

MODEL MATEMATIKA PERTUMBUHAN JUMLAH VIRUS HIV DI DALAM TUBUH

Fidya Khairini Rahayu, Kartika Yulianti^a, Siti Fatimah
Program Studi Matematika, Universitas Pendidikan Indonesia
E-mail: kartika.yulianti@upi.edu^a

Informasi Artikel

Sejarah Artikel:

Diterima 29 Oktober 2022

Disetujui 29 Oktober 2022

Dipublikasikan 30 November 2022

Kata kunci:

Pemodelan Matematika
Infeksi Virus HIV
Analisis Kestabilan

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji model matematika tentang penyebaran Human Immunodeficiency Virus (HIV) pada sel T CD4, menganalisa titik kestabilan dari model, dan mensimulasi model secara numerik. Pada model yang dibangun, diasumsikan terdapat tiga kondisi yang mengalami perubahan karena infeksi virus HIV, yaitu sel T CD4 sehat, sel T CD4 yang terinfeksi dan virus HIV. Ketiga kondisi tersebut dimodelkan dalam bentuk sistem persamaan diferensial biasa, dimana sistem tersebut memiliki dua titik kesetimbangan yaitu titik kesetimbangan bebas infeksi dan titik kesetimbangan terinfeksi. Berdasarkan hasil analisa kestabilan secara kualitatif, terdapat batas parameter yang menyebabkan bifurkasi sehingga titik kesetimbangan bebas infeksi akan stabil asimtotik atau menjadi tidak stabil. Hasil analisa kualitatif bersesuaian dengan dengan hasil simulasi numerik.

© 2022 Universitas Tanjungpura

Penulis Korespondensi:

Kartika Yulianti
Universitas Pendidikan Indonesia, Indonesia
Jl. Dr. Setiabudhi 229, Bandung, 40294
Email: kartika.yulianti@upi.edu

1. PENDAHULUAN

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan virus yang menghancurkan sistem kekebalan tubuh manusia dengan cara menginfeksi dan merusak sel dalam tubuh, yaitu Sel T CD4 atau dikenal juga sebagai sel T. Hal tersebut mengakibatkan penurunan daya tahan tubuh manusia. Semakin banyak sel T CD4 yang dihancurkan, kekebalan tubuh akan semakin menurun, sehingga menjadi rentan terhadap berbagai penyakit [1].

Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, jumlah kumulatif kasus yang terkena virus HIV atau penyakit AIDS di Indonesia mendekati angka 500.000 orang, yang terdiri atas 349.882 orang terinfeksi virus HIV dan 116.977 orang terjangkit AIDS. Dari jumlah tersebut, HIV paling sering menjangkit individu yang memiliki orientasi seks heteroseksual, dan pengguna Narkoba, Psikotropika dan Zat Adiktif lainnya (NAPZA) melalui media suntik.

Penelitian mengenai infeksi HIV pada sel T CD4 pernah dilakukan oleh beberapa peneliti sebelumnya. Perelson [2] membangun model matematika mengenai dinamika jumlah virus HIV pada sel T CD4, dengan mengasumsikan terdapat empat buah kompartemen, yaitu sel T CD4 sebelum terinfeksi, jumlah sel T CD4 yang baru saja terinfeksi (laten), sel T CD4 yang terinfeksi secara aktif dan konsentrasi partikel virus bebas. Zamzami, Waluya, dan Kharis [3] membangun model matematika untuk penyebaran HIV/AIDS dengan treatment. Aprilyani [4] mengembangkan model

matematika dari infeksi HIV dengan meninjau terapi antiretroviral. Ding dan Ye [5] membangun model matematika untuk penyebaran virus HIV menggunakan sistem persamaan diferensial orde fractional. Penelitian ini mengadaptasi model yang dibangun oleh Ding dan Ye [5] dengan menggunakan sistem persamaan diferensial orde satu dan memodifikasi beberapa parameter.

