

## PEMODELAN KOINFEKSI HIV/HTLV-1 DENGAN SPESIFIK ANTIBODI HIV

Agil Setyawan Pambudi

Program Studi Matematika, FMIPA, Universitas Negeri Surabaya, Surabaya, Indonesia

e-mail : agil.17030214045@mhs.unesa.ac.id

Yusuf Fuad

Program Studi Matematika, FMIPA, Universitas Negeri Surabaya, Surabaya, Indonesia

Penulis Korespondensi: yusuffuad@unesa.ac.id \*

## Abstrak

Artikel ini menyajikan dua model koinfeksi HIV/HTLV-1 dengan respon imun antibodi. Model pertama menggambarkan interaksi dari lima komponen, yaitu sel  $CD4^+T$  rentan, sel terinfeksi HIV, sel terinfeksi HTLV-1, partikel HIV bebas dan spesifik antibodi HIV. Model kedua menggabungkan sel pasif terinfeksi HIV dan sel pasif terinfeksi HTLV-1. Kedua model dianalisis sifat-sifat solusi dan stabilitas dari titik kesetimbangan, berdasarkan nilai eigen dari matriks Jacobi. Untuk mendukung hasil teoritis, simulasi numerik disajikan untuk menggambarkan perilaku solusi dari model dinamik koinfeksi HIV/HTLV. Solusi model tetap tak negatif terhadap waktu. Efek pengobatan HIV pada model dinamik dikaji dan menegaskan bahwa pengobatan tersebut dapat menghilangkan virus HIV dari tubuh. Studi lebih lanjut perlu dilakukan untuk mengakselerasi pengobatan yang lebih efektif dan menganalisis lebih detail efek samping yang mungkin terjadi.

**Kata Kunci:** koinfeksi HIV/HTLV-1, respon imun spesifik antibodi HIV, stabilitas model dinamik, titik kesetimbangan.

## Abstract

This article presents two models of HIV/HTLV-1 co-infection with antibody immune responses. The first model describes the interaction of five components, namely susceptible  $CD4^+T$  cells, HIV infected cells, HTLV-1 infected cells, free HIV particles and HIV specific antibodies. The second model combines silent cells infected with HIV and silent cells infected with HTLV-1. Both models analyzed the solution properties and stability of the equilibrium point, based on the eigenvalues of the Jacobi matrix. To support the theoretical results, numerical simulations are presented to describe the solution behavior of the HIV/HTLV co-infection dynamic model. The model solution remains non-negative with respect to time. The effects of HIV treatment in dynamic models were studied and confirmed that the treatment can eliminate the HIV virus from the body. Further studies need to be carried out to accelerate more effective treatment and analyze in more detail the possible side effects.

**Keywords:** HIV/HTLV-1 co-infection, HIV-specific antibody immune response, dynamic model stability, equilibrium point.

## PENDAHULUAN

Akhir tahun 2019 terjadi keguncangan dalam dunia kesehatan dengan munculnya *coronavirus*, yaitu suatu virus baru yang menyebabkan kepanikan masyarakat dunia. Virus tersebut telah mengalami mutasi yang menimbulkan berbagai macam varian baru hingga tahun 2022. Beragam vaksin telah ditemukan untuk menangkal virus baru ini. Dikarenakan cepat dan mudahnya virus ini menyerang manusia, berakibat belum ada obat yang efektif untuk menyembuhkannya (Marto & Monteiro, 2020). Di lain pihak, salah satu virus yang juga menyerang manusia dan belum ditemukan obatnya adalah *human immunodeficiency virus* (HIV)

HIV adalah *retrovirus* yang menginfeksi sel  $CD4^+T$  rentan dan menghancurkannya agar tidak berfungsi. Sel  $CD4^+T$  berperan penting untuk menjaga sistem imun tubuh. Ketika jumlah sel  $CD4^+T$  semakin berkurang, maka sistem imun tubuh juga akan semakin lemah. Akibatnya, tubuh dapat dengan mudah terserang berbagai macam penyakit (Vijayan *et al.*, 2017).

HIV merupakan virus yang mematikan dan dapat berkembang menjadi stadium lanjut yang dinamakan *Acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS), yang merupakan keadaan dimana jumlah sel  $CD4^+T$  di dalam tubuh sangat sedikit. Akibatnya, tubuh mengalami komplikasi dimana berbagai

macam virus, bakteri, jamur berkembang biak dengan cepat karena tidak adanya sistem kekebalan tubuh yang mampu melawannya. Seorang individu pada stadium AIDS akan rentan terhadap kematian (Chimbetete *et al.*, 2020). Seseorang dapat terinfeksi HIV melalui beberapa cairan tubuh seperti darah, sperma, *pre-ejaculate*, cairan vagina, air susu ibu (ASI), dan cairan anus dari individu yang sudah terinfeksi HIV (Kordy *et al.*, 2018). Penderita HIV tidak perlu ditakuti dan dijauhi. Selama seseorang terhindar kontak langsung dari beberapa cairan tubuh penderita HIV, maka orang tersebut tidak akan tertular virus HIV (National AIDS Trust, 2015). Dengan tidak makan dan minum secara bersamaan dalam satu wadah, dapat mencegah penularan virus HIV. Jika ada tubuh yang terluka baik darah maupun cairan lain, selama tidak masuk ke tubuh orang lain maka virus tersebut tidak akan menular.

HIV dapat bertahan hingga 10 tahun bahkan 15 tahun sebelum menjadi AIDS (Alshaikh *et al.*, 2021; Elaiw & AlShamrani, 2020). Hal ini dapat berlangsung selama periode yang berbeda bergantung tingkat imunitas masing-masing individu. Pada periode tersebut, konsentrasi dari sel  $CD4^+T$  rentan akan semakin berkurang. Normalnya, jumlah sel  $CD4^+T$  rentan dalam tubuh adalah  $1000 \text{ sel/mm}^3$ . Ketika seorang penderita memiliki konsentrasi sel  $CD4^+T$  rentan dibawah  $200 \text{ sel/mm}^3$ , maka penderita dikatakan telah berada pada stadium AIDS (Garcia & Guzman, 2023). Sampai sekarang, belum ada obat yang dapat menyembuhkan HIV. Pengobatan *antiviral* (ARV) dapat menekan replikasi dari HIV walaupun obat tersebut tidak dapat membunuh HIV dari dalam tubuh. Dengan obat ARV ini, jumlah sel  $CD4^+T$  dapat meningkat karena jumlah HIV di tubuh tidak akan bertambah (Olawuan dkk., 2022; Tran *et al.*, 2017).

Penderita HIV harus meminum obat ARV setiap hari selama hidupnya karena belum ada obat yang ampuh untuk melawan HIV. Perlu makanan yang bergizi untuk dikonsumsi penderita HIV agar sistem imun tubuh cepat bertambah. Adanya pengobatan ARV dapat meningkatkan harapan hidup penderita HIV dan dapat beraktivitas sebagaimana manusia normal lainnya (Bhatta *et al.*, 2019).

Setiap manusia dapat terinfeksi lebih dari satu virus pada saat yang bersamaan, seperti *coronavirus/influenza*, *hepatitis C* (HCV) atau *hepatitis B* (HBV). Begitu juga penderita HIV, dapat terjadi

koinfeksi dengan *human T-lymphotropic virus type I* (HTLV-1) (Mouinga-Ondémé *et al.*, 2022). Koinfeksi adalah keadaan dimana tubuh mengalami dua atau lebih infeksi secara bersamaan. HTLV-1 adalah saudara jauh dari HIV. Virus tersebut juga menyerang sel imun namun tidak menimbulkan AIDS, tetapi dapat mempercepat penderita HIV mengalami AIDS (Futsch *et al.*, 2018). HTLV-1 merupakan penyebab dari *adult T-cell Leukimia* (ATL) (Ponce *et al.*, 2019). Virus HTLV-1 menyerang sumsum tulang belakang, yang merupakan tempat dibentuknya sel imun tubuh. Ketika sel imun tubuh diserang oleh HTLV-1, maka dapat terjadi Leukimia yang merupakan kanker darah dimana tubuh terlalu banyak memproduksi sel darah putih. Stadium akhir dari HTLV-1 adalah *HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis* (HAM/TSP) (Mozhgani *et al.*, 2019). Kondisi tersebut menyebabkan penyakit kronis pada sumsum tulang belakang. Akibatnya, syaraf otot menjadi lemah dan membuat kaki menjadi kaku dan kesakitan. Seperti pada HIV, HTLV-1 juga menular melalui cairan tubuh penderita. Penggunaan jarum suntik yang sama dan kontak seksual tanpa pengaman antara penderita juga penyebab dari tertularnya HIV maupun HTLV-1 yang sampai sekarang belum ada obat yang dapat menyembuhkan kedua virus tersebut (Ahmed *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2023).

Selama beberapa dekade terakhir, pemodelan matematika infeksi pada virus HIV telah mengalami banyak perkembangan. Elaiw & AlShamrani, (2020) telah mengkaji kestabilan dari model infeksi HIV yang menyebar secara pasif/*silent* (diam-diam dan tidak terdeteksi) melalui sel ke sel yang dimediasi dengan antibodi *cytotoxic T lymphocytes* (CTL), dimana antibodi tersebut bertugas untuk membunuh sel HIV dari tubuh. Sel HIV dapat menyebar melalui dua cara yaitu *virus to cell* (VTC) dan *cell to cell* (CTC). Penyebaran melalui CTC dapat disebabkan oleh: (i) terjadinya kontak antara sel  $CD4^+T$  dan sel pasif (*silent cell*) terinfeksi HIV, dan (ii) terjadinya kontak antara sel  $CD4^+T$  dan sel aktif (*active cell*) terinfeksi HIV. Sel pasif terinfeksi HIV merupakan sel yang telah terinfeksi oleh virus HIV namun tidak terdeteksi ketika dilakukan uji laboratorium (Aiuti *et al.*, 1993). Hal ini dikarenakan jumlah virus HIV dalam tubuh terlalu kecil untuk dideteksi oleh alat laboratorium. Infeksi pasif terjadi pada 10 tahun awal saat penderita terinfeksi HIV dan tergantung imun

individu (Knight *et al.*, 2008). Periode tersebut disebut masa *jendela*. Sel aktif terinfeksi HIV merupakan sel yang telah terinfeksi oleh virus HIV dan berhasil dideteksi melalui uji laboratorium. Keberadaan dari sel pasif/aktif terinfeksi HIV dapat menyebabkan meningkatnya tingkat infeksi. Akibatnya, jumlah sel  $CD4^+T$  rentan berkurang, sedangkan jumlah sel pasif/aktif terinfeksi HIV, partikel HIV bebas dan antibodi HIV bertambah (Elaiw & AlShamrani, 2020). Partikel HIV bebas adalah populasi virus HIV yang berada pada tubuh dan belum menginfeksi sel.

Studi koinfeksi antara HIV/AIDS dengan *tuberculosis* (TB) telah dilakukan oleh Teklu *et al.*, (2023). Dengan menggunakan dua kontrol sebagai *treatment* yaitu *preventive controls* dan *therapeutic controls*. Simulasi numerik menunjukkan bahwa kombinasi dari 2 kontrol tersebut akan menekan terjadinya infeksi HIV, TB dan koinfeksi HIV/AIDS-TB. Dipihak lain, *therapeutic controls* lebih efektif dibanding *preventive controls* pada individu yang terinfeksi. Sedangkan, *preventive controls* lebih efektif dibanding *therapeutic controls* pada individu yang tidak terinfeksi.

Koinfeksi antara TB, HIV dan AIDS diteliti oleh Das *et al.*, (2023). Penderita yang terinfeksi HIV seringkali juga terinfeksi TB. Jumlah individu yang hidup pada penderita AIDS akan menurun jika TB tidak dikaitkan dengan infeksi HIV. Harapan hidup penderita AIDS akan meningkat jika penderita juga mendapatkan *treatment* TB.

Koinfeksi antara HIV dan *Hepatitis C Virus* (HCV) dianalisis oleh Sharma *et al.*, (2023). Jumlah virus HIV mempengaruhi tingkat keparahan infeksi HCV. Semakin besar jumlah virus HIV menyebabkan semakin parah tingkat infeksi HCV. Strategi terapi ARV dikembangkan untuk mengontrol koinfeksi HIV/HCV. Cara paling efektif untuk mengontrol infeksi dengan efek samping minimum yaitu mengkombinasikan 3 pengobatan dengan dosis optimal.

Sedangkan dual infeksi HIV/HTLV juga dipelajari oleh Elaiw & Alshamrani, (2021). Infeksi dari kedua virus mematenkan tersebut dianalisis dan dikomparasikan perbedaannya antara mono infeksi HIV dengan dual infeksi HIV/HTLV dan mono infeksi HTLV dengan dual infeksi HIV/HTLV. Hasilnya adalah ketika individu HIV terinfeksi HTLV, terdeteksi bahwa konsentrasi dari sel  $CD4^+T$  rentan dan antibodi HIV CTLs akan berkurang

sedangkan konsentrasi dari partikel HIV bebas sama dengan konsentrasi infeksi mono HIV dengan dual infeksi HIV/HTLV. Ketika individu HTLV terinfeksi HIV maka konsentrasi dari sel  $CD4^+T$  rentan dan antibodi HTLV CTLs lebih kecil dari konsentrasi ketika terinfeksi mono HTLV. Sedangkan, konsentrasi dari sel terinfeksi HTLV sama dengan konsentrasi sel infeksi mono HTLV dan dual infeksi HIV/HTLV.

