hari ⁻¹	Referensi Lain
q_1	Ketahanan non litik terhadap infeksi virus ke sel	0-1 mL sel ⁻¹	Diasumsikan
q_2	Ketahanan non litik terhadap infeksi sel ke sel	0-1 mL sel ⁻¹	Diasumsikan

Perhitungan model diawali dengan membuktikan bahwa persamaan (1) memiliki solusi non negatif dan terbatas pada suatu titik. Kemudian dicari kestabilan global tanpa gejala melalui kesetimbangan bebas infeksi dari model (R_0). Lalu kestabilan titik ekuilibrium terinfeksi tetapi tanpa imunitas seluler (R_1^C). Diperoleh dua parameter yang menentukan dinamika model. Parameter ambang pertama yaitu bilangan reproduksi dasar (R_0) dan yang kedua yaitu bilangan reproduksi imunitas seluler (R_1^C). Dari hasil analisa diperoleh apabila $R_0 \leq 1$ maka titik P_0 berarti stabil tanpa gejala global. Artinya virus telah diberantas habis di paru-paru manusia. Hal ini terjadi setelah hari ke-5. Apabila $R_0 > 1$ maka P_0 tidak stabil, dalam hal ini terdapat dua skenario yang menyertainya. Skenario pertama yaitu apabila $R_1^C \leq 1$ 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. Apabila $R_1^C > 1$, P_1 menjadi tidak stabil dan titik kesetimbangan infeksi tanpa imunitas seluler P_2 stabil tanpa gejala global (Hattaf & Yousfi, 2020).

Dari persamaan dan analisa diperoleh model untuk disimulasikan secara numerik. Berdasarkan tabel 1 dipilih $\lambda = 500$, $d_U = 0,001$, $\beta_1 = 1.12 \times 10^{-7}$, $\beta_2 = 1.1 \times 10^{-7}$, $q_1 = 0.3$, $q_2 = 0.6$, $d_1 = 0.56$, $p = 0.06$, $d_v = 10$, $d_c = 0.85$ dan parameter σ dan k bebas. Maka diperoleh:

- Kasus 1 : Jika $\sigma = 0.05$ dan $k = 88$, diperoleh $R_0 = 0.9782 \leq 1$.
Sehingga titik ekuilibrium bebas infeksinya $P_0(5 \times 10^5, 0, 0, 0)$ berarti stabil tanpa gejala global.
- Kasus 2 : Jika $\sigma = 1.1 \times 10^{-3}$ dan $k = 230$, diperoleh $R_0 = 2.3982 > 1$ dan $R_1^C = 0.6737 \leq 1$.
Sehingga titik ekuilibrium bebas infeksinya $P_1(2.0850 \times 10^5, 520.5536, 1.1973 \times 10^3, 0)$ berarti stabil tanpa gejala global
- Kasus 3 : Jika $\sigma = 4.5 \times 10^{-3}$ dan $k = 230$, diperoleh $R_0 = 2.3982 > 1$ dan $R_1^C = 2.7559 > 1$.
Sehingga titik ekuilibrium bebas infeksinya $P_2(3.7506 \times 10^5, 188.2088, 4.3292 \times 10^3, 1.6977)$ berarti stabil asimtotik global.

2.3. Pemodelan 2

Pemodelan ini berorientasi pada interaksi antara sel dengan virus dengan tiga kelas utama yaitu sel sehat (T), sel terinfeksi (I), dan virus (V) (Quan & Weiming, 2020). Model tersebut dituliskan sebagai berikut:

$$\frac{dT}{dt} = d\tau T_0 - d\tau T - \frac{k\tau}{A\alpha} VT$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{k\tau}{A\alpha} VT - \delta\tau I$$

$$\frac{dV}{dt} = p\tau I - c\tau V \quad (3)$$

Parameter model tersebut dijelaskan dalam tabel berikut:

Tabel 2. Parameter pada persamaan

Parameter	Definisi
τ	Rata-rata siklus replikasi virus
t'	t/τ Bilangan siklus replikasi virus
T	Sel target pada t'
I	Sel terinfeksi pada t'
V	Total partikel virus pada t'
A	Luas permukaan efektif jaringan
d_τ	% dari target sel normal yang mati setiap siklus
δ_τ	% dari sel terinfeksi yang mati setiap siklus
c_τ	% dari partikel virus yang dibersihkan setiap siklus
α	Rasio dari bilangan partikel virus dan virion
k_τ	% sel target yang terinfeksi setiap siklus dari densitas virion
p_τ	Bilangan dari partikel virus setiap produksi sel infeksi setiap siklus
T_0	Sel target saat $t' = 0$
V_0	Jumlah virus pada $t' = 0$
I_0	Jumlah sel terinfeksi saat $t' = 0$

Kemampuan pertumbuhan virus tergantung pada bilangan reproduksi R berikut:

$$R = \frac{kpT}{A\alpha\delta c} = R_0 \frac{T}{T_0} \quad (4)$$

Jika $R > 1$ maka infeksi bertumbuh, jika $R < 1$ sel terinfeksi berkurang dan virus mulai hilang.

