

MODEL INFEKSI HIV DENGAN PENGARUH RESPON SEL CD8+ DAN ANTIRETROVIRAL TREATMENT

Ivon Tressyta Nanda Aisyah

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

e-mail : ivon.20049@mhs.unesa.ac.id

Abadi

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

e-mail : abadi@unesa.ac.id

Abstrak

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan virus yang menginfeksi sel-sel dalam tubuh manusia, sehingga infeksi HIV menyebabkan penurunan sistem kekebalan tubuh secara bertahap. Dalam mengendalikan infeksi HIV tiap individu memiliki sel imun dalam tubuh, yang akan aktif ketika terdapat organisme asing yang menyerang. Selain itu setiap individu yang terinfeksi perlu sesegera mungkin mendapatkan pengobatan, salah satu pengobatan yang sering digunakan adalah antiretroviral treatment. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan mendeskripsikan model matematika dari penyebaran infeksi HIV dengan respon sel imun CD8+ dan antiretroviral treatment. Pada model infeksi HIV ini terdapat 5 populasi yaitu, populasi sel T CD4+ (T), populasi sel T CD4+ yang telah terinfeksi (I), populasi virus HIV (V), populasi sel T CD8+ yang belum teraktivasi (Z), populasi sel T CD8+ yang telah teraktivasi (Z_a). Dalam penelitian ini akan ditentukan titik kesetimbangannya yang terdiri dari 3 jenis, yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit (DFE), titik kesetimbangan endemik tanpa respon sel imun CD8+ (E1) dan titik kesetimbangan endemik dengan respon sel imun CD8+ (E2). Titik kesetimbangan bebas penyakit (DFE) akan stabil asimtotik ketika $R_0 < 1$ dan titik kesetimbangan endemik (EE) akan stabil asimtotik ketika $R_0 > 1$ dan memenuhi syarat kriteria Routh Hurwitz yaitu $a_1 > 1$, $a_1 a_2 - a_3 > 1$, $a_3 > 0$, dengan nilai atau $R_0 = \frac{(1-\eta_{rt})k_1 k_2 T_0}{\mu_V}$. Selanjutnya akan dilakukan simulasi numerik menggunakan aplikasi Replit online dengan bahasa pemrograman python berdasarkan parameter dan nilai awal yang ada pada artikel rujukan, sehingga didapatkan penggabungan antiretroviral treatment dan respon sel imun CD8+ secara bersamaan dalam pengendalian infeksi HIV ini lebih baik daripada hanya menggunakan antiretroviral treatment dalam pengendaliannya.

Kata Kunci: Analisis Kestabilan; Model Matematika; HIV; Respon sel imun CD8+; Antiretroviral treatment; R_0

Abstract

Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a virus that infects cells in the human body, so HIV infection causes a gradual decline in the immune system. In controlling HIV infection, each individual has immune cells in the body, which will be active when there are foreign organisms that attack. In addition, every infected individual needs to get treatment as soon as possible, one of the treatments that is often used is antiretroviral treatment. This study aims to determine and describe the mathematical model of the spread of HIV infection with CD8+ immune cell response and antiretroviral treatment. In this HIV infection model, there are 5 populations, namely, the population of CD4+ T cells (T), the population of infected CD4+ T cells (I), the HIV virus population (V), the population of CD8+ T cells that have not been activated (Z), the population of CD8+ T cells that have been activated (Z_a). In this study, three types of equilibrium points will be determined, namely disease-free equilibrium point (DFE), endemic equilibrium point without CD8+ immune cell response (E1) and endemic equilibrium point with CD8+ immune cell response (E2). The disease-free equilibrium point (DFE) will be asymptotically stable when $R_0 < 1$ and the endemic equilibrium point (EE) will be asymptotically stable when $R_0 > 1$ and meet the requirements of the Routh Hurwitz criteria, namely $a_1 > 1$, $a_1 a_2 - a_3 > 1$, $a_3 > 0$, with the value or $R_0 = \frac{(1-\eta_{rt})k_1 k_2 T_0}{\mu_V}$. Furthermore, numerical simulations will be carried out using the Replit online application with the python programming language based on the parameters and initial values in the reference article, so that the combination of antiretroviral treatment and CD8+ immune cell response simultaneously in controlling HIV infection is better than using only antiretroviral treatment in its control. Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a virus that infects cells in the human body, so HIV infection causes a gradual decline in the immune system. In controlling HIV infection, each individual has immune cells in the body, which will be active when there are foreign organisms that attack. In addition, every infected individual needs to get treatment as soon as possible, one of the treatments that is often used is antiretroviral treatment. This study aims to determine and describe the mathematical model of the spread of HIV infection with CD8+ immune cell response and antiretroviral treatment. In this HIV infection model, there are 5 populations, namely, the population of CD4+ T cells (T), the population of infected CD4+ T cells (I), the

HIV virus population (V), the population of CD8+ T cells that have not been activated (Z), the population of CD8+ T cells that have been activated (Z_a). In this study, three types of equilibrium points will be determined, namely disease-free equilibrium point (DFE), endemic equilibrium point without CD8+ immune cell response (E1) and endemic equilibrium point with CD8+ immune cell response (E2). The disease-free equilibrium point (DFE) will be asymptotically stable when $R_0 < 1$ and the endemic equilibrium point (EE) will be asymptotically stable when $R_0 > 1$ and meet the requirements of the Routh Hurwitz criteria, namely $a_1 > 1$, $a_1 a_2 - a_3 > 1$, $a_3 > 0$, with the value or $R_0 = \frac{(1-\eta_{rt})k_1 k_2 T_0}{\mu_V}$. Furthermore, numerical simulations will be carried out using the Replit online application with the python programming language based on the parameters and initial values in the reference article, so that the combination of antiretroviral treatment and CD8+ immune cell response simultaneously in controlling HIV infection is better than using only antiretroviral treatment in its control.

Keywords: Stability Analysis; Mathematical Model; HIV; CD8+ immune cell response; Antiretroviral treatment; R_0 .

PENDAHULUAN

Penyakit menular adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh suatu agen penular (virus, bakteri atau parasit) yang terjadi karena perpindahan agen dari manusia, hewan atau (*host*) lain yang terinfeksi ke yang rentan, baik secara langsung maupun tidak langsung melalui perantara seperti air, udara, hewan, tumbuhan, dan sebagainya. Beberapa contoh penyakit menular adalah SARS, demam berdarah, difteri, HIV, tuberkulosis (TB), campak, hepatitis, Covid-19, dll (Najmah, 2015). Di antara penyakit menular yang telah disebutkan, terdapat salah satu penyakit yang juga perlu mendapat perhatian lebih dikarenakan belum adanya obat atau terapi yang cukup efektif untuk menyembuhkan infeksiya yaitu HIV.

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan virus yang menginfeksi sel-sel dalam tubuh manusia, sehingga infeksi HIV menyebabkan penurunan sistem kekebalan tubuh secara bertahap (Utami, 2023). Orang yang terinfeksi HIV dapat diperiksa dengan melihat banyaknya jumlah sel T CD4+ dan konsentrasi virus dalam darah (*viral load*). Jumlah sel T CD4+ biasanya berkisar antara 500 hingga 1500 sel/ mm^3 . Jika jumlah sel T CD4+ < 500 sel/ mm^3 , individu tersebut akan mudah tertular HIV bahkan dapat menyebabkan AIDS [2]. Jumlah T CD4+ dapat menjadi penanda yang baik untuk menilai perkembangan HIV dan kemungkinan infeksi oportunistik. Jumlah T CD4+ dari orang yang terinfeksi HIV akan meningkat jika pengobatan yang efektif tersedia (F. Ladyani, 2019).

