

**MODEL MATEMATIKA
SISTEM IMUN PADA PENDERITA HIV
TANPA DAN DENGAN TERAPI**

SKRIPSI

Oleh:
ZAKIJAH
0410940062-94



**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2008**

**MODEL MATEMATIKA
SISTEM IMUN PADA PENDERITA HIV
TANPA DAN DENGAN TERAPI**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Sains dalam bidang Matematika

Oleh:
ZAKIJAH
0410940062-94



**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2008**

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**MODEL MATEMATIKA
SISTEM IMUN PADA PENDERITA HIV
TANPA DAN DENGAN TERAPI**

Oleh:
ZAKIJAH
0410940062-94

Setelah dipertahankan di depan majelis penguji
pada tanggal 10 Juni 2008
dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Sains dalam Bidang Matematika

Dosen Pembimbing I

Dosen Pembimbing II

Dr. Agus Suryanto, MSc
NIP. 132 126 049

Syaiful Anam, S.Si, MT
NIP. 132 300 237

**Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika
Fakultas MIPA Universitas Brawijaya**

Dr. Agus Suryanto, MSc
NIP. 132 126 049

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Zakijah
NIM : 0410940062 - 94
Jurusan : Matematika
Penulis Skripsi berjudul : **MODEL MATEMATIKA SISTEM
IMUN PADA PENDERITA HIV
TANPA DAN DENGAN TERAPI**

Dengan ini menyatakan bahwa :

1. Isi dari Skripsi yang saya buat benar-benar karya sendiri dan tidak menjiplak karya orang lain, selain nama-nama yang termaktub di isi dan tertulis di daftar pustaka Skripsi ini.
2. Apabila di kemudian hari ternyata Skripsi yang saya tulis terbukti hasil jiplakan, maka saya bersedia menanggung segala resiko yang akan saya terima.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan segala kesadaran.

Malang, 10 Juni 2008
Yang menyatakan,

(Zakijah)
NIM. 0410940062-94

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



MODEL MATEMATIKA SISTEM IMUN PADA PENDERITA HIV TANPA DAN DENGAN TERAPI

ABSTRAK

Pada skripsi ini dibahas konstruksi dan analisis model matematika sistem imun HIV tanpa dan dengan terapi. Pada konstruksi model digunakan analisis kompartemen. Sistem imun HIV dimodelkan dalam bentuk sistem persamaan diferensial biasa non-linier dengan tiga variabel yaitu sel T $CD4^+$ yang tidak terinfeksi (T), sel T $CD4^+$ yang terinfeksi (T'), dan virus yang hidup bebas dalam darah (V). Berdasarkan hasil analisis diperoleh dua titik kesetimbangan untuk masing-masing model yaitu titik kesetimbangan bebas infeksi dan titik kesetimbangan terinfeksi. Jenis kestabilan dari titik kesetimbangan tersebut ditentukan dengan cara melinierkan sistem di sekitar titik kesetimbangan. Titik kesetimbangan bebas infeksi adalah stabil asimtotik untuk $R_0 < 1$ dan tidak stabil untuk $R_0 > 1$. R_0 didefinisikan sebagai angka reproduksi dasar, yaitu angka yang menunjukkan tingkat infeksi HIV. Pada saat $R_0 < 1$, sistem imun terbebas dari infeksi dan pada saat $R_0 > 1$ sistem imun berada dalam kondisi terinfeksi. Titik kesetimbangan terinfeksi pada model tanpa terapi sama dengan model dengan terapi jika terapi diberikan dalam periode tertentu, yaitu (3,7, 20,4, 55170). Titik kesetimbangan ini adalah stabil asimtotik. Ketika terapi diberikan tanpa batas waktu diperoleh titik kesetimbangan terinfeksi yang bergantung pada nilai P yang digunakan. Untuk $P=0,3$ diperoleh titik kesetimbangan terinfeksi (12,43, 19,79, 53517,89) stabil asimtotik. Hasil analisis ini ditunjukkan secara grafis menggunakan metode Runge-Kutta orde empat.

Kata kunci : sistem imun, HIV, model tanpa terapi, model dengan terapi, titik kesetimbangan, kestabilan, metode Runge-Kutta

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



A MATHEMATICAL MODEL OF THE HUMAN IMMUNE SYSTEM FOR HIV INFECTION WITH AND WITHOUT THERAPY

ABSTRACT

In this final project we construct and analyze a mathematical model of human immune system for HIV infection with and without therapy. Using a compartment model, the human immune system for HIV infection is modelled as a non-linear differential equation system of three variables, that is non-infected $CD4^+$ T cells (T), infected $CD4^+$ T cells (T') and the population of virus that is free living in the blood (V). According to our analysis, the model has two equilibrium states for each model, namely uninfected steady state and infected steady state. By linearizing the system around each equilibrium, stability of the equilibrium can be determined. The uninfected steady state is asymptotically stable for $R_0 < 1$ and becomes unstable for $R_0 > 1$. R_0 defines a basic reproduction number, i.e the number of HIV infection spread degree. When $R_0 < 1$, the human immune system is recovered from infection and when $R_0 > 1$, infection occurred. The infected steady state of the first model is equal to the second model when therapy is given in specified period, that is (3,7, 20,4, 55170). This equilibrium state is asymptotically stable. When therapy is given in unlimited time, the infected steady state is found to depend on the value of P . For $P=0,3$, the infected steady state (12,43, 19,79, 53517,89) is asymptotically stable. The result of this analysis is shown graphically using the fourth order Runge-Kutta method.

Key words : immune system, HIV, model with therapy, model without therapy, equilibrium state, stability, Runge-Kutta method

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, pertolongan dan petunjuk-Nya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik. Shalawat serta salam selalu tecurahkan kepada Nabi Muhammad SAW sebagai suri tauladan bagi penulis.

