

Perilaku Solusi Sistem Persamaan Diferensial Waktu Tunda Dinamika Virus HIV Dalam Sel Tubuh

Lidia Veronika Tambunan dan Lasker P. Sinaga

Jurusan Matematika, FMIPA, Universitas Negeri Medan, Medan, Indonesia, 20221

e-mail: veronikalidia@gmail.com

Abstract *The dynamics model of the HIV-virus without delay in the cells of the human body has a critical point in two conditions, namely virus-free conditions and endemic conditions. Based on stability analysis with eigenvalues and Routh Hurwitz criteria, these two critical points are asymptotically stable. With a graph of the behavior of the HIV-virus model dynamics solution with time delay shows asymptotic stable behavior. Observations were made with numerical simulations (Forward Euler method) based on the selection of parameter values randomly and the delay time randomly. Graph behavior of infected cell solutions and increased plasma viruses causes a graph of healthy cell solutions to decrease and vice versa. Based on the analysis and simulation conducted, it appears that the solution modeled the dynamics of the HIV-virus without delay and with the delay time moving towards the equilibrium point or called asymptotically stable. The provision of greater delay causes the number of infected cells and plasma viruses to decrease significantly and on this occasion, the number of healthy cells can increase. [BEHAVIOR OF SOLUTION OF DIFFERENTIAL EQUATION SYSTEM TIME DELAYING THE DYNAMICS OF HIV VIRUSES IN BODY CELLS] (J. Sains Indon., 42(1): 12-16, 2018)*

Kata kunci:
HIV-Virus, Dynamic System, Equilibrium Point, Stability Criteria, Forward Euler Method

Pendahuluan

Masalah dalam kehidupan dibawa ke dalam model matematis untuk mempermudah penyelesaian dengan melibatkan asumsi-asumsi tertentu dan selanjutnya dicari solusinya secara analitis. Penyebaran virus di dalam sel tubuh seperti virus HIV dapat diketahui melalui pemodelan matematika. Model dinamika infeksi virus dengan tiga variabel, yaitu sel CD4 tak terinfeksi, terus mengalami perkembangan seiring dengan kemajuan ilmu pengetahuan. Beberapa penelitian tentang model dinamika virus, seperti: *Viral Dynamics in Hepatitis B Virus Infection* oleh Nowak dkk. (1996), *Viral Dynamics In Vivo: Limitation On Estimates Of Intracellular Time Delay And Virus Decay* oleh Herz (1996) yang membahas analisis dinamika virus dalam sel tubuh dengan waktu tunda menggunakan simulasi numerik, dijadikan rujukan utama dalam penelitian ini.

Waktu tunda (*delay time*) penting dalam pemodelan masalah nyata karena keputusan biasanya didapat berdasarkan informasi pada keadaan sebelumnya. Pada penelitian ini dikaji

model infeksi virus dengan waktu tunda akibat adanya tindakan pengobatan pada penderita yang diperkenalkan oleh Herz (1996). Waktu tunda pada sistem dideskripsikan sebagai waktu yang dibutuhkan oleh virus yang menginfeksi sel hingga virus tersebut berkembang, penundaan terjadi karena adanya pengobatan berkesinambungan.

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= \alpha - \delta s(t) - \beta(t)s(t)v(t) \\ \frac{di}{dt} &= \beta(t)s(t - \tau)v(t - \tau)e^{-a\tau} - \gamma i(t) \\ \frac{dv}{dt} &= \kappa(t)i(t) - \mu v(t)\end{aligned}\quad (1)$$

dengan

- $\frac{ds}{dt}$ adalah populasi sel sehat;
- $\frac{di}{dt}$ adalah populasi sel terinfeksi plasma virus;
- $\frac{dv}{dt}$ adalah populasi plasma virus;
- α adalah laju perubahan sel-sel sehat yang diproduksi oleh tubuh;
- β adalah parameter keberhasilan virus menginfeksi sel;

- γ adalah laju perubahan kematian sel yang telah terinfeksi virus HIV;
- δ adalah laju perubahan sel sehat yang berkurang karena mati secara alami;
- κ adalah parameter yang mempengaruhi banyak produksi plasma virus HIV;
- μ adalah laju perubahan kematian virus HIV secara alami;
- τ adalah waktu tunda.