Ketika virus HIV menyerang tubuh manusia, ia menyerang sel T CD4+, sehingga sel T CD4+ akan memberi sinyal pada virus HIV untuk menyerang sel kekebalan lainnya (sel T CD8+). Limfosit T CD8+ merespons sinyal ini dengan mengaktifkan dan menjadi limfosit T sitotoksik (CTL) dengan membunuh sel yang terinfeksi. Sel T CD8+ sendiri merupakan bagian dari sistem imun adaptif, yang berperan penting dalam melindungi

dari organisme asing dan penyakit ganas. Sel T CD8+ yang teraktivasi juga dapat menghasilkan sitokin seperti IFN- γ , TNF- α , dan IL-17, serta β -kemokin CCL5, yang memiliki banyak efek yaitu fungsi antivirus, inflamasi dan pengaturan [4]. Penelitian in vivo dan in vitro juga mendukung peran sel T CD8+ dalam mengatasi infeksi HIV dan mencapai remisi yang tahan lama. Sel T CD8+ adalah sel yang sangat efektif dalam membunuh sel yang telah terinfeksi virus. HIV dengan penambahan sel T CD8+ pada awal replikasi virus menunjukkan pendekatan pengobatan yang potensial di mana limfosit CD8+ autologus dapat diberikan kepada individu yang terinfeksi HIV, untuk menghambat replikasi HIV dan potensi perkembangan penyakit.

Sementara itu dalam mengendalikan virus HIV, potensi sitotoksik sel T CD8+ akan menurun selama infeksi HIV akut. Secara drastis seiring perkembangan penyakit sitotoksik sel T CD8+ tidak mampu memicu tanggapan antivirus yang memadai. Hal ini dikarenakan sel T CD8+ mengalami perubahan frekuensi yang signifikan, kelelahan, kekebalan dan disfungsi progresif. Sel T CD8+ yang telah mengalami kelelahan akan mengalami penurunan potensi sitotoksik, sehingga pasien terinfeksi HIV perlu mendapatkan tambahan pengobatan (F. Perdomo-Celis, 2019). Pengobatan yang disarankan kepada pasien HIV adalah *antiretroviral treatment*, yaitu terapi dengan menggabungkan beberapa jenis obat dalam sekali konsumsi. Berdasarkan data kohort observasi terkini pasien dapat memperoleh manfaat dari ART dan data uji klinis acak menunjukkan bahwa ART mengurangi risiko infeksi HIV, transfer, sekaligus memberikan manfaat klinis kepada subjek yang dirawat.

Berbagai macam penyakit menular dapat dikonstruksikan ke dalam model matematika, salah satu contoh penyakit menular yang juga dapat dikonstruksikan ke dalam model matematika adalah HIV. Model matematika sendiri adalah alat yang digunakan sebagai pendekatan terhadap suatu

fenomena yang terjadi di lingkungan sekitar. Tujuan dari penerapan model matematika dalam pengendalian infeksi HIV adalah untuk memprediksi jumlah sel-sel yang terinfeksi virus pada selang waktu tertentu, untuk mempengaruhi keputusan dan mengembangkan protokol pengobatan yang lebih efektif untuk pasien yang terjangkit HIV, dan juga untuk membantu memutuskan tindakan yang tepat dalam pencegahan penyebaran infeksi HIV.

Terdapat beberapa penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti dalam memodelkan penyebaran infeksi HIV diantaranya adalah (M. Pradeesh, 2022) dengan judul (*Dynamical Analysis of Posttreatment HIV-1 Infection Model*), (P.Rana, 2022) dengan judul (*Dynamic Analysis of Mother-to-Child Transmission Of HIV and Antiretroviral Treatment As Optimal Control*), (Ishaku.A, 2020) dengan judul (*Analysis and optimal control of an HIV model based on CD4+ count*). Dari beberapa penelitian pemodelan penyebaran infeksi HIV peneliti hanya memperhatikan pemberian *treatment* atau pengobatan dari luar kepada pasien terinfeksi HIV tanpa mempertimbangkan penambahan respon sel imun CD8+ dalam pengendalian infeksi.

Berdasarkan pembahasan latar belakang di atas penulis ingin mengkaji kembali penelitian yang sebelumnya dilakukan oleh (p.Rana, 2023) yang menggambarkan terjadinya penyebaran infeksi HIV dengan mempertimbangkan penambahan kompartemen respon sel imun CD8+ dalam pengendalian infeksi HIV yang belum mendapatkan penambahan *treatment*. Oleh karena itu, pada penelitian ini akan dilakukan penambahan asumsi parameter berupa pemberian *treatment* yaitu antiretroviral *treatment*, dimana penambahan asumsi parameter *treatment* berdasarkan pada penelitian yang dilakukan oleh (Y.Yang, 2010). Penulis menyajikan model penyebaran infeksi HIV ke dalam lima subpopulasi yakni T (Sel T CD4+ yang belum terinfeksi), I (Sel T CD4+ yang telah terinfeksi), V (virus HIV yang terbentuk), Z (Sel T CD8+), Z_{α} (Sel T CD8+ yang teraktivasi). Untuk mendapatkan hasil simulasi numeriknya dapat menggunakan web online Replit dengan bahasa pemrograman Python.

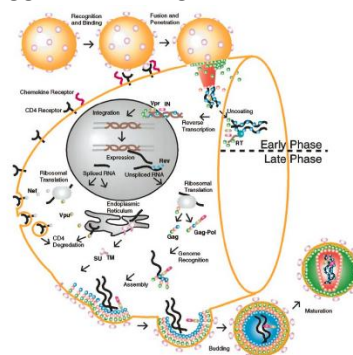
KAJIAN TEORI

HIV

Human immunodeficiency virus (HIV) merupakan virus yang menginfeksi sel-sel dalam tubuh manusia, sehingga Infeksi HIV menyebabkan penurunan sistem kekebalan tubuh secara bertahap (Utami, 2023). Virus HIV memiliki sistem kekebalan tubuh yang tidak stabil, namun menghasilkan antibodi yang dapat dideteksi dengan tes Western blot dan ELISA pada darah, air mani, air liur, dll (Najmah, 2015). Kapasitas penularan seseorang yang terinfeksi HIV bergantung pada jumlah virus yang ada di dalam darah, semakin tinggi jumlah virus yang ada di dalam darah. semakin besar darahnya maka semakin besar pula kemampuan penularannya sehingga penyakitnya menjadi semakin parah (Najmah, 2015).

REPLIKASI VIRUS

Virus HIV memiliki siklus hidup menarik yang dimulai saat virus menempel pada permukaan sel yang ditunjukkan pada gambar 1. Begitu virus memasuki sel, ia melepaskan RNA-nya, yang dengan cepat di transkripsi menjadi DNA menggunakan transkriptase balik. DNA virus dapat berada dan tetap berada di sitoplasma dalam bentuk linier atau melingkar. DNA yang di hasilkan dari cetakan virus dapat di integrasikan secara acak ke dalam DNA inang menggunakan integrase virus (Turner, 2013).