Skripsi ini merupakan kulminasi *study* yang membutuhkan ketekunan dan kesabaran dan mungkin tak dapat diselesaikan dengan baik tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Dr. Agus Suryanto, MSc, selaku pembimbing I sekaligus Ketua Jurusan Matematika atas segala bimbingan, motivasi serta kesabaran yang telah diberikan selama penulisan skripsi ini.
2. Syaiful Anam, S.Si, MT, selaku pembimbing II sekaligus penasehat akademik atas segala bimbingan, motivasi serta kesabaran yang telah diberikan selama penulisan skripsi ini.
3. Drs. Hery Subagyo, M.Kes, Dra. Trisilowati, MSc, Kwardiniya A., S.Si, MSi. selaku dosen penguji atas segala saran yang diberikan untuk perbaikan skripsi ini.
4. Ayahanda dan Ibunda tersayang atas kasih sayang, dan do'a yang tiada henti demi kesuksesan putrinya, juga kakakku tersayang.
5. Putra Adi, atas kesabaran, dorongan, semangat dan pengorbanan yang diberikan selama penulisan skripsi ini.
6. Seluruh staff pengajar Fakultas MIPA Universitas Brawijaya yang telah membagikan ilmunya kepada penulis.
7. Teman-teman seperjuangan Matematika angkatan 2004 yang tercinta atas semua semangat yang diberikan kepada penulis.
8. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Akhir kata, tak ada gading yang tak retak. Penulis dengan senang hati menerima masukan, saran dan kritik yang membangun lewat e-mail penulis zaza_zur@yahoo.com. Harapan penulis, semoga skripsi ini dapat memberi sumbangan bagi dunia sains Indonesia, khususnya di bidang Pemodelan Matematika.

Malang, 10 Juni 2008

Penulis

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	ix
KATA PENGANTAR	xi
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Batasan Masalah	2
1.4 Tujuan Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Persamaan Diferensial	5
2.2 Sistem Otonomus	5
2.3 Kestabilan Titik Keseimbangan	6
2.3.1 Sistem Otonomus Linier	7
2.3.2 Sistem Otonomus Non-Linier	7
2.4 Model Kompartemen	9
2.5 Mekanisme Michaelis – Menten	11
2.6 Metode Runge-Kutta	13
2.7 Imunologi HIV (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)	14
2.7.1 Sistem imun	14
2.7.2 Infeksi HIV (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)	16
2.7.3 Tahap Perkembangan HIV menjadi AIDS	17
2.7.4 Cara Penularan HIV	18
2.7.5 Terapi	18
BAB III PEMBAHASAN	19
3.1 Model Kompartemen	19

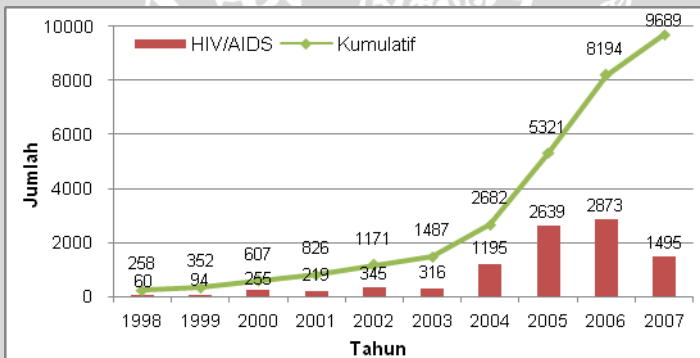
3.2	Konstruksi Model	21
3.2.1	Model Pertama	21
3.2.2	Model Kedua	24
3.3	Penentuan Nilai Parameter dan Variabel	25
3.4	Titik Keseimbangan	26
3.4.1	Model pertama	26
3.4.2	Model kedua	29
3.5	Kestabilan Titik Keseimbangan	31
3.5.1	Model pertama	31
3.5.2	Model kedua	33
3.6	Penyelesaian Model Sistem Imun HIV dengan Metode Runge-Kutta	35
3.6.1	Penyelesaian Model I dengan Metode Runge-Kutta	35
3.6.2	Penyelesaian Model II dengan Metode Runge-Kutta	39
3.7	Interpretasi Model	42
3.7.1	Model Pertama	42
3.7.2	Model Kedua	45
BAB IV KESIMPULAN		53
DAFTAR PUSTAKA		55
LAMPIRAN		57

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan virus yang merusak sistem kekebalan tubuh dengan menyerang sel T CD4⁺ (salah satu sel darah putih). Virus ini menyebabkan AIDS (*Acquired Immun Deficiency Syndrome*). AIDS merupakan sekumpulan gejala penyakit yang menyerang tubuh manusia setelah sistem kekebalannya dirusak oleh HIV (Anonimus², 2007).

Kasus AIDS di Indonesia mulai terlihat peningkatan tajam sejak pertengahan tahun 1999 terutama akibat penularan melalui narkotika suntik (RSPI-SS, 2007). Berdasarkan hasil laporan dari Departemen Kesehatan RI, jumlah kumulatif orang yang hidup dengan HIV/AIDS (ODHA) hingga 30 Juni 2007 adalah 9689, atau bertambah 1495 orang sepanjang periode Januari-Juni 2007. Jumlah itu diperkirakan belum menunjukkan angka sebenarnya (Anonimus³, 2007). Jumlah kasus AIDS di Indonesia 10 tahun terakhir ditunjukkan pada Gambar 1.1.



Gambar 1.1 Jumlah kasus HIV/AIDS di Indonesia 10 tahun terakhir.

Beberapa fasilitas yang memberikan layanan dasar HIV yang saat ini tersedia di Indonesia adalah 296 klinik VCT (*Voluntary Counseling and Testing* atau tes dan anjuran sukarela); 153 Rumah Sakit yang memberi layanan ART (*Antiretroviral Therapy*); 20 jaringan rujukan IMAI (*Integrated Management of Adolescence and*

Adult Illness); 19 Rumah Sakit yang memberi layanan PMTCT (*Prevention of Mother to Child Transmission* atau pencegahan transmisi ibu ke anak), dan 4 Rumah Sakit Pengampu ditambah 10 Puskesmas yang memberi MMT (*Methadon Maintenance Therapy*) atau PTRM (Program Terapi Rumatan Metadon) (Anonimus³, 2007). Hingga saat ini ada beberapa jenis obat yang diberikan dalam terapi seperti AZT, DDC, DDI dan D4T. Namun masih terdapat kontroversi mengenai kapan harus diberikan terapi, atau pola terapi seperti apa yang harus digunakan. Hal ini dikarenakan kebanyakan laboratorium dan klinik menjaga untuk tidak memberitahukan data tentang metode perawatan pasiennya, keefektifan, dan keberhasilannya (Kirschner, 1996).

Secara umum pemodelan matematika yang terkait dengan masalah HIV ada dua macam yaitu model epidemik penyakit AIDS dan model sistem imun HIV. Pada skripsi ini yang akan dibahas model sistem imun HIV. Kontruksi model ada dua macam yaitu tanpa terapi dan dengan diberikan terapi. Dalam kontruksi model sistem imun HIV digunakan analisis kompartemen. Model populasi juga dipakai dalam memberikan hipotesa interaksi populasi sel. Di dalam model ini populasi dibagi menjadi tiga kompartemen yaitu sel T CD4⁺ yang tidak terinfeksi (T), sel T CD4⁺ yang terinfeksi (T'), dan virus yang hidup bebas dalam darah (V). Setelah diperoleh model sistem imun HIV, akan dicari solusi numeriknya menggunakan Runge-Kutta orde empat. Sebagaimana diketahui metode Runge-Kutta memberikan nilai pendekatan lebih baik daripada metode Euler.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, pokok permasalahan yang dikemukakan dalam skripsi ini adalah sebagai berikut.

