

# Model Interaksi Intraseluler antara Infeksi HIV dan Sistem Imun

Oleh: Yelli Ramalisa

## Abstrak

Virus merupakan salah contoh organisme yang sering mengganggu pertumbuhan sel. Akhir-akhir ini keberadaan virus dirasa sangat mengganggu kehidupan manusia seperti halnya kasus HIV. Dari kasus tersebut dirasa perlu untuk mempelajari infeksi HIV pada sel. Tujuan dari tesis ini adalah mengkonstruksi model interaksi infeksi virus dan sistem imun, dan kemudian menganalisis kestabilan titik ekuilibrium dari model tersebut. Analisis kestabilan titik ekuilibrium dari model tersebut dilakukan dengan melihat kestabilan linearisasi disekitar titik ekuilibrium tersebut.

Dari model tersebut diperoleh dua titik ekuilibrium yaitu titik ekuilibrium non infeksi dan titik ekuilibrium infeksi. Titik ekuilibrium non infeksi untuk model ini stabil asimtotik jika  $a_3 < 1$ , dan tidak stabil jika  $a_3 > 1$ . Titik ekuilibrium infeksi pada model ini ada jika  $a_3 > 1$  dan stabil asimtotik.

Kata kunci: Sistem, infeksi HIV, sistem imun, titik ekuilibrium

## ABSTRACT

Virus was one organism examples which often bothered cell growth. Recently, the existence of virus was very bothered human life like the case of HIV. From that case, it was important to study the infection of HIV on cell. The purpose of this Thesis is to construct the model infection of virus interaction and immune system without, and then analyze the stability of steady state from that model. The analyze of the stability of steady state from that model was done with observed the stability of linearization around the steady state.

From that model was obtained two steady state. They were non-infected steady state and infected steady state. Non-infected steady state for the model asymptotic stable if  $a_3 < 1$  and unstable if  $a_3 > 1$ . There was infected steady state on the model if  $a_3 > 1$  and asymptotic stable.

Keywords : System, Infection of virus HIV, system immune, steady state

### I. Pendahuluan

Model matematika adalah sekumpulan persamaan atau pertidaksamaan yang mengungkapkan perilaku suatu permasalahan yang nyata. Model matematika dibuat berdasarkan asumsi-asumsi. Banyak permasalahan yang timbul dari berbagai bidang ilmu misalnya bidang fisika, kimia, biologi, dan lain-lain yang dapat dibuat model

matematikanya. Model matematika yang telah dibentuk akan dilakukan analisa, agar model yang dibuat representatif terhadap permasalahan yang dibahas.

Sebuah model untuk interaksi antara sistem imun manusia dan HIV telah dikembangkan oleh Perelson, dan kemudian dia dan kawan-kawannya telah mengembangkannya dengan mempelajari perilaku model matematisnya.

Waktu tundaan diskrit dan kontinu telah dimasukkan ke dalam model biologi dalam beberapa tulisan. Menurut Perelson, dkk., terdapat dua tipe tundaan

- a. tundaan *pharmacological* : tundaan yang terjadi antara menelan obat dan reaksinya di dalam sel,
- b. tundaan intraseluler : tundaan yang terjadi antara infeksi sel inang dari sel inang dan perkembangan partikel virus.

Dalam karya Grossman dkk. (1999) sebuah model diusulkan dengan memperkenalkan tundaan dalam proses kematian sel, dengan asumsi bahwa produksi sel yang terinfeksi berhenti karena proses orde pertama.

Yang akan dibahas dalam tulisan ini adalah studi analisis rinci dari suatu model matematis interaksi antara infeksi virus, CD4+ T-sel, dan CTL tanpa tundaan waktu diskrit intraseluler antara infeksi awal CD4+ T-sel sampai terbentuknya virus baru. Secara khusus akan dibahas eksistensi dan stabilitas titik ekuilibrium yang terinfeksi dalam sistem.

## II. Tinjauan Teori

### 2.1 Sistem Persamaan Diferensial

pembahasan yang akan dibahas adalah model interaksi intraseluler antara infeksi HIV dan sistem imun dimana model ini berbentuk sistem persamaan diferensial nonlinear.

Untuk sistem persamaan diferensial nonlinear, kestabilan titik ekuilibriumnya dapat dilihat dari kestabilan sistem linearisasinya jika titik ekuilibrium tersebut merupakan titik ekuilibrium hiperbolik. Berikut ini akan diberikan definisi Pelinearan suatu sistem persamaan diferensial nonlinear.