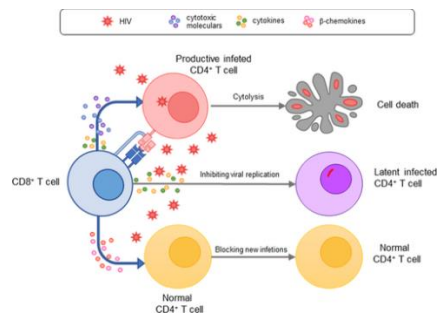


Gambar 1. Replikasi Virus HIV

RESPON SEL IMUN CD8+

Sel T CD8+ merupakan bagian lain dari limfosit sel T yang memainkan peran penting dalam respons yang di mediasi sel pada sistem kekebalan. Sel imun ini, juga di kenal sebagai limfosit T sitotoksik (CTL), melindungi inang dari organisme

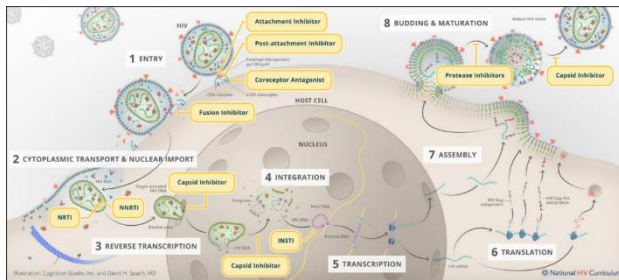
asing melalui cara litik dan non-litik (Gulzar, 2005). Perkembangan sel T CD8⁺ pada infeksi HIV dirangkum dalam gambar 2.



Gambar 2. Mekanisme Respon CD8⁺ terhadap HIV

ANTIRETROVIRAL TREATMENT

Hingga saat ini, 24 obat telah disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan AS (FDA) untuk pengobatan infeksi HIV-1. Obat-obatan ini dibagi menjadi enam kelompok berbeda berdasarkan mekanisme molekuler dan sifat resistensinya: *Nucleoside-analog Reverse Transcriptase Inhibitors* (NRTIs), *Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors* (NNRTIs), *Integrase Inhibitors*, *Protease Inhibitors* (PIs), *Fusion Inhibitors*, dan *Coreceptor Antagonists* (Arts, 2012).



Gambar 3. Mekanisme Antiretroviral Treatment

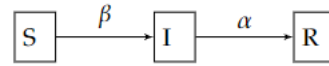
PEMODELAN PENYEBARAN PENYAKIT

Penggunaan model matematika untuk mempelajari evolusi epidemi bukanlah hal baru. Saat ini perilaku penularan penyakit sudah banyak diketahui berdasarkan karakteristiknya, misalnya mengetahui keterbatasan dan kemungkinan modelnya. Model SIR dikembangkan oleh ahli kimia Skotlandia, William Ogilvy Kernack (1927) dan ahli matematika A.G.McKendrick (1932). Berdasarkan model aliran penyakit SIR, maka dapat dibentuk persamaan model SIR berikut:

$$\begin{aligned} S' &= f_1(S, I, R) \\ I' &= f_2(S, I, R) \\ R' &= f_3(S, I, R) \end{aligned} \quad (1)$$

dimana $N = S + I + R$.

Berikut Diagram kompartemen dari model SIR tersebut didasarkan pada persamaan (1):



Gambar 4. Model SIR

Selain model-model di atas, seiring berjalannya waktu telah banyak penelitian yang mengembangkan model matematika penyebaran penyakit seperti: SEIR, SI, SVIR, SIRS, SQIR, dan sebagainya (Brauer, 1999).

SISTEM PERSAMAAN DIFERENSIAL BIASA ORDE 1

Sistem persamaan diferensial biasa terdiri dari persamaan diferensial biasa yang dirangkai menjadi n persamaan diferensial biasa. Bentuk umum sistem persamaan diferensial orde pertama adalah sebagai berikut:

$$\mathbf{x}' = \mathbf{f}(t, \mathbf{x}) \quad (2)$$

Dimana $\mathbf{x} = \mathbf{x}(t) = x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)$ dan $\mathbf{f}$ adalah fungsi bernilai real dari $n + 1$ variabel $x_1, x_2, \dots, x_n$ dan t (Hirsch .M.W, 2004).

TITIK KESETIMBANGAN

Titik kesetimbangan disebut juga titik equilibrium yang konstan terhadap waktu. Titik $\mathbf{x}^*$ disebut titik kesetimbangan dari sistem berikut:

$$\mathbf{x}' = \mathbf{f}(t, \mathbf{x}) \quad \mathbf{x} \in \mathbb{R}^n, \quad t \in \mathbb{R} \quad (2)$$

Jika memenuhi $\mathbf{f}(t, \mathbf{x}) = 0$. Dalam model penyebaran penyakit, terdapat dua titik kesetimbangan, yaitu: titik kesetimbangan bebas penyakit atau disebut juga Disease Free Equilibrium (DFE) dan titik kesetimbangan endemik atau Endemic Equilibrium (EE) (Hirsch .M.W, 2004) (Perko, 2001).

ANALISIS KESTABILAN TITIK KESETIMBANGAN SISTEM NON-LINIER

Berbeda dengan sistem linear, sistem nonlinear perlu dilakukan linerisasi sebelum dilakukan analisis kestabilan titik kesetimbangannya. Linerisasi adalah

proses mengubah sistem persamaan diferensial non-linier menjadi sistem persamaan yang linier. Sebagai contoh linearisasi dari sistem (2) dengan memisalkan $y_i = x_i - x^*$ dan menggunakan ekspansi deret Taylor di sekitar titik ekuilibrium x^* , maka sistem (2) menjadi:

$$y' = Ay + h(y) \quad (3)$$

dimana A adalah matriks jacobian dari f di x^* , seperti berikut:

$$A = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(x^*) & \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(x^*) & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n}(x^*) \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(x^*) & \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(x^*) & \cdots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n}(x^*) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1}(x^*) & \frac{\partial f_n}{\partial x_2}(x^*) & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n}(x^*) \end{bmatrix} \quad (4)$$

dan $h(y)$ merupakan suku ber-orde tinggi yang lebih cepat menuju ke-0. Sehingga sistem (2) dapat diaproksimasi dengan sistem linear menjadi:

$$y' = Ay \quad (5)$$

yang disebut juga dengan sistem terlinierisasi (Ames, 1988).

Nilai eigen matriks jacobian A , yang berukuran $n \times n$, memiliki n nilai eigen. Nilai eigen ini didapat dari karakteristik persamaan matriks A dan dikenal sebagai nilai eigen dari matriks A . Berdasarkan nilai eigen, kestabilan titik ekuilibrium stabil asimtotik jika nilai eigen real negatif atau memiliki bagian eigen real negatif, dan tidak stabil jika nilai eigen real positif atau memiliki bagian eigen real positif (Boyce, 2017).

KRITERIA ROUTH HURWITZ

Ketika metode untuk mencari akar-akar polinomial tidak dapat digunakan untuk menghitung akar-akar persamaan karakteristik orde yang lebih tinggi, maka metode Routh Hurwitz dapat menjadi pilihan untuk menentukan kestabilan pada titik kesetimbangan tanpa harus menghitung nilai eigennya.

Misalkan persamaan karakteristik matriks A adalah sebagai berikut:

$$\det(A - \lambda I) = 0$$

$$\lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \cdots + a_{n-1}\lambda + a_n = 0 \quad (6)$$

dimana $a_i \in \mathbb{R}, i = 1, 2, 3, \dots, n$. Sehingga didapatkan tabel Routh Hurwitz berikut:

Tabel 1. Tabel Kriteria Routh Hurwitz

λ^n	1	a_2	a_4	$\cdots$
λ^{n-1}	a_1	a_3	a_5	$\cdots$

λ^{n-2}	b_1	b_2	b_3	$\cdots$
λ^{n-3}	c_1	c_2	c_3	$\cdots$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
λ^0	a_n	$\cdots$	$\cdots$	$\cdots$

dimana :

$$b_1 = \frac{a_1 a_2 - a_3}{a_1}, b_2 = \frac{a_1 a_4 - a_5}{a_1}, b_n = \frac{a_1 a_{2n} - a_{2n+1}}{a_1}$$

$$c_1 = \frac{b_1 a_3 - a_1 a_2}{b_1}, c_2 = \frac{b_1 a_5 - a_1 b_3}{b_1}, c_n = \frac{b_1 a_{2n+1} - a_1 b_{n+1}}{b_1}$$

Berdasarkan tabel 1 didapatkan kriteria stabilitas Routh Hurwitz yaitu jika dan hanya jika semua elemen kolom pertama tidak mengalami perubahan tanda, maka matriks A akan mempunyai nilai eigen real negatif atau nilai eigen dengan bagian real negatif. Sistem dengan nilai eigen kompleks dan bagian realnya negatif memiliki tipe titik spiral dan stabil asimtotik, berdasarkan tabel nonlinier (Lumkes, 2002), (Otto, 2019).

