

Model Matematika Dinamika Sitokin dalam Sistem Respon Inflamasi Akibat Infeksi Penyakit Virus Zoonosis

Novia Komala Sari¹, Muhammad Subhan²

^{1,2}Prodi Matematika, Fakultas Matematika Ilmu Pengetahuan dan Alam Universitas Negeri Padang (UNP)

Article Info

Article history:

Received August 11, 2023
Revised September 27, 2023
Accepted June 20, 2024

Keywords:

Mathematical Model
Cytokine Dynamics
Inflammatory Response
Zoonosis Virus

Kata Kunci:

Model Matematika
Dinamika Sitokin
Respon Inflamasi
Virus Zoonosis

ABSTRACT

Diseases that can be scientifically transmitted between animals and humans are zoonotic diseases. In zoonotic diseases, cytokines act as cell signalers in the body that are useful for understanding immunity to disease infections. This study is a basic or theoretical research by conducting a literature review to understand the interaction between inflammatory pro-response cytokines with inflammatory anti-response. In this study, we will discuss a mathematical model consisting of two simple components, namely pro-inflammatory and anti-inflammatory responses. The analysis used is fixed point analysis. The fixed point obtained is the root of the polynomial to the power of 7 so that the exact value of the fixed point cannot be determined. In finding the fixed point of the system of differential equations used Descartes' rule, so that a positive fixed point of 7, 5, 3 or 1 piece is obtained. We supplemented the results with numerical simulations.

ABSTRAK

Penyakit yang secara ilmiah dapat ditularkan antara hewan dan manusia merupakan penyakit zoonosis. Pada penyakit zoonosis sitokin bertindak sebagai pemberi sinyal sel dalam tubuh yang berguna untuk memahami imunitas terhadap infeksi penyakit. Penelitian ini merupakan penelitian dasar atau teoritis dengan melakukan tinjauan literatur untuk memahami interaksi antara sitokin pro-respon inflamasi dengan anti-respon inflamasi. Pada penelitian ini, kami akan membahas model matematika yang terdiri dari dua komponen sederhana yaitu respon pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Analisis yang digunakan yaitu analisis titik tetap. Titik tetap yang diperoleh berupa akar dari polinomial pangkat 7 sehingga tidak dapat ditentukan nilai eksak dari titik tetapnya. Dalam mencari titik tetap sistem persamaan diferensial digunakan aturan Descartes, sehingga diperoleh titik tetap positif sebanyak 7, 5, 3 atau 1 buah. Kami melengkapi hasil penelitian dengan simulasi numerik.

This is an open access article under the [CC BY-SA](#) license.



Penulis:

(Novia Komala Sari)

Prodi Matematika, Jurusan Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,
Universitas Negeri Padang, Jl. Prof. Dr. Hamka, Air Tawar barat, Padang Utara, Padang, 25171
Email: noviakomala04@gmail.com

Padang, Sumatera Barat



1. PENDAHULUAN

Zoonosis merupakan penyakit yang melalui transmisi lintas spesies dari satwa liar ke manusia. Contohnya adalah virus zoonosis asam ribonukleat (RNA), misalnya virus flu burung yang sangat patogen (HPAIV), hantavirus (HTV) dan coronavirus sindrom pernapasan akut yang parah (SARS-CoV). Virus ini menular pada manusia hanya melalui kontak dengan inang aslinya, baik secara langsung maupun tidak langsung melalui lingkungan, seperti menghirup partikel dari inang asli atau pembawanya, karena manusia bukanlah inang alaminya [1]. Menurut Badan Kesehatan Dunia (*World Health Organization*) penyakit zoonosis yaitu suatu penyakit yang secara ilmiah dapat ditularkan antara hewan dan manusia(inang), begitupun sebaliknya. RNA dan protein yang berasal dari virus zoonosis ini berinteraksi dengan berbagai jenis reseptor, yang kemudian memicu respons kekebalan antiviral. Respons ini juga mengatur proses replikasi dan penyebaran virus dalam inangnya [2]. Meskipun demikian, apabila respons imun ini menjadi terlalu kuat dan berlebihan, hal ini dapat mengakibatkan kerusakan pada sistem kekebalan dan peradangan pada jaringan lainnya [3].

Sitokin adalah molekul pemberi sinyal sel yang memiliki banyak peran didalam tubuh [4]. Respon inflamasi dan imun dimediasi oleh sitokin, yang meningkat selama periode inflamasi atau infeksi sebelum kembali ke tingkat normal [5]. Molekul sitokin bertindak sebagai pembawa pesan seluler dengan mengikat molekul reseptor terikat permukaan spesifik mereka, setelah terikat pada reseptor aktif, sinyal dibuat untuk mengubah fungsi sel, jenis sitokin yang dihasilkannya atau kecepatan produksinya [6]. Sejumlah besar sitokin telah diidentifikasi di sinovium dan masing-masing memiliki serangkaian fungsi tumpang tindih. Sitokin dapat diklasifikasikan ke dalam kelompok pro-inflamasi dan anti-inflamasi sesuai dengan fungsi utama sitokin dalam sinovium [7].

Sitokin pro-inflamasi adalah sitokin yang merespon peradangan sedangkan sitokin anti-inflamasi adalah sitokin yang menghambat respon inflamasi. Respons sitokin mempunyai pengaruh yang lebih besar terhadap dampak penyakit dibandingkan dengan jumlah virus. Kedua sitokin ini memiliki peran kunci dalam mengatur respons inflamasi dalam sistem kekebalan terhadap penyakit autoimun yang bersifat kronis [8].

Pada penelitian sebelumnya oleh [9] diterapkan model yang dirumuskan oleh [10] yang mencakup dua variabel, sistem persamaan diferensial biasa untuk konsentrasi sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi. Model ini disebut dengan model Baker [11]. Model sederhana dengan hanya beberapa parameter ini memungkinkan kita untuk memahami beberapa interaksi dasar sitokin dan dari model Baker akan diterapkan model mereka untuk menggambarkan dua respons berbeda satu yang meniru respon terkontrol di reservoir alami dan yang kedua meniru respon inflamasi yang tidak terkendali pada infeksi manusia(inang).

Berdasarkan pertimbangan dan kerangka hubungan sederhana dari sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi pada penyakit infeksi virus zoonosis, maka dalam penelitian akan dibahas model matematika dinamika sitokin dalam sistem respon inflamasi akibat infeksi virus zoonosis dengan dilakukannya analisis stabilitas lokal dan simulasi numerik yang mana akan berguna untuk mengetahui hubungan antara parameter yang meningkatkan respons pro-inflamasi dan parameter-parameter lainnya.