Setelah itu, Elaiw & AlShamrani, (2020, 2021) meneliti koinfeksi tersebut dengan menambahkan sel pasif dan sel aktif lalu mengkomparasikannya seperti sebelumnya. Hasilnya menegaskan bahwa ketika individu HIV terinfeksi HTLV maka konsentrasi dari sel  $CD4^+T$  rentan, sel pasif terinfeksi HIV dan antibodi HIV CTLs akan berkurang sedangkan konsentrasi partikel HIV bebas sama dengan konsentrasi infeksi mono HIV dan dual infeksi HIV/HTLV. Ketika individu HTLV terinfeksi HIV maka konsentrasi sel  $CD4^+T$  rentan, sel pasif terinfeksi HTLV dan antibodi HTLV CTLs akan berkurang. Sedangkan, konsentrasi dari *protein-Tax* sel terinfeksi HTLV sama dengan konsentrasi sel terinfeksi mono HTLV dan koinfeksi HIV/HTLV. *Protein-Tax* adalah salah satu protein pembunuh sel dan ketika protein ini bertambah secara abnormal, maka dapat menjadi tanda bahwa tubuh terinfeksi HTLV.

Lebih khusus, stabilitas koinfeksi HIV/HTLV diselidiki dengan adanya mediasi antibodi CTL dengan beberapa waktu tunda (*delay*) maupun dengan antibodi HIV spesifik. Pada model tersebut, ditambahkan *treatment* untuk mengetahui seberapa efektif HIV jika diberi *treatment* (Alshaikh *et al.*, 2021; AlShamrani, 2021). Koinfeksi ini sangat berbahaya, oleh karena itu penulis tertarik untuk mempelajari tentang *treatment* yang telah dilakukan oleh Alshaikh *et al.*, (2021). Dengan adanya *treatment* tersebut, diharapkan virus HIV dapat bersih dari tubuh penderita.

Berdasarkan uraian di muka, rumusan permasalahan yang ingin diperoleh solusi fisibelnya adalah: Apakah *treatment* HIV yang benar dapat membersihkan virus dari tubuh penderita?

Dalam pengkajian yang dilakukan akan dibahas stabilitas dari solusi model dinamik koinfeksi berdasarkan karakteristik nilai eigen suatu matriks Jacobi yang terkait dengan sistem dinamik. Untuk mendukung hasil studi, penulis akan menyajikan

simulasi solusi numerik dari model dinamik dengan menggunakan program ODE45 dan Matlab 2021a.

## KAJIAN TEORI

### MODEL KOINFEKSI HIV/HTLV-1

Model koinfeksi HIV/HTLV-I dibahas oleh Alshaikh *et al.*, (2021). Model tersebut mendeskripsikan interaksi dari 5 komponen, yaitu populasi sel  $CD4^+T$  rentan ( $U$ ), populasi sel terinfeksi HIV ( $X$ ), populasi *protein Tax* sel terinfeksi HTLV-1 ( $W$ ), populasi partikel HIV bebas ( $V$ ), dan populasi spesifik antibodi HIV ( $A$ ), dan sistem dinamik dalam bentuk umum disajikan berikut:

$$\dot{z}(t) = f(z(t), t); z(0) = z_0 \tag{1}$$

dengan  $z \in \mathbb{R}^{5+}$ ,  $t \in \mathbb{R}$ . Persamaan (1) dalam bentuk persamaan diferensial dari setiap komponen diberikan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dU}{dt} &= \xi - \eta U - \rho_1 UV - \rho_2 UW, \\ \frac{dX}{dt} &= \rho_1 UV - \sigma X, \\ \frac{dW}{dt} &= \varepsilon \rho_2 UW - \varphi W, \\ \frac{dV}{dt} &= \delta X - \theta V - \psi AV, \\ \frac{dA}{dt} &= \varpi AV - \tau A. \end{aligned} \tag{2}$$

$\frac{dU}{dt}$  adalah laju perubahan subpopulasi sel  $CD4^+T$  rentan terhadap  $t$ . Sel  $CD4^+T$  rentan dihasilkan dengan rasio  $\xi$ . Populasi sel  $CD4^+T$  rentan yang mati dengan probabilitas  $\eta U$ . HIV menyebar melalui kontak virus ke sel dengan probabilitas  $\rho_1 UV$ . HTLV-1 menyebar melalui *sinapse virologis* sehingga dapat menyebar melalui kontak sel ke sel dengan probabilitas  $\rho_2 UW$ .  $\frac{dX}{dt}$  menyatakan laju perubahan populasi sel terinfeksi HIV pada waktu  $t$ . Sedangkan  $\sigma X$  adalah jumlah sel terinfeksi HIV mati.  $\frac{dW}{dt}$  adalah laju perubahan populasi *protein tax* sel terinfeksi HTLV-1 pada waktu  $t$ . Patameter  $\varepsilon \in (0,1)$  merupakan rasio sel yang menjadi pasif (*silent*) karena baru terinfeksi. Sel terinfeksi HTLV-1 akan mati dengan probabilitas  $\varphi W$ .  $\frac{dV}{dt}$  adalah laju perubahan populasi partikel HIV bebas pada waktu  $t$ . Sel terinfeksi HIV dapat menghasilkan partikel

HIV dengan probabilitas  $\delta X$ . Partikel HIV bebas mati dengan probabilitas  $\theta V$ . Partikel HIV diserang oleh antibodi dengan probabilitas  $\psi AV$ . Sedangkan  $\frac{dA}{dt}$  adalah laju perubahan populasi spesifik antibodi HIV pada waktu  $t$ . Antibodi HIV dihasilkan dengan probabilitas  $\varpi AV$  dan  $\tau A$  merupakan probabilitas antibodi HIV yang mati.

Tanpa disajikan bukti detailnya (lihat Alshaikh *et al.*, (2021)), dan hanya diilustrasikan dengan simulasi numerik, karakteristik solusi dari sistem dinamik (2) dengan kondisi awal (3) dinyatakan dalam Lemma 1.

$$(U_0, X_0, W_0, V_0, A_0) \in \mathbb{R}^{5+} \tag{3}$$

**Lemma 1.** Solusi dari sistem dinamik (2) dengan kondisi awal (3) adalah tak-negatif dan terbatas.

### TITIK KESETIMBANGAN SISTEM DINAMIK (2)

Titik kesetimbangan  $\Gamma$  dari sistem dinamik (2), dapat menurunkan parameter  $\mathfrak{R}_1, \mathfrak{R}_2, \mathfrak{R}_3$ , dan  $\mathfrak{R}_4$ . Titik kesetimbangan  $\Gamma$  ditentukan dengan menyelesaikan persamaan berikut:

$$f(\Gamma) = 0 \tag{4}$$

Solusi dari (4) menunjukkan bahwa sistem dinamik (2) memiliki 5 titik kesetimbangan berikut ini.

- (i) Titik kesetimbangan bebas infeksi dipenuhi oleh  $\Gamma_0 = (U_0, 0, 0, 0, 0)$ , dengan  $U_0 = \frac{\xi}{\eta}$ . Titik  $\Gamma_0$  menyatakan bahwa baik HIV maupun HTLV-1 tidak terdapat pada tubuh.
- (ii) Titik kesetimbangan infeksi mono HIV kronis dengan spesifik antibodi HIV yang tidak efektif.  $\Gamma_1 = (U_1, X_1, 0, V_1, 0)$ , dengan  $U_1 = \frac{\sigma\theta}{\rho_1\delta}$ ,  $X_1 = \frac{\theta\eta}{\rho_1\delta} \left( \frac{\rho_1\delta U_0}{\sigma\theta} - 1 \right)$ ,  $V_1 = \frac{\eta}{\rho_1} \left( \frac{\rho_1\delta U_0}{\sigma\theta} - 1 \right)$ . Dengan demikian, terdapat  $\Gamma_1$  ketika  $\frac{\rho_1\delta U_0}{\sigma\theta} > 1$ . Rasio reproduksi dari infeksi mono HIV pada sistem dinamik (2) adalah  $\mathfrak{R}_1 = \frac{\rho_1\delta U_0}{\sigma\theta}$ . Parameter  $\mathfrak{R}_1$  menentukan terjadi atau tidaknya infeksi mono HIV kronis, dengan:  $U_1 = \frac{U_0}{\mathfrak{R}_1}$ ,  $X_1 = \frac{\theta\eta}{\rho_1\delta} (\mathfrak{R}_1 - 1)$ ,  $V_1 = \frac{\eta}{\rho_1} (\mathfrak{R}_1 - 1)$ .
- (iii) Titik kesetimbangan infeksi mono HTLV-1 kronis.  $\Gamma_2 = (U_2, 0, W_2, 0, 0)$ , dengan  $U_2 = \frac{\varphi}{\varepsilon\rho_2}$ , dan  $W_2 = \frac{\eta}{\rho_2} \left( \frac{\varepsilon\rho_2 U_0}{\varphi} - 1 \right)$ . Oleh karena itu, terdapat  $\Gamma_2$  ketika  $\frac{\varepsilon\rho_2 U_0}{\varphi} > 1$ . Rasio reproduksi dari infeksi

mono HTLV-1 pada sistem dinamik (2) adalah  $\mathfrak{R}_2 = \frac{\varepsilon\rho_2 U_0}{\varphi}$ , yang menyatakan terjadi atau tidaknya infeksi mono HTLV-1 kronis, sehingga  $U_2 = \frac{U_0}{\mathfrak{R}_2}, W_2 = \frac{\eta}{\rho_2}(\mathfrak{R}_2 - 1)$ .

- (iv) Titik kesetimbangan infeksi mono HIV dengan spesifik antibodi HIV yang efektif.

$\Gamma_3 = (U_3, X_3, 0, V_3, A_3)$ , dengan  $U_3 = \frac{\xi\varpi}{\rho_1\tau+\eta\varpi}$ ,  $X_3 = \frac{\rho_1\tau\xi}{\sigma(\rho_1\tau+\eta\varpi)}, V_3 = \frac{\tau}{\varpi}, A_3 = \frac{\theta}{\psi}\left[\frac{\xi\varpi\rho_1\delta}{\sigma\theta(\rho_1\tau+\eta\varpi)} - 1\right]$ . Terdapat  $\Gamma_3$  ketika  $\frac{\xi\varpi\rho_1\delta}{\sigma\theta(\rho_1\tau+\eta\varpi)} > 1$ . Rasio reproduksi dari infeksi mono HIV kronis dari sistem dinamik (2) adalah  $\mathfrak{R}_3 = \frac{\xi\varpi\rho_1\delta}{\sigma\theta(\rho_1\tau+\eta\varpi)}$ , yang menyatakan terjadi atau tidaknya infeksi mono HIV dengan spesifik antibodi HIV yang efektif. Diperoleh bahwa  $A_3 = \frac{\theta}{\psi}[\mathfrak{R}_3 - 1]$ .

- (v) Titik kesetimbangan koinfeksi HIV/HTLV-1 dengan spesifik antibod HIV yang efektif.

$\Gamma_4 = (U_4, X_4, W_4, V_4, A_4)$ , dengan  $U_4 = \frac{\varphi}{\varepsilon\rho_2} = U_2$ ,  $X_4 = \frac{\varphi\rho_1\tau}{\sigma\varpi\varepsilon\rho_2}, V_4 = V_3, W_4 = \frac{\rho_1\tau+\eta\varpi}{\varpi\rho_2}\left[\frac{\xi\varpi\varepsilon\rho_2}{\varphi(\rho_1\tau+\eta\varpi)} - 1\right]$ ,  $A_4 = \frac{\theta}{\psi}\left[\frac{\rho_1\delta\varphi}{\sigma\theta\varepsilon\rho_2} - 1\right] = \frac{\theta}{\psi}\left[\frac{\mathfrak{R}_1}{\mathfrak{R}_2} - 1\right]$ . Artinya, terdapat  $\Gamma_4$  ketika  $\frac{\mathfrak{R}_1}{\mathfrak{R}_2} > 1$  dan  $\frac{\xi\varpi\varepsilon\rho_2}{\varphi(\rho_1\tau+\eta\varpi)} > 1$ . Rasio reproduksi dari koinfeksi HIV/HTLV dari sistem dinamik (2) adalah  $\mathfrak{R}_4 = \frac{\xi\varpi\varepsilon\rho_2}{\varphi(\rho_1\tau+\eta\varpi)}$ , yang menyatakan terjadi atau tidaknya koinfeksi HIV/HTLV-1 dengan spesifik antibodi HIV yang efektif dan diperoleh bahwa  $W_4 = \frac{\rho_1\tau+\eta\varpi}{\varpi\rho_2}[\mathfrak{R}_4 - 1]$ .

Kondisi keberadaan dari semua titik kesetimbangan disajikan pada Tabel 1.

