

ANALISIS PERILAKU SOLUSI MODEL DINAMIKA VIRUS (HIV DAN HBV) DALAM SEL TUBUH MANUSIA DENGAN PARAMETER SEBAGAI FUNGSI LINEAR

Lasker P. Sinaga¹

¹Jurusan Matematika, FMIPA, Unimed; Email: lazer_integral@yahoo.com

ABSTRAK

Permasalahan dalam dunia nyata dapat dipelajari secara matematika melalui model matematisnya. Model matematis dinamika virus dalam sel tubuh manusia (oleh Nowak dan Herz, 1996) dalam bentuk sistem dinamika. Model dinamika virus HIV dan HBV memiliki satu titik keseimbangan pada keadaan bebas virus maupun keadaan endemik. Jika parameter yang memengaruhi jumlah sel terinfeksi dan plasma virus pada model sebagai fungsi konstan maka secara analisis memiliki titik keseimbangan yang stabil asimtotik. Pada saat parameter yang memengaruhi jumlah sel terinfeksi dan plasma virus sebagai fungsi linear maka secara simulasi juga memiliki titik keseimbangan yang stabil asimtotik.

Kata Kunci: Dinamika Virus, Persamaan Diferensial, Linear, Titik Kritis, Kestabilan

I. Pendahuluan

Berbagai permasalahan dalam kehidupan nyata dapat dipelajari secara matematika lewat model matematisnya. Model-model matematis permasalahan tersebut sering dibentuk ke dalam sistem dinamika. Analisis pada model dilakukan untuk mendapatkan titik kritis, perilaku solusi, dan karakteristik model tersebut seperti yang telah dikaji pada Kocak (1991), Perko (2001), Santoso (1982), dan Tenenbaum (1963). Hal ini mengakibatkan peran persamaan diferensial dan aplikasinya dalam kehidupan sehari-hari semakin

berkembang dan sangat dibutuhkan, seperti yang dikaji Edwards (2008), James dan Boyce (2010), dan Simmons dan Krantz (2007). Salah satu contoh adalah model dinamika virus dalam sel tubuh manusia yang telah dimodelkan oleh Nowak ataupun Herz dan kawan-kawan pada tahun 1996.

Berbagai jenis penyakit dapat disebabkan oleh berbagai jenis parasit seperti: virus, bakteri, protozoa, jamur dan lain-lain. Parasit tersebut, ada yang dapat dimusnahkan dengan obat-obatan tertentu dan ada juga yang kebal terhadap berbagai jenis obat-obatan

manapun. Kekebalan parasit ini akan menyebabkan penyakit yang permanen atau susah disembuhkan. Sebagai contoh, penyakit hepatitis dan AIDS sampai saat ini masih sulit untuk disembuhkan. Hal ini menjadi tantangan besar pada dunia medis dan farmasi.

Virus HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) yang menjangkiti sel-sel sistem kekebalan tubuh manusia dengan cara menyerang sel darah putih (sel CD4). Sistem imun tubuh yang lemah dan hancur menyebabkan tubuh tidak dapat bertahan dari serangan berbagai parasit tubuh. Virus HIV menyerang sel CD4 dan mengubahnya menjadi tempat perkembangbiakan virus HIV baru kemudian merusaknya. Melemahnya imun tubuh menyebabkan munculnya berbagai penyakit yang disebut AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*). Pemberian terapi ARV (*antiretroviral*) sebelum jumlah CD4 di bawah 350 sel/mm^3 darah untuk menghambat pergandaan virus sehingga memperpanjang waktu hidup penderita HIV positif (ODHA), seperti yang dikaji oleh

Departament RI Indonesia (2007), (2011), dan (2014).