Diberikan sistem persamaan differensial

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= f_1(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \dot{x}_2 &= f_2(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ &\vdots \\ \dot{x}_n &= f_n(x_1, x_2, \dots, x_n) \end{aligned} \quad (2.1)$$

dengan  $f_i : E \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}, i = 1, 2, \dots, n$

dan  $(x_1, x_2, \dots, x_n) \in E \subset \mathbb{R}^n$

kemudian diberikan kondisi awal Sistem

(2.1) yaitu  $x_i(t_0) = x_{i0},$

$i = 1, 2, 3, \dots, n.$

Sistem (2.1) dapat ditulis sebagai berikut:

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$$

(2.2)

dengan  $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n) \in E \subset \mathbb{R}^n, \mathbf{f} = (f_1, f_2, \dots, f_n)$  dan kondisi awal  $\mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0 = (x_{10}, x_{20}, \dots, x_{n0}) \in E.$  Selanjutnya notasi  $\mathbf{x}(t) = \mathbf{x}(\mathbf{x}_0, t)$  menyatakan solusi Sistem (2.2) pada saat  $t$  yang melalui  $\mathbf{x}_0.$

**Definisi 2.1 (Kocak, 1991)** Diberikan fungsi  $\mathbf{f} = (f_1, f_2, \dots, f_n)$  pada sistem (2.2) dengan  $f_i \in C^1(E), i = 1, 2, \dots, n,$  matriks

$$J(\mathbf{f}(\mathbf{x})) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1(x)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1(x)}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_1(x)}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2(x)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2(x)}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_2(x)}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \frac{\partial f_n(x)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n(x)}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_n(x)}{\partial x_n} \end{bmatrix}$$

dinamakan matriks Jacobian dari  $\mathbf{f}$  di titik  $\mathbf{x}.$

**Definisi 2.2 (Perko, 1991)** Diberikan matriks jacobian  $J(\mathbf{f}(\mathbf{x}))$  pada Persamaan (2.9). Sistem linear

$$\dot{\mathbf{x}} = J(\mathbf{f}(\mathbf{x}^*))\mathbf{x}$$

(2.10)

disebut linearisasi Sistem (2.2) disekitar  $\mathbf{x}^*.$

Dengan menggunakan matriks Jacobian  $J(\mathbf{f}(\mathbf{x}^*))$  sifat kestabilan titik ekuilibrium  $\mathbf{x}^*$  dapat diketahui asalkan titik tersebut hiperbolik. Berikut diberikan definisi titik ekuilibrium hiperbolik.

**Definisi 2.3 (Perko,1991)** *Titik ekuilibrium  $\mathbf{x}^*$  disebut titik ekuilibrium hiperbolik Sistem (2.2) jika tidak ada nilai eigen dari  $J(\mathbf{f}(\mathbf{x}^*))$  yang mempunyai bagian real nol.*

Berikut ini diberikan teorema tentang sifat kestabilan lokal dari Sistem (2.2) yang ditinjau dari nilai eigen matrik jacobian  $J(\mathbf{f}(\mathbf{x}^*))$ .

**Teorema 2.4 (Olsder, 1994)** *Diberikan matrik jacobian  $J(\mathbf{f}(\mathbf{x}^*))$  dari Sistem (2.2) dengan nilai eigen  $\lambda$ .*

1. *Jika semua bagian real nilai eigen matriks  $J(\mathbf{f}(\mathbf{x}^*))$  berharga negatif, maka titik ekuilibrium  $\mathbf{x}^*$  dari Sistem (2.2) stabil asimtotik lokal.*
2. *Jika terdapat paling sedikit satu nilai eigen matrik  $J(\mathbf{f}(\mathbf{x}^*))$  yang bagian realnya positif, maka titik ekuilibrium  $\mathbf{x}^*$  dari Sistem (2.2) tidak stabil.*

Berdasarkan Teorema 2.4, bahwa untuk menguji sifat kestabilan titik ekuilibrium diperlukan perhitungan untuk menentukan nilai-nilai eigen dari matriks jacobian di titik ekuilibrium. Karena kestabilan titik ekuilibrium dapat ditentukan dengan melihat bagian real dari nilai eigen, oleh karena itu dapat digunakan Kriteria Routh Hurwitz.

**Akibat 2.5** *Diberikan polinomial  $P(z) = a_0z^n + a_1z^{n-1} + a_2z^{n-2} + \dots + a_n$*

- i. *Jika  $n = 2$ ,  $a_1 > 0$  dan  $a_2 > 0$ , maka pembuat nol dari polinomial di atas memiliki bagian real yang negatif.*
- ii. *Jika untuk  $n = 3$ ,  $a_1 > 0$ ,  $a_3 > 0$  dan  $a_1a_2 > a_3$ , maka pembuat nol dari polinomial di atas memiliki bagian real yang negatif*
- iii. *Jika untuk  $n = 4$   $a_1 > 0$ ,  $a_3 > 0$ ,  $a_4 > 0$  dan  $a_1a_2a_3 > a_3^2 + a_1^2a_4$ ,*