1. Bagaimana mengkontruksi model sistem imun HIV?
2. Bagaimana menentukan kestabilan titik kesetimbangan model sistem imun HIV?
3. Bagaimana solusi numerik dari model sistem imun HIV?
4. Bagaimana pengaruh pemberian terapi terhadap sistem imun?

1.3 Batasan Masalah

Penulisan skripsi ini difokuskan pada pembahasan dengan beberapa batasan masalah, yaitu:

1. Inokulum awal merupakan sel yang tidak terinfeksi.
2. Sel T CD4⁺ yang dihasilkan *thymus*, sumsum tulang atau organ lainnya pada individu sehat adalah konstan.
3. Analisis kestabilan untuk titik kesetimbangan ditentukan tidak secara umum, tetapi menggunakan parameter-parameter yang tersedia pada literatur.

1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan skripsi ini adalah untuk:

1. Mengkontruksi model sistem imun HIV.
2. Menganalisis kestabilan titik kesetimbangan sistem imun HIV.
3. Mencari solusi numerik dari model sistem imun HIV.
4. Mempelajari pengaruh pemberian terapi terhadap sistem imun

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Persamaan Diferensial

Definisi 2.1

Persamaan diferensial adalah persamaan yang memuat satu turunan atau lebih dari suatu fungsi yang tidak diketahui (Edwards dan Penney, 2001).

Definisi 2.2

Persamaan diferensial biasa ialah persamaan diferensial yang mengandung hanya satu peubah bebas. Suatu persamaan diferensial biasa orde n adalah suatu persamaan yang dapat ditulis dalam bentuk

$$F(x, y, y', \dots, y^{(n-1)}) = 0 \quad (2.1)$$

dimana $y, y', \dots, y^{(n-1)}$ adalah fungsi dari x (Finizio dan Ladas, 1982).

Definisi 2.3

Sistem persamaan diferensial biasa adalah suatu sistem yang terdiri dari n persamaan diferensial biasa dengan n fungsi yang tidak diketahui, dimana n merupakan bilangan bulat positif ≥ 2 . Bentuk umum sistem persamaan diferensial dengan n fungsi yang tidak diketahui adalah

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= X_1(x_1, \dots, x_n; t) \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= X_n(x_1, \dots, x_n; t) \end{aligned} \quad (2.2)$$

dengan X_i untuk $i = 1, \dots, n$ adalah fungsi dari $n+1$ variabel (Birkhoff dan Rota, 1989).

2.2 Sistem Otonomus

Definisi 2.4

Sistem persamaan diferensial orde 1 yang berbentuk:

$$\frac{dx_i}{dt} = X_i(x_1, \dots, x_n), \quad i = 1, \dots, n \quad (2.3)$$

dengan X_i adalah fungsi bernilai riil yang tidak bergantung secara eksplisit terhadap t disebut sistem otonomus (Birkhoff dan Rota, 1989).

Definisi 2.5

Misalkan diberikan suatu sistem otonomus

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= f(x, y) \\ \frac{dy}{dt} &= g(x, y). \end{aligned} \tag{2.4}$$

Titik (x^*, y^*) dimana $f(x^*, y^*) = 0$ dan $g(x^*, y^*) = 0$ disebut *titik kritis* pada sistem (2.4). Titik kritis (x^*, y^*) merupakan solusi sistem (2.4) yang bernilai konstan sebab $\frac{dx}{dt} = 0$ dan $\frac{dy}{dt} = 0$. Keadaan yang menyebabkan $\frac{dx}{dt} = 0$ dan $\frac{dy}{dt} = 0$ disebut dengan keadaan setimbang dan titik yang memenuhi disebut *titik kesetimbangan* (Edwards dan Penney, 2001).

2.3 Kestabilan Titik Kesetimbangan

Definisi 2.6

Titik kesetimbangan (x^*, y^*) disebut

- (a) stabil jika $\forall \varepsilon > 0, \exists \delta > 0$ sedemikian sehingga

$$\|(x(0), y(0)) - (x^*, y^*)\| < \delta$$
 berlaku $\|(x(t), y(t)) - (x^*, y^*)\| < \varepsilon, t \geq 0$
- (b) tak stabil apabila titik tersebut tidak stabil atau tidak memenuhi kriteria (a)
- (c) stabil asimtotik jika ia stabil dan $\exists \delta_0, 0 < \delta_0 < \delta$, sedemikian sehingga sebuah solusi $x = x(t)$ dan $y = y(t)$ memenuhi

$$\|(x(t), y(t)) - (x^*, y^*)\| < \delta_0$$
 berlaku $\lim_{t \rightarrow \infty} (x(t), y(t)) = (x^*, y^*), t \geq 0$ (Robinson, 2004).

2.3.1 Sistem Otonomus Linier

Teorema 2.1

Misalkan λ_1 dan λ_2 adalah nilai eigen matriks koefisien A dari sistem otonomus linier dua dimensi

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= ax + by \\ \frac{dy}{dt} &= cx + dy\end{aligned}\quad (2.5)$$

dengan $ad - bc \neq 0$. Titik kritis $(0,0)$ adalah

1. stabil asimtotik jika bagian riil dari λ_1 dan λ_2 keduanya adalah negatif,
2. stabil (tapi bukan stabil asimtotik) jika bagian riil dari λ_1 dan λ_2 keduanya adalah nol atau $\lambda_1, \lambda_2 = \pm qi$,
3. tidak stabil jika baik λ_1 atau λ_2 memiliki bagian riil yang positif (Edwards dan Penney, 2001).

2.3.2 Sistem Otonomus Non-Linier

Perhatikan sistem otonomus non-linier berikut.