Simulasi numerik dengan metode forward Euler dengan bantuan perangkat lunak MatLab 8.5 – R2015a dilakukan untuk melihat perilaku solusi sistem dinamika virus HIV dalam sel tubuh.

Metode

Penelitian ini dilakukan dengan prosedur sebagai berikut:

1. Menentukan model dinamika virus HIV dalam sel tubuh dengan waktu tunda;
2. Menentukan titik kesetimbangan dari model;
3. Melakukan linearisasi dengan matriks Jacobian untuk mendapatkan nilai eigen untuk mengetahui jenis kestabilan model;
4. Mengembangkan program MatLab untuk pengamatan perilaku solusi sistem persamaan diferensial waktu tunda dinamika virus HIV dalam sel tubuh;
5. Pengamatan perilaku solusi sistem dinamika virus sel tubuh tanpa waktu tunda dan dengan waktu tunda menggunakan metode forward Euler dengan nilai-nilai parameter dan waktu tunda yang berbeda;
6. Mengamati hasil simulasi numerik dari perilaku solusi sistem persamaan diferensial tanpa waktu tunda dan dengan waktu waktu tunda;
7. Menarik kesimpulan tentang perilaku solusi sistem persamaan diferensial dinamika virus HIV dengan waktu tunda dan tanpa waktu tunda.

Hasil dan Pembahasan

Model dinamika virus HIV dalam sel tubuh dengan waktu tunda menggunakan model yang dikembangkan oleh Nowak, dkk (1996) dengan asumsi tanpa waktu tunda ($\tau = 0$).

$$\begin{aligned} ds/dt &= \alpha - \delta s(t) - \beta s(t)v(t) \\ di/dt &= \beta s(t)v(t) - \gamma i(t) \\ dv/dt &= \kappa i(t) - \mu v(t) \end{aligned} \quad (2)$$

Pada model Herz (1) dijelaskan bahwa parameter $\beta(t)$ dan $\kappa(t)$ bergantung waktu. Namun, untuk memperjelas dan tidak memperluas masalah, dalam penelitian ini dibatasi tingkat keefektifan pengobatan dengan parameter konstan ($\beta(t) = \beta; \kappa(t) = \kappa$).

Titik kesetimbangan sistem ini ditentukan dengan menetapkan turunan pertama dari setiap persamaannya sama dengan nol berdasarkan definisi titik kesetimbangan (James dan Boyce, 2010).

Definisi 1 (Titik Kesetimbangan). Sebuah vektor \mathbf{x}^* yang memenuhi $f(\mathbf{x}^*) = \mathbf{0}$ disebut titik kesetimbangan dari sebuah sistem persamaan diferensial linear orde pertama.

Jadi, titik kesetimbangan dalam keadaan bebas virus ($v = 0$) adalah $A^*(\alpha/\delta, 0, 0)$ dengan syarat parameter $\beta\kappa\alpha = \gamma\delta\mu$. Dalam keadaan endemik ($v > 0$), titik kesetimbangan adalah $A^{**}(\alpha\mu/\beta\kappa, \alpha/\gamma - \delta\mu/\beta\kappa, \alpha\kappa/\gamma\mu - \delta/\beta)$ dengan syarat parameter $\beta\kappa\alpha > \gamma\delta\mu$.

Kestabilan di titik kesetimbangan diselidiki dengan terlebih dahulu melakukan linierisasi di sekitar titik kesetimbangan. Sistem (2) dapat dituliskan kembali sebagai:

$$\begin{aligned} f(s, i, v) &= \alpha - \delta s(t) - \beta s(t)v(t) \\ f(s, i, v) &= \beta s(t)v(t) - \gamma i(t) \\ f(s, i, v) &= \kappa i(t) - \mu v(t) \end{aligned} \quad (3)$$

Linierisasi (3) menghasilkan matriks Jacobian di titik kesetimbangan $A^*(\alpha/\delta, 0, 0)$ sebagai berikut:

$$Jf(A^*) = \begin{bmatrix} -\delta & 0 & -\beta\alpha/\delta \\ 0 & -\gamma & \beta\alpha/\delta \\ 0 & \kappa & -\mu \end{bmatrix} \quad (4)$$

Berdasarkan teorema kestabilan titik kesetimbangan (James dan Boyce, 2010), maka nilai eigen dari matriks koefisien (4) dapat menggambarkan jenis kestabilan sistem di sekitar titik kesetimbangannya.