*maka pembuat nol dari polinomial di atas memiliki bagian real yang negatif.*

### III. Metode Penelitian

Penelitian dilakukan dengan studi literatur dengan menganalisa model infeksi HIV secara kualitatif berdasarkan referensi yang terkait. Penelitian dimulai dengan mempelajari jurnal-jurnal dan buku-buku yang berhubungan dengan infeksi HIV, membuat asumsi-asumsi, mendefinisikan parameter yang digunakan pada model seperti laju produksi Sel T CD4+, laju kematian Sel T CD4+ akibat infeksi virus HIV, laju kematian alami Sel T CD4+, laju produksi virus HIV, laju kematian alami virus HIV, laju kematian virus HIV akibat CTL, laju dorongan terbentuknya CTL akibat infeksi virus, laju kematian alami CTL. Setelah itu dibuat diagram transfer model infeksi HIV dan berdasarkan diagram transfer tersebut dibentuk model matematika infeksi HIV tanpa koefisien tundaan.

Selanjutnya menentukan titik-titik ekuilibrium model tersebut dengan menggunakan definisi titik ekuilibrium suatu sistem persamaan diferensial. Setelah menentukan titik-titik ekuilibrium model tersebut, langkah selanjutnya adalah menyelidiki kestabilan titik-titik ekuilibrium model tersebut. Untuk menyelidiki kestabilan dilakukan linearisasi pada sistem dengan menggunakan matriks Jacobian di titik ekuilibrium. Sifat kestabilan titik ekuilibrium dapat dilihat dari linearisasi asalkan titik tersebut merupakan titik hiperbolik. Selanjutnya menentukan nilai eigen dari matriks Jacobian tersebut dengan menggunakan definisi polinomial karakteristik suatu matriks. Salah satu alternatif menentukan nilai eigen dari polinomial karakteristik suatu matriks digunakan juga Kriteria Routh Hurwitz.

Langkah terakhir yang dilakukan pada pembahasan adalah melakukan simulasi numerik dari model dengan menggunakan parameter-parameter berdasarkan jurnal acuan. Simulasi numerik diselesaikan dengan menggunakan program Matlab.

#### IV. Hasil dan Pembahasan

##### 4.1 Model Interaksi Intraseluler antara Infeksi HIV dan Sistem Imun

Ada beberapa asumsi-asumsi yang digunakan dalam pembentukan model, yaitu:

1. Densitas populasi Sel T CD4+, virus, dan CTL tidak konstan.
2. Perkembangbiakan Sel T CD4+ tergantung pada laju produksi Sel T CD4+ dan laju kematian Sel TCD4+ akibat infeksi virus dan laju kematian alaminya.
3. Perkembangbiakan virus tergantung pada keberhasilannya memangsa Sel T CD4+ dan dihalangi oleh perlawanan dari CTL.
4. Perkembangbiakan CTL tergantung pada dorongan dari infeksi virus dan kematian alami CTL.
5. Kematian secara alami terjadi pada Sel T CD4+, virus, dan CTL.

Parameter yang dipakai dalam pembentukan model adalah  $\delta_1$  menyatakan laju produksi Sel T CD4+,  $\delta_2$  menyatakan laju kematian Sel T CD4+ akibat infeksi virus,  $\delta_3$  menyatakan laju kematian alami Sel T CD4+,  $\delta_4$  menyatakan laju produksi virus,  $\delta_5$  menyatakan laju kematian alami virus,  $\delta_6$  menyatakan laju kematian virus akibat CTL,  $\delta_7$  menyatakan laju dorongan terbentuknya CTL akibat infeksi virus,  $\delta_8$  menyatakan laju kematian alami CTL, dengan  $\delta_1, \delta_2, \delta_3, \delta_4, \delta_5, \delta_6, \delta_7, \delta_8$  semuanya positif.

Berikut ini adalah simbol yang digunakan dalam pembentukan model yaitu: T menyatakan densitas populasi dari Sel T CD4+ pada saat t, V menyatakan densitas populasi dari HIV yang menginfeksi sel pada saat t, C menyatakan densitas populasi CTL pada saat t,  
 $R = \{(T, V, C) \mid T \geq 0, V \geq 0, C \geq 0\}$ .

Selanjutnya berdasarkan asumsi-asumsi di atas dapat dibentuk model matematisnya sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= \delta_1 - \delta_2 VT - \delta_3 T \\ \frac{dV}{dt} &= \delta_4 VT - \delta_5 V - \delta_6 VC\end{aligned}$$

(4.1)

$$\frac{dC}{dt} = \delta_7 V - \delta_8 C$$

Kemudian akan dikenalkan parameter baru sebagai berikut:

$$a_1 = \delta_3, \quad a_2 = \delta_5, \quad a_3 = \frac{\delta_1 \delta_4}{\delta_3 \delta_3}, \quad a_4 = \frac{\delta_3 \delta_6 \delta_7}{\delta_2 \delta_8}, \quad a_5 = \delta_8$$

dengan parameter  $a_3$  menyatakan rasio reproduksi dasar virus dan  $a_4$  menyatakan laju virus mati akibat respon imun, dan didefinisikan variabel baru, yaitu:

$$x = \frac{\delta_3}{\delta_1} T, \quad y = \frac{\delta_2}{\delta_3} V, \quad z = \frac{\delta_2 \delta_8}{\delta_3 \delta_7} C.$$