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f(x, y) \\ \frac{dy}{dt} &= g(x, y).\end{aligned}\quad (2.6)$$

Asumsikan f dan g mempunyai turunan parsial yang kontinu di titik (x^*, y^*) . Deret Taylor fungsi f dan g di sekitar (x^*, y^*) adalah

$$f(x, y) = f(x^*, y^*) + \frac{\partial f(x^*, y^*)}{\partial x}(x - x^*) + \frac{\partial f(x^*, y^*)}{\partial y}(y - y^*) + \eta_1(x, y) \quad (2.7)$$

$$g(x, y) = g(x^*, y^*) + \frac{\partial g(x^*, y^*)}{\partial x}(x - x^*) + \frac{\partial g(x^*, y^*)}{\partial y}(y - y^*) + \eta_2(x, y) \quad (2.8)$$

dimana $\eta_1(x, y)$ dan $\eta_2(x, y)$ adalah suku sisa. Untuk hampiran orde satu di atas, suku sisa tersebut memenuhi

$$\lim_{\vec{w} \rightarrow (x^*, y^*)} \frac{\eta_1(x, y)}{\|\vec{w}\|} = 0 \quad \text{dan} \quad \lim_{\vec{w} \rightarrow (x^*, y^*)} \frac{\eta_2(x, y)}{\|\vec{w}\|} = 0 \quad (2.9)$$

dengan $\vec{w} = (x - x^*, y - y^*)$.

Dari persamaan di atas dan mengingat bahwa $\frac{dx}{dt} = \frac{d(x-x^*)}{d(t-t^*)}$

serta $\frac{dy}{dt} = \frac{d(y-y^*)}{d(t-t^*)}$, persamaan (2.7) dan (2.8) dapat ditulis dalam

bentuk matriks, yaitu

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} x-x^* \\ y-y^* \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f(x^*, y^*) \\ g(x^*, y^*) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{\partial f(x^*, y^*)}{\partial x}(x-x^*) & \frac{\partial f(x^*, y^*)}{\partial y}(y-y^*) \\ \frac{\partial g(x^*, y^*)}{\partial x}(x-x^*) & \frac{\partial g(x^*, y^*)}{\partial y}(y-y^*) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \eta_1(x, y) \\ \eta_2(x, y) \end{bmatrix}$$

atau

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} x-x^* \\ y-y^* \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f(x^*, y^*) \\ g(x^*, y^*) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{\partial f(x^*, y^*)}{\partial x} & \frac{\partial f(x^*, y^*)}{\partial y} \\ \frac{\partial g(x^*, y^*)}{\partial x} & \frac{\partial g(x^*, y^*)}{\partial y} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} (x-x^*) \\ (y-y^*) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \eta_1(x, y) \\ \eta_2(x, y) \end{bmatrix} \quad (2.10).$$

Matriks

$$DF(x^*, y^*) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f(x^*, y^*)}{\partial x} & \frac{\partial f(x^*, y^*)}{\partial y} \\ \frac{\partial g(x^*, y^*)}{\partial x} & \frac{\partial g(x^*, y^*)}{\partial y} \end{bmatrix} \quad (2.11)$$

disebut matriks Jacobi atau *partial derivative matrix (derivative matrix)*.

Jika dimisalkan $u = x - x^*$, $v = y - y^*$, sehingga $\vec{w} = (u, v)$ dan dengan mengingat bahwa $f(x^*, y^*) = g(x^*, y^*) = 0$, maka persamaan (2.10) dapat ditulis menjadi

$$\begin{bmatrix} \frac{du}{dt} \\ \frac{dv}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f(x^*, y^*)}{\partial x} & \frac{\partial f(x^*, y^*)}{\partial y} \\ \frac{\partial g(x^*, y^*)}{\partial x} & \frac{\partial g(x^*, y^*)}{\partial y} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u \\ v \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \eta_1 \\ \eta_2 \end{bmatrix} \quad (2.12)$$

atau

$$\frac{d\vec{w}}{dt} = DF\vec{w} + \vec{\eta} \quad (2.13).$$

Jika $(x, y) \rightarrow (x^*, y^*)$ maka (u, v) bernilai kecil, sehingga $\|\eta\| \leq \|\bar{w}\|$. Dengan demikian $\bar{\eta}$ dapat diabaikan dan sistem non-linier (2.6) dapat dihampiri oleh sistem linier

$$\frac{d\bar{w}}{dt} = DF\bar{w} \quad (2.14).$$

Untuk $x = x^*$ dan $y = y^*$ diperoleh $(u^*, v^*) = (0, 0)$, sehingga sistem linier (2.14) memiliki titik kesetimbangan $(u^*, v^*) = (0, 0)$ dan DF identik dengan $\begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix}$ pada persamaan (2.5) (Boyce dan DiPrima, 2005).

Teorema 2.2 (Kestabilan Sistem Otonomus Non-Linier)

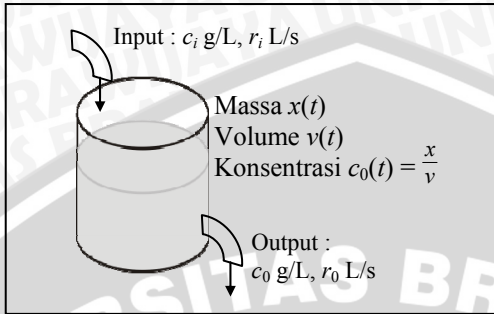
Titik kesetimbangan dari sistem otonomus non-linier (2.6) adalah

1. stabil asimtotik jika titik kesetimbangan sistem yang dilinierkan adalah stabil asimtotik.
2. tak stabil jika titik kesetimbangan sistem yang dilinierkan adalah tak stabil (Robinson, 2004).

2.4 Model Kompartemen

Model kompartemen adalah suatu model matematika yang digunakan untuk menjelaskan energi atau materi yang dipindahkan oleh suatu kompartemen atau antar kompartemen dalam suatu sistem. Ada dua macam model kompartemen yaitu kompartemen tunggal dan multi kompartemen.

Contoh kompartemen tunggal dapat dilihat pada Gambar 2.1. Misalkan sebuah tangki yang berisi larutan garam dimasukkan larutan garam dengan konsentrasi c_i g/L dan laju konstan r_i L/s. Tangki tersebut juga mengeluarkan larutan dengan laju r_0 L/s.