Teorema 1 (Kestabilan Titik Kesetimbangan).

Jika semua nilai eigen λ dari matriks Jacobian $Jf(\mathbf{x}^*)$ mempunyai bagian real negatif, maka titik kesetimbangan \mathbf{x}^* dari sistem non-linier adalah stabil asimtotik.

Dari persamaan karakteristik sistem (2), $\det(J - \lambda I) = 0$ dengan I matriks identitas, didapat

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -\delta \\ \lambda_2 &= \frac{-(\gamma + \mu) + \sqrt{(\gamma - \mu)^2 + 4\frac{\kappa\beta\alpha}{\delta}}}{2} \\ \lambda_3 &= \frac{-(\gamma + \mu) - \sqrt{(\gamma - \mu)^2 + 4\frac{\kappa\beta\alpha}{\delta}}}{2} \end{aligned} \quad (5)$$

Karena $\gamma, \mu, \kappa, \beta, \alpha, \delta$ real positif, syarat numerus $(\gamma - \mu)^2 + \frac{4\kappa\beta\alpha}{\delta} \geq 0$, dan $\beta\kappa\alpha > \gamma\delta\mu$, maka $\lambda_1 < 0, \lambda_2 < 0$, dan $\lambda_3 < 0$. Karena akar-akar karekteristik atau nilai eigen bernilai negatif maka oleh Teorema 1, titik kesetimbangan di keadaan bebas virus adalah stabil (stabil asimtotik).

Linierisasi (3) juga menghasilkan matriks Jacobian di titik kesetimbangan $A^{**}(\alpha\mu/\beta\kappa, \alpha/\gamma - \delta\mu/\beta\kappa, \alpha\kappa/\gamma\mu - \delta/\beta)$ sebagai berikut:

$$Jf(A^{**}) = \begin{bmatrix} -\delta - \beta\left(\frac{\alpha\kappa}{\gamma\mu} - \frac{\delta}{\beta}\right) & 0 & -\beta\left(\frac{\alpha\mu}{\beta\kappa}\right) \\ \beta\left(\frac{\alpha\kappa}{\gamma\mu} - \frac{\delta}{\beta}\right) & -\gamma & \beta\left(\frac{\alpha\mu}{\beta\kappa}\right) \\ 0 & \kappa & -\mu \end{bmatrix} \quad (6)$$

Berdasarkan teorema Routh-Hurwitz tentang kriteria kestabilan titik kesetimbangan (James dan Boyce, 2010), maka nilai eigen dari matriks koefisien (6) dapat menggambarkan jenis kestabilan sistem di sekitar titik kesetimbangannya.

Teorema 2 (Kriteria Kestabilan Routh-Hurwitz). Didefinisikan N matriks seperti berikut

$$\begin{aligned} H_1 &= (a_1), H_2 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix}, \\ H_3 &= \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix}, \dots, \\ H_j &= \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \dots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \dots & 0 \\ \vdots & & & & & 0 \\ a_{2j-1} & a_{2j-1} & a_{2j-1} & a_{2j-1} & \dots & a_j \end{pmatrix}, \dots, \\ H_N &= \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & \dots & 0 \\ \vdots & & & & \\ 0 & 0 & 0 & \dots & a_N \end{pmatrix} \end{aligned}$$

dengan (l, m) adalah anggota matriks H_j , yaitu

- a_{2l-m} untuk $0 < 2l - m < k$
- 1 untuk $2l = m$
- 0 untuk $2l < m$ atau $2l > k + m$.

Maka semua nilai eigen memiliki bagian real negatif (titik kesetimbangan stabil) jika dan hanya jika determinan dari semua matriks Hurwitz adalah positif.