2. METODE PENELITIAN

Adapun langkah-langkah dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

- Menyatakan masalah biologi menjadi masalah matematika. Langkah ini meliputi identifikasi variabel-variabel dan membentuk hubungan dari variabel tersebut. Selain itu memperjelas variabel dan parameter yang digunakan sehingga dapat diterjemahkan dalam bahasa matematika.
- Memformulasikan persamaan. Di dalam penelitian ini diasumsikan virus HIV diterima oleh sel T CD4 yang mula-mula sehat menjadi terinfeksi. Sehingga terdapat tiga kondisi yang mengalami perubahan dalam infeksi virus HIV ini, yaitu sel T CD4 sehat, sel T CD4 yang terinfeksi dan virus HIV itu sendiri. Hal ini menyebabkan persamaan yang diformulasikan dalam penelitian ini pun terdiri dari tiga variabel terikat, dan sebuah variabel bebas yaitu waktu.
- Analisa kestabilan titik kritis. Berdasarkan sistem persamaan diferensial yang telah diperoleh ditentukan titik-titik equilibrium dan dianalisa kestabilannya dengan analisa sisten linier secara lokal.
- Menentukan solusi numerik. Berdasarkan nilai parameter-paramater yang dirujuk, dilakukan simulasi solusi numerik dengan bantuan *software* Matlab.
- Interpretasi hasil. Sehingga setelah memperoleh hasil dari solusi numerik, hasil tersebut diinterpretasikan dalam suatu ungkapan atau penjelasan sehingga hasilnya dapat dipahami maknanya dengan nyata.

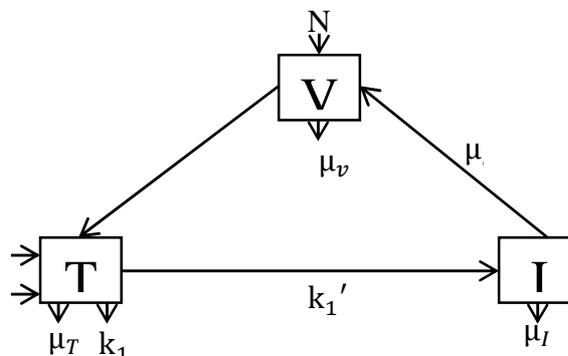
3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Model Matematika

Misalkan $T(t)$ adalah banyaknya sel T CD4 sehat pada waktu t , $I(t)$ adalah banyaknya sel T CD4 yang terinfeksi pada waktu t , dan $V(t)$ adalah banyaknya virus HIV pada waktu t . asumsi-asumsi yang digunakan dalam peneltitian ini adalah:

- Pertumbuhan virus HIV di dalam tubuh mempengaruhi populasi sel T CD4 dan virus HIV saja.
- Sel T CD8 sebagai respons imun akan diabaikan karena sel T CD8 hanya berfungsi pada awal infeksi saja sebagai perlawanan terhadap virus HIV, namun setelahnya Sel T CD8 tidak berfungsi lagi (dengan asumsi satu kali infeksi).

Hubungan ketiga variabel tersebut dinyatakan dalam diagram pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram Transmisi Virus HIV Terhadap Sel T CD4

Berdasarkan Gambar 1, dapat dituliskan sistem persamaan diferensial:

$$\frac{dT}{dt} = s - \mu_T T + rT \left(1 - \frac{T+I}{T_{max}}\right) - k_1 VT \quad (1)$$

$$\frac{dI}{dt} = k'_1 VT - \mu_I I \quad (2)$$

$$\frac{dV}{dt} = NI - k_1 VT - \mu_V V \quad (3)$$

dengan s merupakan sumber sel T CD4 dari terdahulu, μ_T adalah laju kematian alami dari sel T CD4, r adalah laju pertumbuhan sel T CD4 dengan kapasitas maksimal sebesar T_{max} , k_1 adalah laju infeksi virus, k'_1 adalah laju dimana sel yang calon terinfeksi secara aktif menjadi terinfeksi, μ_I adalah laju kematian alami sel yang terinfeksi, N merepresentasikan sumber virus, dan μ_V adalah laju hilangnya virus. Keadaan awal dari tiap variabel pada sistem persamaan diferensial tersebut adalah

$$T(0) = T_*, I(0) = I_0, V(0) = V_0. \quad (4)$$

Titik Keseimbangan

a) Titik Keseimbangan Bebas Infeksi (*uninfected steady state*)