BILANGAN REPRODUKSI DASAR

Bilangan reproduksi dasar (R_0) adalah jumlah kasus baru infeksi rata-rata yang disebabkan oleh satu kasus individu spesifik yang terinfeksi dalam populasi rentan saja. Jika $R_0 < 1$ maka DFE (*Disease Free Equilibrium*) stabil asimtotik local dan penyakit tidak dapat menyerang suatu populasi namun, jika $R_0 > 1$ maka DFE (*Disease Free Equilibrium*) tidak stabil maka, infeksi masih mungkin terjadi (*Endemic Equilibrium*). Kriteria ini juga dapat diterapkan pada model yang lebih kompleks, dan hasilnya sangat penting dalam pengendalian penyakit (Van Den Driessche, 2002) (Diekmann, 2010)

Salah satu metode yang digunakan untuk mencari nilai (R_0) pada populasi yang terinfeksi adalah metode NGM (*Next Generation Matrix*). Misalkan populasi yang terinfeksi n dan populasi yang tidak terinfeksi m , maka x adalah jumlah populasi yang terinfeksi dan y adalah populasi yang tidak terinfeksi (sembuh atau rentan), dengan $x \in \mathbb{R}^n$, $y \in \mathbb{R}^m$, untuk m dan $n \in \mathbb{N}$, sehingga

$$x'_i = \varphi_i(x, y) - \psi_i(x, y), \text{ dengan } i = 1, 2, 3, \dots, n \quad (7)$$

$$y'_i = \eta_j(x, y), \text{ dengan } m = 1, 2, 3, \dots, n \quad (8)$$

Perhitungan R_0 didasarkan pada linearisasi model PDB tentang keseimbangan bebas penyakit $(0, y_0)$. Sedemikian sehingga diperoleh matriks *next generation K* yang didefinisikan sebagai berikut:

$$K = FV^{-1} \quad (9)$$

dengan $F = \frac{\partial \varphi_i}{\partial x_i}(0, y_0)$ dan $V = \frac{\partial \psi_i}{\partial x_i}(0, y_0)$. Nilai R_0 adalah nilai eigen terbesar dari matriks $\mathbf{K}$, sehingga

$$R_0 = \rho(\mathbf{K}) \quad (10)$$

Dimana ρ adalah radius spectral dari matriks $\mathbf{K}$ (Van Den Driessche, 2002).

METODE

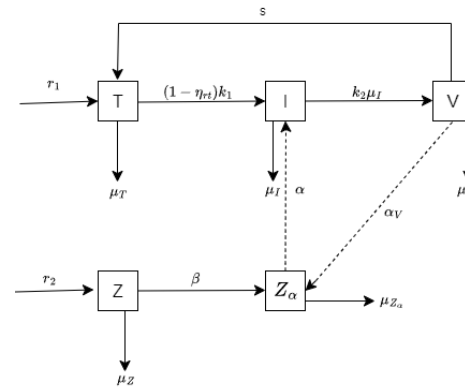
Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah studi literature atau kajian pustaka dengan tahap-tahap: (1) penentuan masalah; (2) perumusan masalah; (3) studi pustaka; (4) analisis dan pemecahan masalah (5) penarikan kesimpulan. Dalam pembahasan masalah dilakukan beberapa langkah pokok yaitu : (1) menentukan Batasan-batasan masalah atau asumsi; (2) menganalisis model seperti menentukan titik kesetimbangan, analisis titik kesetimbangan, menentukan bilangan reproduksi dasar menggunakan metode Next Generation Matrix; (3) menentukan simulasi numerik, (4) Menarik kesimpulan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Model matematika penyebaran infeksi HIV dengan adanya penambahan respon sel imun CD8+ dan antiretroviral *treatment* dibagi menjadi lima sub populasi, yakni T (Sel T CD4+ yang belum terinfeksi), I (Sel T CD4+ yang telah terinfeksi), V (virus HIV yang terbentuk), Z (Sel T CD8+), Z_α (Sel T CD8+ yang teraktivasi). Adapun asumsi yang digunakan dalam memodelkan penyebaran infeksi HIV adalah sebagai berikut: (1) Pertumbuhan sel T CD4+ diasumsikan tumbuh secara logistik dengan laju pertumbuhan r_1 dan daya dukung T_{max} , (2) Laju pembentukan sel T CD4+ baru bergantung pada V dengan laju $\frac{s}{1+V}$. Di mana s adalah istilah sumber variabel yang tergantung pada viral load. Selama infeksi akibat HIV, infeksi timus berperan dalam penurunan sel T CD4+ baru dan perkembangan precursor sel T CD4+ yang matang, (3) Sel T terinfeksi saat berinteraksi dengan virus dengan laju k_1 , (4) Sel yang terinfeksi akibat aktivasi sel T CD8+ mengalami penurunan dengan laju α , (5) Konsentrasi sel T CD8+ tanpa adanya infeksi meningkat secara logistik dengan laju r_2 dengan adanya daya dukung Z_{max} , (6) sel T CD8+ yang terinfeksi akan bergabung dengan kelas CD8+ yang diaktifkan dengan laju β , (7) Masing-masing

kelas mengalami kematian alami dengan laju μ , (8) Antiretroviral treatment yang menghambat infeksi dan perkembangbiakan virion HIV diasumsikan konstan dalam dinamika virus, (9) Efek dari pengobatan Antiretroviral treatment dengan laju η_{rt} di mana η_{rt} kurang dari satu.

Berdasarkan uraian dan asumsi-asumsi di atas, maka diagram alir kompartemen dari model infeksi HIV dapat digambarkan sebagai berikut:



Gambar 4. Model Infeksi HIV dengan Respon Sel Imun CD8+

Berdasarkan diagram kompartemen pada Gambar 1, diperoleh model dalam sistem persamaan :

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= r_1 T \left(1 - \frac{T}{T_{max}} \right) + \frac{s}{1+V} - \mu_T T - (1 - \eta_{rt}) k_1 T V \\ \frac{dI}{dt} &= (1 - \eta_{rt}) k_1 T V - \mu_I I - \alpha Z_\alpha I \\ \frac{dV}{dt} &= k_2 \mu_I I - \mu_V V - \alpha_V V Z_\alpha \\ \frac{dZ}{dt} &= r_2 Z \left(1 - \frac{Z}{Z_{max}} \right) - \beta Z I - \mu_Z Z \\ \frac{dZ_\alpha}{dt} &= \beta Z I - \mu_{Z_\alpha} Z_\alpha \end{aligned} \quad (11)$$

Adapun parameter yang digunakan pada persamaan (1) disajikan pada Tabel 1.