2. METODE

Penelitian ini merupakan penelitian dasar. Penelitian dilakukan dengan cara menggali, mengamati, menelaah dan mengidentifikasi pengetahuan yang terkandung dalam literatur, termasuk sumber bacaan, karya referensi dan hasil penelitian lainnya [12]. Penelitian diawali dengan melakukan tinjauan literatur yang berkaitan dengan masalah, mengkaji atau membuat model matematika, melakukan analisis model matematika, melakukan simulasi numerik, membuat interpretasi dari hasil analisis model matematika dan membuat kesimpulan dari model matematika dinamika sitokin dalam sistem respon inflamasi akibat penyakit infeksi virus zoonosis.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Pembentukan Model Matematika Dinamika Sitokin dalam Respon Sistem Inflamasi Akibat Penyakit Infeksi Virus Zoonosis

Membangun model matematika terdiri dari beberapa tahapan. Langkah pertama yang harus diambil adalah mengidentifikasi masalah [13]. Identifikasi masalah berasal dari berbagai pertanyaan yang diajukan mengenai masalah tersebut. Langkah ini melibatkan penentuan faktor mana yang dianggap penting atau sesuai dengan permasalahan. Faktor-faktor yang dianggap penting antara lain mengidentifikasi variabel dan parameter serta menjalin hubungan antara variabel dan parameter tersebut.

Pada model akan digunakan variabel sebagai berikut:

Tabel 1. Deskripsi Variabel dalam Model

Variabel	Definisi	Satuan
P	Konsentrasi sitokin pro-respon inflamasi	pg/mL
A	Konsentrasi sitokin anti-respon inflamasi	pg/mL
t	Waktu	Jam

Parameter yang digunakan pada model yaitu sebagai berikut:

Tabel 2. Deskripsi Parameter dalam Model

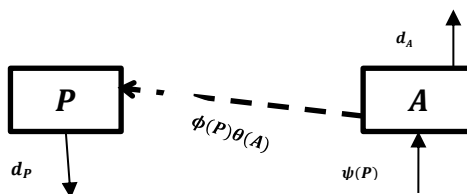
Parameter	Definisi	Satuan
α_1	Upregulasi pro-inflamasi oleh reseptor sitokin terlarut dan faktor lainnya, peningkatannya meningkatkan respon inflamasi	pg/(mL.jam.jumlah sel)
α_2	Upregulasi diri pro-inflamasi, peningkatannya meningkatkan respon inflamasi	pg/(mL.jam.jumlah sel)
α_3	Konsentrasi sitokin pro-inflamasi dimana produksi anti-inflamasi setengah maksimal.	pg/(mL.jam.jumlah sel)
α_4	Upregulasi anti-inflamasi, peningkatannya menghambat respon inflamasi	pg/(mL.jam.jumlah sel)
γ	Rasio tingkat pembersihan pro-inflamasi terhadap anti-inflamasi, ekstraseluler dan reseptor sitokin terlarut dapat meningkatkan rasio, peningkatannya mengatur respons inflamasi	pg/(mL.jam.jumlah sel)

Asumsi-Asumsi yang digunakan adalah:

- (1) Populasi diasumsikan sudah terjangkit penyakit virus zoonosis sehingga yang dibahas adalah hubungan antara 2 sitokin.
- (2) Model diasumsikan untuk penyakit zoonosis RNA (flu burung, hanta virus dan corona virus) karena sama-sama menyerang sistem pernapasan dan memiliki pengkodean RNA yang hampir sama.
- (3) Salah satu jenis sitokin pro-inflamasi yang diasumsikan menjadi variabel pro-inflamasi adalah Interleukin-6 (IL-6).
- (4) Salah satu jenis sitokin anti-inflamasi yang diasumsikan menjadi variabel anti-inflamasi adalah Interleukin-10 (IL-10).
- (5) Nilai interaksi antara IL-6 dengan IL-10 diasumsikan sama dengan nilai parameter interaksi antara variabel pro-inflamasi dan anti-inflamasi.
- (6) Degradasi konsentrasi sitokin diasumsikan linear dengan nilai dP dan dA .
- (7) Model diasumsikan menggunakan fungsi hills.
- (8) Molekul anti-inflamasi bekerja dengan menghambat sintesis molekul sitokin pro-inflamasi.



Model matematika yang dibentuk dapat digambarkan dengan diagram kompartemen sebagai berikut:



Gambar 1. Diagram Model Matematika Dinamika Sitokin dalam Sistem Respon Inflamasi Akibat Penyakit Infeksi Virus Zoonosis

Berdasarkan variabel, parameter dan asumsi yang teridentifikasi, maka model matematika dinamika sitokin dalam sistem respon inflamasi akibat penyakit infeksi virus zoonosis dapat digambarkan pada Gambar 1. Perubahan laju konsentrasi sitokin pro-inflamasi dari waktu ke waktu dipengaruhi oleh adanya perkalian regulasi positif pada sistem imun pembentukan sitokin pro dan anti-inflamasi dirangsang oleh sitokin pro-inflamasi sebesar $(\phi(P)\theta(A))$. Perkalian ini memodelkan efek gabungan dari rangsangan pro-inflamasi dan anti-inflamasi pada produksi sitokin pro-inflamasi. Kemudian perubahan laju sitokin pro-inflamasi karena adanya degradasi alami akan berkurang sebesar (d_p) . Laju perubahan konsentrasi sitokin anti-inflamasi terhadap waktu dipengaruhi oleh fungsi tingkah kejenuhan dari P sebesar (ψ) kemudian laju itu akan berkurang karena adanya degradasi alami sitokin anti-inflamasi sebesar (d_A) . Model baker menyediakan kerangka model sederhana untuk menggambarkan dinamika sitokin. Dimana bentuk persamaan umum modelnya adalah:

$$\begin{aligned}\frac{dP}{dt} &= -d_p P + \phi(P)\theta(A) \\ \frac{dA}{dt} &= -d_A A + \psi(P).\end{aligned}\tag{1}$$

Fungsi Hill $\phi(P)\theta(A)$ dan $\psi(P)$ merupakan regulasi umpan balik positif pada pembentukan sitokin pro dan anti-inflamasi dirangsang oleh sitokin pro-inflamasi, yang dinyatakan dalam bentuk:

$$\begin{aligned}\phi(P) &= c_0 + c_1 \frac{P^{m_1}}{c_2^{m_1} + P^{m_1}} \\ \theta(A) &= c_3 \frac{c_4^{m_2}}{c_4^{m_2} + A^{m_2}} \\ \psi(P) &= c_5 \frac{P^{m_3}}{c_6^{m_3} + P^{m_3}}.\end{aligned}\tag{2}$$