Titik keseimbangan bebas infeksi ialah kondisi saat tubuh individu belum mengalami infeksi, yaitu dengan kondisi $I = 0$ dan $V = 0$. Sehingga untuk titik keseimbangan bebas infeksi dapat dituliskan dengan $E_0 = (T_0, 0, 0)$. Berdasarkan persamaan (1) dengan $I = 0$ dan $V = 0$ diperoleh:

$$T_0 = \frac{p + \sqrt{p^2 + 4sq}}{2q} \quad (5)$$

dengan $p = r - \mu_T$ dan $q = \frac{r}{T_{max}}$.

b) Titik Keseimbangan Terinfeksi (*infected steady state*)

Titik keseimbangan terinfeksi merupakan titik keseimbangan dimana sel CD4 menjadi terinfeksi (*infected steady state*). Berdasarkan persamaan (1)-(3), titik keseimbangan terinfeksi yang dinotasikan dengan $\bar{E} = (\bar{T}, \bar{I}, \bar{V})$ ialah sebagai berikut:

$$\bar{T} = \frac{\mu_V \cdot \mu_I}{(Nk'_1 - k_1 \mu_I)} \quad (6)$$

$$\bar{I} = \frac{k'_1 \bar{V} \bar{T}}{\mu_I} > 0 \quad (7)$$

$$\bar{V} = \frac{\mu_I [(s + (r - \mu_T) \bar{T}) T_{max} - r \bar{T}^2]}{\bar{T} [r \bar{T} k'_1 + k_1 \mu_I T_{max}]} > 0 \quad (8)$$

Analisa Kestabilan Titik Kritis

a) Titik Keseimbangan Bebas Infeksi (*uninfected steady state*)

Sistem persamaan diferensial di sekitar titik keseimbangan bebas infeksi (*uninfected steady state*) menghasilkan matriks Jacobian berikut:

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -\mu_T + r - \frac{2r T_0}{T_{max}} & -\frac{r T_0}{T_{max}} & -k_1 T_0 \\ 0 & -\mu_I & k'_1 T_0 \\ 0 & N & -k_1 T_0 - \mu_V \end{pmatrix}. \quad (9)$$

Nilai eigen dapat diperoleh dengan menyelesaikan $|J(\bar{E}) - \lambda I| = 0$. Dengan bantuan *software* Maple 13 diperoleh persamaan karakteristik sebagai berikut:

$$P(\lambda)_1 = \left(\lambda + \mu_T - r + \frac{2r T_0}{T_{max}}\right) (\lambda^2 + B\lambda + C) = 0 \quad (10)$$

dengan $B = (\mu_I + k_1 T_0 + \mu_V)$ dan $C = (\mu_I (k_1 T_0 + \mu_V) - k'_1 T_0 N)$. Nilai -nilai eigen dari matriks $J(E_0)$ adalah:

$$\lambda_1 = -\mu_T + r - \frac{2r T_0}{T_{max}} = -\sqrt{p^2 + 4sq} < 0$$

$$\lambda_{2,3} = \frac{-B \pm \sqrt{B^2 - 4C}}{2}$$

Jika $C > 0$ atau $N < \frac{\mu_I(k_1 T_0 + \mu_V)}{k'_1 T_0} = N_{crit}$ maka ketiga akar-akar dari persamaan tersebut akan bernilai negatif. Oleh karena itu titik kesetimbangan bebas infeksi E_0 stabil asimtotik. Untuk kondisi $C < 0$ atau $N > \frac{\mu_I(k_1 T_0 + \mu_V)}{k'_1 T_0} = N_{crit}$ maka terdapat akar-akar yang bernilai real positif dari ketiga akar-akar dari persamaan tersebut. Oleh karena itu kesetimbangan bebas infeksi E_0 tidak stabil. Untuk kondisi $N = N_{crit}$ atau $C = 0$ menyebabkan terdapat satu nilai eigen yang bernilai nol dan kedua nilai eigen lainnya bernilai negatif. Hal ini menyebabkan kondisi titik kesetimbangan bebas infeksi E_0 stabil, namun menjadi batas bagi titik tersebut berubah dari stabil menjadi tidak stabil (bifurkasi transkritikal).