**Tabel 1. Titik kesetimbangan sistem dinamik (2) dan kondisi keberadaannya.**

Titik Kesetimbangan	Deskripsi	Kondisi Keberadaan
$\Gamma_0 = (U_0, 0, 0, 0, 0)$	Titik kesetimbangan bebas infeksi	Tidak ada
$\Gamma_1 = (U_1, X_1, 0, V_1, 0)$	Titik kesetimbangan infeksi mono HIV kronis dengan spesifik antibodi HIV yang tidak efektif	$\mathfrak{R}_1 > 1$
$\Gamma_2 = (U_2, 0, W_2, 0, 0)$	Titik kesetimbangan infeksi mono HTLV-1 kronis	$\mathfrak{R}_2 > 1$
$\Gamma_3 = (U_3, X_3, 0, V_3, A_3)$	Titik kesetimbangan infeksi mono HIV kronis dengan spesifik antibod HIV yang efektif	$\mathfrak{R}_3 > 1$

$\Gamma_4 = (U_4, X_4, W_4, V_4, A_4)$	Titik kesetimbangan koinfeksi HIV/HTLV-1 kronis dengan spesifik antibod HIV yang efektif	$\mathfrak{R}_4 > 1$ dan $\frac{\mathfrak{R}_1}{\mathfrak{R}_2} > 1$
--	--	--

**MODEL KOINFEKSI PASIF HIV/HTLV-1**

Sistem dinamik (2) diperluas dengan menambah 2 komponen, yaitu populasi sel pasif terinfeksi HIV ( $H$ ) dan populasi sel pasif terinfeksi HTLV-1 ( $K$ ) Alshaikh *et al.*, (2021). Model tersebut disajikan dalam sistem dinamik berikut.

$$\begin{aligned} \frac{dU}{dt} &= \xi - \eta U - \rho_1 UV - \rho_2 UW, \\ \frac{dH}{dt} &= (1 - \gamma)\rho_1 UV - (\beta + \pi)H, \\ \frac{dX}{dt} &= \gamma\rho_1 UV + \beta H - \sigma X, \\ \frac{dK}{dt} &= \varepsilon\rho_2 UW - (\mu + \lambda)K, \\ \frac{dW}{dt} &= \mu K - \varphi W, \\ \frac{dV}{dt} &= \delta X - \theta V - \psi AV, \\ \frac{dA}{dt} &= \varpi AV - \tau A. \end{aligned} \tag{5}$$

$\frac{dH}{dt}$  adalah laju perubahan populasi sel pasif terinfeksi HIV pada waktu  $t$ .  $\beta H$  adalah jumlah sel pasif terinfeksi HIV yang menjadi sel aktif. Sedangkan  $\frac{dK}{dt}$  adalah laju perubahan populasi sel pasif terinfeksi HTLV-1 pada waktu  $t$ .  $\mu K$  adalah jumlah sel pasif terinfeksi HTLV-1 yang menjadi *protein tax* sel HTLV-1. Jumlah kematian sel pasif  $CD4^+T$  terinfeksi HIV dan sel pasif  $CD4^+T$  terinfeksi HTLV-1 masing-masing dinotasikan dengan  $\pi H$  dan  $\lambda K$ . Sedangkan parameter  $\gamma \in (0,1)$  adalah probabilitas lahirnya sel baru yang terinfeksi HIV dan menjadi sel aktif, serta  $(1 - \gamma)$  merupakan probabilitas dari sel baru yang terinfeksi HIV menjadi sel pasif.

**TITIK KESETIMBANGAN SISTEM DINAMIK (5)**

Analog dengan yang dilakukan pada sistem dinamik (2), titik kesetimbangan  $\bar{\Gamma}$  dari sistem dinamik (5) dapat ditentukan dari persamaan (4) dan dapat diturunkan parameter  $\mathfrak{R}_1, \mathfrak{R}_2, \mathfrak{R}_3$ , dan  $\mathfrak{R}_4$  yang menentukan keberadaan dari titik kesetimbangan  $\bar{\Gamma}$ .

Sistem dinamik (5) memiliki 5 titik kesetimbangan sebagai berikut:

- (i)  $\bar{\Gamma}_0 = (\bar{U}_0, 0, 0, 0, 0, 0)$ , dengan  $\bar{U}_0 = \frac{\xi}{\eta}$ .
- (ii)  $\bar{\Gamma}_1 = (\bar{U}_1, \bar{H}_1, \bar{X}_1, 0, 0, \bar{V}_1, 0)$ , dengan  $\bar{U}_1 = \frac{\bar{U}_0}{\bar{\mathfrak{R}}_1}$ ,  
 $\bar{H}_1 = \frac{\sigma\theta\eta(1-\gamma)}{\rho_1\delta(\gamma\pi+\beta)}(\bar{\mathfrak{R}}_1 - 1)$ ,  $\bar{X}_1 = \frac{\theta\eta}{\rho_1\delta}(\bar{\mathfrak{R}}_1 - 1)$ ,  
 $\bar{V}_1 = \frac{\eta}{\rho_1}(\bar{\mathfrak{R}}_1 - 1)$  dan  $\bar{\mathfrak{R}}_1 = \frac{\rho_1\delta\bar{U}_0(\gamma\pi+\beta)}{\sigma\theta(\pi+\beta)}$ .
- (iii)  $\bar{\Gamma}_2 = (\bar{U}_2, 0, 0, \bar{K}_2, \bar{W}_2, 0, 0)$ , dengan  $\bar{U}_2 = \frac{\bar{U}_0}{\bar{\mathfrak{R}}_2}$ ,  
 $\bar{K}_2 = \frac{\eta\varphi}{\rho_2\mu}(\bar{\mathfrak{R}}_2 - 1)$ ,  $\bar{W}_2 = \frac{\eta}{\rho_2}(\bar{\mathfrak{R}}_2 - 1)$  dan  
 $\bar{\mathfrak{R}}_2 = \frac{\varepsilon\rho_2\mu\bar{U}_0}{\varphi(\mu+\lambda)}$ .
- (iv)  $\bar{\Gamma}_3 = (\bar{U}_3, \bar{H}_3, \bar{X}_3, 0, 0, \bar{V}_3, \bar{A}_3)$ , dengan  
 $\bar{U}_3 = \frac{\xi\omega}{\rho_1\tau+\eta\omega}$ ,  $\bar{H}_3 = \frac{\rho_1\tau\xi}{(\beta+\pi)(\rho_1\tau+\eta\omega)}$ ,  
 $\bar{X}_3 = \frac{\rho_1\tau\xi(\gamma\pi+\beta)}{\sigma(\beta+\pi)(\rho_1\tau+\eta\omega)}$ ,  $\bar{V}_3 = \frac{\tau}{\omega}$ ,  $\bar{A}_3 = \frac{\theta}{\psi}[\bar{\mathfrak{R}}_3 - 1]$ ,  
 dan  $\bar{\mathfrak{R}}_3 = \frac{\xi\omega\rho_1\delta(\gamma\pi+\beta)}{\sigma\theta(\beta+\pi)(\rho_1\tau+\eta\omega)}$ .
- (v)  $\bar{\Gamma}_4 = (\bar{U}_4, \bar{H}_4, \bar{X}_4, \bar{K}_4, \bar{W}_4, \bar{V}_4, \bar{A}_4)$ , dengan  
 $\bar{U}_4 = \frac{\varphi(\mu+\lambda)}{\varepsilon\rho_2\mu} = \bar{U}_2$ ,  $\bar{H}_4 = \frac{\varphi\rho_1\tau(1-\gamma)(\mu+\lambda)}{\omega\varepsilon\rho_2\mu(\beta+\pi)}$ ,  
 $\bar{X}_4 = \frac{\varphi\rho_1\tau(\beta+\gamma\pi)(\mu+\lambda)}{\sigma\omega\varepsilon\rho_2\mu(\beta+\pi)}$ ,  $\bar{K}_4 = \frac{\varphi(\rho_1\tau+\eta\omega)}{\omega\rho_2\mu}[\bar{\mathfrak{R}}_4 - 1]$ ,  
 $\bar{W}_4 = \frac{\rho_1\tau+\eta\omega}{\omega\rho_2}[\bar{\mathfrak{R}}_4 - 1]$ ,  $\bar{V}_4 = \frac{\tau}{\omega} = \bar{V}_3$ ,  
 $\bar{A}_4 = \frac{\theta}{\psi}[\bar{\mathfrak{R}}_4 - 1]$ , dan  $\bar{\mathfrak{R}}_4 = \frac{\xi\varepsilon\omega\rho_2\mu}{\varphi(\mu+\lambda)(\rho_1\tau+\eta\omega)}$ .

Titik kesetimbangan  $\bar{\Gamma}_i, i = 0, 1, 2, 3, 4$  dan parameter  $\bar{\mathfrak{R}}_j, j = 0, 1, 2, 3, 4$  memiliki makna yang identik dengan titik kesetimbangan  $\Gamma_i$  dan  $\mathfrak{R}_j$  pada sistem dinamik (2), dimana  $i, j = 0, 1, 2, 3, 4$ .

Tabel 2 menyajikan kondisi keberadaan dari semua titik kesetimbangan dari sistem dinamik (5).

**Tabel 2. Titik kesetimbangan sistem dinamik (5) dan kondisi keberadaannya.**

Titik Kesetimbangan	Deskripsi	Kondisi keberadaan
$\bar{\Gamma}_0 = (\bar{U}_0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$	Titik kesetimbangan bebas infeksi	Tidak ada
$\bar{\Gamma}_1 = (\bar{U}_1, \bar{H}_1, \bar{X}_1, 0, 0, \bar{V}_1, 0)$	Titik kesetimbangan infeksi mono HIV kronis dengan spesifik antibodi HIV yang tidak efektif	$\bar{\mathfrak{R}}_1 > 1$
$\bar{\Gamma}_2 = (\bar{U}_2, 0, 0, \bar{K}_2, \bar{W}_2, 0, 0)$	Titik kesetimbangan infeksi mono HTLV-1 kronis	$\bar{\mathfrak{R}}_2 > 1$
$\bar{\Gamma}_3 = (\bar{U}_3, \bar{H}_3, \bar{X}_3, 0, 0, \bar{V}_3, \bar{A}_3)$	Titik kesetimbangan infeksi mono HIV kronis dengan spesifik antibodi HIV yang efektif	$\bar{\mathfrak{R}}_3 > 1$
$\bar{\Gamma}_4 = (\bar{U}_4, \bar{H}_4, \bar{X}_4, \bar{K}_4, \bar{W}_4, \bar{V}_4, \bar{A}_4)$	Titik kesetimbangan koinfeksi HIV/HTLV-1 kronis dengan spesifik antibodi HIV yang efektif	$\bar{\mathfrak{R}}_4 > 1$ dan $\frac{\bar{\mathfrak{R}}_1}{\bar{\mathfrak{R}}_2} > 1$

**NILAI EIGEN DARI MATRIKS JACOBI**

Matriks Jacobi  $J$  berhubungan dengan suatu fungsi  $f: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  dengan komponen fungsi  $f_1, f_2, \dots, f_n$  dan  $\frac{\partial f_i(\bar{\Gamma})}{\partial x_j}$  adalah entri matriks pada baris ke- $i$  dan kolom ke- $j$  pada titik kesetimbangan  $\bar{\Gamma}$ , yang merupakan turunan parsial pertama dari  $f_i$  terhadap variabel  $x_j, 1 \leq i \leq n; 1 \leq j \leq n$ , pada titik  $\bar{\Gamma} \in \mathbb{R}^n$ . Matriks Jacobi  $J$  dinyatakan sebagai berikut:

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1(\bar{\Gamma})}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1(\bar{\Gamma})}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_1(\bar{\Gamma})}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2(\bar{\Gamma})}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2(\bar{\Gamma})}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_2(\bar{\Gamma})}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n(\bar{\Gamma})}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n(\bar{\Gamma})}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_n(\bar{\Gamma})}{\partial x_n} \end{pmatrix} \quad (6)$$

Misalkan  $v$  adalah skalar dan elemen dari himpunan bilangan kompleks  $\mathbb{C}$ . Apabila terdapat vektor tak-nol  $z \in \mathbb{R}^n$  yang memenuhi persamaan:

$$vI = Jz \quad (7)$$

dengan matriks  $I$  merupakan matriks identitas dengan dimensi yang menyesuaikan (7), maka  $v$  dinamakan vektor eigen dan  $v$  disebut nilai eigen dari matriks  $J$ . Titik kesetimbangan  $\bar{\Gamma}$  akan stabil secara asimtotik jika semua nilai eigen ( $v$ ) memenuhi  $Re(v) < 0$  atau bisa disebut bagian real dari nilai eigen bernilai negatif (Clark, 2000).

**MODEL EFEK DARI PENGOBATAN HIV**

Efek dari pengobatan HIV didiskusikan oleh Alshaikh *et al.*, (2021), yaitu dengan mengganti parameter  $\rho_1$  menjadi  $\rho(1-\gamma)$  dan mengembangkannya kedalam sistem dinamik (12). Parameter  $\gamma \in [0,1]$  merupakan tingkat kemanjuran obat HIV.