Dengan kekebalan virus ini menyebabkan perkembangan jumlah sel virus dalam tubuh akan signifikan naik dan hal ini berarti bahwa jumlah sel tubuh yang rusak semakin banyak. Waktu yang terus berlalu mengakibatkan si penderita akan terus melemah. Dinamika virus dalam sel tubuh manusia telah diteliti dan dimodelkan oleh Nowak, dkk dan dikembangkan menjadi model dinamika virus dengan waktu tunda oleh Herz, dkk. Dengan model tersebut, sifat dan karakteristik dinamika virus dalam sel tubuh manusia dapat dipelajari dan diteliti lebih lanjut.

II. Kajian Teori

2.1 Model Dinamika Virus dalam Sel Tubuh Manusia

Matematika sains dan terapan ikut berperan membantu menyelesaikan berbagai masalah dunia nyata. Ilmuwan matematika dan terapan membantu dalam memodelkan dan menganalisis masalah-masalah kontekstual. Model dinamika infeksi virus HBV telah ditulis oleh Herz dan Nowak, dkk pada tahun 1996. Model dinamika

infeksi virus dengan tiga variabel, yaitu populasi sel tak terinfeksi (x), sel terinfeksi (y), dan plasma virus (v), ditulis dengan bentuk:

$$\frac{dx(t)}{dt} = \lambda - dx(t) - \beta(t)x(t)v(t)$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = \beta(t)x(t)v(t) - ay(t)$$

$$\frac{dv(t)}{dt} = k(t)y(t) - uv(t)$$

Keterangan Model:

$\frac{dx(t)}{dt}$: Laju perubahan jumlah sel sehat CD4

$\frac{dy(t)}{dt}$: Laju perubahan jumlah sel sehat CD4 yang terinfeksi

$\frac{dv(t)}{dt}$: Laju perubahan jumlah plasma virus

$\beta(t)$: Parameter yang memengaruhi jumlah sel terinfeksi

$k(t)$: Parameter yang memengaruhi jumlah plasma virus

λ : Jumlah sel sehat yang diproduksi oleh tubuh

d : Rata-rata jumlah sel sehat mati secara alami

a : Rata-rata jumlah sel terinfeksi mati secara alami

u : Rata-rata jumlah plasma virus mati secara alami

Tulisan ini mengkaji dinamika virus dalam sel tubuh manusia dengan parameter yang memengaruhi jumlah sel terinfeksi dan parameter yang memengaruhi jumlah plasma virus sebagai fungsi linear dengan gradien dan konstanta adalah bilangan real non-negatif.

2.2 Forward Euler

Peran metode numerik sangat penting dalam sistem dinamika (Heri, 2005). Berbagai metode-metode numerik digunakan untuk mengubah model secara numerik sehingga sangat mudah untuk diprogram dengan *software* komputer, sebagai contoh adalah Forward Euler. Metode Forward Euler adalah metode numerik yang sederhana dibanding dengan metode lainnya seperti metode Heun, metode Runge-Kutta dan lain-lain (Heri, 2005, dan Tenenbaum 1963).

Untuk $1 \leq n \leq N$ maka diperoleh Forward Euler dengan bentuk:

$$\frac{y_{n+1} - y_n}{\Delta t} = F(t_n, y_n) \text{ atau}$$

$$y_{n+1} = y_n + \Delta t F(t_n, y_n)$$

dimana $y(t) = y_n$ dan $y(t + \Delta t) = y_{n+1}$ untuk $t = n\Delta t$ sehingga jika

$y(0) = y_0$ maka nilai fungsi selanjutnya dapat diperoleh dengan,

$$y_{n+1} = y_n(t + \Delta t)$$

III. Metode Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan cara studi literatur dengan berbagai dukungan definisi dan teorema dengan teknis: menentukan titik kritis dan analisis kestabilannya pada saat parameter bernilai konstan, melakukan simulasi numerik dengan nilai gradien dan konstanta berbeda-beda secara acak pada parameter yang memengaruhi jumlah sel terinfeksi dan plasma virus.