$c_i > 0$ dan m_i adalah bilangan bulat positif dengan $i = 1,2,3$

Regulasi umpan balik positif pada pembentukan sitokin pro dan anti-inflamasi dirangsang oleh sitokin pro-inflamasi dilambangkan dengan $\phi(P)$, terdapat penjumlahan tingkat produksi pro-inflamasi dasar sebesar c_0 . c_1 merupakan tingkat produksi maksimum untuk sitokin pro dan anti karena pengikatan pro-inflamasi sedangkan c_2 merupakan konsentrasi sitokin yang sesuai dengan fungsi hills. Efek penghambatan anti-acting pada produksi pro-inflamasi menunjukkan umpan balik negatif dilambangkan dengan $\theta(A)$, terdapat c_3 merupakan efisiensi penghambatan dan c_4 merupakan konsentrasi sitokin yang sesuai dengan fungsi hills. Regulasi umpan balik positif pada pembentukan sitokin pro dan anti-inflamasi dirangsang oleh sitokin pro-inflamasi dilambangkan dengan $\psi(P)$. Terdapat c_5 yang merupakan tingkat

produksi maksimum untuk sitokin pro pro-inflamasi dan c_6 yang merupakan konsentrasi sitokin yang sesuai dengan fungsi hill dan anti karena pengikatan[14].

$$\begin{aligned}\frac{dP}{dt} &= -d_P P + \phi(P)\theta(A) \\ &= -d_P P + \left(c_0 + c_1 \frac{P^{m_1}}{c_2 m_1 + P^{m_1}}\right) \left(c_3 \frac{c_4^{m_2}}{c_4^{m_2} + A^{m_2}}\right). \\ \frac{dA}{dt} &= -d_A A + \psi(P) \\ &= -d_A A + c_5 \frac{P^{m_3}}{c_6^{m_3} + P^{m_3}}.\end{aligned}\tag{3}$$

Selanjutnya dilakukan nondimensionalisasi pada sistem (1), terdapat variabel tak berdimensi P^* , A^* , dan t^* :

$$\begin{aligned}P &= P^* c_2 \\ A &= A^* c_4 \\ t &= \frac{t^*}{d_A}.\end{aligned}\tag{4}$$

Untuk penyederhanaan notasi, tanda bintang dihilangkan sehingga persamaan-persamaan yang didapat dari penjabaran diatas menjadi:

$$\begin{aligned}\frac{dP^*}{dt^*} &= -\frac{d_P}{d_A} P^* + \frac{1}{(1 + A^{*m_2})} \left(\frac{c_0 c_3}{c_2 d_A} + \frac{c_1 c_3}{c_2 d_A} \left(\frac{P^{*m_1}}{(1 + (P^{*m_1}))} \right) \right) \\ &= -\frac{d_P}{d_A} P^* + \frac{1}{(1 + A^{*m_2})} \left(\frac{c_0 c_3}{c_2 d_A} + \frac{c_1 c_3}{c_2 d_A} \left(\frac{P^{*m_1}}{(1 + (P^{*m_1}))} \right) \right). \\ \frac{dA^*}{dt^*} &= -A^* + \left(\frac{c_5}{c_4 d_A} \right) \frac{(P^{*m_3})}{\left(\frac{c_6}{c_2} \right)^{m_3} + (P^{*m_3})} \\ &= -A^* + \left(\frac{c_5}{c_4 d_A} \right) \frac{(P^{*m_3})}{\left(\frac{c_6}{c_2} \right)^{m_3} + (P^{*m_3})}.\end{aligned}\tag{5}$$

Sistem (1) akan di reduksi menjadi model yang hanya memiliki 5 parameter, yang mana parameternya merupakan parameter yang tak berdimensi dan dinyatakan dalam parameter asli sebagai berikut:

$$\alpha_1 = \frac{c_0 c_3}{c_2 d_A}, \alpha_2 = \frac{c_1 c_3}{c_2 d_A}, \alpha_3 = \frac{c_6}{c_2}, \alpha_4 = \frac{c_5}{c_4 d_A}, \gamma = \frac{d_P}{d_A}.\tag{6}$$

Sehingga sistem (1) menjadi:



$$\begin{aligned}\frac{dP}{dt} &= -\frac{d_P}{d_A} P + \frac{1}{(1+A^{m_2})} \left(\frac{c_0 c_3}{c_2 d_A} + \frac{c_1 c_3}{c_2 d_A} \left(\frac{P^{m_1}}{(1+(P^{m_1}))} \right) \right) \\ &= -\gamma P + \frac{1}{(1+A^{m_2})} \left(\alpha_1 + \alpha_2 \left(\frac{P^{m_1}}{(1+(P^{m_1}))} \right) \right). \\ \frac{dA}{dt} &= -A + \left(\frac{c_5}{c_4 d_A} \right) \frac{(P^{m_3})}{\left(\frac{c_6}{c_2} \right)^{m_3} + (P^{m_3})} \\ &= -A + \alpha_4 \frac{P^{m_3}}{\alpha_3^{m_3+P^{m_3}}}.\end{aligned}\tag{7}$$

Dari sistem ini, akan diambil $m_1 = m_2 = m_3 = 2$, sehingga sistem menjadi:

$$\begin{aligned}\frac{dP}{dt} &= -\gamma P + \frac{1}{(1+A^2)} \left(\alpha_1 + \alpha_2 \left(\frac{P^2}{1+P^2} \right) \right). \\ \frac{dA}{dt} &= -A + \alpha_4 \frac{P^2}{\alpha_3^{2+P^2}}.\end{aligned}\tag{8}$$

3.2 Analisis Model Matematika Dinamika Sitokin dalam Respon Inflamasi

Setelah diperoleh model matematika hasil nondimensionalisasi yang sudah ditulis pada sistem (8) maka akan dicari titik tetap dari sistem (8). Titik tetap didapat pada saat $\frac{dA}{dt} = 0, \frac{dP}{dt} = 0$, sehingga pada sistem (8) diperoleh:

$$\begin{aligned}\frac{dA}{dt} &= 0 \\ -A + \alpha_4 \frac{P^2}{\alpha_3^{2+P^2}} &= 0.\end{aligned}\tag{9}$$

$$\begin{aligned}\frac{dP}{dt} &= 0 \\ -\gamma P + \frac{1}{(1+A^2)} \left(\alpha_1 + \alpha_2 \left(\frac{P^2}{1+P^2} \right) \right) &= 0.\end{aligned}\tag{10}$$