b) Titik Kesetimbangan Terinfeksi (*infected steady state*)

Matriks Jacobian untuk titik kesetimbangan terinfeksi \bar{E} adalah sebagai berikut:

$$J(\bar{E}) = \begin{pmatrix} -M & -\frac{r\bar{T}}{T_{max}} & -k_1\bar{T} \\ k'_1\bar{V} & -\mu_I & k'_1\bar{T} \\ -k_1\bar{V} & N & -(k_1\bar{T} + \mu_V) \end{pmatrix} \quad (11)$$

dengan $M = \mu_T + \frac{r(2\bar{T} + \bar{I})}{T_{max}} + k_1\bar{V} - r$. Nilai eigen dapat diperoleh dengan menghitung $|J(\bar{E}) - \lambda I| = 0$. Dengan bantuan *software* Maple 13 diperoleh persamaan karakteristik:

$$P(\lambda)_2 = \lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0 \quad (12)$$

dengan $a_1 = \mu_I + \mu_V + k_1\bar{T} + M$,

$a_2 = M(k_1\bar{T} + \mu_I + \mu_V) + \mu_I(\mu_V + k_1\bar{T}) - k_1^2\bar{T}\bar{V} + k'_1\bar{T}\left(\frac{r\bar{V}}{T_{max}} - N\right)$, dan

$a_3 = k'_1\bar{T}\left(k_1N\bar{V} + \frac{r\mu_V\bar{V}}{T_{max}} - MN\right) + M\mu_I(\mu_V + k_1\bar{T}) - \mu_I k_1^2\bar{T}\bar{V}$.

Selanjutnya, akan dianalisa kestabilan titik kesetimbangan terinfeksi \bar{E} berdasarkan kriteria Hurwitz. Matriks Hurwitz untuk persamaan karakteristik (12) adalah

$$H = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ 0 & 0 & a_3 \end{pmatrix}$$

Berdasarkan teorema kriteria Hurwitz, semua akar dari polinomial (12) adalah negatif atau memiliki bagian real negatif jika dan hanya jika

$$a_1 > 0, a_1 a_2 a_3 > 0, \text{ dan } a_1 a_2 > a_3$$

Solusi Numerik

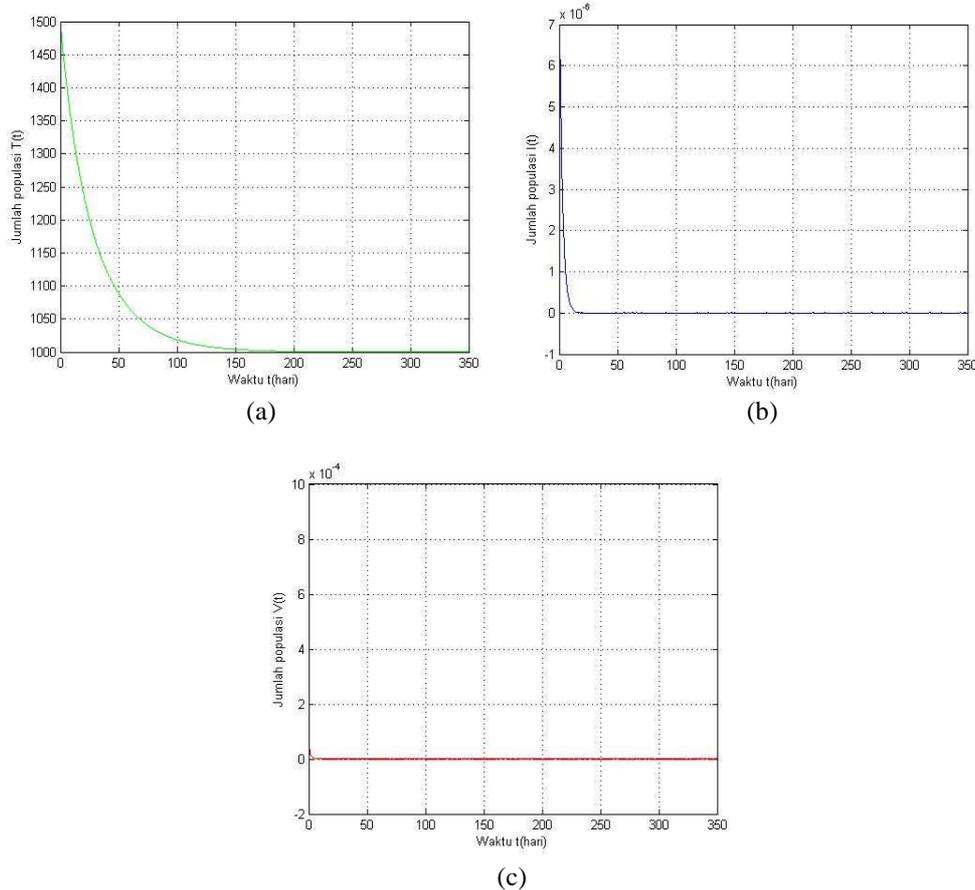
Untuk menentukan solusi numerik dan konfirmasi kestabilan titik-titik kritis dari sistem persamaan (1)-(3) digunakan nilai parameter-parameter yang bersumber dari [6], yang ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Nilai parameter-parameter