IV. Pembahasan dan Hasil Penelitian

Model dinamika infeksi virus, (Herz, 1996) telah ditulis dengan bentuk:

$$\frac{dx(t)}{dt} = \lambda - dx(t) - \beta(t)x(t)v(t)$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = \beta(t)x(t)v(t) - ay(t)$$

$$\frac{dv(t)}{dt} = k(t)y(t) - uv(t)$$

Misalkan parameter yang memengaruhi jumlah sel terinfeksi sebagai fungsi linear $\beta(t) = pt + q$ dan parameter yang memengaruhi jumlah plasma virus juga sebagai fungsi linear $k(t) = rt + s$ dengan $p,$

q, r, s adalah bilangan real non-negatif.

4.1 Analisis Perilaku Solusi untuk Nilai Parameter Konstan

Jika parameter yang memengaruhi jumlah sel terinfeksi dan jumlah plasma virus adalah konstan ($\beta(t) = q$ atau $k(t) = s$) maka model dinamika virus memiliki titik kritis sebagai berikut:

a. Titik kritis $A(\frac{\lambda}{d}, 0, 0)$ untuk

$s = q = 0$ atau $sq\lambda = aud$, yaitu keadaan sel bebas virus dan bebas plasma virus.

b. Titik kritis

$$B(\frac{au}{sq}, \frac{\lambda}{a} - \frac{du}{sq}, \frac{\lambda s}{au} - \frac{d}{q})$$

untuk $sq\lambda > aud$, yaitu keadaan endemik.

Dengan melakukan proses linearisasi pada model maka matriks Jakobi diperoleh berbentuk:

$$J = \begin{bmatrix} -d - qv & 0 & -qx \\ qv & -a & qx \\ 0 & s & -u \end{bmatrix}$$

Untuk titik kritis $A(\frac{\lambda}{d}, 0, 0)$ maka

diperoleh persamaan polinomial $\mu^3 + (a + u + d)\mu^2 + (ad + ud)\mu = 0$

dengan akar-akar karakteristik yaitu

$$\mu_1 = 0, \quad \mu_2 < 0, \quad \text{dan} \quad \mu_3 < 0.$$

Berdasarkan teori kestabilan maka titik kritis ini adalah stabil.

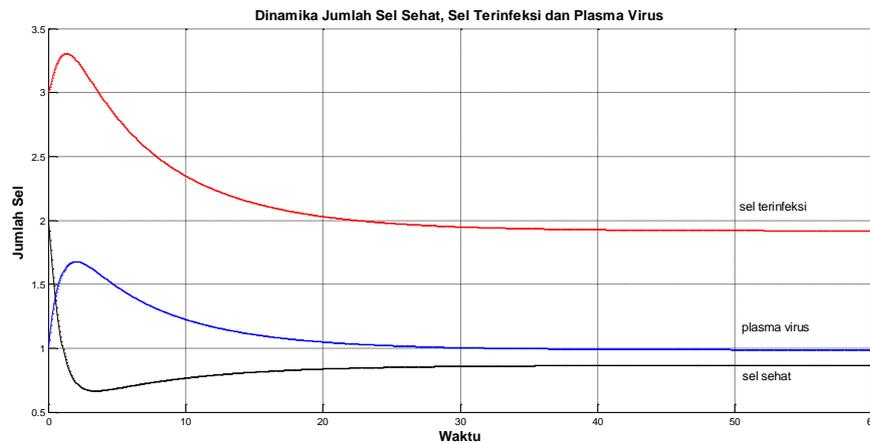
Untuk titik kritis

$$B\left(\frac{au}{sq}, \frac{\lambda}{a} - \frac{du}{sq}, \frac{\lambda s}{au} - \frac{d}{q}\right) \quad \text{diperoleh}$$

persamaan polinomial dengan bentuk

$$\mu^3 + \left(a + u + \frac{sq\lambda}{au}\right)\mu^2 + \left(\frac{sq\lambda}{a} + \frac{sq\lambda}{u}\right)\mu + (sq\lambda - dau) = 0$$

dimana nilai $a, u, d, \lambda, q,$ dan s adalah bilangan real positif sehingga semua koefisien polinomial tersebut adalah bilangan real positif. Berdasarkan teori kestabilan *Routh-Hurwitz* maka titik kritis ini adalah stabil.