Dari persamaan (9) diperoleh:

$$\begin{aligned}-A + \alpha_4 \frac{P^2}{\alpha_3^{2+P^2}} &= 0 \\ A &= \frac{\alpha_4 P^2}{\alpha_3^{2+P^2}}.\end{aligned}\tag{11}$$

Dari persamaan (10) diperoleh:

$$\begin{aligned}-\gamma P + \frac{1}{(1+A^2)} \left(\alpha_1 + \alpha_2 \left(\frac{P^2}{1+P^2} \right) \right) &= 0 \\ -\gamma P + \frac{\alpha_1}{(1+A^2)} + \frac{\alpha_2 P^2}{(1+A^2)(1+P^2)} &= 0\end{aligned}$$

$$\frac{-\gamma P - \gamma PA^2 - \gamma P^3 - \gamma P^3 A^2 + \alpha_1 + \alpha_1 P^2 + \alpha_2 P^2}{(1+A^2)(1+P^2)} = 0$$

$$-\gamma P - \gamma PA^2 - \gamma P^3 - \gamma P^3 A^2 + \alpha_1 + \alpha_1 P^2 + \alpha_2 P^2 = 0. \quad (12)$$

Substitusikan persamaan (11) ke persamaan (12) sehingga diperoleh polinomial sebagai berikut:

$$(-\gamma - \gamma \alpha_4^2)P^7 + (\alpha_1 + \alpha_2)P^6 + (-\gamma - \gamma \alpha_4^2 - 2\gamma \alpha_3^2)P^5 + (\alpha_1 + 2\alpha_1 \alpha_3^2 + \alpha_2 \alpha_3^4)P^4 + (-2\gamma \alpha_3^2 - \gamma \alpha_3^4)P^3 + (2\alpha_1 \alpha_3^2 + \alpha_1 \alpha_3^4 + \alpha_2 \alpha_3^4)P^2 - \gamma \alpha_3^4 P + \alpha_1 \alpha_3^4 = 0. \quad (13)$$

Persamaan (13) berbentuk polinomial pangkat 7 yang tidak dapat dicari solusi eksplisitnya maka kami menggunakan aturan Descartes untuk menentukan jumlah maksimum solusi akar. Aturan Descartes adalah aturan yang digunakan untuk mencari jumlah maksimum akar dari suatu polinomial. Aturan Descartes dibagi menjadi 2 yaitu akar real positif dan akar real negatif [15].

Pada akar real positif $P(P)$ dinotasikan sebagai polinomial positif. Pola pergantian tanda pada koefisien polinomial $P(P)$ dinotasikan dengan U . Banyaknya akar real positif dinotasikan dengan n_p . Pada persamaan (13) dibentuk menjadi:

$$P(P) = (-\gamma - \gamma \alpha_4^2)P^7 + (\alpha_1 + \alpha_2)P^6 + (-\gamma - \gamma \alpha_4^2 - 2\gamma \alpha_3^2)P^5 + (\alpha_1 + 2\alpha_1 \alpha_3^2 + \alpha_2 \alpha_3^4)P^4 + (-2\gamma \alpha_3^2 - \gamma \alpha_3^4)P^3 + (2\alpha_1 \alpha_3^2 + \alpha_1 \alpha_3^4 + \alpha_2 \alpha_3^4)P^2 - \gamma \alpha_3^4 P + \alpha_1 \alpha_3^4 = 0.$$

Dari polinomial $P(P)$ didapat pola tanda koefisien yaitu selang seling antara negatif dan positif. Jadi terdapat 7 pergantian tanda $U = 7$ sehingga $U - n_p = 0, 2, 4$ atau 6. Akibatnya n_p mempunyai peluang nilai $n_p = 7, n_p = 5, n_p = 3$, atau $n_p = 1$.

Sedangkan pada akar real negatif $P(-P)$ dinotasikan sebagai polinomial negatif. Pola pergantian tanda pada koefisien polinomial $P(-P)$ dinotasikan dengan V . Banyaknya akar real positif dinotasikan dengan n_q . Pada persamaan (13) dibentuk menjadi :

$$P(-P) = (\gamma + \gamma \alpha_4^2)P^7 + (\alpha_1 + \alpha_2)P^6 + (\gamma + \gamma \alpha_4^2 + 2\gamma \alpha_3^2)P^5 + (\alpha_1 + 2\alpha_1 \alpha_3^2 + \alpha_2 \alpha_3^4)P^4 + (2\gamma \alpha_3^2 + \gamma \alpha_3^4)P^3 + (2\alpha_1 \alpha_3^2 + \alpha_1 \alpha_3^4 + \alpha_2 \alpha_3^4)P^2 + \gamma \alpha_3^4 P + \alpha_1 \alpha_3^4 = 0.$$

Dari polinomial $P(-P)$ terdapat pola tanda koefisien yang selalu positif sehingga tidak terdapat pergantian tanda $V = 0$. Akibatnya tidak terdapat akar real negatif pada polinomial $P(-P)$ dengan $n_q = 0$.

Dari akar real positif dan akar real negatif dapat disimpulkan kemungkinan komposisi akar ada empat yaitu:

- 7 akar real positif, 0 akar real negatif
- 5 akar real positif, 0 akar real negatif, 2 akar imajiner
- 3 akar real positif, 0 akar real negatif, 4 akar imajiner
- 1 akar real positif, 0 akar real negatif, 6 akar imajiner

Titik tetap pada model matematika dinamika sitokin dalam sistem respon inflamasi akibat penyakit infeksi virus zoonosis ini sangat sulit untuk dicari, maka akan dilakukan simulasi numerik.