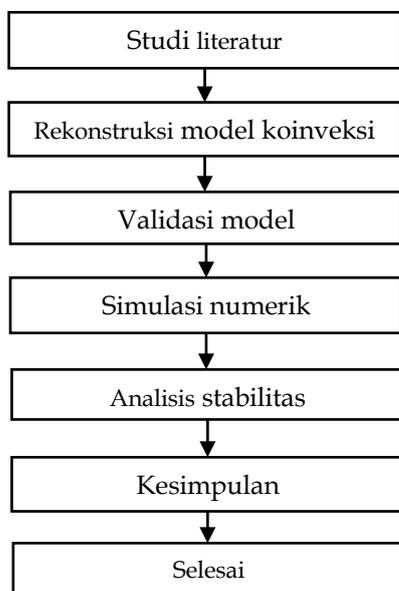
$$\begin{aligned} \frac{dU}{dt} &= \xi - \eta U - \rho(1-\gamma)UV - \rho_2 UW, \\ \frac{dX}{dt} &= \rho(1-\gamma)UV - \sigma X, \\ \frac{dW}{dt} &= \varepsilon\rho_2 UW - \varphi W, \\ \frac{dV}{dt} &= \delta X - \theta V - \psi AV, \\ \frac{dA}{dt} &= \omega AV - \tau A. \end{aligned} \quad (8)$$

Nilai parameter reproduksi  $\mathfrak{R}_1$  dan  $\mathfrak{R}_2$  pada sistem dinamik (12) adalah  $\mathfrak{R}_1(\gamma) = \frac{\rho(1-\gamma)\delta U_0}{\sigma\theta}$ , dan  $\mathfrak{R}_2 = \frac{\varepsilon\rho_2 U_0}{\varphi}$ . Perhatikan bahwa  $\mathfrak{R}_2$  tidak bergantung terhadap pengobatan HIV,  $\gamma$ , dan diasumsikan bahwa  $\mathfrak{R}_2 \leq 1$ . Karena tujuan dari pengobatan antiviral adalah untuk menghilangkan partikel HIV dari tubuh, maka harus ditentukan pengobatan minimum  $\gamma^{min}$  sedemikian hingga  $\mathfrak{R}_1(\gamma) \leq 1$  untuk setiap  $\gamma^{min} \leq \gamma \leq 1$ . Nilai dari  $\gamma^{min}$  dapat diperoleh dari persamaan  $\frac{\rho(1-\gamma^{min})\delta U_0}{\sigma\theta} = 1$ . Akibatnya,  $\gamma^{min} = \max\left\{0, 1 - \frac{\sigma\theta}{\rho\delta U_0}\right\}$ .

**METODE**

**RANCANGAN PENELITIAN**

Berikut adalah diagram alir tentang pemodelan koinfeksi HIV/HTLV-1 dengan spesifik antibodi HIV. Penelitian ini terinspirasi dan menggunakan sumber referensi utama yaitu artikel dari Alshaikh *et al.*, (2021). Penelitian yang dilakukan termasuk kedalam studi literatur. Setelah melakukan kajian pustaka yang relevan, kemudian dilakukan penentuan asumsi, batasan masalah dan parameter yang digunakan. Selanjutnya, dilaksanakan penyusunan rekonstruksi model dinamik koinfeksi, melakukan validasi model dinamik, menentukan titik kesetimbangan, serta melakukan analisis kestabilan. Selanjutnya simulasi model koinfeksi HIV/HTLV-1 dengan pengaruh pengobatan HIV.



**Diagram 1. Diagram Alir Pemodelan**

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

**SISTEM DINAMIK KOINFEKSI HIV/HTLV-1**

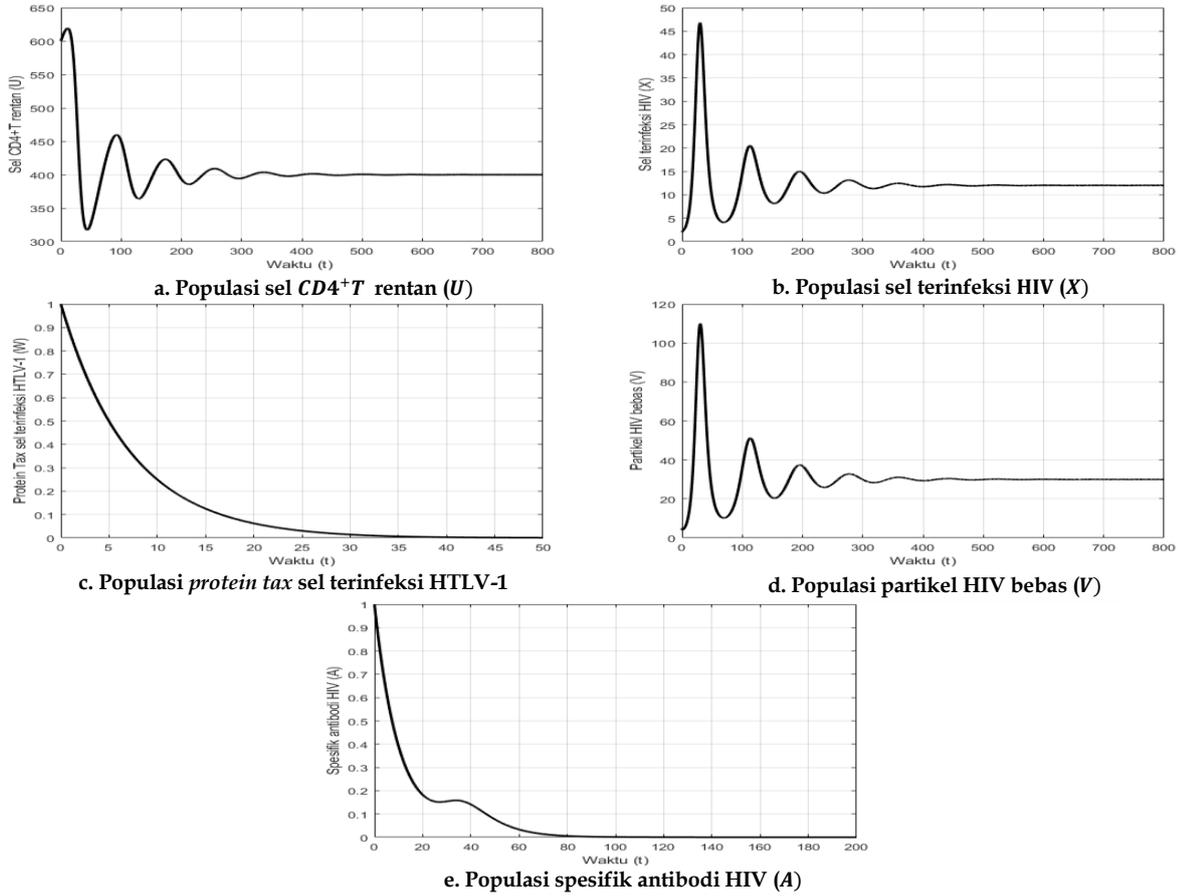
Simulasi dari solusi numerik didasarkan pada sistem dinamik (2) dan nilai parameter dari Tabel 3, serta nilai awal (600,2,1,5,1) yang diperoleh dengan menggunakan ODE45 MATLAB 2021a. Simulasi numerik disajikan dengan menguji dua kasus, yaitu Kasus (a) dan Kasus (b), dengan menggunakan nilai parameter  $\rho_1$ ,  $\rho_2$ , dan  $\varpi$  yang berbeda.

**Tabel 3. Nilai parameter sistem dinamik (2),(5), dan (8)**

Notasi	Deskripsi Parameter	Nilai
$\xi$	Rasio dihasilkan sel $CD4^+T$ rentan	10
$\eta$	Rasio sel $CD4^+T$ yang mati	0,01
$\rho_1$	Rasio penyebaran HIV ke sel	Variatif
$\rho_2$	Rasio penyebaran HTLV-1 ke sel	Variatif
$\sigma$	Rasio sel terinfeksi HIV yang mati	0,5
$\varepsilon$	Rasio sel terinfeksi menjadi pasif	0,2
$\varphi$	Rasio sel HTLV-1 yang mati	0,2
$\delta$	Rasio dihasilkan sel HIV	5
$\theta$	Rasio sel HIV yang mati	2
$\psi$	Rasio sel HIV terserang antibodi	0,8
$\varpi$	Rasio dihasilkan sel antibodi HIV	Variatif
$\tau$	Rasio sel antibodi HIV yang mati	0,1
$\gamma$	Rasio sel terinfeksi HIV yang menjadi sel aktif	0,3
$\beta$	Rasio sel pasif terinfeksi HIV yang menjadi sel aktif	0,4
$\pi$	Rasio kematian sel pasif $CD4^+T$ yang terinfeksi HIV	0,1
$\mu$	Rasio sel pasif terinfeksi HTLV-1 dan menjadi <i>protein-Tax</i> HTLV-1	0,5
$\lambda$	Rasio kematian sel $CD4^+T$ yang terinfeksi HTLV-1	0,3

**Kasus-(a):** Dipilih nilai parameter:  $\rho_1 = 0,0005$ ,  $\rho_2 = 0,0005$ , dan  $\varpi = 0,001$ , dan solusi numeriknya ditunjukkan oleh Gambar 1.

Gambar 1 menggambarkan simulasi: (a) Populasi sel  $CD4^+T$  rentan pada rentang waktu [0, 800], (b) Populasi sel terinfeksi HIV pada rentang waktu [0, 800], (c) Populasi *protein tax* sel terinfeksi HTLV-1 pada rentang waktu [0, 50], (d) Populasi partikel HIV bebas pada rentang waktu [0, 800], dan (e) Populasi spesifik antibodi HIV pada rentang waktu [0, 200].



Gambar 1. Solusi dari sistem dinamik (2) untuk kasus  $\mathfrak{R}_1 > 1$ .

Populasi sel  $CD4^+T$  rentan ( $U$ ) naik mencapai 617 pada  $t = 8$ , kemudian beresilasi dan konvergen serta asimtotik stabil pada titik kesetimbangan 400 . Populasi sel terinfeksi HIV ( $X$ ) naik drastis mencapai 30 pada  $t = 47$ , kemudian beresilasi dan konvergen serta asimtotik stabil pada titik kesetimbangan 12.

Populasi *protein tax* sel terinfeksi HTLV-1 ( $W$ ) turun menjadi 0,5 pada  $t = 5$  dan signifikan turun konvergen dan asimtotik stabil ke titik kesetimbangan 0. Populasi partikel HIV bebas ( $V$ ) naik drastis mencapai 110 pada  $t = 30$  , selanjutnya beresilasi dan konvergen serta asimtotik stabil ke titik kesetimbangan 30.

Populasi spesifik antibodi HIV ( $A$ ) mengalami penurunan drastis menjadi 0,15 pada  $t = 27$  , kemudian beresilasi dan konvergen, serta asimtotik stabil terhadap titik kesetimbangan 0.

Secara khusus, dari sistem dinamik (2) diperoleh:

$$\mathfrak{R}_1 = \frac{\rho_1 \delta \xi}{\sigma \theta \eta} = \frac{0.0005 * 5 * 10}{0.5 * 2 * 0.01} = 2.5 > 1,$$

$$\mathfrak{R}_2 = \frac{\varepsilon \rho_2 \xi}{\varphi \eta} = \frac{0.2 * 0.0005 * 10}{0.2 * 0.01} = 0.5 < 1,$$

$$\mathfrak{R}_3 = \frac{\xi \omega \rho_1 \delta}{\sigma \theta (\rho_1 \tau + \eta \omega)} = \frac{10 * 0.001 * 0.0005 * 5}{0.5 * 2 * (0.0005 * 0.1 + 0.01 * 0.001)} = 0.42 < 1,$$

$$\mathfrak{R}_4 = \frac{\xi \omega \varepsilon \rho_2}{\varphi (\rho_1 \tau + \eta \omega)} = \frac{10 * 0.001 * 0.2 * 0.0005}{0.2 * (0.0005 * 0.1 + 0.01 * 0.001)} = 0.083 < 1,$$

akibatnya  $\frac{\mathfrak{R}_1}{\mathfrak{R}_2} = \frac{2.5}{0.5} = 5 > 1$ . Karena  $\mathfrak{R}_1 = 2.5 > 1$ ,

maka berdasarkan Tabel 1 titik kesetimbangan  $\Gamma_0$  dan  $\Gamma_1$  terverifikasi ada dan *fixed*. Dari solusi numerik diketahui bahwa titik kesetimbangan

$$\Gamma_0 = \left( \frac{\xi}{\eta}, 0, 0, 0, 0 \right) = (1000, 0, 0, 0, 0)$$

$$\Gamma_1 = \left( \frac{\xi}{\eta \mathfrak{R}_1}, \frac{\theta \eta}{\rho_1 \delta} (\mathfrak{R}_1 - 1), 0, \frac{\eta}{\rho_1} (\mathfrak{R}_1 - 1), 0 \right)$$

$$= \left( \frac{10}{0.01 * 2.5}, \frac{2 * 0.01}{0.0005 * 5} (2.5 - 1), 0, \frac{0.01}{0.0005} (2.5 - 1), 0 \right)$$

$$= (400, 12, 0, 30, 0).$$

Berdasarkan Gambar 1, mudah dilakukan justifikasi bahwa solusi model dinamik (2) konvergen ke titik kesetimbangan  $\Gamma_1$ . Pada kasus ini telah terjadi infeksi mono HIV kronis dengan spesifik antibodi HIV yang tidak efektif.

**Kasus-(b):** Dipilih nilai parameter:  $\rho_1 = 0,001$ ,  $\rho_2 = 0,0003$ ,  $\omega = 0,01$ , dan solusi numeriknya ditunjukkan pada Gambar 2.