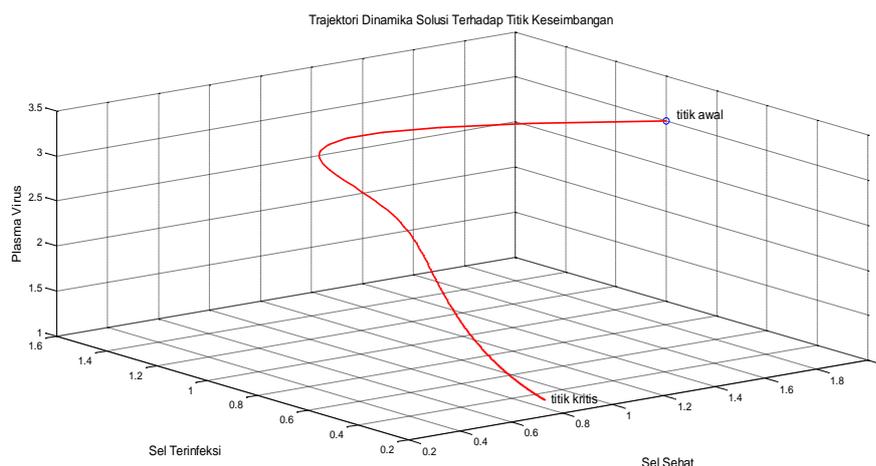


Gambar 1: Dinamika jumlah sel sehat, sel terinfeksi dan plasma virus

Keterangan Gambar 1:

Dengan mengambil titik awal dan parameter secara acak, tampak bahwa grafik jumlah sel sehat menurun secara signifikan menuju

garis keseimbangannya. Hal ini berarti bahwa grafik jumlah sel terinfeksi dan plasma virus menaik menuju garis keseimbangannya.



Gambar 2: Trajektori dinamika jumlah sel sehat, sel terinfeksi dan plasma virus
 Keterangan Gambar 2:

Sesuai dengan keterangan Gambar 1, maka grafik hubungan ketiga variabel ditunjukkan pada Gambar 2. Dari posisi titik awal, dinamika solusi model bergerak landai menurun menuju titik keseimbangannya.

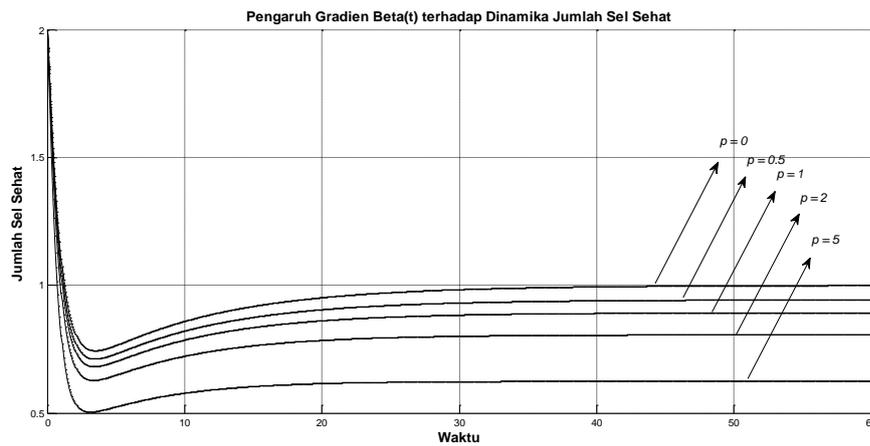
4.2 Pengaruh Nilai Gradien Fungsi Parameter terhadap Jumlah Sel Sehat

Untuk melihat pengaruh nilai gradien p atau gradien r terhadap jumlah sel sehat, dilakukan dengan pengamatan pada grafik melalui simulasi numerik. Pada kasus ini, nilai konstanta diberikan nilai tetap. Nilai gradien fungsi parameter diambil secara acak seperti pada tabel-tabel berikut:

Tabel 1: Nilai gradien p berubah dan nilai q, r, s tetap.