Simulasi Model Dinamika Sitokin dalam Sistem Respon Inflamasi Akibat Penyakit Infeksi Virus Zoonosis

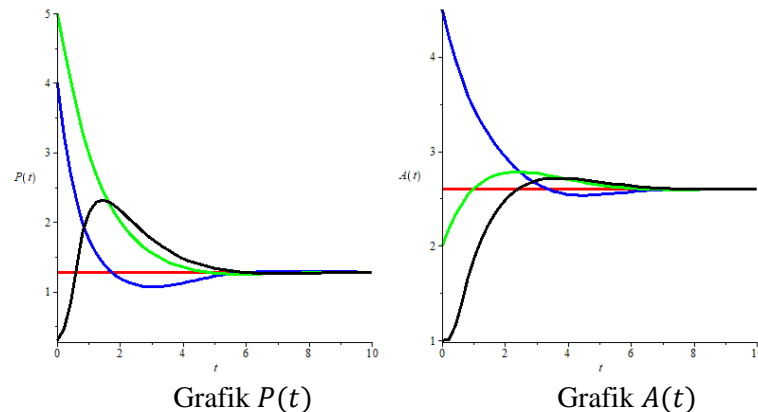
Simulasi Model Matematika Dinamika Sitokin dalam Sistem Respon Inflamasi Akibat Penyakit Infeksi Virus Zoonosis dengan titik tetap T_1

Akan disimulasikan dengan Nilai Parameter sebagai berikut:



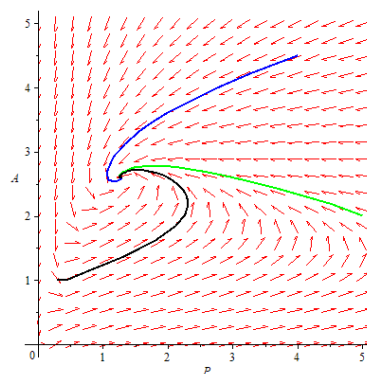
$$\gamma = 1.25, \alpha_1 = 0.025, \alpha_2 = 20, \alpha_3 = 0.5, \alpha_4 = 3$$

Dari simulasi tersebut terdapat 1 akar real positif, 0 akar real negatif dan 6 akar real imajiner yang mewakili komposisi ke 4 pada aturan Descartes. Dalam simulasi ini digunakan empat nilai awal sebagai berikut: $P(0) = 1.28, A(0) = 2.60$. $P(0) = 1.67, A(0) = 2.78$. $P(0) = 0.45, A(0) = 1.30$. $P(0) = 1.10, A(0) = 0.80$. Grafik trayektori titik tetap yang diperoleh dari nilai parameter dan nilai awal terhadap waktu t adalah sebagai berikut:



Gambar 2. Trayektori di Sekitar Titik Tetap T_1 untuk Parameter $\gamma = 1.25, \alpha_1 = 0.025, \alpha_2 = 20, \alpha_3 = 0.5, \alpha_4 = 3$

Berdasarkan Gambar 2, terlihat bahwa kurva merah yang mewakili titik tetap dalam model matematika, Dalam model untuk melihat stabil atau tidak titik tetapnya dapat dilihat dari kurva biru, hijau dan hitam terhadap kurva merah. Kita melihat bahwa titik tetap $T_1 = (1.28, 2.60)$ merupakan titik tetap yang stabil karena lintasan (kurva biru, hijau dan hitam) setiap grafik yang bergerak mendekati titik tetap diwakili oleh kurva merah. Selanjutnya akan dicari potret fase dari titik tetap T_1 . Didapat potret fase sebagai berikut:



Gambar 3. Potret Fase untuk Parameter Parameter $\gamma = 1.25, \alpha_1 = 0.025, \alpha_2 = 20, \alpha_3 = 0.5, \alpha_4 = 3$

Berdasarkan Gambar 3, terlihat bahwa ditemukan titik tetap dengan menampilkan tanda panah yang menunjuk pada suatu titik yaitu, titik tetap $T_1 = (1.28, 2.60)$ hal ini menunjukkan bahwa titik tetap T_1 stabil.

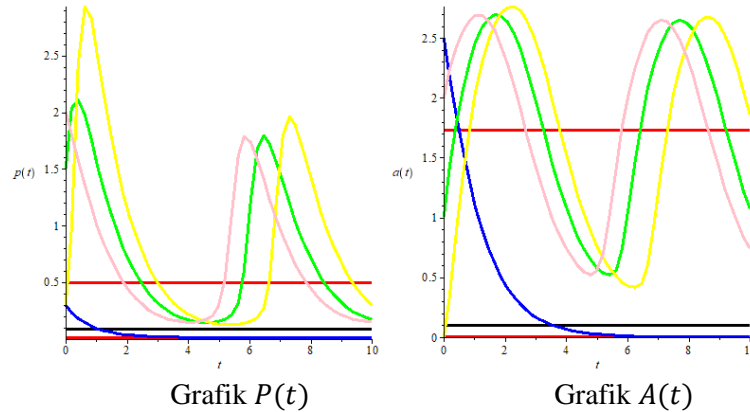
Simulasi Model Matematika Dinamika Sitokin dalam Sistem Respon Inflamasi Akibat Penyakit Infeksi Virus Zoonosis dengan titik tetap T_2

Akan disimulasikan dengan Nilai Parameter sebagai berikut:

$$\gamma = 2, \alpha_1 = 0.025, \alpha_2 = 20, \alpha_3 = 0.5, \alpha_4 = 3$$

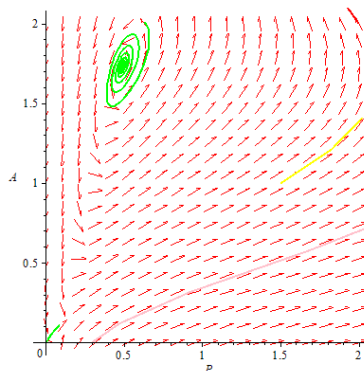
Dari simulasi terdapat 3 akar real positif, 0 akar real negatif dan 4 akar real imajiner yang mewakili komposisi ke 3 pada aturan Descartes yang telah dicari diatas.

Dalam simulasi ini digunakan tujuh nilai awal sebagai berikut: $P(0) = 0.014, A(0) = 0.002$. $P(0) = 0.087, A(0) = 0.103$. $P(0) = 0.494, A(0) = 1.732$. $P(0) = 0.300, A(0) = 2.50$. $P(0) = 1.500, A(0) = 1.00$. $P(0) = 0.300, A(0) = 0.00$. $P(0) = 2.000, A(0) = 2.000$. Grafik trayektori titik tetap yang diperoleh dari nilai parameter dan nilai awal terhadap waktu t adalah sebagai berikut:



Gambar 4. Trayektori di Sekitar Titik Tetap T_2 untuk Parameter $\gamma = 2, \alpha_1 = 0.025, \alpha_2 = 20, \alpha_3 = 0.5, \alpha_4 = 3$