Dari persamaan karakteristik sistem (2), $\det(J - \lambda I) = 0$ dengan I matriks identitas, didapat

$$\begin{aligned} c_0 &= 1 \\ c_1 &= \gamma + \mu + \frac{\alpha\beta\kappa}{\gamma\mu} \\ c_2 &= \beta\kappa\left(\frac{1}{\alpha} + \frac{1}{\mu}\right) \\ c_3 &= \alpha\beta\kappa - \alpha\delta\mu \end{aligned} \quad (7)$$

Karena $\gamma, \mu, \kappa, \beta, \alpha, \delta$ real positif, $\beta\kappa\alpha > \gamma\delta\mu$, dan $c_0 > 0, c_1 > 0, c_2 > 0$, dan $c_3 > 0$, maka berdasarkan kriteria kestabilan Routh-Hurwitz, titik kesetimbangan di keadaan endemik adalah stabil.

Kestabilan sistem digambarkan melalui potret fase untuk lebih memahami perilaku sistem di sekitar titik kesetimbangan. Perilaku solusi pada model tanpa waktu tunda ($\tau = 0$, Tabel 1) dan dengan waktu tunda (Tabel 2) di titik keseimbangannya akan dilihat dengan nilai awal dan parameter yang berbeda-beda.

Tabel 1. Nilai parameter yang digunakan dalam simulasi numerik untuk sistem tanpa waktu tunda

Kasu s	γ	μ	δ	α	β	κ	Titik
							Kesetimbangan n
1	0.7	1.2 5	0.7 5	2	1. 7	1. 5	(0.34, 2.49, 2.99)
2	0.7	1.2 5	0.7 5	2	1. 2	1. 5	(0.49, 2.34, 2.80)
3	1.2 5	0.7 5	0.7 5	2	1. 7	1. 5	(0.34, 1.39, 2.99)
4	1.2 5	0.7 5	0.7 5	2	1. 2	1. 5	(0.49, 1.31, 2.80)

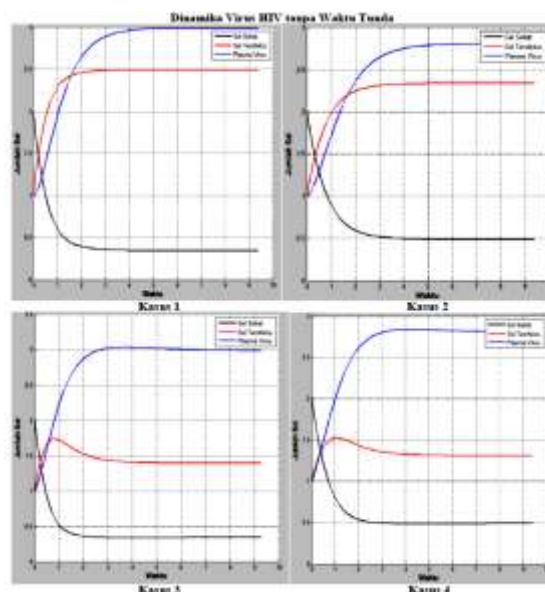
Dalam hal ini akan di amati perilaku solusi dari model yang masing-masing parameternya berubah.

Tabel 2. Nilai parameter yang digunakan dalam simulasi numerik untuk sistem dengan waktu tunda

Kasus	γ	μ	δ	α	β	κ	τ	Titik Keseimbangan
5	0.7	1.2	0.7	2	1.7	1.5	0	(0.36, 2.38, 2.85)
6	0.7	1.2	0.7	2	1.7	1.5	0	(0.38, 2.22, 2.66)
7	0.7	1.2	0.7	2	1.7	1.5	1	(0.42, 1.97, 2.37)
8	0.7	1.2	0.7	2	1.7	1.5	2	(0.51, 1.55, 1.86)
9	0.7	1.2	0.7	2	1.7	1.5	0	(0.51, 2.22, 2.67)
10	0.7	1.2	0.7	2	1.7	1.5	0	(0.54, 2.06, 2.48)
11	0.7	1.2	0.7	2	1.7	1.5	1	(0.59, 1.82, 2.18)
12	0.7	1.2	0.7	2	1.7	1.5	2	(0.73, 1.39, 1.67)
13	1.2	0.7	0.7	2	1.7	1.5	0	(0.36, 1.33, 2.85)
14	1.2	0.7	0.7	2	1.7	1.5	0	(0.38, 1.24, 2.66)
15	1.2	0.7	0.7	2	1.7	1.5	1	(0.42, 1.10, 2.37)
16	1.2	0.7	0.7	2	1.7	1.5	2	(0.51, 0.87, 1.86)
17	1.2	0.7	0.7	2	1.7	1.5	0	(0.51, 1.25, 2.67)
18	1.2	0.7	0.7	2	1.7	1.5	0	(0.54, 1.16, 2.48)
19	1.2	0.7	0.7	2	1.7	1.5	1	(0.59, 1.02, 2.18)
20	1.2	0.7	0.7	2	1.7	1.5	2	(0.73, 0.78, 1.67)