Gambar 2 mendemonstrasikan simulasi: (a) Populasi sel  $CD4^+T$  rentan ( $U$ ) pada rentang waktu  $[0, 500]$ , (b) Populasi sel terinfeksi HIV ( $X$ ) pada

rentang waktu  $[0, 300]$ , (c) Populasi *protein tax* sel terinfeksi HTLV-1 ( $W$ ) pada rentang waktu  $[0, 50]$ , (d) Populasi partikel HIV bebas ( $V$ ) pada rentang waktu ( $e$ ) Populasi spesifik antibodi HIV ( $A$ ) pada rentang waktu  $[0, 400]$ .

Populasi sel  $CD4^+T$  rentan turun menjadi 475 pada  $t = 14$ , kemudian beresilasi dan konvergen serta asimtotik stabil pada titik kesetimbangan 500. Populasi sel terinfeksi HIV naik drastis mencapai 44 pada  $t = 8$ , setelah beresilasi kemudian konvergen serta asimtotik stabil pada titik kesetimbangan 10.

Populasi *protein tax* sel terinfeksi HTLV-1 turun menjadi 0,2 pada  $t = 10$  dan konvergen turun dan asimtotik stabil ke titik kesetimbangan 0. Populasi partikel HIV bebas naik drastis mencapai 50 pada  $t = 7$ , kemudian beresilasi dan konvergen serta asimtotik stabil pada titik kesetimbangan 10. Populasi spesifik antibodi HIV naik drastis mencapai 8 pada  $t = 15$ , lalu beresilasi dan konvergen serta asimtotik stabil pada titik kesetimbangan 3,75. Selanjutnya diperoleh bahwa:

$$\mathfrak{R}_1 = \frac{\rho_1 \delta \xi}{\sigma \theta \eta} = \frac{0.001 * 5 * 10}{0.5 * 2 * 0.01} = 5 > 1,$$

$$\mathfrak{R}_2 = \frac{\varepsilon \rho_2 \xi}{\varphi \eta} = \frac{0.2 * 0.0003 * 10}{0.2 * 0.01} = 0.3 < 1,$$

$$\mathfrak{R}_3 = \frac{\xi \omega \rho_1 \delta}{\sigma \theta (\rho_1 \tau + \eta \omega)} = \frac{10 * 0.01 * 0.001 * 5}{0.5 * 2 * (0.001 * 0.1 + 0.01 * 0.01)} = 2.5 > 1,$$

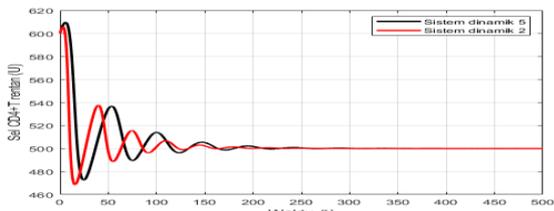
$$\mathfrak{R}_4 = \frac{\xi \omega \varepsilon \rho_2}{\varphi (\rho_1 \tau + \eta \omega)} = \frac{10 * 0.01 * 0.2 * 0.0003}{0.2 * (0.001 * 0.1 + 0.01 * 0.01)} = 0.15 < 1,$$

akibatnya  $\frac{\mathfrak{R}_1}{\mathfrak{R}_2} = \frac{5}{0.3} = 16.67 > 1$ . Karena  $\mathfrak{R}_1 = 5 > 1$  dan  $\mathfrak{R}_3 = 2.5 > 1$ , berdasarkan Tabel 1 maka titik kesetimbangan  $\Gamma_0$ ,  $\Gamma_1$  dan  $\Gamma_3$  terkonfirmasi ada dan *fixed*. Solusi numeriknya menunjukkan bahwa titik kesetimbangan

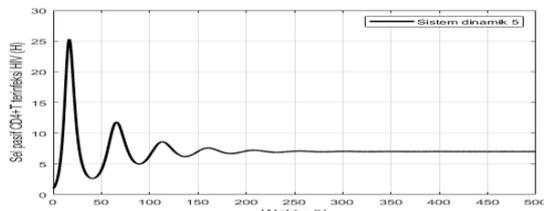
$$\Gamma_0 = \left( \frac{\xi}{\eta}, 0, 0, 0, 0 \right) = (1000, 0, 0, 0, 0),$$

$$\begin{aligned} \Gamma_1 &= \left( \frac{\xi}{\eta \mathfrak{R}_1}, \frac{\theta \eta}{\rho_1 \delta} (\mathfrak{R}_1 - 1), 0, \frac{\eta}{\rho_1} (\mathfrak{R}_1 - 1), 0 \right) \\ &= \left( \frac{10}{0.01 * 5}, \frac{2 * 0.01}{0.001 * 5} (5 - 1), 0, \frac{0.01}{0.001} (5 - 1), 0 \right) \\ &= (200, 16, 0, 40, 0). \end{aligned}$$

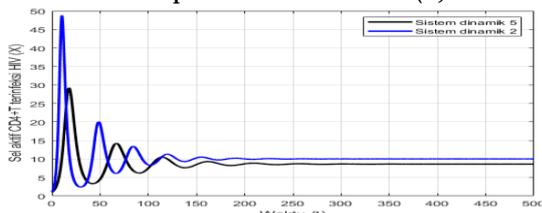
$$\begin{aligned} \Gamma_3 &= \left( \frac{\xi \omega}{\rho_1 \tau + \eta \omega}, \frac{\rho_1 \tau \xi}{\sigma (\rho_1 \tau + \eta \omega)}, 0, \frac{\tau}{\omega}, \frac{\theta}{\psi} [\mathfrak{R}_3 - 1] \right) \\ &= \left( \frac{10 * 0.01}{0.001 * 0.1 + 0.01 * 0.01}, \frac{0.001 * 0.1 * 10}{0.5 (0.001 * 0.1 + 0.01 * 0.01)}, \right. \\ &\quad \left. 0, \frac{0.1}{0.01}, \frac{2}{0.8} [2.5 - 1] \right) \\ &= (500, 10, 0, 10, 3.75). \end{aligned}$$



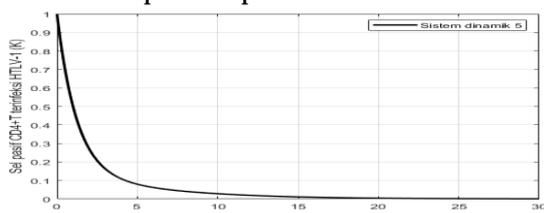
a. Populasi sel  $CD4^+T$  rentan ( $U$ )



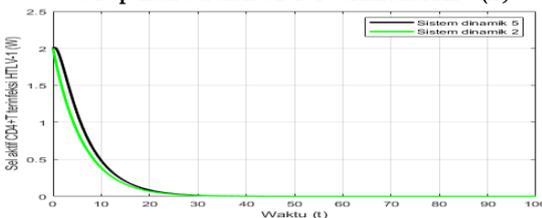
b. Populasi sel pasif  $CD4^+T$  terinfeksi HIV



c. Populasi sel aktif  $CD4^+T$  terinfeksi HIV ( $X$ )



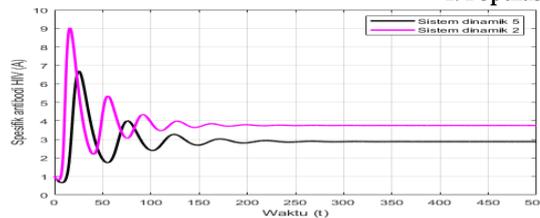
d. Populasi sel pasif  $CD4^+T$  terinfeksi HTLV-1



e. Populasi sel aktif  $CD4^+T$  terinfeksi HTLV-1



f. Populasi partikel HIV bebas ( $V$ )



g. Populasi spesifik antibodi HIV ( $A$ )

Gambar 2. Solusi dari sistem dinamik (2) dan (5) untuk kasus  $\mathfrak{R}_3, \bar{\mathfrak{R}}_3 > 1$ .

Berdasarkan Gambar 2, dapat ditunjukkan bahwa solusi numeriknya konvergen ke titik kesetimbangan  $I_3$ . Oleh karena itu, pada kasus ini terjadi infeksi mono HIV kronis dengan spesifik antibodi HIV yang efektif.

**SISTEM DINAMIK KOINFEKSI PASIF HIV/HTLV-1**

Simulasi solusi numerik didasarkan pada sistem dinamik (5) dan dikomparasikan dengan sistem dinamik (2) dan nilai parameter dari Tabel 3, dengan nilai awal (600, 1, 1, 1, 2, 1, 1). Solusi numerik diperoleh dengan menggunakan ODE45 dan pemrograman MATLAB 2021a. Simulasi numerik disajikan dengan menguji dua kasus, yaitu **Kasus (c)** dan **Kasus (d)** dengan menggunakan nilai parameter  $\rho_1, \rho_2$ , dan  $\omega$  yang berbeda.

**Kasus-(c):** Dipilih nilai parameter:  $\rho_1 = 0,001, \rho_2 = 0,0003, \omega = 0,01$ , dan solusinya ditunjukkan oleh Gambar 2.

Gambar 2. menyajikan simulasi solusi numerik dari sistem dinamik (5) dan sistem dinamik (2), yaitu: (a) Populasi sel  $CD4^+T$  rentan ( $U$ ) pada rentang waktu  $[0, 500]$ , (b) Populasi sel pasif  $CD4^+T$  terinfeksi HIV ( $H$ ) pada rentang waktu  $[0, 500]$ , (c) Populasi sel aktif  $CD4^+T$  terinfeksi HIV ( $X$ ) pada rentang waktu  $[0, 500]$ , (d) Populasi sel pasif  $CD4^+T$  terinfeksi HTLV-1  $K$  pada rentang waktu  $[0, 30]$ , (e) Populasi sel aktif  $CD4^+T$  terinfeksi HTLV-1 ( $W$ ) pada rentang waktu  $[0, 100]$ , (f) Populasi partikel HIV bebas ( $V$ ) pada rentang waktu  $[0, 500]$ , dan (g) Populasi spesifik antibodi HIV ( $A$ ) pada rentang waktu  $[0, 500]$ .

Populasi sel  $CD4^+T$  rentan dari (5) dengan warna hitam naik mencapai 609 pada waktu  $t = 5$  sedangkan dari (2) dengan warna merah naik mencapai 605 pada  $t = 3,6$ . Kemudian menjadi dari sistem dinamik (5) dan beresilasi konvergen serta asimtotik stabil ke titik kesetimbangan 500.

Populasi sel pasif  $CD4^+T$  terinfeksi HIV dari (5) naik drastis mencapai 25 pada  $t = 17$ , kemudian beresilasi konvergen dan asimtotik stabil ke titik kesetimbangan 7.

Populasi sel aktif  $CD4^+T$  terinfeksi HIV dari (5), dengan warna hitam, mengalami kenaikan drastis mencapai 29 pada  $t = 18$ , sedangkan dari (2) dengan warna biru, populasi naik drastis mencapai 48 pada  $t = 10$ . Kemudian kedua populasi beresilasi secara bergantian dan konvergen serta stabil

asimtotik ke titik kesetimbangan masing-masing 8,6 dan 10.

Populasi sel aktif  $CD4^+T$  terinfeksi HTLV-1 pada dari (5) dengan warna hitam, turun menjadi 0,47 pada  $t = 10$ . Sedangkan populasi dari (2) dengan warna hijau, juga turun menjadi 0,38 pada waktu  $t = 10$ . Kedua populasi dari kedua sistem signifikan turun konvergen dan asimtotik stabil terhadap titik kesetimbangan 0.

Populasi partikel HIV bebas dari (5), dengan warna hitam mengalami kenaikan drastis mencapai 36 pada  $t = 15$ . Sedangkan dari (2) dengan warna kuning, naik drastis mencapai 55 pada  $t = 9$ . Kemudian kedua populasi turun beresilasi secara bergantian dan asimtotik stabil terhadap titik kesetimbangan 10.

Populasi spesifik antibodi HIV dari (5) dengan warna hitam, turun menjadi 0,65 pada  $t = 9$ . Sedangkan dari (2) dengan warna ungu, turun menjadi 0,8 pada  $t = 4$ . Kemudian kedua populasi cenderung naik beresilasi secara bergantian dan asimtotik stabil terhadap masing-masing titik kesetimbangan 2,875 dan 3,75.