Berdasarkan Gambar 4, terlihat bahwa dua kurva merah dan satu kurva hitam yang mewakili titik tetap pada model matematika, dalam model matematika untuk melihat stabil atau tidak titik tetapnya dapat dilihat dari kurva biru, hijau, kuning dan pink terhadap kurva merah dan hitam. Kita melihat bahwa titik tetap $T_{2a} = (0.0146, 0.002)$ dan titik tetap $T_{2b} = (0.087, 0.103)$ adalah titik tetap yang tidak stabil karena kurva kuning, hijau dan pink bergerak menjauhi kedua titik tetap ini sedangkan untuk titik tetap $T_{2c} = (0.494, 1.732)$ adalah titik tetap yang stabil karena kurva biru bergerak mendekati titik tetap ini. Selanjutnya akan dicari potret fase dari titik tetap T_2 . Didapat potret fase sebagai berikut:



Gambar 5. Gambar Potret Fase untuk Parameter $\gamma = 2, \alpha_1 = 0.025, \alpha_2 = 20, \alpha_3 = 0.5, \alpha_4 = 3$

Berdasarkan Gambar 5, terlihat bahwa ditemukan tiga titik tetap dimana terdapat 2 titik yang arah panahnya menuju ke titik $T_{2a} = (0.0146, 0.002)$ dan $T_{2b} = (0.087, 0.103)$ hal ini menunjukkan bahwa titik tetap T_{2a} dan T_{2b} tidak stabil. Terlihat tidak adanya arah panah menuju ke titik $T_{2c} = (0.494, 1.732)$ hal ini menunjukkan bahwa titik tetap T_{2c} merupakan titik tetap yang stabil.

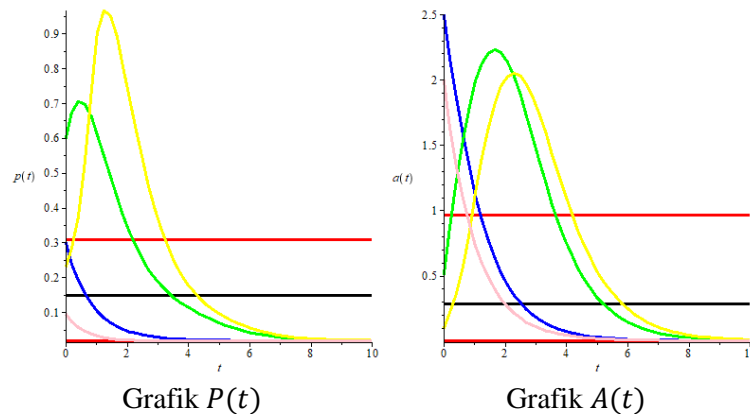
Simulasi Model Matematika Dinamika Sitokin dalam Sistem Respon Inflamasi Akibat Penyakit Infeksi Virus Zoonosis dengan titik tetap T_3

Akan disimulasikan dengan Nilai Parameter sebagai berikut:

$$\gamma = 1.5, \alpha_1 = 0.025, \alpha_2 = 10, \alpha_3 = 0.5, \alpha_4 = 3.5$$

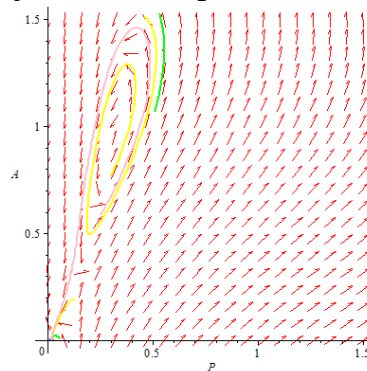


Dari simulasi tersebut terdapat 3 akar real positif, 0 akar real negatif dan 4 akar real imajiner yang mewakili komposisi ke 3 pada aturan Descartes yang telah dicari diatas. Dalam simulasi ini digunakan tujuh nilai awal sebagai berikut: $P(0) = 0.190, A(0) = 0.005$. $P(0) = 0.148, A(0) = 0.283$. $P(0) = 0.308, A(0) = 0.965$. $P(0) = 0.300, A(0) = 2.50$. $P(0) = 0.600, A(0) = 1.00$. $P(0) = 0.2300, A(0) = 0.00$. $P(0) = 0.095, A(0) = 2.000$. Grafik trayektori titik tetap yang diperoleh dari nilai parameter dan nilai awal terhadap waktu t adalah sebagai berikut:



Gambar 6. Trayektori di Sekitar Titik Tetap T_3 untuk Nilai Parameter $\gamma = 1.5, \alpha_1 = 0.025, \alpha_2 = 10, \alpha_3 = 0.5, \alpha_4 = 3.5$

Berdasarkan Gambar 6, terlihat bahwa dua kurva merah dan satu kurva hitam yang mewakili titik tetap pada model matematika, dalam model matematika untuk melihat stabil atau tidak titik tetapnya dapat dilihat dari kurva biru, hijau, kuning dan pink terhadap kurva merah dan hitam. Kita melihat bahwa titik tetap $T_{3a} = (0.190, 0.005)$, $T_{3b} = (0.148, 0.283)$ dan $T_{3c} = (0.308, 0.965)$ adalah titik tetap yang stabil karena kurva biru, kuning, hijau dan pink bergerak bergerak mendekati titik tetap. Selanjutnya akan dicari potret fase dari titik tetap T_3 . Didapat potret fase sebagai berikut:



Gambar 7. Gambar Potret Fase untuk Nilai Parameter $\gamma = 1.5, \alpha_1 = 0.025, \alpha_2 = 10, \alpha_3 = 0.5, \alpha_4 = 3.5$

Berdasarkan Gambar 7, terlihat bahwa ditemukan tiga titik tetap dimana terdapat 3 titik yang arah panahnya menuju ke titik $T_{3a} = (0.190, 0.005)$, $T_{3b} = (0.148, 0.283)$ dan $T_{3c} = (0.308, 0.965)$ hal ini menunjukkan bahwa titik tetap tetap T_{3a} , T_{3b} dan T_{3c} merupakan titik tetap yang stabil.