Tabel 2. Variabel dan Parameter

Variabel	Keterangan
$T(t)$	Konsentrasi sel CD4+ yang belum terinfeksi saat waktu t
$I(t)$	Konsentrasi sel CD4+ yang telah terinfeksi saat waktu t
$V(t)$	Konsentrasi virus HIV saat waktu t
$Z(t)$	Konsentrasi sel CD8+ yang belum teraktivasi saat waktu t
$Z_\alpha(t)$	Konsentrasi sel CD8+ yang telah teraktivasi saat waktu t

μ	Laju Kematian
r_1	Laju pertumbuhan sel T CD4+
s	Sumber untuk laju pembentukan sel CD4+ baru (konsentrasi virus dalam darah)
k_1	Laju sel T CD4+ terinfeksi
α	Laju pengurangan sel yang terinfeksi karena sel T CD8+ yang diaktifkan
k_2	Laju sel T CD4+ yang terinfeksi memproduksi virus
r_2	Laju pertumbuhan sel T CD8+
β	Laju aktivasi sel T CD8+ karena sel T CD4+ terinfeksi
T_{max}	Daya dukung lingkungan dari sel T CD4+
Z_{max}	Daya dukung lingkungan dari sel T CD8+
α_v	Laju penurunan virus karena sel T CD8+ yang diaktifkan
η_{rt}	Efektivitas antiretroviral treatment

TITIK KESETIMBANGAN

- Titik kesetimbangan bebas penyakit (E_0) diperoleh: $E_0 = (T_0, I_0, V_0, Z_0, Z_{\alpha_0}) = (T_0, 0, 0, -\frac{(\mu_Z - r_2)Z_{max}}{r_2}, 0)$ Keberadaan titik Z_0 ada apabila memenuhi syarat berikut : $r_2 > \mu_Z$. T_0 adalah akar real positif dari polynomial berderajat dua dalam T dari persamaan $AT^2 + BT - C = 0$ dengan $A = r_1$, $B = (\mu_T - r_1)T_{max}$, $C = sT_{max}$. Maka persamaan $AT^2 + BT - C = 0$ akan memiliki tepat satu akar real positif jika $D > 0$ dan $\frac{-C}{A} < 0$, dengan syarat $C > 0$ dan $A > 0$.
- Titik kesetimbangan endemik tanpa respon imun (E_1) diperoleh: $E_1 = (T_1, I_1, V_1, Z_1, Z_{\alpha_1}) = (\frac{\mu_V}{(1-\eta_{rt})k_1k_2}, \frac{\mu_V}{k_2\mu_I}V, V_1, 0, 0)$. V_1 adalah akar real positif dari polynomial berderajat dua dalam V dari persamaan $-AV^2 + BV + C = 0$, dengan $A = (1 - \eta_{rt})^2 k_1^2 k_2 \mu_V T_{max}$, $B = (1 - \eta_{rt})k_1 k_2 r_1 \mu_V T_{max} - r_1 \mu_V^2 - (1 - \eta_{rt})k_1 k_2 \mu_T \mu_V T_{max} - A$, $C = (1 - \eta_{rt})k_1 k_2 r_1 \mu_V T_{max} - r_1 \mu_V^2 + Ak_2s - (1 - \eta_{rt})k_1 k_2 \mu_T \mu_V T_{max}$.

Maka persamaan $-AV^2 + BV + C = 0$ akan memiliki tepat satu akar real positif jika $D > 0$ dan $\frac{-C}{A} < 0$, dengan syarat $C > 0$ dan $A > 0$.

- Titik kesetimbangan endemik dengan respon imun (E_2) diperoleh: $E_2 = (T_2, I_2, V_2, Z_2, Z_{\alpha_2})$ dengan

$$V_2 = \frac{k_2 \mu_I \mu_Z \alpha r_2}{\alpha_V \beta Z_{max} I (-\beta I - \mu_Z + r_2) + \mu_V \mu_Z \alpha r_2'}$$

$$Z_2 = Z_{max} \left(1 - \frac{\beta I}{r_2} - \frac{\mu_Z}{r_2} \right),$$

$$Z_{\alpha_2} = \frac{\beta Z_{max} I}{\mu_Z \alpha r_2} (-\beta I - \mu_Z + r_2),$$

Keberadaan titik V_2, Z_{α_2} ada apabila memenuhi syarat berikut: $-\beta I - \mu_Z + r_2 > 0$. Keberadaan titik Z_2 ada apabila memenuhi syarat berikut: $1 - \frac{\beta I}{r_2} - \frac{\mu_Z}{r_2} > 0$. T_2 adalah akar real positif dari polynomial berderajat lima dalam I dan I_2 adalah akar real positif dari polynomial berderajat sepuluh dalam I . Titik T_2 dan I_2 memuat ekspresi matematis yang sangat panjang dan rumit untuk ditentukan akar-akar real positifnya, sehingga untuk penentuan akar real positif titik kesetimbangan endemik (E_2) akan dilakukan melalui simulasi numerik.

BILANGAN REPRODUKSI DASAR

Bilangan reproduksi dasar (dilambangkan dengan R_0), salah satu metode yang digunakan untuk mencari nilai bilangan reproduksi (R_0) pada populasi yang terinfeksi adalah metode NGM (Next Generation Matrix). NGM diperoleh dari sub populasi terinfeksi, sehingga PDB yang digunakan adalah $\frac{dI}{dt} = (1 - \eta_{rt})k_1 TV - \mu_I I - \alpha Z_{\alpha} I$ dan $\frac{dV}{dt} = k_2 \mu_I I - \mu_V V - \alpha_V V Z_{\alpha}$.

Perhitungan R_0 didasarkan pada linearisasi model PDB tentang keseimbangan bebas penyakit. Dari persamaan $\frac{dI}{dt}$, $\frac{dV}{dt}$ dan titik ekuilibrium bebas penyakit $E_0 = (T_0, I_0, V_0, Z_0, Z_{\alpha_0})$ didapatkan:

$$\mathbf{K} = \mathbf{FV}^{-1}$$

dengan $\mathbf{F} = \begin{pmatrix} 0 & (1 - \eta_{rt})k_1 T \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$ dan $\mathbf{V} = \begin{pmatrix} \mu_I & 0 \\ -k_2 \mu_I & \mu_V \end{pmatrix}$. Dengan demikian, diperoleh:

$$K = \begin{pmatrix} \frac{(1-\eta_{rt})k_1k_2T_0}{\mu_V} & \frac{(1-\eta_{rt})k_1T_0}{\mu_V} \\ 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Nilai R_0 adalah radius spektral atau nilai eigen terbesar dari matriks K , sehingga diperoleh:

$$R_0 = \rho(K) = \frac{(1-\eta_{rt})k_1k_2T_0}{\mu_V}. \quad (12)$$

Sehingga, ketika $R_0 < 1$, maka angka penularan penyakit menurun atau penyakit mulai menghilang dan ketika $R_0 > 1$ maka angka penularan penyakit meningkat menuju epidemi.