Dengan mensubstitusikan parameter baru dan variabel baru tersebut ke Persamaan (4.1) maka diperoleh sistem persamaan diferensial baru sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= a_1(1 - xy - x) \\ \frac{dy}{dt} &= a_2(a_3 xy - y) - a_4 yz \\ \frac{dz}{dt} &= a_5(y - z).\end{aligned}$$

(4.2)

Selanjutnya Persamaan (4.2) dapat ditulis sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f(x, y, z) \\ \frac{dy}{dt} &= g(x, y, z) \\ \frac{dz}{dt} &= h(x, y, z)\end{aligned}$$

(4.3a)

dengan:

$$\begin{aligned} f(x, y, z) &= a_1(1 - xy - x) \\ g(x, y, z) &= a_2(a_3xy - y) - a_4yz \\ h(x, y, z) &= a_5(y - z). \end{aligned}$$

Didefinisikan  $I = (f, g, h)^T$ .

(4.3b)

Kemudian akan dicari titik ekuilibrium dari Sistem (4.2) diberikan pada proposisi berikut.

**Proposisi 4.1**

i. Jika  $a_3 \leq 1$  maka titik ekuilibrium dari Sistem (4.3) adalah  $(\bar{x}_n, \bar{y}_n, \bar{z}_n) = (1, 0, 0)$

ii. Jika  $a_3 > 1$  maka titik ekuilibrium dari Sistem (4.3) adalah  $(\bar{x}_n, \bar{y}_n, \bar{z}_n) = (1, 0, 0)$  dan  $(\bar{x}_e, \bar{y}_e, \bar{z}_e) = \left(\frac{1}{z^*+1}, z^*, z^*\right)$ , dengan

$$z^* = \frac{-(a_4 + a_2) + \sqrt{(a_4 + a_2)^2 + 4a_4a_2(a_3 - 1)}}{2a_4} \quad (4.4)$$

Selanjutnya akan diselidiki stabilitas titik ekuilibrium dengan melihat nilai eigen dari matrik Jacobian fungsi I di titik ekuilibrium. Matrik Jacobian fungsi I di titik  $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$  adalah

$$J(I(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})) = \begin{bmatrix} -a_1(\bar{y}+1) & -a_1\bar{x} & 0 \\ a_2a_3\bar{y} & a_2(a_3\bar{x}-1)-a_4\bar{z} & -a_4\bar{y} \\ 0 & a_5 & -a_5 \end{bmatrix} \quad (4.5)$$

Persamaan karakteristik dari matriks (4.5) adalah

$$\lambda^3 + (b_1 - d_1)\lambda^2 + (b_2 - d_2)\lambda + (b_3 - d_3) = 0$$

(4.6)

dengan:

$$\begin{aligned} b_1 &= a_1(\bar{y}+1) + a_2 + a_5 + a_4\bar{z} \\ b_2 &= a_1(\bar{y}+1)(a_5 + a_2 + a_4\bar{z}) + a_5(a_2 + a_4(\bar{z} + \bar{y})) \\ b_3 &= a_1a_5(\bar{y}+1)(a_2 + a_4(\bar{y} + \bar{z})) \\ d_1 &= a_2a_3\bar{x} \end{aligned}$$

(4.7)

$$\begin{aligned} d_2 &= a_2a_3(a_5 + a_1)\bar{x} \\ d_3 &= a_1a_2a_3a_5\bar{x} \end{aligned}$$

Akan diselidiki kestabilan titik ekuilibrium dari Sistem (4.2) melalui proposisi berikut.

**Proposisi 4.2**

i. Jika  $a_3 < 1$ , maka titik ekuilibrium  $(\bar{x}_n, \bar{y}_n, \bar{z}_n) = (1, 0, 0)$  Sistem (4.2) stabil asimtotik.

ii. Jika  $a_3 > 1$ , maka titik ekuilibrium  $(\bar{x}_n, \bar{y}_n, \bar{z}_n) = (1, 0, 0)$  Sistem (4.2) tidak stabil.

iii. Jika  $a_3 > 1$ , maka titik ekuilibrium  $(\bar{x}_e, \bar{y}_e, \bar{z}_e) = \left(\frac{1}{z^*+1}, z^*, z^*\right)$  dengan  $z^*$  seperti pada Persamaan (4.4), dari Sistem (4.2) stabil asimtotik.