Simulasi Model Matematika Dinamika Sitokin dalam Sistem Respon Inflamasi Akibat Penyakit Infeksi Virus Zoonosis dengan titik tetap T_4

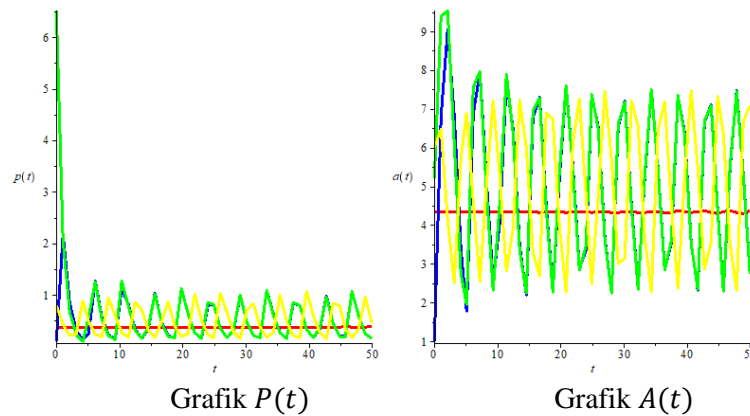
Akan disimulasikan dengan Nilai Parameter sebagai berikut:

$$\gamma = 1.5, \alpha_1 = 0.025, \alpha_2 = 90, \alpha_3 = 0.5, \alpha_4 = 12$$

Dari simulasi tersebut terdapat 1 akar real positif, 0 akar real negatif dan 6 akar real imajiner yang mewakili komposisi ke 4 pada aturan descartes.

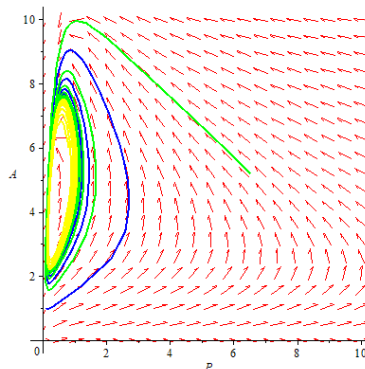
Dalam simulasi ini digunakan empat nilai awal sebagai berikut: $P(0) = 0.376, A(0) = 4.338$. $P(0) = 0.100,$

$A(0)= 1.000, P(0) =6.520, A(0)= 5.200, P(0) =0.800, A(0)= 6.000$. Grafik trayektori titik tetap yang diperoleh dari nilai parameter dan nilai awal terhadap waktu t adalah sebagai berikut:



Gambar 8. Trayektori di Sekitar Titik Tetap T_4 untuk Nilai Parameter $\gamma = 1.5, \alpha_1 = 0.025, \alpha_2 = 90, \alpha_3 = 0.5, \alpha_4 = 12$

Berdasarkan Gambar 8, terlihat bahwa kurva merah yang mewakili titik tetap pada model matematika, dalam model matematika untuk melihat stabil atau tidak titik tetapnya dapat dilihat dari kurva biru, hijau dan kuning terhadap kurva merah. Kita melihat bahwa titik tetap $T_4 = (0.376, 4.338)$ adalah titik tetap yang tidak stabil karena lintasan (kurva biru, hijau dan kuning) setiap grafik bergerak menjauhi titik tetap yang diwakili oleh kurva merah. Selanjutnya akan dicari potret fase dari titik tetap T_4 . Didapat potret fase sebagai berikut;



Gambar 9. Gambar Potret Fase untuk Nilai Parameter $\gamma = 1.5, \alpha_1 = 0.025, \alpha_2 = 90, \alpha_3 = 0.5, \alpha_4 = 12$

Berdasarkan Gambar 9, terlihat bahwa ditemukan titik tetap dengan ditunjukkan adanya arah panah menuju ke suatu titik yaitu, titik tetap $T_4 = (0.376, 4.338)$ hal ini menunjukkan bahwa titik tetap T_4 stabil.

Simulasi Model Matematika Dinamika Sitokin dalam Sistem Respon Inflamasi Akibat Penyakit Infeksi Virus Zoonosis dengan titik tetap T_{11}

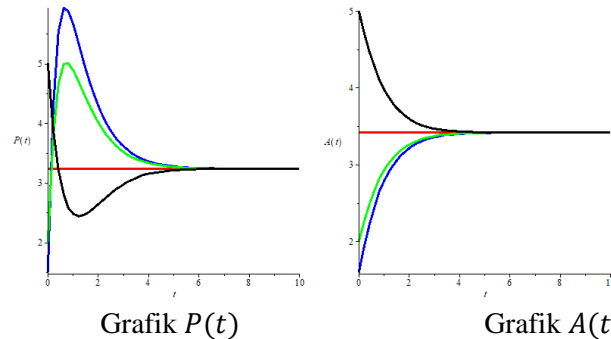
Akan disimulasikan dengan Nilai Parameter sebagai berikut:

$$\gamma = 2, \alpha_1 = 0.025, \alpha_2 = 90, \alpha_3 = 0.5, \alpha_4 = 3.5$$

dari simulasi tersebut terdapat 1 akar real positif, 0 akar real negatif dan 6 akar real imajiner yang mewakili komposisi ke 4 pada aturan descartes.

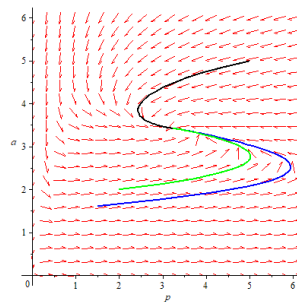


Dalam simulasi ini digunakan empat nilai awal sebagai berikut: $P(0) = 3.418$, $A(0) = 3.239$. $P(0) = 1.5$, $A(0) = 1.6$. $P(0) = 2$, $A(0) = 2$. $P(0) = 5$, $A(0) = 5$. Grafik trayektori titik tetap yang diperoleh dari nilai parameter dan nilai awal terhadap waktu t adalah sebagai berikut:



Gambar 10. Trayektori di Sekitar Titik Tetap T_5 untuk Nilai Parameter $\gamma = 2$, $\alpha_1 = 0.025$, $\alpha_2 = 90$, $\alpha_3 = 0.5$, $\alpha_4 = 3.5$

Berdasarkan Gambar 10, terlihat bahwa kurva merah yang mewakili titik tetap pada model matematika, dalam model matematika untuk melihat stabil atau tidak titik tetapnya dapat dilihat dari kurva biru, hijau dan hitam terhadap kurva merah. Kita melihat bahwa pada titik tetap $T_5 = (3.239, 3.418)$ adalah titik tetap yang stabil karena lintasan (kurva biru, hijau dan hitam) setiap grafik yang bergerak mendekati titik tetap yang diwakili oleh kurva merah. Selanjutnya akan dicari potret fase dari titik tetap T_5 . Didapat potret fase sebagai berikut:



Gambar 11. Potret Fase untuk Nilai Parameter $\gamma = 2$, $\alpha_1 = 0.025$, $\alpha_2 = 90$, $\alpha_3 = 0.5$, $\alpha_4 = 3.5$

Berdasarkan Gambar 11, terlihat bahwa ditemukan titik tetap dengan ditunjukkan adanya arah panah menuju ke suatu titik yaitu, titik tetap $T_5 = (3.239, 3.418)$ hal ini menunjukkan bahwa titik tetap T_4 stabil.