Parameter	Satuan	Parameter	Satuan
T	1000 mm ⁻³	k ₁ '	2 x 10 ⁻⁵ mm ³ hari ⁻¹
I	0	S	10 hari ⁻¹ mm ⁻³
V	10 ⁻³ mm ⁻³	N	Variatif
μ _T	0,02 hari ⁻¹	r	0,03 hari ⁻¹
μ _I	0,26 hari ⁻¹	T _{max}	1000 mm ⁻³
μ _V	2,4 hari ⁻¹	k ₁	2,4 x 10 ⁻⁵ mm ³ hari ⁻¹

Dengan mensubstitusikan nilai-nilai parameter pada Tabel 1, nilai T_0 pada persamaan (5) adalah $T_0 = 1000$. Dengan demikian, nilai titik kesetimbangan bebas infeksi adalah $E_0 = (T_0, I_0, V_0) = (1000, 0, 0)$. Sedangkan nilai $N_{crit} = \frac{\mu_I(k_1 T_0 + \mu_V)}{k'_1 T_0} = 131,3$.

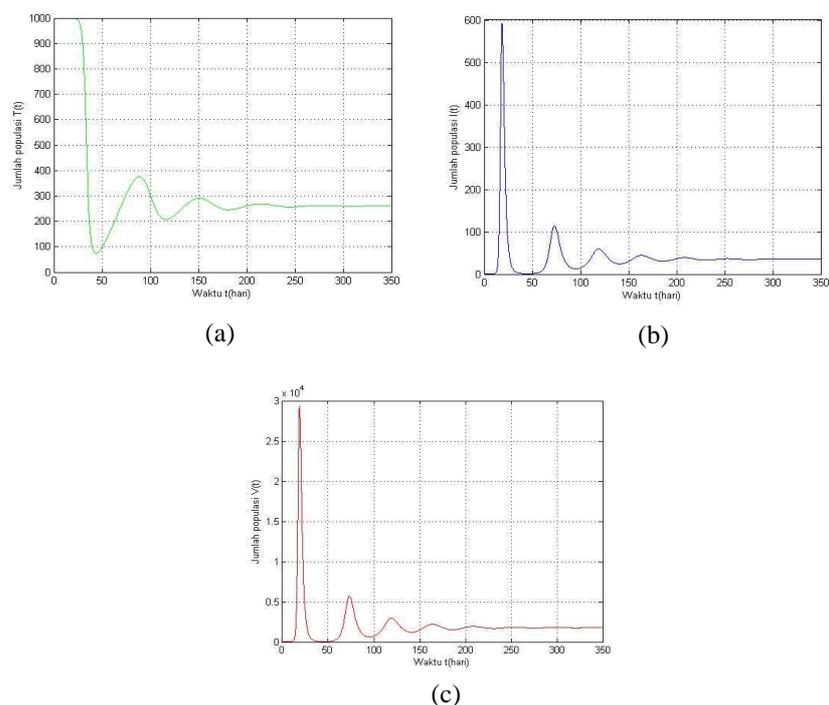
Menggunakan metode Runge-Kutta dan nilai $N = 30$, serta dengan bantuan software Matlab 13 diperoleh grafik solusi numerik seperti pada Gambar 2.