ANALISIS KESTABILAN TITIK KESETIMBANGAN

Analisis titik ekuilibrium pada sistem (11) dapat dilakukan jika sistem (11) dilinearkan sedemikian hingga diperoleh matriks Jacobian pada tiap titik ekuilibrium. Secara umum matriks Jacobian dari sistem (11) didefinisikan sebagai berikut:

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial T} & \frac{\partial f_1}{\partial I} & \frac{\partial f_1}{\partial V} & \frac{\partial f_1}{\partial Z} & \frac{\partial f_1}{\partial Z_\alpha} \\ \frac{\partial f_2}{\partial T} & \frac{\partial f_2}{\partial I} & \frac{\partial f_2}{\partial V} & \frac{\partial f_2}{\partial Z} & \frac{\partial f_2}{\partial Z_\alpha} \\ \frac{\partial f_3}{\partial T} & \frac{\partial f_3}{\partial I} & \frac{\partial f_3}{\partial V} & \frac{\partial f_3}{\partial Z} & \frac{\partial f_3}{\partial Z_\alpha} \\ \frac{\partial f_4}{\partial T} & \frac{\partial f_4}{\partial I} & \frac{\partial f_4}{\partial V} & \frac{\partial f_4}{\partial Z} & \frac{\partial f_4}{\partial Z_\alpha} \\ \frac{\partial f_5}{\partial T} & \frac{\partial f_5}{\partial I} & \frac{\partial f_5}{\partial V} & \frac{\partial f_5}{\partial Z} & \frac{\partial f_5}{\partial Z_\alpha} \end{bmatrix}. \quad (13)$$

dengan,

$$\begin{aligned} f_1 &= \frac{dT}{dt} = r_1T \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) + \frac{s}{1+V} - \mu_T T \\ &\quad - (1-\eta_{rt})k_1TV, \\ f_2 &= \frac{dI}{dt} = (1-\eta_{rt})k_1TV - \mu_I I - \alpha Z_\alpha I, \\ f_3 &= \frac{dV}{dt} = k_2\mu_I I - \mu_V V - \alpha_V V Z_\alpha, \\ f_4 &= \frac{dZ}{dt} = r_2Z \left(1 - \frac{Z}{Z_{max}}\right) - \beta ZI - \mu_Z Z, \\ f_5 &= \frac{dZ_\alpha}{dt} = \beta ZI - \mu_{Z_\alpha} Z_\alpha. \end{aligned}$$

Berdasarkan matriks Jacobin pada persamaan (13), kemudian akan dilakukan analisis kesetimbangan pada tiap titik ekuilibrium sistem (11) dengan mensubstitusikan tiap titik ekuilibrium ke dalam matriks Jacobian (13) sebagai berikut:

- Analisis Kestabilan Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit (E_0)
Kestabilan dari titik ekuilibrium bebas penyakit diperoleh dengan mensubstitusikan titik E_0 pada matriks

Jacobian (13), diperoleh matriks $J(E_0)$ sebagai berikut:

$$J(E_0) = \begin{bmatrix} a_{11} & 0 & a_{13} & 0 & 0 \\ 0 & a_{22} & a_{23} & 0 & 0 \\ 0 & a_{32} & a_{33} & 0 & 0 \\ 0 & a_{42} & 0 & a_{44} & 0 \\ 0 & a_{52} & 0 & 0 & a_{55} \end{bmatrix} \quad (14)$$

dimana

$$\begin{aligned} a_{11} &= r_1T \left(1 - \frac{2T_0}{T_{max}}\right) - \mu_T; \quad a_{13} = -s - (1-\eta_{rt})k_1T_0; \quad a_{22} = \\ &= -\mu_I; \quad a_{23} = (1-\eta_{rt})k_1T_0; \quad a_{32} = k_2\mu_I; \quad a_{33} = -\mu_V; \quad a_{42} = \\ &= \frac{\beta Z_{max}(\mu_Z - r_2)}{r_2}; \quad a_{44} = r_2 \left(1 + \frac{2Z_{max}(\mu_Z - r_2)}{r_2 Z_{max}}\right); \quad a_{52} = \\ &= -\frac{\beta Z_{max}(\mu_Z - r_2)}{r_2}; \quad a_{55} = -\mu_{Z_\alpha}. \end{aligned}$$

Dari matriks (14) didapatkan persamaan karakteristik sebagai berikut:

$$(a_{11} - \lambda)(a_{55} - \lambda)(a_{44} - \lambda)((a_{22} - \lambda)(a_{33} - \lambda) - (a_{32}a_{23})) = 0. \quad (15)$$

$$(a_{11} - \lambda)(a_{55} - \lambda)(a_{44} - \lambda)(\lambda^2 - (a_{22} + a_{33})\lambda + a_{22}a_{33} - (a_{32}a_{23})) = 0. \quad (16)$$

Berdasarkan persamaan karakteristik tersebut diperoleh nilai eigen:

$$\lambda_1 = r_1 \left(1 - \frac{2T_0}{T_{max}}\right) - \mu_T,$$

$$\lambda_2 = -\mu_Z,$$

$$\lambda_3 = r_2 \left(1 + \frac{2Z_{max}(\mu_Z - r_2)}{r_2 Z_{max}}\right),$$

$$\begin{aligned} \lambda_{4,5} &= \frac{-(\mu_I + \mu_V) \pm \sqrt{(\mu_I + \mu_V)^2 - 4(\mu_I \mu_V (1 - R_0))}}{2} \\ &= -\frac{(\alpha + b + \gamma_1 + 2\mu)}{2} \\ &\quad \pm \frac{\sqrt{\alpha^2 + b^2 + \gamma_1^2 + 2b\gamma_1 + 2b\alpha - 2\alpha\gamma_1}}{2} \end{aligned}$$

Dari bentuk di atas diperoleh λ_1 akan bernilai negatif ketika $r_1 \left(1 - \frac{2T_0}{T_{max}}\right) < \mu_T$, λ_2 bernilai negatif karena $\mu_Z > 0$, λ_3 akan bernilai negatif ketika $r_2 < 2(\mu_Z - r_2)$ dan $\lambda_{4,5}$ akan bernilai negatif ketika $R_0 < 1$. Karena $\lambda_{1,2,3,4,5}$ bernilai negatif maka kestabilan titik ekuilibrium bebas penyakit adalah **stabil asimtotik**.

- Analisis Kestabilan Titik Kesetimbangan Endemik Tanpa Respon Imun (E_1)
Kestabilan dari titik ekuilibrium endemik (E_1) diperoleh dengan mensubstitusikan titik E_1 pada matriks Jacobian (11), diperoleh matriks $J(E_1)$ sebagai berikut:

$$J(E_1) = \begin{bmatrix} b_{11} & 0 & b_{13} & 0 & 0 \\ b_{21} & b_{22} & b_{23} & 0 & b_{25} \\ 0 & b_{32} & b_{33} & 0 & b_{35} \\ 0 & 0 & 0 & b_{44} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & b_{54} & b_{55} \end{bmatrix} \quad (17)$$

dimana

$$\begin{aligned} b_{11} &= \frac{r_1}{T_{max}} + \frac{2r_1\mu_V}{k_1k_2T_{max}(1-\eta_{rt})} - \mu_T - (1 - \eta_{rt})k_1V_1; \\ b_{13} &= -\frac{s}{(1+V_1)^2} - \frac{\mu_V}{k_2}; \\ b_{21} &= (1 - \eta_{rt})k_1V_1; \\ b_{22} &= -\mu_I; \\ b_{23} &= \frac{\mu_V}{k_2}; \\ b_{25} &= \frac{\mu_V\alpha V_1}{k_2\mu_I}; \\ b_{32} &= k_2\mu_I; \\ b_{33} &= -\mu_V; \\ b_{35} &= \alpha_V V_1; \\ b_{44} &= r_2 - \frac{\beta\mu_V V_1}{k_2\mu_I} - \mu_Z; \\ b_{54} &= \frac{\beta\mu_V V_1}{k_2\mu_I}; \\ b_{55} &= -\mu_{Z\alpha}. \end{aligned}$$

Dari matriks (17) didapatkan persamaan karakteristik sebagai berikut:

$$(b_{44} - \lambda)(b_{55} - \lambda)(-\lambda^3 - p_1\lambda^2 - p_2\lambda - p_3) = 0. \quad (18)$$