Gambar 2.1 Diagram alir model kompartemen tunggal

Misalkan $x(t)$ menyatakan massa garam yang terkandung dalam larutan pada waktu t , maka dapat dihitung besarnya perubahan massa dalam selang waktu $[t, t + \Delta t]$.

$$\Delta x = [\text{input massa}] - [\text{output massa}] \approx r_i c_i \Delta t - r_0 c_0 \Delta t$$

$$\frac{\Delta x}{\Delta t} \approx r_i c_i - r_0 c_0 \quad (2.15).$$

Untuk $\Delta t \rightarrow 0$, jika semua fungsi kontinu dan $x(t)$ dapat didiferensialkan maka *error* bisa diabaikan dan diperoleh persamaan diferensial

$$\frac{dx}{dt} = r_i c_i - r_0 c_0 \quad (2.16)$$

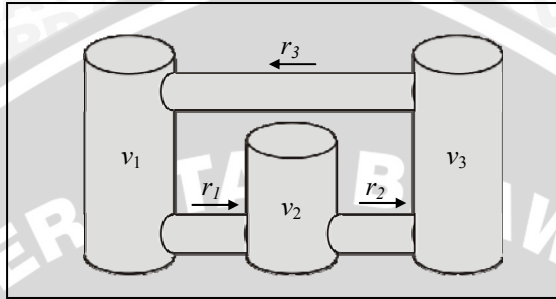
dimana r_i , c_i , dan r_0 adalah konstan, sedangkan c_0 dinyatakan sebagai fungsi konsentrasi larutan pada waktu t

$$c_0(t) = \frac{x(t)}{v(t)} \quad (2.17).$$

Dengan mensubstitusikan (2.17) pada persamaan (2.16), diperoleh persamaan diferensial biasa sebagai berikut.

$$\frac{dx}{dt} = r_i c_i - \frac{r_0}{v} x \quad (2.18).$$

Contoh berikutnya adalah model multi-kompartemen, sebagaimana yang dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Diagram alir model multi-kompartemen

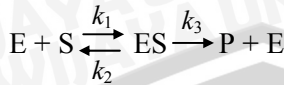
Misalkan terdapat tiga kompartemen yang masing-masing memiliki volume larutan v_1 , v_2 dan v_3 . Laju keluaran dari kompartemen 1 ke 2, dari kompartemen 2 ke 3 dan dari kompartemen 3 ke 1 secara berurutan adalah r_1 , r_2 dan r_3 . Besarnya perubahan massa pada waktu t dapat ditulis dalam sistem persamaan diferensial berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= -k_1 x_1 + k_3 x_3 \\ \frac{dx_2}{dt} &= k_1 x_1 - k_2 x_2 \\ \frac{dx_3}{dt} &= k_2 x_2 - k_3 x_3 \end{aligned} \quad (2.19)$$

x_i menyatakan massa garam yang terkandung dalam kompartemen i pada waktu t , $k_i = \frac{r_i}{v_i}$ untuk $i = 1, 2, 3$ (Edwards dan Penney, 2001).

2.5 Mekanisme Michaelis – Menten

Mekanisme Michaelis-Menten adalah mekanisme sederhana tentang kinetika enzim. Menurut mekanisme ini, substrat S dikombinasikan dengan molekul enzim E membentuk kompleks enzim-substrat ES. Kemudian senyawa kompleks ES mengalami dua kemungkinan penguraian yaitu menjadi E dan S kembali atau menghasilkan E dan produk P (Lehninger, 1997).



Reaksi enzim tersebut dapat dimodelkan dalam sistem persamaan diferensial berikut:

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= k_2c - k_1se \\ \frac{de}{dt} &= (k_2 + k_3)c - k_1se \\ \frac{dc}{dt} &= k_1se - (k_2 + k_3)c \\ \frac{dp}{dt} &= k_3c \end{aligned} \quad (2.20)$$

dimana

$e(t) = [E](t)$ = konsentrasi enzim pada saat t

$s(t) = [S](t)$ = konsentrasi substrat pada saat t

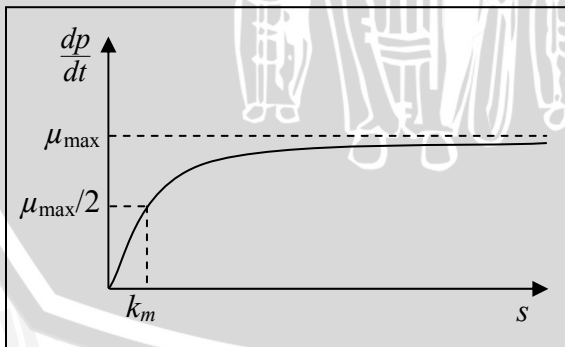
$c(t) = [ES](t)$ = konsentrasi kompleks substrat-enzim pada saat t

$p(t) = [P](t)$ = konsentrasi produk pada saat t .

Kemudian sistem persamaan (2.20) direduksi hingga diperoleh

$$\frac{dp}{dt} = \frac{\mu_{\max} s}{k_m + s} \quad (2.21).$$

Pereduksian keempat persamaan dalam persamaan (2.21) yang menghasilkan persamaan Michaelis-Menten diberikan pada bagian Lampiran 1. Sementara itu grafik hubungan antara laju reaksi enzim dan konsentrasi substrat menurut Michaelis-Menten dapat dilihat pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3 Laju reaksi enzim terhadap konsentrasi substrat

Persamaan Michaelis–Menten di atas seringkali digunakan untuk menjelaskan laju pertumbuhan dari suatu organisme ketika laju pertumbuhannya tergantung pada konsentrasi nutrisi dan mencapai kondisi jenuh saat konsentrasi dari nutrisi cukup melimpah. Misalkan konsentrasi dari nutrisi adalah s , maka laju pertumbuhan $r(s)$ dinyatakan secara matematis sebagai:

$$r(s) = \frac{\mu_{\max} s}{k_m + s}, \quad s \geq 0 \quad (2.22)$$

dimana μ_{\max} dan k_m adalah konstanta positif. Persamaan (2.22) dikenal sebagai fungsi pertumbuhan Monod.

Grafik dari $r(s)$ akan mendekati nilai jenuh μ_{\max} yang merupakan laju pertumbuhan maksimal. Ketika $s = k_m$, maka $r(s) = \mu_{\max} / 2$, karena itu k_m disebut sebagai konstanta setengah saturasi (*half-saturation constant*). Konstanta ini juga sering disebut sebagai tetapan Michaelis-Menten (Neuhaser, 2000).

2.6 Metode Runge-Kutta

Metode Runge-Kutta merupakan metode satu langkah. Hal ini karena metode tersebut hanya memerlukan satu titik sebelumnya untuk menghitung nilai yang baru. Metode Runge-Kutta yang paling terkenal adalah Runge-Kutta orde empat.