Dapat digarisbawahi bahwa populasi sel aktif  $CD4^+T$  terinfeksi HIV dan spesifik antibodi HIV pada sistem dinamik (5) bernilai lebih kecil daripada populasi pada sistem dinamik (2). Hal ini menegaskan bahwa dengan menambahkan komponen sel pasif pada (5), dapat menyebabkan populasi virus HIV menjadi lebih sedikit. Sedangkan populasi sel  $CD4^+T$  rentan, sel aktif  $CD4^+T$  terinfeksi HTLV-1, dan partikel HIV bebas masing-masing memiliki populasi relatif identik pada kedua sistem. Artinya penambahan komponen sel pasif tidak terlalu berpengaruh terhadap perubahan populasinya, namun berpengaruh terhadap laju perubahan populasinya terhadap waktu. Selanjutnya dapat diiperoleh bahwa:

$$\bar{\mathfrak{R}}_1 = \frac{\rho_1 \delta \xi (\gamma \pi + \beta)}{\sigma \theta (\pi + \beta)} = \frac{0.001 * 5 * 10 * (0.3 * 0.1 + 0.4)}{0.5 * 2 * 0.01 * (0.1 + 0.4)} = 4.3 > 1,$$

$$\bar{\mathfrak{R}}_2 = \frac{\varepsilon \rho_2 \mu \xi}{\varphi \eta (\mu + \lambda)} = \frac{0.2 * 0.0003 * 0.5 * 10}{0.2 * 0.01 * (0.5 + 0.3)} = 0.1875 < 1,$$

$$\bar{\mathfrak{R}}_3 = \frac{\xi \varpi \rho_1 \delta (\gamma \pi + \beta)}{\sigma \theta (\pi + \beta) (\rho_1 \tau + \eta \varpi)} = \frac{10 * 0.01 * 0.001 * 5 * (0.3 * 0.1 + 0.4)}{0.5 * 2 * (0.1 + 0.4) * (0.001 * 0.1 + 0.01 * 0.01)} = 2.15 > 1,$$

$$\bar{\mathfrak{R}}_4 = \frac{\xi \varepsilon \varpi \rho_2 \mu}{\varphi (\mu + \lambda) (\rho_1 \tau + \eta \varpi)} = \frac{10 * 0.2 * 0.01 * 0.0003 * 0.5}{0.2 * (0.5 + 0.3) * (0.001 * 0.1 + 0.01 * 0.01)} = 0.09 < 1,$$

Akibatnya  $\frac{\bar{\mathfrak{R}}_1}{\bar{\mathfrak{R}}_2} = \frac{4.3}{0.1875} = 22.93 > 1$ . Karena  $\bar{\mathfrak{R}}_1 = 4.3 > 1$  dan  $\bar{\mathfrak{R}}_3 = 2.15 > 1$ , dan berdasarkan Tabel

1, maka titik kesetimbangan  $\bar{I}_0$ ,  $\bar{I}_1$  dan  $\bar{I}_3$  terkonfirmasi ada dan *fixed*. Berdasarkan solusi numerik dapat diperoleh titik-titik kesetimbangan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \bar{I}_0 &= \left( \frac{\xi}{\eta}, 0, 0, 0 \right) = (1000, 0, 0, 0), \\ \bar{I}_1 &= \left( \frac{\xi}{\eta \bar{R}_1}, \frac{\sigma \theta \eta (1 - \gamma)}{\rho_1 \delta (\gamma \pi + \beta)} (\bar{R}_1 - 1), \frac{\theta \eta}{\rho_1 \delta} (\bar{R}_1 - 1), 0, 0, \right. \\ &\quad \left. \frac{\eta}{\rho_1} (\bar{R}_1 - 1), 0 \right) \\ &= \left( \frac{10}{0.01 * 4.3}, \frac{0.5 * 2 * 0.01 (1 - 0.3)}{0.001 * 5 (0.3 * 0.1 + 0.4)} (4.3 - 1), \right. \\ &\quad \left. \frac{2 * 0.01}{0.001 * 5} (4.3 - 1), 0, 0, \frac{0.01}{0.001} (4.3 - 1), 0 \right) \\ &= (232.56, 10.74, 13.2, 0, 33, 0), \\ \bar{I}_3 &= \left( \frac{\xi \varpi}{\rho_1 \tau + \eta \varpi}, \frac{\rho_1 \tau \xi (1 - \gamma)}{(\pi + \beta) (\rho_1 \tau + \eta \varpi)}, \frac{\rho_1 \tau \xi (\gamma \pi + \beta)}{\sigma (\pi + \beta) (\rho_1 \tau + \eta \varpi)}, \right. \\ &\quad \left. 0, 0, \frac{\tau}{\varpi}, \frac{\theta}{\psi} [\bar{R}_3 - 1] \right) \\ &= \left( \frac{10 * 0.01}{0.001 * 0.1 + 0.01 * 0.01}, \frac{0.001 * 0.1 * 10 (1 - 0.3)}{(0.1 + 0.4) (0.001 * 0.1 + 0.01 * 0.01)}, \right. \\ &\quad \left. \frac{0.001 * 0.1 * 10 (0.3 * 0.1 + 0.4)}{0.5 (0.1 + 0.4) (0.001 * 0.1 + 0.01 * 0.01)}, 0, 0, \frac{0.1}{0.01}, \right. \\ &\quad \left. \frac{2}{0.8} [2.15 - 1] \right) \\ &= (500, 7, 8, 6, 0, 0, 10, 2, 875). \end{aligned}$$

Berdasarkan Gambar 2, dapat diilustrasikan bahwa solusi numerik dari sistem dinamik (5) konvergen ke titik kesetimbangan  $\bar{I}_3$ . Oleh karena itu, pada kasus ini terjadi infeksi mono HIV kronis dengan spesifik antibodi HIV yang efektif.

**Kasus-(d):** Dipilih nilai parameter:  $\rho_1 = 0.001$ ,  $\rho_2 = 0.003$ , dan  $\varpi = 0.1$ , dan solusi numeriknya diberikan pada Gambar 3.

Gambar 3 mendeskripsikan simulasi solusi numerik dari sistem dinamik (5) dan sistem dinamik (2) dengan populasi sel  $CD4^+T$  rentan pada rentang waktu  $[0, 1000]$ , populasi sel pasif  $CD4^+T$  terinfeksi HIV pada rentang waktu  $[0, 800]$ , populasi sel aktif  $CD4^+T$  terinfeksi HIV pada rentang waktu  $[0, 800]$ , populasi sel pasif  $CD4^+T$  terinfeksi HTLV-1 pada rentang waktu  $[0, 1000]$ , populasi sel aktif  $CD4^+T$  terinfeksi HTLV-1 pada rentang waktu  $[0, 1000]$ , populasi partikel HIV bebas  $[0, 800]$ , dan populasi spesifik antibodi HIV pada  $[0, 800]$ .

Untuk sel  $CD4^+T$  rentan, populasi dari (5) dengan warna hitam, turun menjadi 507 pada  $t = 81$ , sedangkan populasi dari (2) dengan warna merah, turun drastis menjadi 235 pada  $t = 40$ . Kemudian kedua populasi beresilasi, konvergen dan asimtotik stabil masing-masing ke titik kesetimbangan 533,33 dan 333,33.

Populasi sel pasif  $CD4^+T$  terinfeksi HIV pada sistem dinamik (5) naik drastis mencapai 2.46 pada

waktu 7.5, kemudian beresilasi dan asimtotik stabil terhadap titik kesetimbangan 0,747.

Populasi sel aktif  $CD4^+T$  terinfeksi HIV pada sistem dinamik (5) dengan warna hitam naik drastis mencapai 2,86 pada  $t = 9$ , sedangkan pada sistem dinamik (2) dengan warna biru naik drastis mencapai 5 pada  $t = 5,8$ . Kemudian kedua populasi beresilasi, konvergen dan asimtotik stabil ke titik kesetimbangan masing-masing 0,917 dan 0,67.

Populasi sel pasif  $CD4^+T$  terinfeksi HTLV-1 dari sistem dinamik (5) naik drastis mencapai 1,4 pada kemudian berfluktuasi hingga stabil asimtotik mencapai titik kesetimbangan 1,027.

Populasi sel aktif  $CD4^+T$  terinfeksi HTLV-1 dari (5) ditandai dengan warna hitam, naik mencapai 3,6 pada  $t = 47$  sedangkan dari (2) ditandai dengan warna hijau juga naik drastis mencapai 21 pada  $t = 23$ . Kemudian kedua populasi beresilasi secara bergantian konvergen dan asimtotik stabil terhadap masing-masing titik kesetimbangan 2,58 dan 6,33.

Populasi partikel HIV bebas pada sistem dinamik (5) dengan warna hitam mengalami kenaikan drastis mencapai 3,16 pada  $t = 5,5$ . Sedangkan populasi dari sistem dinamik (2) dengan warna kuning juga naik drastis mencapai 5,16 pada  $t = 4,26$ . Kemudian kedua populasi beresilasi bergantian dan konvergen secara asimtotik stabil menunjuk ke titik kesetimbangan yang sama, yaitu nilai 1.

Populasi spesifik antibodi HIV pada sistem dinamik (5) dengan warna hitam mengalami kenaikan drastis mencapai nilai 7,5 pada  $t = 16$ . Sedangkan populasi dari sistem dinamik (2) dengan warna ungu juga mengalami kenaikan drastis menjadi 10 pada  $t = 12$ . Kemudian kedua populasi beresilasi bergantian dan konvergen ke titik kesetimbangan masing-masing 3,23 dan 1,67 secara asimtotik.

Dapat digaribawahi bahwa populasi sel  $CD4^+T$  rentan, sel aktif  $CD4^+T$  terinfeksi HIV, dan spesifik antibodi HIV pada sistem dinamik (5) signifikan lebih besar daripada populasi sejenis pada sistem dinamik (2). Akan tetapi populasi sel aktif  $CD4^+T$  terinfeksi HIV pada sistem dinamik (5) teridentifikasi lebih kecil dari populasi sejenis pada sistem dinamik (2). Hal ini berarti bahwa dengan penambahan komponen sel pasif pada sistem dinamik (5), dapat menyebabkan populasi virus HIV dan HTLV-1 menjadi lebih sedikit. Sedangkan populasi partikel HIV bebas masing-masing memiliki

populasi yang relatif sama pada kedua sistem. Artinya virus HIV tidak bisa bersih tereliminasi dari tubuh sepenuhnya dan penambahan komponen sel pasif tidak terlalu berpengaruh terhadap populasi yang ada, serta hanya berpengaruh pada laju perubahan populasi terhadap waktu. Selanjutnya analog dengan pembahasan sebelumnya, dapat diperoleh:

$$\bar{\mathfrak{R}}_1 = \frac{\rho_1 \delta \xi (\gamma \pi + \beta)}{\sigma \theta \eta (\pi + \beta)} = \frac{0.001 * 5 * 10 (0.3 * 0.1 + 0.4)}{0.5 * 2 * 0.01 (0.1 + 0.4)} = 4.3 > 1,$$

$$\bar{\mathfrak{R}}_2 = \frac{\varepsilon \rho_2 \mu \xi}{\varphi \eta (\mu + \lambda)} = \frac{0.2 * 0.003 * 0.5 * 10}{0.2 * 0.01 (0.5 + 0.3)} = 1.875 > 1,$$

$$\bar{\mathfrak{R}}_3 = \frac{\xi \varpi \rho_1 \delta (\gamma \pi + \beta)}{\sigma \theta (\pi + \beta) (\rho_1 \tau + \eta \varpi)} = \frac{10 * 0.1 * 0.001 * 5 (0.3 * 0.1 + 0.4)}{0.5 * 2 (0.1 + 0.4) (0.001 * 0.1 + 0.01 * 0.1)} = 3.9 > 1,$$

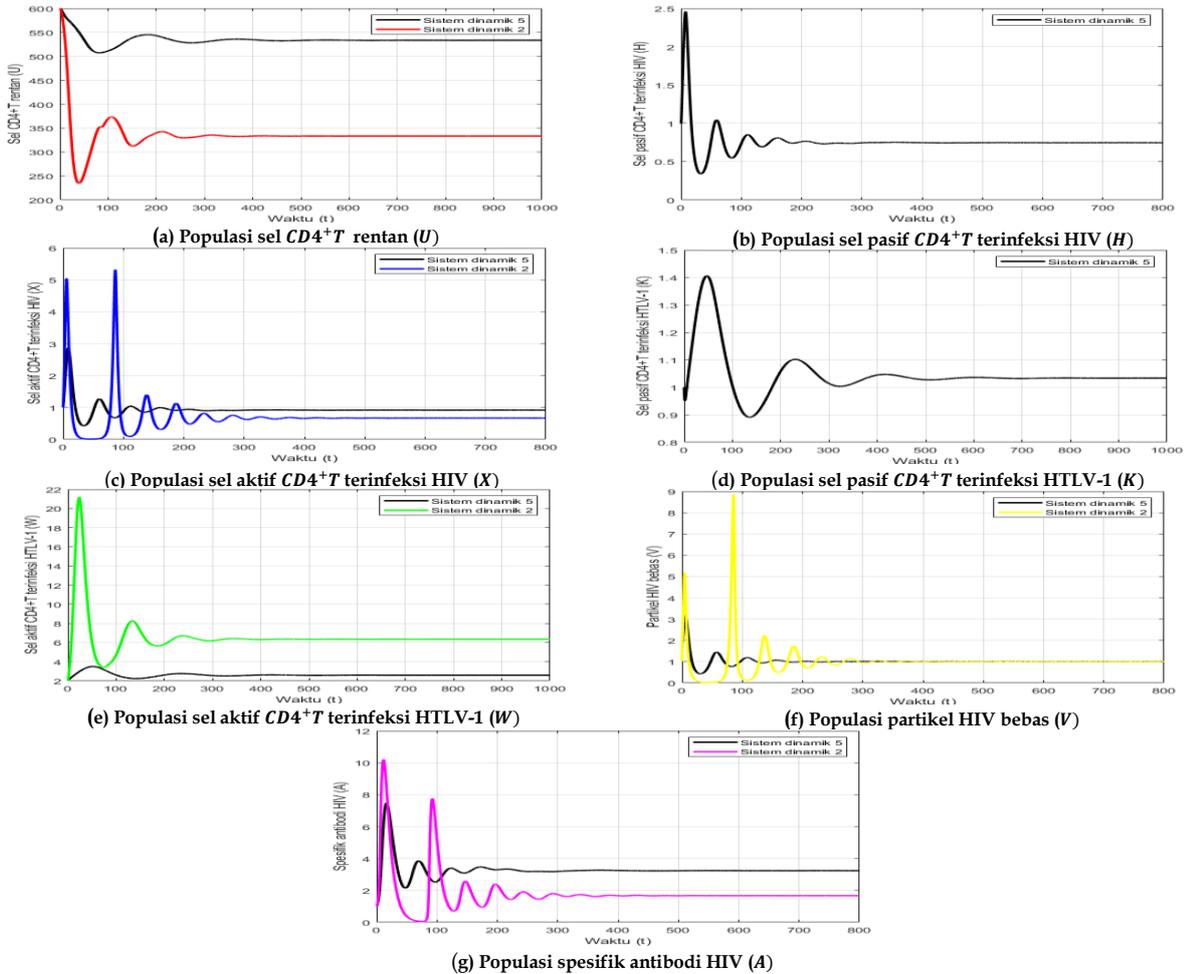
$$\bar{\mathfrak{R}}_4 = \frac{\xi \varepsilon \varpi \rho_2 \mu}{\varphi (\mu + \lambda) (\rho_1 \tau + \eta \varpi)} = \frac{10 * 0.2 * 0.1 * 0.003 * 0.5}{0.2 (0.5 + 0.3) (0.001 * 0.1 + 0.01 * 0.1)} = 1.7045 > 1,$$