Gambar 2 Jumlah Populasi T, I, dan V Terhadap Waktu t dengan Kondisi $N = 30 < N_{crit}$

Berdasarkan Gambar 2(a), 2(b), dan 2(c) dapat ditarik kesimpulan bahwa dengan kondisi $N = 30 < N_{crit}$, titik kesetimbangan bebas infeksi $E_0 = (1000, 0, 0)$ stabil. Hal ini berarti jika sumber virus kurang dari nilai 30, tubuh individu tidak akan terinfeksi.

Berdasarkan Gambar 3(a), 3(b), dan 3(c) dapat ditarik kesimpulan bahwa dengan nilai $N = 500 > N_{crit}$, titik kesetimbangan terinfeksi $\bar{E} = (260,678, 33,044, 1647,912)$ stabil, artinya tubuh individu akan terinfeksi. Hal ini bersesuaian dengan hasil analisa kualitatif, bahwa menggunakan nilai parameter-parameter yang terdapat pada Table 1, diperoleh nilai $a_1 = 2,38 > 0$, $a_1 a_2 a_3 = 0,56 > 0$, dan $a_1 a_2 - a_3 = 0,2159 > 0$ yang berimplikasi pada titik kesetimbangan terinfeksi \bar{E} bersifat stabil.



Gambar 3 Jumlah Populasi T, I, dan V Terhadap Waktu t dengan Kondisi $N = 500 > N_{crit}$

4. PENUTUP

Pada penelitian ini diperoleh sebuah model matematika tentang pertumbuhan virus HIV di dalam tubuh yaitu dengan mengkaji hubungan banyak sel T CD4 sehat, banyak sel T CD4 terinfeksi, dan banyak partikel virus HIV. Model tersebut memiliki dua titik kesetimbangan yaitu titik kesetimbangan bebas infeksi dan titik kesetimbangan terinfeksi. Berdasarkan hasil analisa kualitatif, diperoleh suatu syarat batas untuk nilai parameter-parameter yang dinotasikan dengan N_{crit} , yang mana titik kesetimbangan bebas infeksi akan stabil asimtotik jika banyaknya sumber virus N bernilai kurang dari N_{crit} , dan sebaliknya.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Sudigdoadi, S, "Imunopatogenesis Infeksi HIV" in *Pustaka Ilmiah Universitas Padjajaran*, 2015, pp. 1-13.
- [2] A.S. Perelson, D.E. Kirschner, R. De Boer, Dynamics of HIV infection of CD4+ T-cells, *Mathematical Bioscience* 114, 1993, pp. 81–125.
- [3] A. J. Zamzami, Stevanus Budi Waluya, dan Muhammad Kharis, "Pemodelan Matematika Dan Analisis Kestabilan Model Penyebaran Hiv/Aids Dengan Treatment", *UNNES Journal of Mathematics*, Vol. 7, no. 2, 2018.
- [4] L. D. S. Aprilyani, Kasbawati, S. Toaha. "Analisis Kestabilan Model Matematika Infeksi Penyakit HIV dengan Pengaruh Terapi Antiretroviral", *Jurnal matematika statistik dan komputasi*, Vol. 17, No. 1, pp. 109-116, 2020.
- [5] Ding, Y., & Ye, H. "A fractional-order differential equation model of HIV infection of CD4+ T-cells". *Mathematical and Computer Modelling* 50, pp. 386-392, 2009.
- [6] R.V. Culshaw, S. Ruan, A delay-differential equation model of HIV infection of CD4+ T-cells, *Mathematical Bioscience* 165, pp. 27–39, 2000.