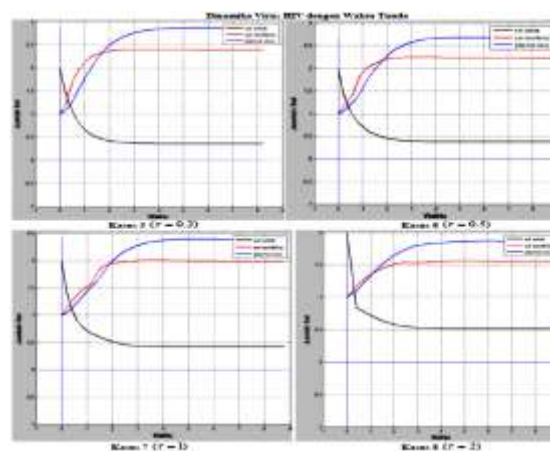
Gambar 1 adalah grafik yang memperlihatkan perbandingan perilaku solusi sel sehat, sel terinfeksi dan plasma virus HIV tanpa waktu tunda dengan nilai parameter berbeda dan nilai awal ($s(0) = 2; i(0) = 1; v(0) = 1$).

Grafik dari kasus 1 ($\gamma = 0.7; \mu = 1.25; \beta = 1.7; \kappa = 1.5$) memiliki grafik sel sehat yang menurun selama waktu $t < 4$ lalu menuju keseimbangannya, grafik sel terinfeksi bergerak meningkat di waktu $t < 4$ lalu menuju keseimbangannya dan plasma virus yang bergerak meningkat untuk waktu $t < 5$ lalu menuju keseimbangannya, dan kasus 2 ($\gamma = 0.7; \mu = 1.25; \beta = 1.2; \kappa = 1.5$) memiliki grafik sel sehat yang menurun selama waktu $t < 4$ lalu menuju keseimbangannya, grafik sel terinfeksi bergerak meningkat di waktu $t < 6$ lalu menuju keseimbangannya dan plasma virus yang bergerak meningkat untuk waktu $t < 6$ lalu menuju keseimbangannya



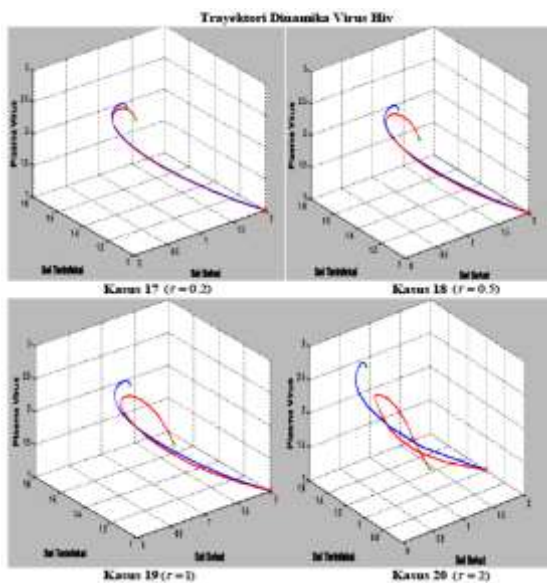
Gambar 1. Simulasi numerik perilaku model dinamika virus HIV tanpa waktu tunda.

Grafik dari kasus 3 ($\gamma = 0.7; \mu = 1.25; \beta = 1.2; \kappa = 1.5$) memiliki grafik sel sehat yang menurun selama waktu $t < 4$ lalu menuju keseimbangannya, grafik sel terinfeksi bergerak meningkat di waktu $t < 5$ lalu menuju keseimbangannya dan plasma virus yang bergerak meningkat untuk waktu $t < 6$ lalu menuju keseimbangannya, dan kasus 4 ($\gamma = 1.25; \mu = 0.7; \beta = 1.2; \kappa = 1.5$) memiliki grafik sel sehat yang menurun selama waktu $t < 3$ lalu menuju keseimbangannya, grafik sel terinfeksi bergerak meningkat di waktu $t < 5$ lalu menuju keseimbangannya dan plasma virus yang bergerak meningkat untuk waktu $t < 6$ lalu menuju keseimbangannya.