No.	gradien p	konstanta q	gradien r	konstanta s
1	0	0.5	0	1
2	0.5	0.5	0	1
3	1	0.5	0	1
4	2	0.5	0	1
5	5	0.5	0	1

maka perilaku solusi ditunjukkan pada gambar berikut:



Gambar 3: Pengaruh gradien p terhadap jumlah sel sehat

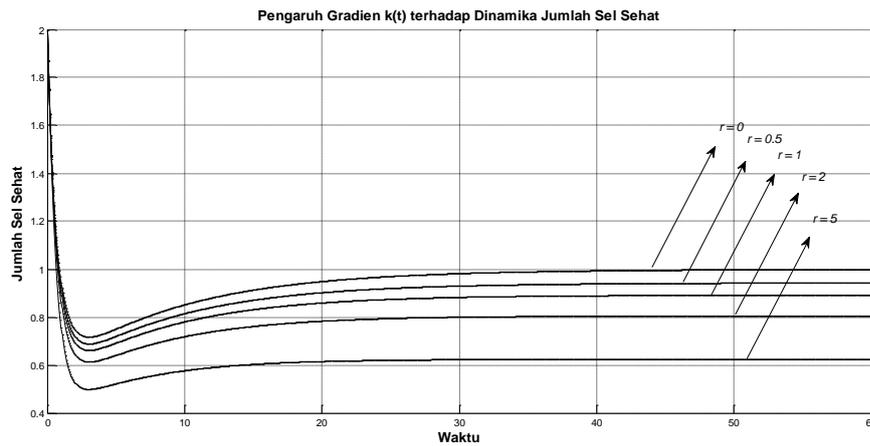
Keterangan Gambar 3:

Misalkan P_n adalah jumlah sel sehat pada saat nilai gradien p adalah n sementara nilai q , r , dan s tetap. Berdasarkan gambar, tampak bahwa jumlah sel sehat akan semakin berkurang bila nilai gradien p semakin besar atau $P_0 > P_{0.5} > P_1 > P_2 > P_5$. Setiap grafik bergerak menuju titik keseimbangannya masing-masing atau stabil asimtotik.

Tabel 2: Nilai gradien r berubah dan nilai p , q , s tetap.

No.	gradien p	konstanta q	gradien r	konstanta s
1	0	1	0	0.5
2	0	1	0.5	0.5
3	0	1	1	0.5
4	0	1	2	0.5
5	0	1	5	0.5

maka perilaku solusi ditunjukkan pada gambar berikut:



Gambar 4: Pengaruh gradien r terhadap jumlah sel sehat

Keterangan Gambar 4:

Misalkan R_n adalah jumlah sel sehat pada saat nilai gradien r adalah n sementara nilai p , q , dan s tetap. Berdasarkan gambar, tampak bahwa jumlah sel sehat akan semakin berkurang jika nilai gradien r semakin besar atau $R_0 > R_{0.5} > R_1 > R_2 > R_5$. Setiap grafik bergerak menuju titik keseimbangannya masing-masing atau stabil asimtotik.