Setelah diselidiki kestabilan titik ekuilibrium selanjutnya akan diinterpretasikan hasil dari Proposisi 4.2 secara biologis. Ketika  $a_3 < 1$  rasio reproduksi dasar untuk virus berada pada tingkat yang terkendali yang artinya virus tidak berhasil menghindari dari CTL. Pada bagian (i) dari Proposisi 4.2 memastikan bahwa jika  $a_3 < 1$  maka virus tidak bisa melanjutkan infeksi, dan akan menjadi punah. Akibatnya populasi sel T CD4+ akan menuju nilai  $\frac{\delta_1}{\delta_3}$ .

Perubahan dalam rasio reproduksi dasar  $a_3$  dapat memiliki efek yang berpengaruh pada jumlah virus, karena

respon CTL yang kuat menghasilkan densitas virus yang rendah. Jika densitas virus cukup kecil, maka tingkat kematian total sel T CD4+ karena infeksi virus ( $\delta_2 VT$ ) kecil dibandingkan dengan total kematian alami dari sel T CD4+ ( $\delta_3 T$ ). Dengan demikian lemahnya virus mempengaruhi densitas dari sel T CD4+. Berdasarkan model, pasien dengan respon CTL yang lemah akan memiliki pengurangan yang lebih kecil dalam densitas virus dibandingkan dengan respon CTL yang kuat. Sesuai dengan alasan tersebut, jika parameter ( $\delta_1, \delta_3, \delta_4, \delta_5$ ) dipertahankan sedemikian sehingga kondisi  $a_3 < 1$  dalam Proposisi 4.2(i) terpenuhi, contohnya dengan vaksinasi dan pasca-pemberian imunisasi, maka itu dapat memungkinkan untuk pencegahan kemajuan menuju AIDS. Selanjutnya, dengan pernyataan (i) dan (ii) dari Proposisi 4.2, jika  $a_3 > 1$ , ini berarti rasio reproduksi dasar virus berada pada tingkat yang tidak terkendali sehingga virus dapat meningkatkan infeksi dan titik ekuilibrium non-infeksi  $(\bar{x}_n, \bar{y}_n, \bar{z}_n) = (1,0,0)$  tidak stabil namun titik ekuilibrium terinfeksi  $(\bar{x}_e, \bar{y}_e, \bar{z}_e) = \left(\frac{1}{z^*+1}, z^*, z^*\right)$  menjadi ada dan stabil.

## V. Kesimpulan dan Saran

Dari pembahasan pada bagian sebelumnya dapat disimpulkan

1. Model interaksi intraseluler antara infeksi HIV dan sistem imun yaitu:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= a_1(1 - xy - x) \\ \frac{dy}{dt} &= a_2(a_3xy - y) - a_4yz \\ \frac{dz}{dt} &= a_5(y - z),\end{aligned}$$

(5.1)

Dari Sistem (5.1) diperoleh dua titik ekuilibrium yaitu  $(\bar{x}_n, \bar{y}_n, \bar{z}_n) = (1,0,0)$  dan  $(\bar{x}_e, \bar{y}_e, \bar{z}_e) = \left(\frac{1}{z^*+1}, z^*, z^*\right)$  dengan

$$z^* = \frac{-(a_4 + a_2) + \sqrt{(a_4 + a_2)^2 + 4a_4a_2(a_3 - 1)}}{2a_4}.$$

Analisa kestabilan titik ekuilibrium tersebut sebagai berikut:

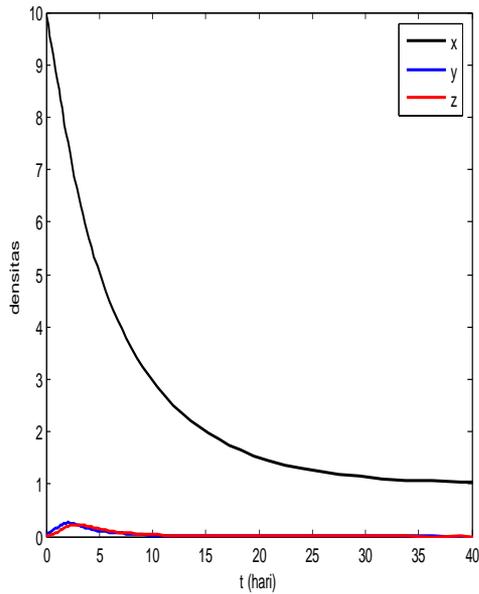
- 1) Jika  $a_3 < 1$ , maka titik ekuilibrium  $(\bar{x}_n, \bar{y}_n, \bar{z}_n) = (1,0,0)$  Sistem (5.1) stabil asimtotik.
- 2) Jika  $a_3 > 1$ , maka titik ekuilibrium  $(\bar{x}_n, \bar{y}_n, \bar{z}_n) = (1,0,0)$  Sistem (5.1) tidak stabil, sedangkan titik ekuilibrium  $(\bar{x}_e, \bar{y}_e, \bar{z}_e) = \left(\frac{1}{z^*+1}, z^*, z^*\right)$  stabil asimtotik.