Gambar 2. Simulasi numerik perilaku model dinamika virus HIV dengan waktu tunda.

Gambar 2 adalah grafik yang memperlihatkan perbandingan perilaku solusi sel sehat, sel terinfeksi dan plasma virus HIV dengan waktu tunda dengan nilai parameter ($\gamma = 0.7; \mu = 1.25; \beta = 1.7; \kappa = 1.5$) dan nilai awal ($s(0) = 2; i(0) = 1; v(0) = 1$). Simulasi menunjukkan bahwa semakin besar waktu tunda yang diberikan titik kesetimbangan untuk sel sehat akan semakin meningkat dan titik kesetimbangan untuk sel terinfeksi dan plasma virus akan semakin menurun.



Gambar 3. Trayektori model dinamika virus HIV dengan dan tanpa waktu tunda.

Gambar 3 adalah grafik yang memperlihatkan perbandingan perilaku solusi sel sehat, sel terinfeksi dan plasma virus HIV dengan waktu tunda dengan nilai parameter ($\gamma = 0.7; \mu = 1.25; \beta = 1.2; \kappa = 1.5$), nilai awal ($s(0) = 2; i(0) = 1; v(0) = 1$), dan waktu tunda yang berbeda ($\tau = 0.2; \tau = 0.5; \tau = 1; \text{ dan } \tau = 2$). Kestabilan di titik kritis dari model ini adalah stabil asimtotik. Trayektori di bidang fasa pada model ini menunjukkan bahwa semakin besar waktu tunda yang diberikan maka titik kesetimbangan untuk sel sehat akan meningkat dan titik kesetimbangan untuk sel terinfeksi dan plasma virus akan menurun..

Penutup

Dengan mengambil nilai parameter secara acak, dan waktu tunda secara acak dengan satuan

waktu, jenis kestabilan dari model dinamika virus HIV dengan waktu tunda dan tanpa waktu tunda di titik kritis adalah stabil asimtotik. Perilaku solusi model dinamika virus HIV tanpa waktu tunda menunjukkan grafik sel sehat menurun secara signifikan pada waktu tertentu kemudian menuju keseimbangan dan grafik untuk sel terinfeksi dan plasma virus naik secara signifikan hingga akhirnya menuju keseimbangan. Perilaku solusi sel sehat, sel terinfeksi dan plasma virus HIV dengan waktu tunda menunjukkan bahwa jumlah sel terinfeksi virus, dan jumlah plasma virus HIV menurun sementara jumlah sel sehat meningkat dan grafik masing-masing akhirnya menuju keseimbangannya. Berdasarkan analisis dan simulasi yang dilakukan telah diketahui bahwa pemberian waktu tunda yang lebih besar dapat lebih signifikan menurunkan jumlah dari plasma virus HIV sehingga jumlah sel sehat semakin meningkat.

Daftar Pustaka

- Herz, A. (1996). *Viral Dynamics in Vivo: Limitations On Estimates of Intracellular delay and virus decay*, University of Oxford, United Kingdom.
- ILO. (2005). *Pedoman Bersama ILO/WHO Tentang Pelayanan Kesehatan dan HIV/AIDS*, Direktorat Pengawasan Kesehatan Kerja Direktorat Jenderal Pembinaan Pengawasan Ketenagakerjaan Departemen Tenaga Kerja dan Transmigrasi RI, Jakarta.
- James, B., dan Boyce, W. E. (2010). *Differential Equations, 2nd Edition*, John Wiley and Sons Inc, United States of America.
- Kemendes. (2014). *Situasi dan Analisis HIV/AIDS*, Pusat Data dan Informasi Kemendes RI, Jakarta Selatan.
- Kocak, H., dan Hole. (1991). *Dynamic And Bifurcation*, Springer-Verlag, Newyork.
- Nowak, M., Bonhoeffer, S., dan Hill, A. (1996). *Viral Dynamics in Hepatitis B Virus Infection*, *Journal Medical Science*, 93, 4398-4402.