Misalkan untuk masalah syarat awal

$$x' = f(t, x), \quad x(t_0) = x_0$$

dapat digunakan metode Runge-Kutta orde empat dengan rumus rekursif berikut:

$$\begin{aligned} t_{n+1} &= t_n + h \\ x_{n+1} &= x_n + \frac{1}{6} (k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4), \quad n = 0, 1, \dots \end{aligned} \quad (2.23)$$

dimana h adalah ukuran langkah dan

$$\begin{aligned} k_1 &= hf(t_n, x_n) \\ k_2 &= hf\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{1}{2}k_1\right) \\ k_3 &= hf\left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{1}{2}k_2\right) \\ k_4 &= hf(t_n + h, x_n + k_3) \end{aligned} \quad (2.24).$$

Misalkan $x_1(t), \dots, x_m(t)$ adalah solusi dari sistem dengan m persamaan orde 1

$$\begin{aligned} \dot{x}_1(t) &= f_1(t, x_1, x_2, \dots, x_m), \\ \dot{x}_2(t) &= f_2(t, x_1, x_2, \dots, x_m), \\ &\vdots \\ \dot{x}_m(t) &= f_m(t, x_1, x_2, \dots, x_m) \end{aligned}$$

yang memenuhi syarat awal

$$x_1(t_0) = a_0, x_2(t_0) = a_2, \dots, x_m(t_0) = a_m.$$

Misalkan $x_{n,i}$ merupakan taksiran untuk $x_i(t_n)$ untuk $i = 1, 2, \dots, m$ dan $t_n = t_0 + nh$ untuk $n = 0, 1, \dots$. Maka rumus rekursif metode Runge-Kutta orde empat untuk sistem persamaan diperoleh dari rumus pada (2.23) dan (2.24) dengan mengganti $x_n, k_1, k_2, k_3,$ dan k_4 sebagai vektor yaitu $\mathbf{x}_n = (x_{n,1}, \dots, x_{n,m}), \mathbf{k}_1 = (k_{1,1}, \dots, k_{1,m}), \mathbf{k}_2 = (k_{2,1}, \dots, k_{2,m}),$ dan seterusnya.

Oleh karena itu bentuk umum metode Runge-Kutta orde empat untuk sistem adalah

$$\begin{aligned} t_{n+1} &= t_n + h, \\ x_{n+1,i} &= x_{n,i} + \frac{1}{6} (k_{1,i} + 2k_{2,i} + 2k_{3,i} + k_{4,i}) \end{aligned} \quad (2.25),$$

dimana h adalah ukuran langkah dan

$$\begin{aligned} k_{1,i} &= hf_i(t_n, x_{n,1}, x_{n,2}, \dots, x_{n,m}) \\ k_{2,i} &= hf_i(t_n + \frac{h}{2}, x_{n,1} + \frac{1}{2}k_{1,1}, x_{n,2} + \frac{1}{2}k_{1,2}, \dots, x_{n,m} + \frac{1}{2}k_{1,m}) \\ k_{3,i} &= hf_i(t_n + \frac{h}{2}, x_{n,1} + \frac{1}{2}k_{2,1}, x_{n,2} + \frac{1}{2}k_{2,2}, \dots, x_{n,m} + \frac{1}{2}k_{2,m}) \\ k_{4,i} &= hf_i(t_n + h, x_{n,1} + k_{3,1}, x_{n,2} + k_{3,2}, \dots, x_{n,m} + k_{3,m}) \end{aligned} \quad (2.26)$$

dengan $n = 0, 1, \dots, \quad i = 1, 2, \dots, m$ (Nagie dan Saff, 1993).

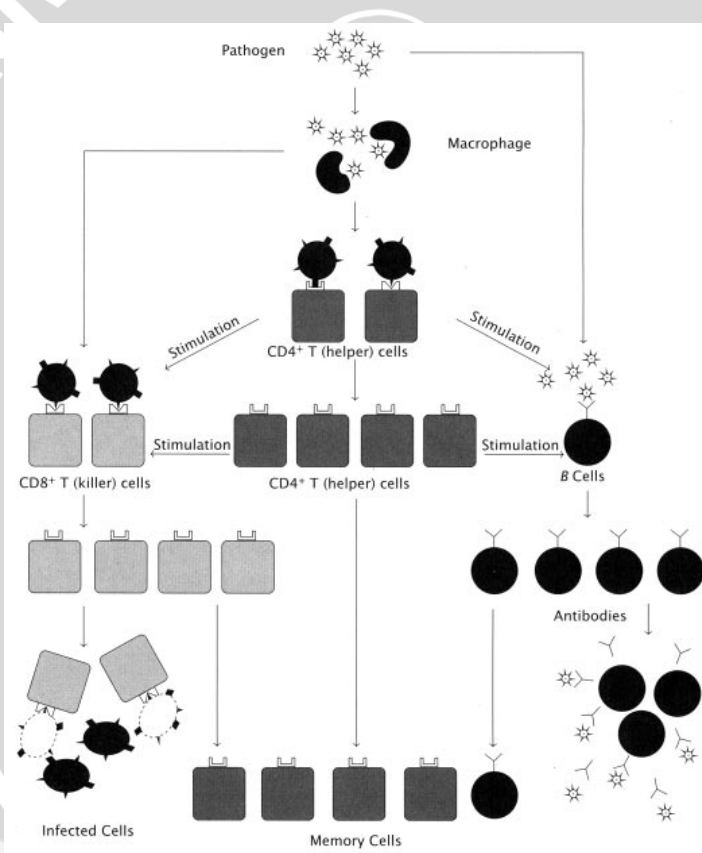
2.7 Imunologi HIV (*Human Immunodeficiency Virus*)

2.7.1 Sistem imun

Ketika suatu partikel asing (antigen) masuk ke dalam tubuh, tubuh akan mengeluarkan suatu respon imun. Respon imun tubuh terbagi menjadi dua yaitu, respon imun seluler dan respon imun humoral.

Antigen yang masuk mula-mula berhadapan dengan makrofag,

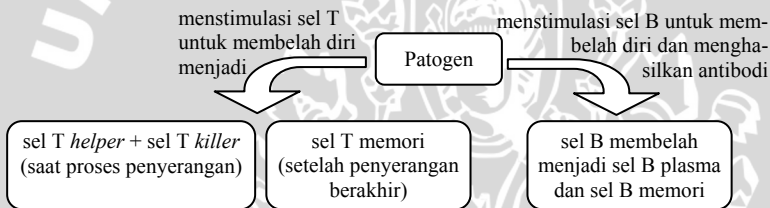
yaitu suatu sel yang mampu mencari, menelan, dan mengeliminasi antigen dan mengekspresikan substansi yang ditelan tersebut kepada sel T $CD4^+$. Kode $CD4^+$ yaitu suatu *marker* protein yang ada pada permukaan sel T, sedangkan sel T adalah timus, yaitu organ yang berperan dalam pematangan sel T $CD4^+$ setelah bermigrasi dari sumsum tulang yang merupakan tempat produksinya. Sel T $CD4^+$ biasa disebut sel T *helper* (sel T penolong) dan berperan sebagai pusat respon imun. Jika sel ini merasa respon imun dibutuhkan, maka respon imun primer akan dikeluarkan. Tahap pertama, sel T *helper* akan bereproduksi (membelah diri) untuk membentuk suatu pasukan yang selanjutnya mampu memberikan respon baik seluler maupun humoral.