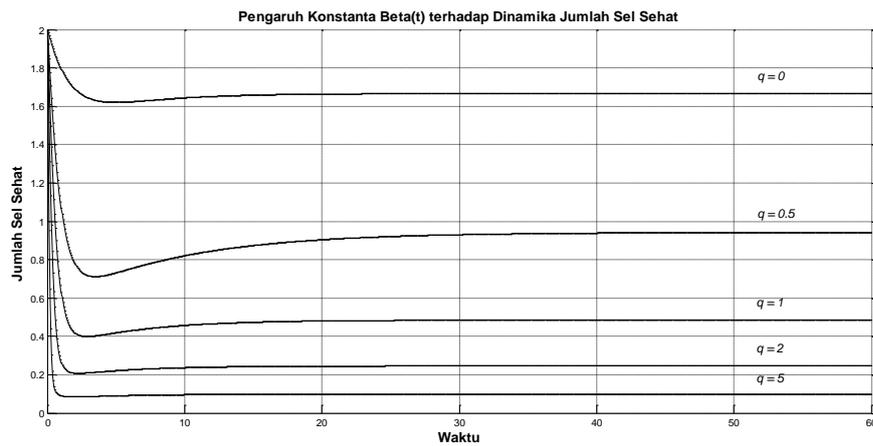
4.3 Pengaruh Nilai Konstanta Fungsi Parameter terhadap Jumlah Sel Sehat

Untuk melihat pengaruh nilai konstanta q atau konstanta s terhadap jumlah sel sehat, dilakukan juga dengan pengamatan pada grafik melalui simulasi numerik. Pada kasus ini, nilai gradien diberikan nilai tetap. Nilai konstanta fungsi parameter diambil secara acak seperti pada tabel-tabel berikut:

Tabel 3: Nilai konstanta q berubah dan nilai p , r , s tetap.

No.	gradien	konstanta	gradien	konstanta
	p	q	r	s
1	0.5	0	0	1
2	0.5	0.5	0	1
3	0.5	1	0	1
4	0.5	2	0	1
5	0.5	5	0	1

maka perilaku solusi ditunjukkan pada gambar berikut:



Gambar 5: Pengaruh konstanta q terhadap jumlah sel sehat

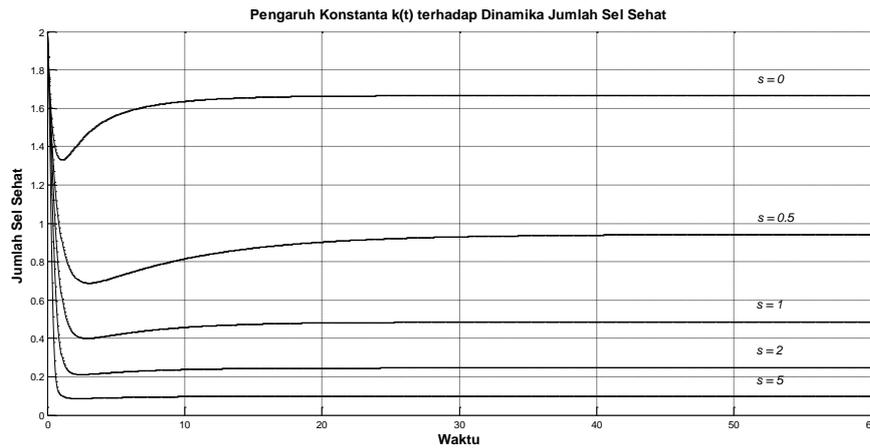
Keterangan Gambar 5:

Misalkan Q_n adalah jumlah sel sehat pada saat nilai konstanta q adalah n sementara nilai p , r , dan s tetap. Berdasarkan gambar, tampak bahwa jumlah sel sehat akan semakin berkurang bila nilai konstanta q semakin besar atau $Q_0 > Q_{0.5} > Q_1 > Q_2 > Q_5$. Setiap grafik bergerak menuju titik keseimbangannya masing-masing atau stabil asimtotik.

Tabel 4: Nilai konstanta s berubah dan nilai p , q , r tetap.