Di mana

$$\begin{aligned} p_1 &= \mu_I\mu_V - \frac{r_1}{T_{max}} + \frac{2r_1T_0}{R_0T_{max}} + \mu_T + (1 - \eta_{rt})k_1V_1, \\ p_2 &= \mu_T(\mu_I + \mu_V) + (1 - \eta_{rt})k_1V_1(\mu_I + \mu_V) - \frac{r_1(\mu_I + \mu_V)}{T_{max}} + \frac{2r_1T_0(\mu_I + \mu_V)}{R_0T_{max}}, \\ p_3 &= \frac{sk_2\mu_I\mu_V R_0V_1 + \mu_V^2\mu_I R_0V_1}{k_2T_0(1+V_1)^2} \end{aligned}$$

Berdasarkan persamaan (18) diperoleh

$$\lambda_1 = r_2 - \frac{\beta\mu_V V_1}{k_2\mu_I} - \mu_Z \quad \text{dan} \quad \lambda_2 = -\mu_Z.$$

λ_1 akan bernilai negatif jika $r_2 < \frac{\beta\mu_V V_1}{k_2\mu_I} + \mu_Z$, dan λ_2 diketahui telah bernilai negatif, sedangkan $\lambda_{3,4,5}$ nilainya ditentukan menggunakan kriteria Routh-Hurwitz dari bentuk persamaan $-\lambda^3 - p_1\lambda^2 - p_2\lambda - p_3 = 0$ diubah menjadi $\lambda^3 + \lambda^2 + p_2\lambda + p_3 = 0$, sehingga diperoleh Tabel Routh-Hurwitz berikut:

Tabel 3. Tabel Routh-Hurwitz analisis kestabilan endemik

λ^3	1	p_2	0
λ^2	p_1	p_3	0
λ^1	$\frac{p_1p_2 - p_3}{p_1}$	0	0
λ^0	p_3	0	0

Berdasarkan kriteria Routh-Hurwitz persamaan $\lambda^3 + \lambda^2 + p_2\lambda + p_3 = 0$ stabil asimtotik jika dan hanya jika semua elemen kolom pertama tidak

mengalami perubahan tanda, maka akan memiliki nilai eigen real negative atau nilai eigen yang bagian realnya negatif. Karena nilai elemen pada baris pertama adalah 1 atau positif maka, $p_1 > 0$, $p_1p_2 - p_3 > 0$, dan $p_3 > 0$ agar tidak terjadi perubahan tanda. Sehingga, berdasarkan $\lambda_{1,2,3,4,5}$ yang telah diperoleh titik kesetimbangan endemik tanpa respon imun (E_1) akan stabil asimtotik jika memenuhi syarat berikut, $r_2 < \frac{\beta\mu_V V_1}{k_2\mu_I} + \mu_Z$ dan, $p_1 > 0$, $p_1p_2 - p_3 > 0$, $p_3 > 0$.

• Analisis Kestabilan Titik Kesetimbangan Endemik dengan Respon Imun (E_2)

Penentuan kestabilan secara analitik pada titik kesetimbangan endemik (E_2) terlalu rumit untuk dilakukan dikarenakan memuat ekspresi matematis yang sangat panjang dan rumit untuk dianalisis, sehingga untuk analisis kestabilan titik kesetimbangan endemik (E_2) akan dilakukan melalui simulasi numerik.

SIMULASI NUMERIK

NILAI AWAL DAN NILAI PARAMETER

Simulasi numerik dari sistem (1) model infeksi HIV dengan respon sel imun CD8+ dan antiretroviral *treatment* dilakukan dengan menggunakan web *online* Replit dengan bahasa pemrograman python. Nilai awal yang digunakan adalah $T_0 = 500$, $I_0 = 100$, $V_0 = 100$, $Z_0 = 100$, $Z_{\alpha_0} = 10$, dan rincian parameter yang digunakan disajikan dalam Tabel 4 berikut:

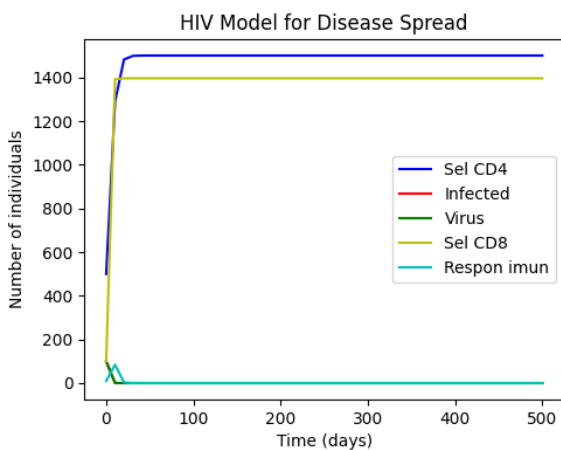
Tabel 4. Nilai Variabel dan Parameter

Variabel/ Parameter	Nilai	Sumber
r_1	0,3	(p.Rana, 2023)
s	30	(p.Rana, 2023)
μ_T	0,02	(p.Rana, 2023)
k_1	0,00024	(p.Rana, 2023)
μ_I	0,5	(p.Rana, 2023)

α	0,002	(p.Rana, 2023)
k_2	100	(p.Rana, 2023)
μ_V	7	(p.Rana, 2023)
r_2	2	(p.Rana, 2023)
β	0,04	asumsi
μ_Z	0,006	(p.Rana, 2023)
$\mu_{Z\alpha}$	0,4	(p.Rana, 2023)
η_{rt}	0,9	asumsi
T_{max}	1500	(p.Rana, 2023)
Z_{max}	1400	(p.Rana, 2023)

SIMULASI NUMERIK

Simulasi titik kesetimbangan bebas penyakit (DFE) dilakukan dengan menggunakan nilai awal yang telah ditentukan dan parameter pada Tabel 4 dan diperoleh nilai $R_0 = 0,5 < 1$ dan **stabil asimtotik** pada $E_0(1500; 0; 0; 1395.8; 0)$ dan menghasilkan gambar grafik pada Gambar 5 berikut:

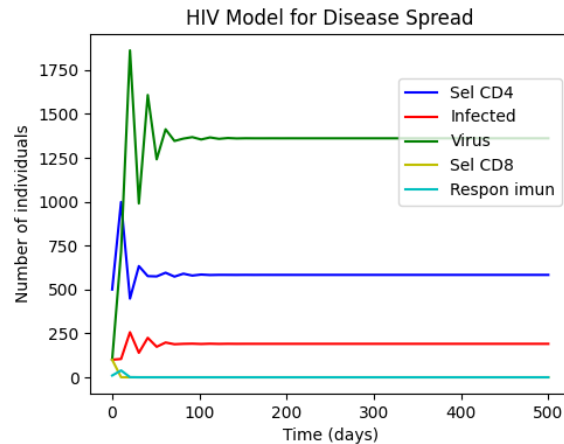


Gambar 5. Grafik Simulasi Kestabilan Bebas Penyakit dengan $\eta_{rt} = 0.9$ dan $\beta = 0.04$

Gambar 5 menunjukkan pada waktu $t = 100$ jumlah populasi sel CD4+ yang telah terinfeksi akan mendekati 0 (garis merah), jumlah populasi virus HIV juga akan mendekati 0 (garis hijau), dan karena tidak terjadi infeksi pada sel CD4+ maka respon sel imun CD8+ juga akan mendekati 0 (garis hijau toska) yang sesuai dengan perhitungan analitik.