Untuk menghitung respon imun adaptif atau spesifik (AIR) dan dinamika antara kelas (sel epitel target, virus, CD8+, CTLs, dan antibodi) menggunakan perhitungan berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt'} &= d\tau T_0 - d\tau T - \frac{k\tau}{A\alpha} VT \\ \frac{dI}{dt'} &= \frac{k\tau}{A\alpha} VT - (\delta\tau + k\varepsilon\tau \Delta \varepsilon(t'))I \\ \frac{dV}{dt'} &= p\tau I - (c\tau + k_G\tau \Delta_G(t') + k_M\tau \Delta_M(t'))V \end{aligned} \quad (5)$$

Apabila ditambahkan dengan efek obat antivirus maka model tersebut menjadi

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt'} &= d\tau T_0 - d\tau T - (1 - \varepsilon_k) \frac{k\tau}{A\alpha} VT \\ \frac{dI}{dt'} &= (1 - \varepsilon_k) \frac{k\tau}{A\alpha} VT - \delta\tau I \\ \frac{dV}{dt'} &= (1 - \varepsilon_k) p\tau I - c\tau V \end{aligned} \quad (6)$$

dengan $0 \leq \varepsilon_{kp} \leq 1$, dimana $\varepsilon_{kp} = 0$ merupakan efek obat antivirus. Sehingga R menjadi:

$$R = \frac{kp(1-\varepsilon_k)T(1-\varepsilon_p)}{A\alpha\delta c} = (1 - \varepsilon_k)(1 - \varepsilon_p)R_0 \frac{T}{T_0} \quad (7)$$

Pada model lanjutan, diberikan model dengan penambahan obat yang dapat memicu respon imun innate (imun non spesifik). Sehingga model (6) menjadi:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= d\tau T_0 - d\tau T - (1 - \varepsilon_k) \frac{k\tau}{A\alpha} VT \\ \frac{dI}{dt} &= (1 - \varepsilon_k) \frac{k\tau}{A\alpha} VT - ((1 - \varepsilon_\delta)\delta\tau + k\varepsilon\tau \Delta \varepsilon(t'))I \\ \frac{dV}{dt} &= (1 - \varepsilon_p)p\tau I - ((1 - \varepsilon_c)c\tau + k_G\tau \Delta_G(t') + k_M\tau \Delta_M(t'))V \end{aligned} \tag{8}$$

dengan $0 \leq \varepsilon_{\delta,c} \leq 1$, dimana $\varepsilon_{\delta,c} = 0$ mendefinisikan bahwa tidak ada respon imun innate (non spesifik) yang dipicu obat. Sedangkan $\varepsilon_{\delta,c} = 1$ berarti terdapat respon imun innate. Adapun definisi dari simbol yang digunakan dalam persamaan (3) disajikan dalam tabel berikut:

Tabel 3. Definisi dari respon imun adaptif pada persamaan

Parameter	Definisi
$k\varepsilon$	Level aktivitas untuk sel CD8 ⁺
$\Delta_\varepsilon(t')$	Profil ternormalisasi untuk aktifitas membunuh sel CD8 ⁺ T saat t'
k_G	Level aktivitas untuk antibodi IgG
$\Delta_G(t')$	Profil ternormalisasi untuk aktifitas antibodi IgG saat t'
k_M	Level aktivitas untuk antibodi IgM
$\Delta_M(t')$	Profil ternormalisasi untuk aktifitas antibodi IgM saat t'

Kemudian parameter yang digunakan dalam model respon imun adaptif dan model virus corona, yaitu:

Tabel 4. Parameter untuk respon sistem imun adaptif dan persamaan model

Parameter	Nilai
komponen	k_τ , dpi, d, d
CD8 ⁺	0.3, 9, 2, 10
IgM	0.3, 8, 2, 10
IgG	0.3, 10, 10, 40
$\frac{k_\tau}{A\alpha} T_0$	0.01125
T_0	10^{12}
R_0	7.03
y_τ	0.66
Puncak sel terinfeksi	12.02 dpi