kesetimbangan  $\bar{I}_0, \bar{I}_1, \bar{I}_2, \bar{I}_3$  dan  $\bar{I}_4$  ada. Solusi numeriknya menunjukkan bahwa titik kesetimbangan

$$\bar{I}_0 = \left( \frac{\xi}{\eta}, 0, 0, 0, 0 \right) = (1000, 0, 0, 0, 0),$$

$$\begin{aligned} \bar{I}_1 &= \left( \frac{\xi}{\eta \bar{\mathfrak{R}}_1}, \frac{\sigma \theta \eta (1 - \gamma)}{\rho_1 \delta (\gamma \pi + \beta)} (\bar{\mathfrak{R}}_1 - 1), \frac{\theta \eta}{\rho_1 \delta} (\bar{\mathfrak{R}}_1 - 1), 0, 0, \right. \\ &\quad \left. \frac{\eta}{\rho_1} (\bar{\mathfrak{R}}_1 - 1), 0 \right) \\ &= \left( \frac{10}{0.01 * 4.3}, \frac{0.5 * 2 * 0.01 (1 - 0.3)}{0.001 * 5 (0.3 * 0.1 + 0.4)} (4.3 - 1), \right. \\ &\quad \left. \frac{2 * 0.01}{0.001 * 5} (4.3 - 1), 0, 0, \frac{0.01}{0.001} (4.3 - 1), 0 \right) \\ &= (232.56, 10.74, 13.2, 0, 0, 33, 0). \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \bar{I}_2 &= \left( \frac{\xi}{\eta \bar{\mathfrak{R}}_2}, 0, 0, \frac{\eta \varphi}{\rho_2 \mu} (\bar{\mathfrak{R}}_2 - 1), \frac{\eta}{\rho_2} (\bar{\mathfrak{R}}_2 - 1), 0, 0 \right) \\ &= \left( \frac{10}{0.01 * 1.875}, 0, 0, \frac{0.01 * 0.2}{0.003 * 0.5} (1.875 - 1), \right. \\ &\quad \left. \frac{0.01}{0.003} (1.875 - 1), 0, 0 \right) \\ &= (533.33, 0, 0, 1.17, 2.92, 0, 0). \end{aligned}$$



Gambar 3. Solusi dari sistem dinamik (5) untuk kasus  $\bar{\mathfrak{R}}_4 > 1$  dan  $\frac{\bar{\mathfrak{R}}_1}{\bar{\mathfrak{R}}_2} > 1$ .

akibatnya  $\frac{\bar{\mathfrak{R}}_1}{\bar{\mathfrak{R}}_2} = \frac{4.3}{1.875} = 2.293 > 1$ . Karena  $\bar{\mathfrak{R}}_1 = 4.3 > 1$ ,  $\bar{\mathfrak{R}}_2 = 1.875 > 1$ ,  $\bar{\mathfrak{R}}_3 = 3.9 > 1$ ,  $\bar{\mathfrak{R}}_4 = 1.7045 > 1$ , dan  $\frac{\bar{\mathfrak{R}}_1}{\bar{\mathfrak{R}}_2} = 2.3 > 1$  maka berdasarkan Tabel 1 titik

$$\bar{I}_3 = \left( \frac{\xi \varpi}{\rho_1 \tau + \eta \varpi}, \frac{\rho_1 \tau \xi}{(\pi + \beta) (\rho_1 \tau + \eta \varpi)}, \frac{\rho_1 \tau \xi (\gamma \pi + \beta)}{\sigma (\pi + \beta) (\rho_1 \tau + \eta \varpi)}, 0, 0, \frac{\tau}{\varpi}, \frac{\theta}{\psi} [\bar{\mathfrak{R}}_3 - 1] \right)$$

$$\begin{aligned}
 &= \left( \frac{10 * 0.1}{(0.001 * 0.1 + 0.01 * 0.1) * (0.1 + 0.4) * (0.001 * 0.1 + 0.01 * 0.1)}, \frac{0.001 * 0.1 * 10}{0.001 * 0.1 * 10 * (0.3 * 0.1 + 0.4)}, 0, 0, \frac{0.1}{0.1} \right), \\
 &\frac{2}{0.8} [3.9 - 1] \\
 &= (909.1, 1.82, 1.56, 0, 0, 1, 7.25). \\
 \bar{I}_4 &= \left( \frac{\varphi(\mu + \lambda)}{\varepsilon \rho_2 \mu}, \frac{\varphi \rho_1 \tau (1 - \gamma)(\mu + \lambda)}{\omega \varepsilon \rho_2 \mu (\beta + \pi)}, \frac{\varphi \rho_1 \tau (\beta + \gamma \pi)(\mu + \lambda)}{\sigma \omega \varepsilon \rho_2 \mu (\beta + \pi)}, \right. \\
 &\left. \frac{\varphi(\rho_1 \tau + \eta \omega)}{\omega \rho_2 \mu} [\bar{\mathfrak{R}}_4 - 1], \frac{\rho_1 \tau + \eta \omega}{\omega \rho_2} [\bar{\mathfrak{R}}_4 - 1], \frac{\tau}{\omega}, \right. \\
 &\left. \frac{\theta}{\psi} \left[ \frac{\bar{\mathfrak{R}}_1}{\bar{\mathfrak{R}}_2} - 1 \right] \right) \\
 &= \left( \frac{0.2(0.5 + 0.3)}{0.2 * 0.003 * 0.5}, \frac{0.2 * 0.001 * 0.1(1 - 0.3)(0.5 + 0.3)}{0.1 * 0.2 * 0.003 * 0.5(0.4 + 0.1)}, \right. \\
 &\left. \frac{0.2 * 0.001 * 0.1(0.4 + 0.3 * 0.1)(0.5 + 0.3)}{0.5 * 0.1 * 0.2 * 0.003 * 0.5(0.4 + 0.1)}, \right. \\
 &\left. \frac{0.2(0.001 * 0.1 + 0.01 * 0.1)}{0.1 * 0.003 * 0.5} [1.7045 - 1], \right. \\
 &\left. \frac{0.001 * 0.1 + 0.01 * 0.1}{0.1 * 0.003} [1.7045 - 1], \frac{0.1}{0.1}, \frac{2}{0.8} [2.293 - 1] \right) \\
 &= (533.33, 0.747, 0.917, 1.027, 2.58, 1.3, 23).
 \end{aligned}$$

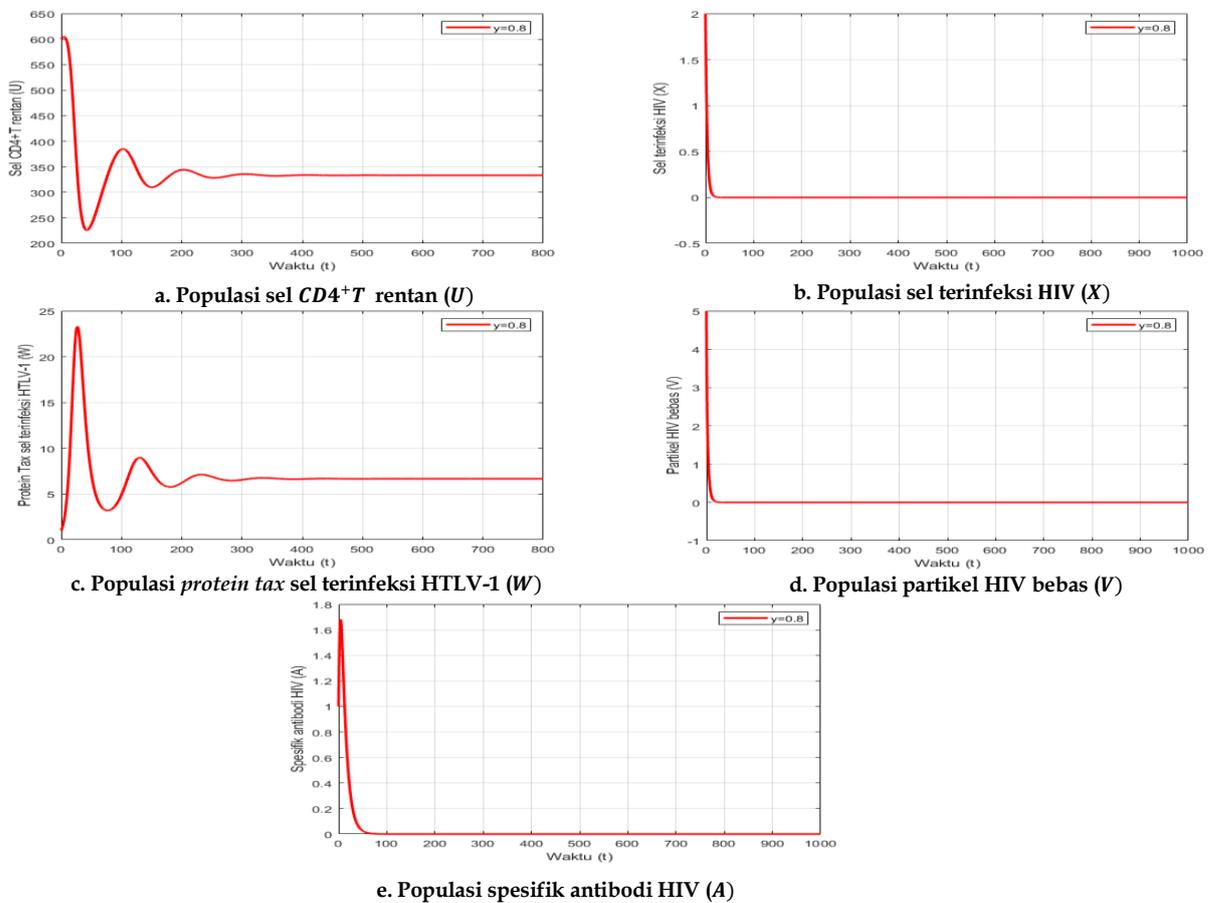
Berdasarkan simulasi pada Gambar 3, dapat ditegaskan bahwa solusi dari sistem dinamik (5) adalah konvergen ke titik kesetimbangan  $\bar{I}_4$ . Oleh karena itu, pada kasus ini teridentifikasi terjadinya

**SISTEM DINAMIK EFEK PENGOBATAN HIV**

Suatu *treatment* pengobatan HIV dilibatkan dalam pemodelan koinfeksi, dan dirumuskan pada sistem dinamik (8) dengan parameter pada Tabel 3 dan nilai parameter  $\rho = 0,001, \rho_2 = 0,003, \omega = 0,1$  serta nilai awal (600, 2, 1, 5, 1). Solusi numeriknya diperoleh dengan menggunakan ODE45 dan MATLAB 2021a dan ditunjukkan oleh Gambar 4

Gambar 4 menggambarkan simulasi solusi numerik dengan nilai  $\gamma = 0.8$ : (a) Populasi sel  $CD4^+T$  rentan pada rentang waktu [0, 800]; (b) Populasi sel terinfeksi HIV pada rentang waktu [0, 1000], (c) Populasi sel *protein tax* terinfeksi HTLV-1 pada rentang waktu [0, 800], (d) populasi partikel HIV bebas pada rentang waktu [0, 1000], dan (e) populasi spesifik antibodi HIV pada rentang waktu [0, 1000].

Populasi sel  $CD4^+T$  rentan dengan nilai  $\gamma = 0.8$  adalah asimtotik stabil terhadap titik kesetimbangan 333,3. Populasi sel terinfeksi HIV dengan nilai  $\gamma = 0,8$  nilainya signifikan semakin turun dan konvergen



**Gambar 4.** Solusi dari sistem dinamik (8) dengan nilai  $\gamma = 0.8$ .

koinfeksi HIV/HTLV-1 kronis dengan spesifik antibodi HIV yang efektif.

ke titik kesetimbangan 0.