Gambar 2.4 Skema kerja sistem imun

Pada respon imun seluler, tipe sel T yang kedua diaktifkan yaitu sel T CD8⁺ atau disebut juga sel T *killer* (sel T pembunuh) yang mampu mencari dan membunuh sel yang terinfeksi patogen. Sementara pada respon imun humoral (sering disebut sebagai respon oleh antibodi), sel T *helper* akan memberikan sinyal kepada sel yang ketiga yaitu sel limfosit B (sel B). Sel B merupakan sel darah yang mampu menghasilkan senjata berupa bahan kimia yang disebut antibodi untuk melawan antigen yang masuk ke dalam tubuh. Antibodi dibuat secara spesifik untuk menghancurkan patogen secara langsung.

Ketika respon imun berhasil dilaksanakan, sel-sel tertentu dari masing-masing tipe akan menyimpan suatu memori tentang antigen yang baru saja dilawan. Jika antigen yang sama menyerang kembali, maka dapat dikenali oleh sel-sel imun sehingga respon yang diberikan dapat lebih cepat, akurat, dan agresif (Kirschner, 1996).



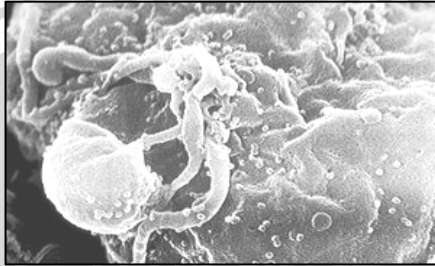
Gambar 2.5 Pengaruh keberadaan patogen

2.7.2 Infeksi HIV (*Human Immunodeficiency Virus*)

Virus tidak memiliki kemampuan untuk bereproduksi secara independen (tanpa bergantung dengan makhluk hidup lain). Oleh karena itu virus harus menempati suatu host untuk dapat bereproduksi. Hampir semua virus membawa copy dari DNA (*Deoxyribonucleic Acid*)-nya dan menyisipkannya ke dalam DNA host. Selanjutnya ketika sel host bereproduksi, maka DNA virus akan ikut bereplikasi bersama dengan DNA host.

Ketika HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) menginfeksi tubuh, maka target utama dari virus ini adalah sel T CD4⁺ yang merupakan kunci utama dalam respon imun (sumber lain menyebutkan virus ini juga menyerang makrofag dan thymosit). Hal yang pertama dilakukan dengan menempelkan glikoprotein selubung virus (GP120) pada protein CD4 di permukaan sel T. Ketika terjadi pengikatan, isi/materi yang terdapat di dalam tubuh virus akan diinjeksikan ke dalam tubuh sel host.

Virus HIV berbeda dengan virus-virus lainnya yang retrovirus. Virus ini membawa copy dari RNA (*Ribonucleic Acid*) yang ditranskripsi terlebih dahulu menjadi DNA dengan bantuan enzim reverse transcriptase. Setelah DNA dari virus terduplikasi dengan bantuan sel host, DNA ini akan mengalami penyusunan ulang untuk membentuk partikel virus baru yang akan keluar melalui permukaan sel host dengan cara budding (terbentuk seperti tunas). Mekanisme budding ini dapat terjadi secara perlahan-lahan atau secara cepat dengan membunuh/merusak sel host (Kirschner, 1996).



Gambar 2.6 HIV setelah memperbanyak diri tampak sebagai bulatan-bulatan kecil pada permukaan limfosit (Anonimus, 2008).

2.7.3 Tahap Perkembangan HIV menjadi AIDS

1. Stadium awal infeksi HIV dan periode jendela (*window period*).

Pada tahap awal infeksi, tidak semua penderita menunjukkan gejala, tapi kebanyakan menunjukkan gejala demam, sakit kepala, otot dan sendi yang sakit, sakit perut, kelenjar getah bening yang bengkak, atau ruam pada kulit selama 1-2 minggu setelah tertular kurang lebih 2-3 minggu. Gejala ini biasanya hilang tanpa diobati. Kebanyakan orang menganggap ini flu (Josephine, 2006).

Periode jendela adalah waktu antara masuknya virus HIV ke dalam tubuh dengan terbentuknya antibodi yang cukup untuk dapat dideteksi dengan tes HIV. Tes HIV yang dilakukan pada masa jendela ini akan mendapatkan hasil negatif meskipun sebenarnya HIV terus menggandakan diri dan telah merusak sejumlah besar sel T CD4⁺. Setelah kira-kira 3-6 bulan, umumnya telah terbentuk cukup antibodi untuk memberikan hasil positif dalam pemeriksaan standar (Anonimus, 2006).

2. Stadium tanpa gejala atau HIV+.

Pada tahap ini tidak ada gejala apapun, penderita seperti orang sehat tetapi sistem imun menurun. Pada umumnya berlangsung

selama 5-10 tahun. Pada orang yang sehat, jumlah sel T CD4⁺ antara 450-1.200 sel/mm³. Jika jumlahnya menurun hingga 200 maka penderita masuk stadium AIDS (Josephine, 2006).

3. Stadium dengan gejala dan stadium AIDS.

Pada tahap ini penderita mudah sekali diserang penyakit karena kekebalan tubuh sudah sangat lemah (infeksi oportunistik). Depkes secara resmi mengeluarkan daftar infeksi oportunistik yang mendefinisikan AIDS. Yang paling umum adalah

- *Pneumonia Pneumocystis* (infeksi paru).
- Kandidiasis, infeksi jamur pada mulut atau vagina.
- CMV (*Cytomegalovirus*), infeksi mempengaruhi mata.
- Sarkoma Kaposi/kanker kulit (Anonimus¹, 2007).

2.7.4 Cara Penularan HIV

HIV ditemukan dalam cairan tubuh manusia, dan paling banyak ditemukan pada darah, cairan sperma dan cairan vagina. Pada cairan tubuh lain juga ditemukan (seperti air mata, air susu ibu dan urin) tetapi jumlahnya sedikit (Sasongko, 1996). Jalan utama penularan HIV adalah kontak seksual (homoseksual atau heteroseksual), tranmisi jarum suntik dan alat kesehatan lain, tranmisi perinatal (dari ibu ke anak dalam persalinan), tranmisi darah dan produk darah serta tranmisi dalam pelayanan kesehatan yaitu pada pekerja rumah sakit yang berkontak dengan darah atau cairan tubuh pasien dengan infeksi HIV (Pintauli, 2000).