No.	gradien		konstanta	
	p	q	r	s
1	0	1	0.5	0
2	0	1	0.5	0.5
3	0	1	0.5	1
4	0	1	0.5	2
5	0	1	0.5	5

maka perilaku solusi ditunjukkan pada gambar berikut:



Gambar 6: Pengaruh konstanta s terhadap jumlah sel sehat

Keterangan Gambar 6:

Misalkan S_n adalah jumlah sel sehat pada saat nilai konstanta s adalah n sementara nilai p , q , dan r tetap. Berdasarkan gambar, tampak bahwa jumlah sel sehat akan semakin

berkurang bila nilai konstanta s semakin besar atau $S_0 > S_{0.5} > S_1 > S_2 > S_5$. Setiap grafik bergerak menuju titik keseimbangannya masing-masing atau stabil asimtotik.

V. Kesimpulan dan Saran

5.1 Kesimpulan

Model dinamika virus dalam sel tubuh manusia memiliki satu titik keseimbangan pada keadaan bebas virus maupun keadaan endemik. Jumlah sel sehat turun secara signifikan pada saat parameter yang memengaruhi jumlah sel terinfeksi dan plasma virus sebagai fungsi linear dengan gradien dan konstanta merupakan bilangan real nonnegatif dan bergerak menuju keseimbangannya. Pada saat jumlah sel sehat menurun maka jumlah sel

terinfeksi akan meningkat. Secara simulasi, grafik jumlah sel sehat, sel terinfeksi dan plasma virus bergerak menuju keseimbangannya atau stabil asimtotik

5.2 Saran

Tulisan ini menunjukkan pengaruh jumlah sel sehat dengan parameter yang memengaruhi jumlah sel sehat dan plasma virus sebagai fungsi linear. Bagaimana pengaruh jumlah sel sehat jika parameter yang memengaruhi jumlah sel terinfeksi dan plasma virus sebagai fungsi

periodik dalam model dinamika virus dengan waktu tunda.

DAFTAR PUSTAKA

- Edwards C. H., dan Penney D. E., 2008, *Elementary Differential Equations*, Pearson Education, Inc, Upper Saddle River, New Jersey.
- Heri, S., dan Dewi, R., (2005), *Metode Numerik dengan Pendekatan Algoritma*, Sinar Baru Agensindo, Bandung.
- Herz, A. V. M., Bonhoeffer S., Anderson R. M., May R. M., Nowak M. A. (1996), *Viral Dynamics in Vivo: Limitations On Estimates of Intracellular delay and virus decay*, Medical Sciences: *Proc. natl. Acad. Sci. USA* Vol 93, pp.7247-7251, USA.
- James, B., dan Boyce, W. E., (2010), *Differential Equations*, 2nd Edition, John Wiley and Sons Inc, USA.
- Kocak, H., dan Hole (1991), *Dynamics and Bifurcation*, Springer-Verlag, New York, USA.
- Nowak, M., Bonhoeffer, S., dan Hill, A., (1996), *Viral Dynamics in Hepatitis B-Virus Infection*, Medical Sciences: *Proc. natl. Acad. Sci. USA* Vol 93, pp.4398–4402, USA.
- Perko, L., (2001), *Differential Equation and Dynamical System*, third Edition, Springer-Verlag, New York, USA.
- RI, K., (2007), *Pedoman Nasional Terapi Antiretroviral*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyebaran Lingkungan, Jakarta, Indonesia.
- RI, K., (2011), *Pedoman Nasional Tata laksana Klinis Infeksi HIV dan Terapi Antiretroviral pada Orang Dewasa*, Kemenkes RI, Jakarta, Indonesia.
- RI, K., (2014), *Situasi dan Analisis HIV/AIDS*, Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI, Jakarta, Indonesia.
- Santoso W., 1982, *Persamaan Diferensial Biasa dengan Penerapan Modern*, Erlangga.
- Simmons G. F., dan Krantz S. G., 2007, *Differential Equations: theory, technique, and practice*, McGraw-Hill Companies, Inc, New York, USA.
- Tenenbaum M., dan Pollard H., 1963, *Ordinary Differential Equations*, Harver & Row Publishers, Inc, New York, USA.