Interpretasi Model Dinamika Sitokin dalam Sistem Respon Inflamasi Akibat Penyakit Infeksi Virus Zoonosis

Kestabilan bergantung pada variabel dan nilai parameter dan tidak dapat ditentukan secara analitis, namun dengan simulasi numerik dan nilai parameter yang diketahui didapat titik tetap yang selalu stabil, selalu tidak stabil atau keduanya (stabil dan tidak stabil). Sitokin anti inflamasi akan mengurangi respon inflamasi. Tingkat upregulasi pro-inflamasi oleh reseptor sitokin atau faktor lainnya harus jauh lebih kecil dari pada produksi diri pro-inflamasi untuk memilih respons yang efektif terhadap infeksi dan cedera.

4. Kesimpulan

Berdasarkan dari pembahasan dan hasil analisis didapatkan kesimpulan sebagai berikut:

1. Model Matematika Dinamika Sitokin dalam Sistem Respon Inflamasi Akibat Penyakit Infeksi Virus Zoonosis:

$$\frac{dP}{dt} = -\gamma P + \frac{1}{(1+A^2)} \left(\alpha_1 + \alpha_2 \left(\frac{P^2}{1+P^2} \right) \right)$$

$$\frac{dA}{dt} = -A + \alpha_4 \frac{P^2}{\alpha_3^2 + P^2}$$

Dengan keterangan:

P = konsentrasi sitokin pro-respon inflamasi

A = konsentrasi sitokin anti-respon inflamasi

t = waktu

α_1 = upregulasi pro-inflamasi oleh reseptor sitokin terlarut dan faktor lainnya, peningkatannya meningkatkan respon inflamasi

α_2 = upregulasi diri pro-inflamasi, peningkatannya meningkatkan respon inflamasi

α_3 = konsentrasi sitokin pro-inflamasi dimana produksi anti-inflamasi setengah maksimal

α_4 = upregulasi anti-inflamasi, peningkatannya menghambat respon inflamasi

γ = rasio tingkat pembersihan pro-inflamasi terhadap anti inflamasi. Ekstraseluler dan reseptor sitokin terlarut dapat meningkatkan rasio peningkatannya mengatur respon inflamasi.

2. Hasil Analisis Model Matematika Dinamika Sitokin dalam Sistem Respon Inflamasi Akibat Penyakit Infeksi Virus Zoonosis

Dari hasil analisis model matematika dinamika sitokin dalam sistem respon inflamasi dilakukan pencarian komposisi akar untuk titik tetap yang sangat sulit dicari, menggunakan aturan Descartes sehingga komposisi yang mungkin (1) 7 akar real positif, 0 akar real negatif. (2) 5 akar real positif, 0 akar real negatif, 2 akar imajiner. (3) 3 akar real positif, 0 akar real negatif, 4 akar imajiner. (4) 1 akar real positif, 0 akar real negatif, 6 akar imajiner. Dengan dilakukan juga simulasi numerik didapat dua komposisi yang muncul yaitu 1 akar real positif, 0 akar real negatif, 6 akar imajiner dan 3 akar real positif, 0 akar real negatif, 4 akar imajiner.

3. Interpretasi Model Matematika Dinamika Sitokin dalam Sistem Respon Inflamasi Akibat Penyakit Infeksi Virus Zoonosis

Kestabilan bergantung pada variabel dan nilai parameter dan tidak dapat ditentukan secara analitis, namun dengan simulasi numerik dan nilai parameter yang diketahui didapat titik tetap yang selalu stabil, selalu tidak stabil atau keduanya (stabil dan tidak stabil). Karena sitokin anti inflamasi akan mengurangi respon inflamasi. Tingkat upregulasi pro-inflamasi oleh reseptor sitokin atau faktor lainnya harus jauh lebih kecil dari pada produksi diri pro-inflamasi untuk memilih respons yang efektif terhadap infeksi dan cedera.

REFERENSI

- [1] Khairiyah. (2011). *Zoonosis dan Upaya Pencegahannya (Kasus Sumatera Utara)*. 117-124
- [2] Baratawidjaja, K. G., & Rengganis, I. (2009). *Imunologi Dasar Edisi ke-8*. Jakarta: Fakultas Kedokteran UI
- [3] Masriadi. (2014). *Epidemiologi Penyakit Menular*. Jakarta: PT Raja Grafindo Persada.
- [4] Suharsono. (2002). *Zoonosis Penyakit Menular dari Hewan ke Manusia*. Yogyakarta: Kanisius.
- [5] Cavailon, J. & -C. (2010). *Immune Status in Sepsis: The bug, The Site of Infection and The Severity Can Make The Difference*. *Critical Care (London, England)*, 167-167.
- [6] Arend, W. (2001). *Physiology of Cytokine Pathways in Rheumatoid Arthritis*. *Arthritis Care Res*, 101-106.
- [7] Beard, C. (2003). *Avian Influenza (fowl Plaque)*. Athens, GA: Shoutheast Poultry Research Laboratory.
- [8] Ndi, M. Z. (2018). *Pemodelan Matematika Dinamika Populasi dan Penyebaran Penyakit: Teori, Aplikasi dan Numerik*. Deepublish.
- [9] Zhang, W., Jang, S. Jonsson, C. B. & Allen, L. J. (2018). *Models of Cytokine Dynamics in the Inflammatory Respons of Viral Zoonotic Infectious Diseases*. IMA, 269-295.
- [10] Choy, E., & Panayi, G. (2001). *Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis*. *N. Engl. J. Med*, 907-916.
- [11] Goronzy, J & Weyand, C. (2009). *Developments in the Scientific Understanding of Rheumatoid Arthritis*. *Arthritis Res. Ther*, 1-14.
- [12] Ramanda, Riska. (2000). *Studi Kepustakaan Mengenai Landasan Teori Body Image Bagi Perkembangan Remaja*. 120-135. Vol. 5
- [13] Pagalay, U. (2009). *Mathematical Modelling*. Malang: UIN Press



[14] Rosyanti , L., & Hadi, I. (2020). *Respon Imunitas dan Badai Sitokin Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 Literature Review. Jurnal Kesehatan Madani Medika*, 176-201.

[15] Wiraya, A. (2021). *Analisis Kestabilan Model Matematika Sistem Respon Inflamasi Akibat Infeksi SARS Coronavirus. Jurnal Matematika, Statistika dan Komputasi*, 280-292.