

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) merupakan penyebab pandemi penyakit virus corona 2019 (COVID-19) yang muncul di Tiongkok pada bulan Desember 2019. Menurut WHO, jumlah kumulatif kasus terkonfirmasi yang dilaporkan secara global melebihi 774 juta dan jumlah total kematian mencapai lebih dari 7 juta [1]. Sedangkan di Indonesia terdapat 6,8 juta kasus positif dan 161 ribu meninggal dunia [1]. Seperti SARS-CoV-2, virus influenza juga merupakan salah satu penyebab paling umum dari infeksi pernapasan manusia. Ada empat jenis virus influenza: A, B, C, dan D. Virus influenza A adalah satu-satunya virus influenza yang telah terbukti mampu menyebabkan pandemi flu, yaitu epidemi global penyakit flu [2]. Virus Influenza A menimbulkan ancaman yang cukup besar bagi kesehatan masyarakat, mengakibatkan 15–65 juta infeksi dan lebih dari 200.000 rawat inap setiap tahun selama epidemi musiman di Amerika Serikat [3].

SARS-CoV-2 dan virus influenza A keduanya menginfeksi sel epitel yang tidak terinfeksi pada saluran pernapasan inang dan memiliki cara penularan yang serupa. Selain itu, kedua virus ini memiliki gejala klinis yang sama, termasuk sesak napas, batuk, demam, sakit kepala, pilek, nyeri otot, dan sakit tenggorokan. Dengan demikian, koinfeksi sangat mungkin terjadi terutama ketika kedua virus ini beredar pada waktu yang bersamaan. Sebuah studi mencatat tingkat koinfeksi SARS-CoV-2 dan influenza A mencapai 49,8% pada pasien COVID-19 di Wuhan [4]. Selain itu, penelitian pada hewan menunjukkan bahwa koinfeksi SARS-CoV-2 dan influenza A meningkatkan tingkat keparahan penyakit, dibandingkan dengan infeksi tunggal SARS-CoV-2 [5].

Cytotoxic T Lymphocytes (CTL), juga dikenal sebagai sel T pembunuh, merupakan komponen penting dalam sistem kekebalan tubuh manusia dalam melawan infeksi virus. CTL berperan dalam mendeteksi dan membunuh sel-sel yang telah terinfeksi oleh virus. Secara khusus, CTL bertugas untuk membunuh sel epitel yang telah terinfeksi oleh SARS-CoV-2 dan virus influenza A. Beberapa dekade

terakhir, penelitian tentang respons sel T terhadap infeksi virus influenza telah dilakukan. Penelitian ini telah membuktikan bahwa sel T CD8+ dan CD4+ berperan dalam melawan virus influenza A dan memberikan perlindungan selama infeksi [6]. Terdapat laporan kasus dan analisis tentang koinfeksi influenza dan SARS-CoV-2 yang menunjukkan risiko kematian dan tingkat keparahan yang lebih tinggi dibandingkan dengan infeksi tunggal, hal ini karena kemampuan virus influenza A dalam menginduksi aktivasi reseptor ACE2 [6]. Selain itu, koinfeksi SARS-CoV-2 dan virus influenza A tampaknya mengganggu respons sel T CD4+ dan mengurangi efektivitas antibodi [6].

Pemodelan matematika telah banyak digunakan untuk menggambarkan permasalahan nyata, termasuk di bidang kesehatan, yaitu dinamika dan mekanisme virus dalam tingkat inang. Model matematis dari infeksi tunggal virus influenza A dan SARS-CoV-2 dalam inang telah dikembangkan dalam beberapa karya. Diantaranya, pada tahun 2006, Baccam dkk. menyajikan model infeksi tunggal virus influenza A dengan sel target terbatas [7]. Model ini dipasang menggunakan data nyata dari enam pasien yang terinfeksi influenza. Selain itu, pada tahun 2022, Chowdhury dkk. mengembangkan model matematika untuk menganalisis interaksi antara sistem kekebalan tubuh dan SARS-CoV-2 di dalam inang dengan mempertimbangkan peran sel pembunuh alami dan sel T [8].