Populasi *protein tax* sel terinfeksi HTLV-1 dengan  $\gamma = 0.8$  populasinya asimtotik stabil ke titik

kesetimbangan 6,67. Sedangkan populasi partikel HIV bebas dengan  $\gamma = 0.8$  nilainya signifikan turun dan asimtotik stabil ke titik kesetimbangan 0.

Selanjutnya, populasi spesifik antibodi HIV dengan  $\gamma = 0.8$  cenderung naik lalu signifikan turun hingga mencapai asimtotik stabil ke titik kesetimbangan 0. Berdasarkan pembahasan hasil di atas, dapat dinyatakan bahwa:

$$\begin{aligned} \gamma^{min} &= \max\left\{0, 1 - \frac{\sigma\theta\eta}{\rho\delta\xi}\right\} \\ &= \max\left\{0, 1 - \frac{0.5 * 2 * 0.01}{0.001 * 5 * 10}\right\} \\ &= \max\{0, 0.8\} = 0,8 \end{aligned}$$

- 1) Ketika  $0.8 \leq \gamma \leq 1$ , maka  $\mathfrak{R}_1(\gamma) \leq 1$  dan  $\Gamma_0$  adalah stabil asimptotik. Pada kasus ini, obat antiviral dapat membersihkan HIV dari tubuh.
- 2) Ketika  $\gamma < 0.8$ , maka  $\mathfrak{R}_1(\gamma) > 1$  dan  $\Gamma_0$  adalah tidak stabil. Artinya, pengobatan HIV dengan dosis kemanjuran yang kurang terbukti tidak cukup untuk menghilangkan partikel HIV dari penderita.

**ANALISIS KESTABILAN SISTEM DINAMIK**

Untuk menganalisis kestabilan dari sistem dinamik (5) terlebih dahulu ditentukan matriks Jacobi  $J$  dari sistem dinamik (5). Berdasarkan persamaan (6) diperoleh:

$$J = \begin{pmatrix} -(\eta + \rho_1 V + \rho_2 W) & 0 & 0 & 0 & -\rho_2 U & -\rho_1 U & 0 \\ \rho_1(1 - \gamma)V & -(\beta + \pi) & 0 & 0 & 0 & U(1 - \gamma)\rho_1 & 0 \\ \rho_1 \gamma V & \beta & -\sigma & 0 & 0 & \rho_1 \gamma U & 0 \\ \rho_2 \epsilon W & 0 & 0 & -(\mu + \lambda) & \epsilon \rho_2 U & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \mu & -\varphi & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \delta & 0 & 0 & -(\theta + \psi A) & -\psi V \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \omega A & \omega V - \tau \end{pmatrix}$$

Pada setiap titik kesetimbangan, dapat dihitung nilai eigen  $a_i$ ,  $i = 1, 2, \dots, 7$  dari matriks  $J$ . Titik kesetimbangan dikatakan asimtotik stabil jika bagian riil dari semua nilai eigen merupakan bilangan negatif, yaitu  $Re(a_i) < 0, i = 1, 2, \dots, 7$ .

Dengan mensubstitusikan nilai parameter  $\rho_1, \rho_2$  dan  $\omega$  pada sistem dinamik (5) pada Kasus-(c) dan Kasus-(d), diperoleh bahwa semua titik kesetimbangan *nonegatif* dan nilai eigennya disajikan pada Tabel 4 berikut.

**Tabel 4. Stabilitas dari titik kesetimbangan nonegatif ( $\bar{\Gamma}_i, i = 1, 2, \dots, 7$ )**

Kasus	Titik Kesetimbangan	$(Re(a_i), i = 1, 2, \dots, 7)$	Stabilitas
(i)	$\bar{\Gamma}_0 = (1000, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$	(2.40, -1.18, -0.84, 0.58, -0.15, -0.1, -0.01)	tidak stabil
	$\bar{\Gamma}_1 = (232.56, 10.74, 13.2, 0, 0, 33, 0)$	(2.09, -0.91, -0.81, 0.23, -0.18, -0.01, -0.01)	tidak stabil
	$\bar{\Gamma}_3 = (500, 7, 8.6, 0, 0, 10, 2.88)$	(-4.39, -0.86, -0.82, -0.17, -0.02, -0.02, -0.01)	stabil

(ii)	$\bar{\Gamma}_0 = (1000, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$	(2.40, -1.26, -1.18, 0.58, 0.26, -0.1, -0.01)	tidak stabil
	$\bar{\Gamma}_1 = (232.56, 10.74, 13.2, 0, 0, 33, 0)$	(3.2, -2.09, -0.95, -0.91, -0.017, -0.017, -0.04)	tidak stabil
	$\bar{\Gamma}_2 = (533.33, 0, 0, 1.17, 2.92, 0, 0)$	(-2.12, -1.003, -0.96, -0.1, 0.09, -0.013, -0.013)	tidak stabil
	$\bar{\Gamma}_3 = (909.1, 1.82, 1.56, 0, 0, 1, 7.25)$	(-7.90, -1.23, -0.85, 0.23, -0.02, -0.02, -0.01)	tidak stabil
	$\bar{\Gamma}_4 = (533.33, 0.747, 0.917, 1.027, 2.58, 1, 3.23)$	(-2.84, -1, -0.88, -0.01, -0.01, -0.01, -0.01)	stabil

**PENUTUP**

**SIMPULAN**

Dalam artikel ini telah dibahas dua model matematika yang menggambarkan sistem dinamik koinfeksi HIV/HTLV-1, termasuk efek respon imun antibodi. Pada model kedua, ditambahkan sel pasif terinfeksi HIV dan sel pasif terinfeksi HTLV-1. Solusi model adalah selalu terbatas dan non-negatif untuk  $t \geq 0$  yang dimulai dengan nilai awal non-negatif dan *fixed*. Kedua model memiliki lima kemungkinan kondisi stabil. Empat parameter reproduksi digunakan untuk menjelaskan keberadaan dan stabilitas sistem dinamik terhadap titik kesetimbangan. Dengan menggunakan karakteristik nilai eigen telah dibuktikan bahwa kedua sistem dinamik adalah asimtotik stabil terhadap titik kesetimbangan. Akhirnya, beberapa simulasi numerik diberikan untuk menunjukkan kestabilan asimtotik dari titik kesetimbangan. Efek pengobatan HIV pada sistem dinamik dipelajari dan solusi numeriknya diilustrasikan dengan grafik simulasi.

**SARAN**

Berdasarkan kajian yang telah dilakukan dalam artikel ini, masih perlu diimplementasikan pada tindakan praktis dan lebih detail untuk pengembangan teori baru, dan/atau sebagai penelitian lanjutan.

**DAFTAR PUSTAKA**

Ahmed, S., Autrey, J., Katz, I. T., Fox, M. P., Rosen, S., Onoya, D., Bärnighausen, T., Mayer, K. H., & Bor, J. (2018). Why do people living with HIV not initiate treatment? A systematic review of qualitative evidence from low- and middle-income countries. *Social Science and Medicine*, 213, 72–84.

Aiuti, F., Ensoli, F., Fiorelli, V., Mezzaroma, I., Pinter, E., Guerra, E., & Varani, A. R. (1993). Silent HIV infection. *Vaccine*, 11(5), 538–541.

Alshaikh, M. A., AlShamrani, N. H., & Elaiw, A. M. (2021). Stability of HIV/HTLV co-infection model

- with effective HIV-specific antibody immune response. *Results in Physics*, 27, 104448.
- AlShamrani, N. H. (2021). Stability of an HTLV-HIV coinfection model with multiple delays and CTL-mediated immunity. *Advances in Difference Equations*, 2021(1).
- Bhatta, D. N., Adhikari, R., Karki, S., Koirala, A. K., & Wasti, S. P. (2019). Life expectancy and disparities in survival among HIV-infected people receiving antiretroviral therapy: An observational cohort study in Kathmandu, Nepal. *BMJ Global Health*, 4(3).
- Chimbetete, C., Shamu, T., Roelens, M., Bote, S., Mudzviti, T., & Keiser, O. (2020). Mortality trends and causes of death among HIV positive patients at Newlands Clinic in Harare, Zimbabwe. *PLoS ONE*, 15(8 August).
- Clark D. N. (2000). *Dictionari of Analysis, calculus, and diferential equations*. CRC Press LCC.
- Das, K., Chinnathambi, R., Srinivas, M. N., & Rihan, F. A. (2023). An analysis of time-delay epidemic model for TB, HIV, and AIDS co-infections. *Results in Control and Optimization*, 12.
- Elaiw, A. M., & AlShamrani, N. H. (2020). Stability of a general CTL-mediated immunity HIV infection model with silent infected cell-to-cell spread. *Advances in Difference Equations*, 2020(1), 255.
- Elaiw, A. M., & Alshamrani, N. H. (2021). HTLV/HIV dual infection: Modeling and analysis. *Mathematics*, 9(1), 1–32.
- Elaiw, A. M., & AlShamrani, N. H. (2021). Modeling and analysis of a within-host HIV/HTLV-I co-infection. *Boletin de La Sociedad Matematica Mexicana*, 27(2).
- Futsch, N., Mahieux, R., & Dutartre, H. (2018). HTLV-1, the other pathogenic yet neglected human retrovirus: From transmission to therapeutic treatment. In *Viruses* (Vol. 10, Issue 1). MDPI AG.
- Garcia, S. A. B., & Guzman, N. (2023). Acquired Immune Deficiency Syndrome CD4+ Count. *StatPearls Publishing*, 3–5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513289/>
- Knight, Lindsay., Cleves, Julia., Davies, Keith., & Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. (2008). *UNAIDS : the first ten years, 1996-2006*. World Health Organization.
- Kordy, K., Tobin, N. H., & Aldrovandi, G. M. (2018). HIV and SIV in Body Fluids: From Breast Milk to the Genitourinary Tract. *Current Immunology Reviews*, 15(1), 139–152.
- Marto, N., & Monteiro, E. C. (2020). Medicines for the treatment of COVID-19: Awaiting the evidence. In *Acta Medica Portuguesa* (Vol. 33, Issue 13, pp. 1–6). CELOM. <https://doi.org/10.20344/AMP.13908>
- Mouinga-Ondémé, A., Boundenga, L., Koumba Koumba, I. P., Mamimandjiam, A. I., Diané, A., Engone-Ondo, J. D., Djuicy, D. D., Sica, J., Mombo, L. E., Gessain, A., & Fobang, A. A. (2022). Human T-Lymphotropic virus type 1 and human immunodeficiency virus co-infection in rural Gabon. *PLoS ONE*, 17(7 July).
- Mozhgani, S. H., Piran, M., Zarei-Ghobadi, M., Jafari, M., Jazayeri, S. M., Mokhtari-Azad, T., Teymoori-Rad, M., Valizadeh, N., Farajifard, H., Mirzaie, M., Khamseh, A., Rafatpanah, H., Rezaee, S. A., & Norouzi, M. (2019). An insight to HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) pathogenesis; Evidence from high-throughput data integration and meta-analysis. *Retrovirology*, 16(1).
- National AIDS Trust. (2015). *HIV: A guide for care providers*.
- Olawuan, A., Ketut Yuliana Sari, N., Agni Yudaswara, N., Foekh, N., & Day Atajama, A. (2022). *The Number Of Cd4+ T Cells On Hiv/Aids Patients Who Have Received Arv Therapy*. <http://journal.stikeskendal.ac.id/index.php/PSKM>
- Ponce, E. E., Anguita, E., Ramirez, Robert Paulino, & Candel, F. J. (2019). HTLV-1 infection: An emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and associated diseases. *Revista Espanola de Quimioterapia : Publicacion Oficial de La Sociedad Espanola de Quimioterapia*, 32(6), 485–496.
- Sharma, S. K., Chatterjee, A. N., & Basir, F. Al. (2023). Hopf bifurcation and optimal control of HCV/HIV co-infection dynamics within human: A theoretical study. *Results in Control and Optimization*, 11.
- Silva, M. C. M. da, Pereira, R. S. B., Araujo, A. C. A., Filho, E. G. da S., Dias, A. de L., Cavalcante, K. S., & Sousa, M. S. de. (2023). New Perspectives about Drug Candidates Targeting HTLV-1 and Related Diseases. In *Pharmaceuticals* (Vol. 16, Issue 11). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).
- Teklu, S. W., Abebaw, Y. F., Terefe, B. B., & Mamo, D. K. (2023). HIV/AIDS and TB co-infection deterministic model bifurcation and optimal control analysis. *Informatics in Medicine Unlocked*, 41.
- Tran, M., Wood, E., Kerr, T., Patterson, S., Bangsberg, D., Dong, H., Guillemi, S., Montaner, J. S. G., & Milloy, M. J. (2017). Increases in CD4+ T-cell count at antiretroviral therapy initiation among HIV-positive illicit drug users during a treatment-as-prevention initiative in Canada. *Antiviral Therapy*, 22(5), 403–411.
- Vijayan, K. V., Karthigeyan, K. P., Tripathi, S. P., & Hanna, L. E. (2017). Pathophysiology of CD4+ T-Cell depletion in HIV-1 and HIV-2 infections. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 8, Issue MAY). Frontiers Media S.A.