## VI. Simulasi Numerik

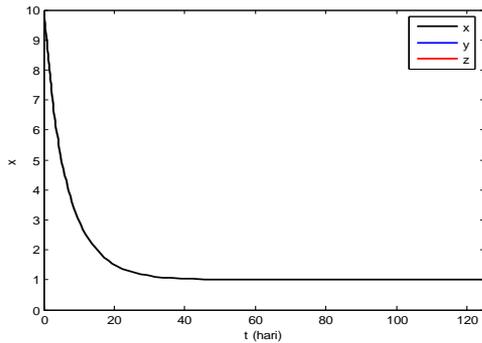
Berikut ini akan diberikan beberapa contoh untuk menggambarkan solusi numerik dari Sistem (4.1).

### Contoh 6.1

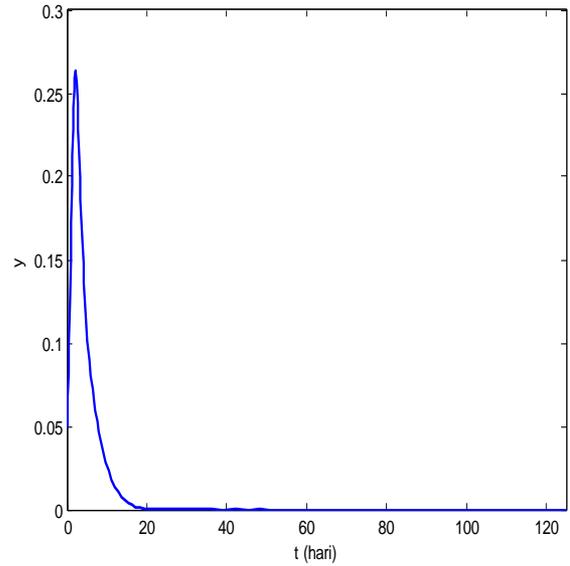
Untuk menampilkan perilaku  $x, y$  dan  $z$  ketika rasio reproduksi dasar virus berada di bawah tingkat kontrol ( $a_3 < 1$ ). Sistem (4.1) diselesaikan secara numerik dengan menggunakan matlab dan menggunakan parameter  $a_1 = 0,133, a_2 = 0,85, a_3 = 0,278, a_4 = 4,56$  dan  $a_5 = 1,22$ , parameter-parameter tersebut mengacu pada tulisan Schaedeli dkk.



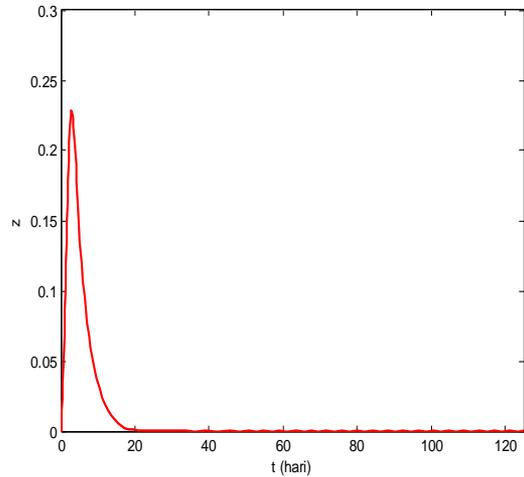
Gambar 1 Simulasi numerik dari Model (4.1) dengan  $a_1 = 0,133$ ,  $a_2 = 0,85$ ,  $a_3 = 0,278$ ,  $a_4 = 4,56$  dan  $a_5 = 1,22$ . Warna hitam menggambarkan densitas sel T CD4+, warna biru menggambarkan dari densitas virus, dan warna merah menggambarkan densitas CTL.



Gambar 1a Simulasi numerik dari Model (4.1) dengan  $a_1 = 0,133$ ,  $a_2 = 0,85$ ,  $a_3 = 0,278$ ,  $a_4 = 4,56$  untuk densitas sel T CD4+.



Gambar 1b Simulasi numerik dari Model (4.1) dengan  $a_1 = 0,133$ ,  $a_2 = 0,85$ ,  $a_3 = 0,278$ ,  $a_4 = 4,56$  dan  $a_5 = 1,22$  untuk densitas virus.