Beberapa model matematis juga telah dikembangkan untuk menggambarkan koinfeksi Influenza dan COVID-19. Pada tahun 2020, Pinky dan Dobrovolny mengembangkan model untuk dinamika inang dari koinfeksi dua virus pernapasan [9]. Model ini menggambarkan persaingan antara dua virus pernapasan, yaitu SARS-CoV-2 dan virus influenza A. Mereka menyimpulkan bahwa beberapa jenis virus pernapasan dapat menekan infeksi SARS-CoV-2. Selain itu, pada tahun 2022, Ojo dkk. merumuskan dan menganalisis model matematis deterministik yang menggabungkan dinamika biologis COVID-19 dan influenza untuk mempelajari kodinamika kedua penyakit ini secara efektif di masyarakat [10]. Analisis lain dilakukan pada tahun 2022, oleh Ahmed M. Elaiw dkk., mereka mengembangkan model yang sudah ada dalam penelitian [9] dengan memasukkan variabel pertumbuhan kembali dan kematian sel epitel yang tidak terinfeksi, serta mempertimbangkan efek dari antibodi spesifik SARS-CoV-2 dan antibodi spesifik virus influenza A [11]. Dalam pengembangan lebih lanjut, Ahmed M. Elaiw dkk. memasukkan pertimbangan masa inkubasi pada infeksi SARS-CoV-2 dan virus influenza A [12].

Berdasarkan keterangan yang telah diuraikan sebelumnya, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai model matematika terkait

koinfeksi antara SARS-CoV-2 dan virus influenza A dalam inang, dengan mempertimbangkan respons sistem kekebalan tubuh, khususnya peran CTL. Modifikasi pada model ini akan berfokus pada pengaruh CTL spesifik SARS-CoV-2 dan virus influenza A. Diasumsikan bahwa sel epitel bisa terinfeksi secara bersamaan oleh SARS-CoV-2 dan virus influenza A. Selain itu, diasumsikan bahwa CTL membunuh sel epitel yang terinfeksi SARS-CoV-2 dan virus influenza A. Dari model yang telah dimodifikasi akan dihitung semua titik kesetimbangan dan dianalisis kestabilan global dari semua titik kesetimbangan tersebut. Sehingga penulis tertarik untuk menuliskan skripsi ini dengan judul “**Analisis Model Matematika Koinfeksi SARS-CoV-2 dan Virus Influenza A dalam Inang dengan Imunitas yang Dimediasi oleh CTL**”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang, maka dapat dirumuskan beberapa rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana konstruksi model matematika koinfeksi SARS-CoV-2 dan virus influenza A dalam inang dengan imunitas yang dimediasi oleh CTL?
2. Bagaimana kestabilan dari titik kesetimbangan model matematika koinfeksi SARS-CoV-2 dan virus influenza A dalam inang dengan imunitas yang dimediasi oleh CTL?
3. Bagaimana hasil simulasi numerik dari model matematika koinfeksi SARS-CoV-2 dan virus influenza A dalam inang dengan imunitas yang dimediasi oleh CTL?

1.3 Batasan Masalah

Terdapat beberapa batasan masalah dalam penelitian skripsi ini, diantaranya:

1. Model dinamika koinfeksi SARS-CoV-2 dan virus influenza A terdiri dari delapan kompartemen, yaitu sel epitel yang tidak terinfeksi, sel yang terinfeksi SARS-CoV-2 laten, sel yang terinfeksi SARS-CoV-2 aktif, partikel bebas SARS-CoV-2, sel yang terinfeksi virus influenza A, partikel bebas virus influenza A, CTL spesifik SARS-CoV-2, dan CTL spesifik virus influenza A.
2. Semua parameter bernilai positif.

3. Setiap kompartemen bergantung terhadap waktu (t).
4. Sel epitel dapat terinfeksi SARS-CoV-2 dan virus influenza A pada waktu yang bersamaan (koinfeksi).
5. Analisis kestabilan global menggunakan fungsi *Lyapunov*.