Hasilnya yaitu apabila tingkat aktivitas respon imun adaptif 0,2 – 0,4, jumlah virus mencapai tingkat yang tinggi, dan kemudian pertumbuhannya diperlambat dengan pengaktifan respon imun adaptif pada sekitar 8 dpi. Setelah efek respon imun adaptif berkurang, jumlah virus akan terus meningkat, mencapai puncaknya dikemudian hari. Pada tingkat aktivitas respon imun adaptif yang lebih tinggi, terlihat penurunan jumlah virus. Secara keseluruhan, peningkatan aktivitas respon imun adaptif cenderung meningkatkan durasi aktivitas virus secara ekstensif dalam kasus ini. Ini karena aktivasi awal respon imun adaptif membantu mengurangi infeksi dan penipisan sel target sebelum mencapai tingkat puncak, yang menyimpan sejumlah besar sel target yang tidak terinfeksi untuk infeksi selanjutnya. Sehingga tercipta interaksi antara respon imun adaptif dengan virus yang saling berlawanan. Selain itu, melalui parameter yang digunakan akan mempengaruhi ketebalan sel target. Akibatnya ketika sel target habis, sel target baru dihasilkan. Semakin tinggi tingkat regenerasi, semakin banyak sel target baru yang tersedia bagi virus

untuk menginfeksi dan tetap hidup. Sehingga virus akan bertahan lama didalam tubuh (Quan & Weiming, 2020).

3. Simpulan

Hal yang mempengaruhi perkembangan virus di dalam tubuh manusia yaitu bilangan reproduksi virus. Apabila bilangan tersebut bernilai ≤ 1 maka kondisi di dalam tubuh manusia masih mampu mengatasi virus. Akan tetapi jika bernilai > 1 maka harus memperhatikan reproduksi dari imunitas tubuh. Respon imun adaptif pada tubuh berinteraksi dengan virus secara langsung. Apabila respon imun tinggi, maka virus akan berkurang. Begitu pula sebaliknya. Selain itu, regenerasi sel target juga mampu mempengaruhi durasi virus di dalam tubuh. Semakin tinggi tingkat regenerasi, semakin banyak sel target baru yang tersedia bagi virus untuk menginfeksi dan tetap hidup. Sehingga virus akan lama didalam tubuh. Jadi interaksi virus di dalam tubuh dipengaruhi oleh respon imun tubuh.

Daftar Pustaka

- Adnan, M., 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.
- Azizah, K. 2020. Ketahui Cara Virus Corona Membajak Sel Tubuh Manusia. (Online). (<https://www.merdeka.com/trending/ketahui-cara-virus-corona-membajak-sel-tubuh-manusia-kln.html>, diakses 1 Oktober 2020).
- Fatmah. (2006). Respons Imunitas yang Rendah Pada Tubuh Manusia Usia Lanjut. *Makara Kesehatan*, 10(1), 47–53.
- Fiorillo, L., Cervino, G., Matarese, M., Amico, C. D., Surace, G., Paduano, V., Fiorillo, M. T., Moschella, A., Bruna, A. La, Romano, G. L., Laudicella, R., Baldari, S., & Cicci, M. (2020). COVID-19 Surface Persistence: A Recent Data Summary and Its Importance for Medical and Dental Settings. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17, 1-10.
- Hattaf, K., & Yousfi, N. (2020). Dynamics of SARS-CoV-2 Infection Model with Two Modes of Transmission and Immune Response. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 17(5), 5326-5340.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., & Gu, X. (2020). Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. 395, 497–506.
- Kharis, M., & Asih, T. S. N. (2018). Pengantar Pemodelan Matematika. Semarang: FMIPA UNNES.
- Kermack, W. O., & McKendrick, A. G. (1927). A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics. In *Proceeding of the Royal Society of London. Series A, Containing Paper of a Mathematical and Physical Character* (Vol. 115, pp 700-721). Edinburgh, Skotlandia.
- Munir, R. 2010. Metode Numerik Revisi Ketiga. Bandung: Informatika.
- Putra, R. T., & Susanto, A. (2011). Model Dinamika Infeksi Virus dalam Tubuh Tanpa Respon Imun. *Poli Rekayasa*, 7(1), 31-38.
- Quan, S., & Weiming, D. (2020). Mathematical Modeling of Interaction Between Innate and Adaptive Immune Responses In COVID - 19 and Implications for Viral Pathogenesis. *Journal of Medical Virology*, 1–14.
- Rabi, F. A., Zoubi, M. S. Al, Kasasbeh, G. A., Salameh, D. M., & Al-Nasser, A. D. (2020). SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*, 9(231), 1–14.
- Susilo, A., Rumende, C. M., Pitoyo, C. W., Santoso, W. D., Yulianti, M., Herikurniawan, Sinto, R., Singh, G., Nainggolan, L., Nelwan, E. J., Chen, L. K., Widhani, A., Wijaya, E., Wicaksana, B., Maksum, M., Annisa, F., Jasirwan, O. M., & Yunihastuti, E. (2020). Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(1), 45–67.
- Xie, M., & Chen, Q. (2020). Insight Into 2019 Novel Coronavirus-An Updated Interim Review and Lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, 119–124.