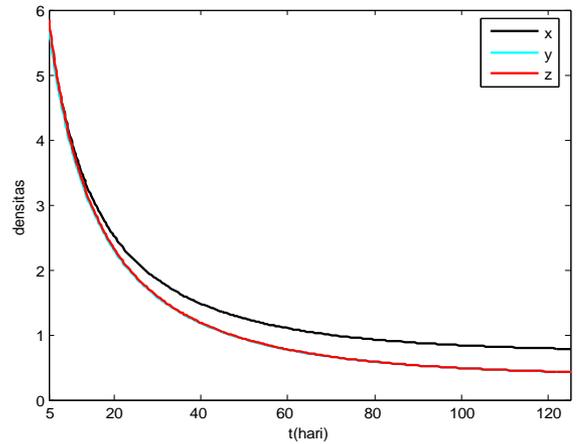
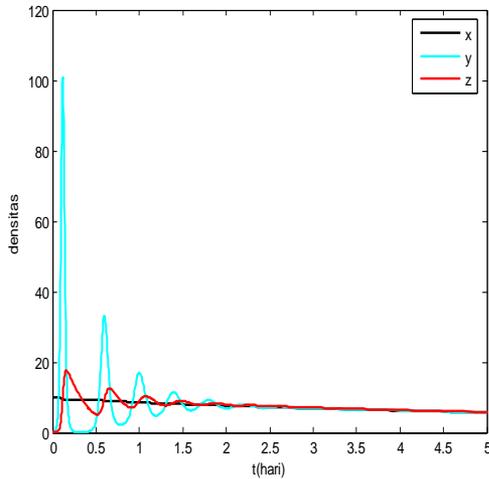
Gambar 1c Simulasi numerik dari Model (4.1) dengan  $a_1 = 0,133$ ,  $a_2 = 0,85$ ,  $a_3 = 0,278$ ,  $a_4 = 4,56$  untuk densitas CTL.

Dari Gambar 1 ditunjukkan bahwa densitas populasi sel-T CD4+ cenderung menuju ke satu, sedangkan densitas populasi infeksi virus dan CTL keduanya cenderung menuju nol. Dari sudut pandang Matematika, hasil numerik yang telah ditunjukkan dalam gambar menunjukkan ciri yang sama seperti yang telah diperkirakan secara teoritis pada Proposisi 4.1, yaitu ketika

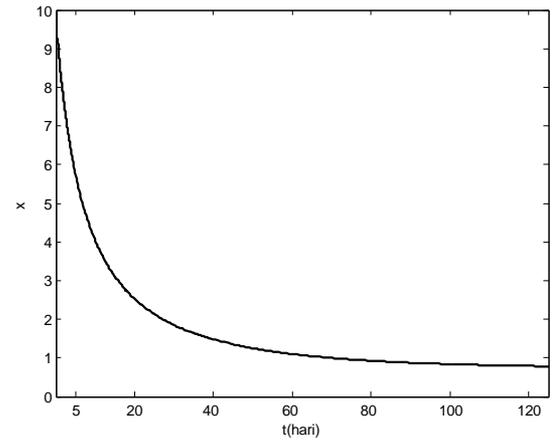
$a_3 < 1$  trayektori cenderung menuju titik ekuilibrium  $(\bar{x}_n, \bar{y}_n, \bar{z}_n) = (1,0,0)$ . Dari sudut pandang biologis ketika  $a_3 < 1$  laju reproduksi dasar virus terkendali, kemudian pada awal infeksi laju produksi sel virus kurang dari laju kematiannya. Oleh karena itu, infeksi tidak dapat menyebar dan akhirnya virus lenyap dan densitas CD4+ T-sel menjadi konstan yaitu  $\frac{\delta_1}{\delta_3}$ .

**Contoh 3.3.3**

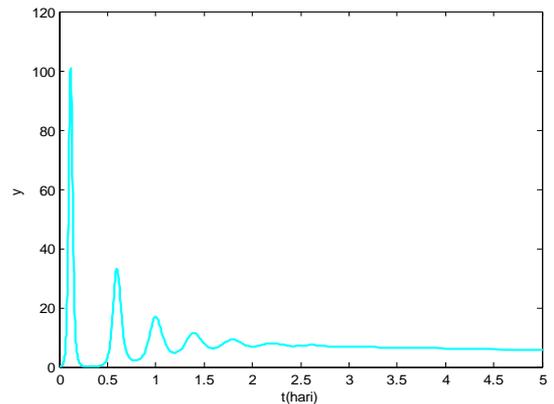
Untuk menampilkan perilaku  $x$ ,  $y$ , dan  $z$  ketika rasio reproduksi dasar virus berada di bawah tingkat kontrol ( $a_3 > 1$ ), Sistem (4.1) diselesaikan secara numerik dengan menggunakan matlab dan menggunakan parameter  $a_1 = 0,0128$ ,  $a_2 = 3,13$ ,  $a_3 = 2,55$ ,  $a_4 = 7,32$  dan  $a_5 = 4,08$ , parameter-parameter tersebut mengacu pada tulisan Schaedeli dkk. Berdasarkan parameter-parameter tersebut dapat dihitung titik ekuilibrium dari Persamaan (3.4) sehingga diperoleh titik ekuilibrium  $(0,73, 0,36, 0,36)$ .