1.4 Tujuan dan Manfaat Penelitian

Tujuan dalam penelitian skripsi ini, diantaranya:

1. Membuat konstruksi model matematika koinfeksi SARS-CoV-2 dan virus influenza A dalam inang dengan imunitas yang dimediasi oleh CTL.
2. Menganalisis kestabilan dari titik kesetimbangan model matematika koinfeksi SARS-CoV-2 dan virus influenza A dalam inang dengan imunitas yang dimediasi oleh CTL.
3. Mengetahui hasil simulasi numerik dari model matematika koinfeksi SARS-CoV-2 dan virus influenza A dalam inang dengan imunitas yang dimediasi oleh CTL.

Adapun manfaat dari penelitian skripsi ini yaitu:

1. Menambah pemahaman yang mendalam tentang pemodelan matematika, terutama mengenai dinamika koinfeksi antara SARS-CoV-2 dan virus influenza A saat menginfeksi inang yang sama, serta mengkaji dampak respons imun, yaitu peran CTL terhadap koinfeksi kedua virus tersebut.
2. Memperoleh ilmu pengetahuan khususnya tentang kestabilan titik kesetimbangan model koinfeksi SARS-CoV-2 dan virus influenza A dalam inang dengan adanya efek CTL, dan sebagai sarana informasi bagi pembaca serta dapat dijadikan bahan referensi bagi pihak yang membutuhkan.

1.5 Metodologi Penelitian

Metodologi dalam penelitian skripsi ini diantaranya

1. Studi Litelatur

Studi literatur ini merupakan tahapan mencari referensi yang dibutuhkan untuk mendukung penulisan skripsi yang berkaitan dengan konstruksi model matematika dan variabel kontrol. Sumber referensi ini mencakup buku, jurnal, artikel, dan berbagai sumber lainnya.

2. Analisis

Pada tahap ini dilakukan analisis terhadap stabilitas, yang meliputi konstruksi model, kemudian model tersebut dianalisis dengan mencari titik kesetimbangan menggunakan metode titik tetap, dan eksistensi dari titik kesetimbangan, dan juga analisis kestabilan global menggunakan fungsi *Lyapunov*.

3. Simulasi

Pada tahap ini dilakukan simulasi numerik dengan nilai parameter yang telah ditentukan untuk melihat perilaku dari model. Kemudian hasil simulasi numerik dianalisis dengan tujuan untuk memberikan interpretasi terhadap hasil yang diperoleh.

1.6 Sistematika Penulisan

Penulisan skripsi ini terdapat lima bab yang terdiri dari :

BAB I PENDAHULUAN

Pada bagian pendahuluan terdiri dari latar belakang, rumusan masalah, batasan masalah, tujuan dan manfaat penelitian, metodologi penelitian, dan sistematika penulisan.

BAB II LANDASAN TEORI

Pada bagian landasan teori berisi penjelasan dan teori-teori penunjang untuk skripsi ini, yang meliputi SARS-CoV-2, virus Influenza A, koinfeksi SARS-CoV-2 dan virus Influenza A, *Cytotoxic T Lymphocytes*, pemodelan matematika, model epidemiologi, persamaan diferensial, titik kesetimbangan, fungsi *Lyapunov*, dan pertaksamaan rata-rata aritmatika dan geometri.

BAB III Analisis Model Matematika Koinfeksi SARS-CoV-2 dan Virus Influenza A dalam Inang dengan Imunitas yang Dimediasi oleh CTL

Pada bagian analisis ini menjelaskan mengenai inti pembahasan dari skripsi yang meliputi konstruksi model matematika, diagram interaksi, deskripsi model matematika, kepositifan dan keterbatasan solusi, titik kesetimbangan, dan analisis kestabilan.

BAB IV SIMULASI NUMERIK DAN INTERPRETASI

Pada bagian ini dilakukan simulasi numerik berdasarkan data yang diberikan, terdapat dua kondisi yaitu kondisi bebas penyakit dan kondisi endemik, serta disajikan hasil interpretasi dari model dinamika koinfeksi SARS-CoV-2 dan virus Influenza A.

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

Pada bagian ini berisi kesimpulan dari analisis model matematika koinfeksi SARS-CoV-2 dan virus influenza A dalam inang dengan imunitas yang dimediasi oleh CTL, serta saran untuk pengembangan penelitian selanjutnya, baik sebagai kelanjutan penelitian maupun perbandingan dengan penelitian lainnya.