Simulasi selanjutnya yaitu simulasi titik kesetimbangan endemik tanpa respon sel imun

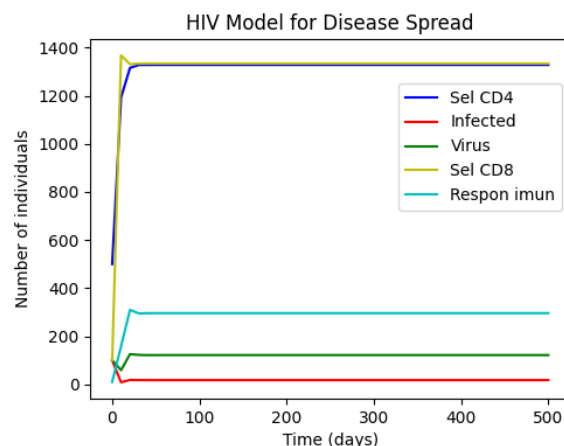
CD8+ (E_1) dengan menggunakan nilai awal yang telah ditentukan dan parameter pada Tabel 4 diperoleh nilai $R_0 = 2,57 > 1$ dan **stabil asimtotik** pada $E_1(583.3; 190.5; 1361.4; 0; 0)$ dan menghasilkan gambar grafik pada Gambar 6 berikut:



Gambar 6. Grafik Simulasi Kestabilan Endemik (E_1) dengan $\eta_{rt} = 0.5$ dan $\beta = 0.04$

Gambar 6 menunjukkan ketika $t = 200$ jumlah populasi sel CD4+ akan menurun jumlahnya menjadi 583.3 (garis biru), jumlah populasi virus HIV mengalami peningkatan menjadi 1361.4 (garis hijau), dan jumlah populasi sel CD4+ yang terinfeksi juga mengalami peningkatan yang tidak terlalu tinggi menjadi 190.5 (garis merah), karena adanya efek obat antiretroviral yang menekan terjadinya infeksi HIV pada populasi CD4+.

Simulasi selanjutnya yaitu simulasi titik kesetimbangan endemik dengan respon sel imun CD8+ (E_2) dengan menggunakan nilai awal yang telah ditentukan dan parameter pada Tabel 4 diperoleh nilai $R_0 = 2.57 > 1$ dan **stabil asimtotik** pada $E_2(1397.9; 17.76; 121.69; 1333.65; 296.01)$ dan menghasilkan gambar grafik pada Gambar 7 berikut:



Gambar 7. Grafik Simulasi Kestabilan Endemik (E_2) dengan $\eta_{rt} = 0.5$ dan $\beta = 0.05$

Gambar 7 menunjukkan ketika $t = 100$ jumlah populasi sel CD4+ akan meningkat jumlahnya menjadi 1327.9 (garis biru), jumlah populasi virus HIV mengalami penurunan menjadi 121.69 (garis hijau), dan jumlah populasi sel CD4+ yang terinfeksi juga mengalami penurunan menjadi 17.76 (garis merah), karena adanya gabungan dari efek obat antiretroviral dan respon sel imun CD8+ yang menekan terjadinya infeksi dan pembuatan virus HIV, sehingga populasi sel CD4+ yang terinfeksi dan populasi virus HIV mengalami penurunan begitu drastis.

PENUTUP

SIMPULAN

Penelitian ini membahas mengenai model penyebaran infeksi HIV dengan adanya pengaruh respon imun sel CD8+ dan antiretroviral *treatment*. Model penyebaran infeksi HIV ini menghasilkan 3 titik kesetimbangan, yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit yang **stabil asimtotik** ketika $R_0 < 1$, titik kesetimbangan endemik tanpa respon imun yang **stabil asimtotik** ketika $R_0 > 1$ dan memenuhi syarat kriteria Routh-Hurwitz, serta titik kesetimbangan endemik dengan respon imun yang **stabil asimtotik** ketika $R_0 > 1$.

Berdasarkan hasil grafik simulasi numerik menunjukkan jika penyebaran infeksi HIV dapat dikendalikan dengan menggabungkan antara pengobatan antiretroviral dengan pengaktifan respon sel imun CD8+. Oleh karena itu, dalam pengendaliannya agar tidak terjadi endemik infeksi HIV atau bebas dari infeksi HIV, maka dapat dilakukan peningkatan pemberian obat antiretroviral dan pengaktifan respon sel imun CD8+.

SARAN

Pada penelitian ini telah dilakukan pencarian titik kesetimbangan, analisis kestabilan, dan simulasi numerik sehingga diperoleh bahwa parameter antiretroviral treatment dan aktivasi respon sel imun CD8+ sangat berpengaruh pada pengendalian infeksi HIV. Selanjutnya, untuk penelitian yang akan datang disarankan melanjutkan penelitian ini dengan melakukan pengobatan antiretroviral dan terapi imunomodulator secara bersamaan untuk

mengurangi infeksi dan replikasi virus HIV.

DAFTAR PUSTAKA

- ARTS, E. J. (2012). HIV-1 ANTIRETROVIRAL DRUG THERAPY. *COLD SPRING HARB PERSPECT MED*, 1-23.
- Boyce, W. E. (2017). *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems*. United States of America: Cengage Publisher Services using.
- Brauer, F. (1999). *Mathematical Models in Epidemiology*. New York: Springer Science+Business Media, LLC.
- Diekmann, O. (2010). The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. *Journal of the Royal Society Interface*, 873-885.
- F. Ladyani, A. K. (2019). Hubungan antara Jumlah CD4 pada pasien yang terinfeksi HIV/AIDS. *JK Unila*, 3, 8.
- F. Perdomo-Celis, N. T. (2019). CD8+ T-Cell Response to HIV Infection in the Era of Antiretroviral Therapy. *Frontiers in immunology*, 10, 19.
- G.Lela, F. O. (2022). Dinamika Model Penyebaran HIV/AIDS Berdasarkan Jumlah Sel CD4. *Leibniz*, 2, 16.
- Gulzar, N. (2005). CD8+ T-Cells: Function and Response to HIV Infection. *Bentham Science Publishers Ltd*, 23-37.
- Hirsch .M.W, S. D. (2004). *Differential Equations, Dynamical Systems & An introduction to chaos*. California.
- Ishaku.A, G. A. (2020). Analysis and Optimal Cotrol of an HIV Model Bassed on CD4 Count. *Journal of Mathematic*.
- Lumkes, J. H. (2002). *Control Strategies for Dynamic System Design and Implementation*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- M. Pradeesh, A. M. (2022). Dynamical Analysis of Posttreatment HIV-1 Infection Model. *Hindawi Complexity*, 17.
- Najmah, S. (2015). *Epidemologi Penyakit Menular*. Sriwijaya.
- Otto, S. P. (2019). *A Biologist's Guide to Mathematical Modeling in Ecology and Evolution*. United Kingdom: Princeton University Press.
- P.Rana, K. S. (2022). DYNAMIC ANALYSIS OF MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION OF HIV AND ANTIRETROVIRAL TREATMENT AS OPTIMAL CONTROL. *Commun. Math. Biol. Neurosci*, 15.
- p.Rana, S. (2023). Understanding the role of CD8-cell response in HIV control through dynamical analysis: Role of CD8-cell in HIV control. *Elsevier*, 12, 25.
- Perko, L. (2001). *Differential Equations and Dynamical Systems*. New York: Springer Science+Business Media New York Originally.

- Turner, B. G. (2013). Structural biology of HIV assembly. 1999 *Academic Press*, 1-22.
- Utami, I. T. (2023). Hubungan tingkat pengetahuan dengan stigma masyarakat terhadap infeksi HIV / AIDS di Indonesia : Literature Review. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 99-107.
- Van Den Driessche, P. (2002). Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Elsevier*, 29-48.
- Y. Yang, Y. (2010). Threshold dynamics for an HIV model in periodic environments. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 361(1), 59-68.