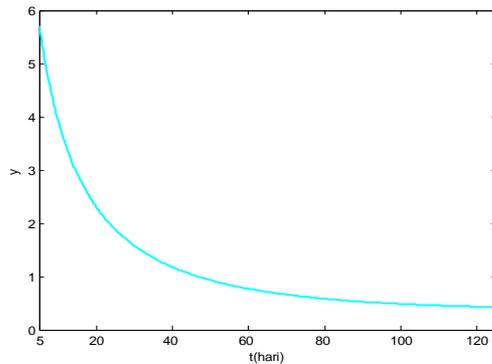


Gambar 3 Simulasi numerik dari Model (4.1) dengan  $a_1 = 0,0128$ ,  $a_2 = 3,13$ ,  $a_3 = 2,55$ ,  $a_4 = 7,32$  dan  $a_5 = 4,08$ . Ini merupakan grafik dari densitas sel T CD4+(hitam), virus(biru) dan CTL(merah)

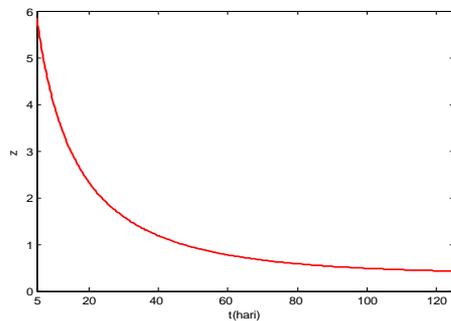
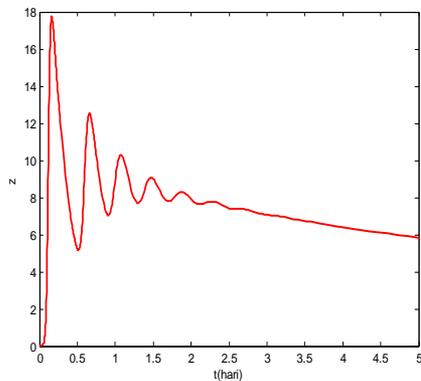


Gambar 3a Simulasi numerik dari Model (4.1) dengan  $a_1 = 0,0128$ ,  $a_2 = 3,13$ ,  $a_3 = 2,55$ ,  $a_4 = 7,32$  dan  $a_5 = 4,08$ . Grafik menggambarkan densitas sel T CD4+.





Gambar 3b Simulasi numerik dari Model (4.1) dengan  $a_1 = 0,0128$ ,  $a_2 = 3,13$ ,  $a_3 = 2,55$ ,  $a_4 = 7,32$  dan  $a_5 = 4,08$ . Grafik menggambarkan densitas virus.



Gambar3 Simulasi numerik dari Model (4.1) dengan  $a_1 = 0,0128$ ,  $a_2 = 3,13$ ,  $a_3 = 2,55$ ,  $a_4 = 7,32$  dan  $a_5 = 4,08$  dengan warna merah menggambarkan densitas CTL.

Dari Gambar 3 terlihat bahwa densitas virus dan CTL beresilasi terlebih dahulu sebelum menuju ke suatu konstanta. Dari sudut pandang matematika, hasil numerik yang diilustrasikan pada Gambar 3 memperlihatkan ciri yang sama seperti yang telah diperkirakan secara teoritis dalam proposisi 4.1 yaitu

jika  $a_3 > 1$  trayektori akan menuju titik ekuilibrium  $(0,73, 0,36, 0,36)$ . Dari sudut pandang biologis jika  $a_3 > 1$  rasio reproduksi dasar virus tidak terkendali, maka setiap sel virus memproduksi lebih besar dibandingkan kematiannya. Dalam kasus ini virus dapat membentuk infeksi.

**VII. Daftar Pustaka**  
**VIII.**

Dumrongpokaphan, T., Lenbury, Y., Ouncharoen, R., dan Xu, Y., *An Intracellular Delay-Differential Equation Model of the HIV Infection and Immune Control*, Mathematics Model of Natural Phenomena Vol.2 No.1, pp 84-112.

Hanh, Wolfgang, 1967, *Stability of motion*, Springer-Verlag, New York.

Kar, T., 2003, *Selective Harvesting in a Predator-Prey Fishery with Time Delay*, *Mathematical and Computer Modeling*, Journal of Mathematics p449-458.

Kocak, H. and Hole, J. K., 1991, *Dynamic and Bifurcations*, Springer-Verlag, New York.

Olsder, G.J., 1994, *Mathematical Systems Theory*, Delftse Uitgevers Maatschappij, The Netherlands.

Perelson, A.S., Neumann, A.U., dan Markowitz, M., 1996, *HIV-1 Dynamics in Vivo: Virion Clearance Rate, Infected Cell Life-Span, and Viral Generation Time*, *Science*, 271, 1582-1586

Perko, L., 1991, *Differential Equations and Dynamical Systems*, Springer-Verlag, New York.

Verotta, D dan Schaedeli, F., 2000, *Non-linear Dynamics Models Characterizing Long-term Virological*

*Data from AIDS Clinical Trials,*  
Math. Biosci.,176, 163-183.