2.7.5 Terapi

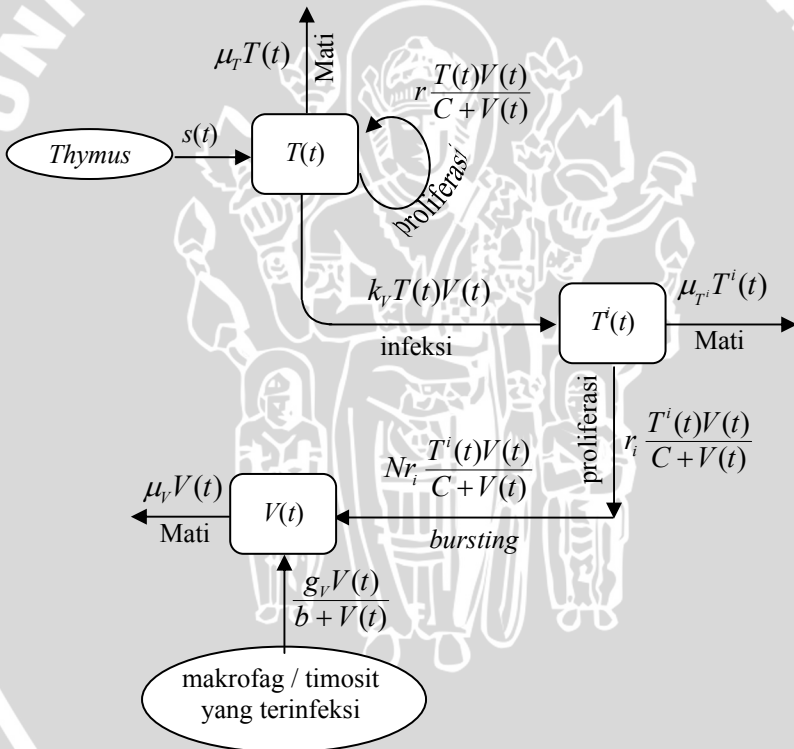
Hingga saat ini, belum ada obat yang dapat menyembuhkan AIDS. Namun ada terapi yang memperlambat perkembangan HIV dan kerusakan pada sistem kekebalan tubuh yaitu *Antiretroviral Therapy* (ART), dahulu dikenal sebagai HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*). Terapi ini menggunakan obat-obatan yang disebut dengan *antiretroviral* (ARV) seperti AZT, DDC, DDI dan D4T. Terapi lain yang juga terdapat di beberapa negara antara lain VCT (*Voluntary Counseling and Testing*), PMTCT (*Prevention of Mother to Child Transmission*), IMAI (*Integrated Management of Adolescence and Adult Illness*) dan MMT (*Methadon Maintenance Therapy*) (Anonimus¹, 2007).

BAB III PEMBAHASAN

3.1 Model Kompartemen

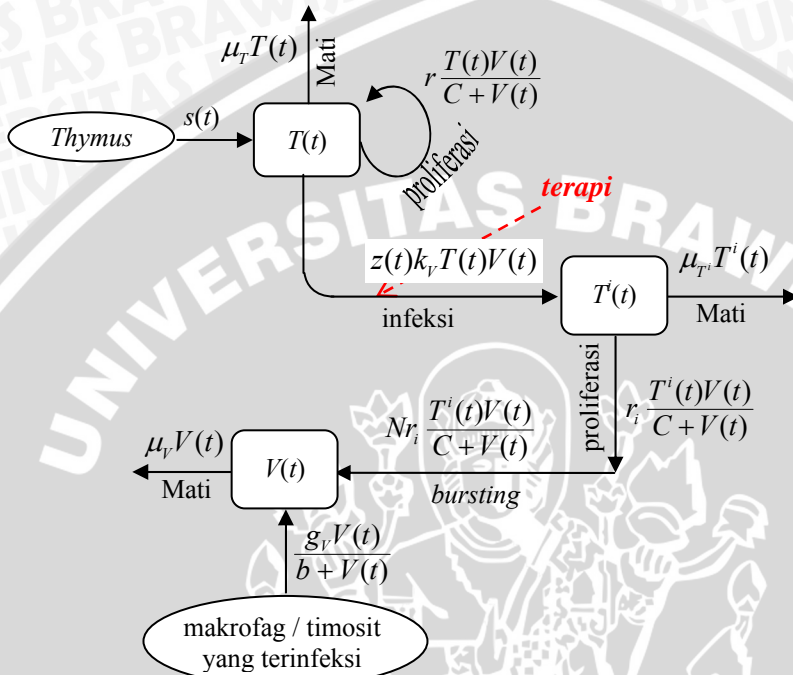
Dalam bagian ini akan dibahas model sistem imun HIV. Pada model sistem imun HIV ini, populasi dibagi ke dalam tiga kompartemen, yaitu populasi sel T CD4⁺ yang terinfeksi (T^i) dan yang tidak terinfeksi (T) serta virus yang hidup bebas di dalam darah (V).

Arus perpindahan materi dari masing-masing kompartemen disajikan dalam Gambar 3.1 berikut:



Gambar 3.1 Diagram kompartemen sistem imun HIV (Model Pertama / tanpa terapi)

Jika dalam model sistem imun HIV diberikan terapi maka diagram kompartemennya sebagai berikut.



Gambar 3.2 Diagram kompartemen sistem imun HIV (Model Kedua / dengan terapi)

dengan

- $T(t)$ = jumlah sel T CD4⁺ yang tidak terinfeksi pada waktu t
- $T^i(t)$ = jumlah sel T CD4⁺ yang terinfeksi terinfeksi pada waktu t
- $V(t)$ = jumlah virus bebas dalam darah pada waktu t
- $s(t)$ = jumlah sel T CD4⁺ baru yang dihasilkan *thymus* pada waktu t
- μ_T = laju kematian sel T CD4⁺ yang tidak terinfeksi
- μ_{T^i} = laju kematian sel T CD4⁺ yang terinfeksi
- μ_V = laju kematian virus karena antibodi
- k_V = laju sel T CD4⁺ terinfeksi oleh virus bebas

- r = laju proliferasi maksimal dari sel T CD4⁺ yang tidak terinfeksi
- r_i = laju proliferasi maksimal dari sel T CD4⁺ yang terinfeksi
- N = jumlah virus yang dihasilkan oleh setiap sel T CD4⁺ yang terinfeksi
- C = konstanta setengah saturasi pada proses poliferasi
- b = konstanta setengah saturasi dari sumber virus eksternal
- g_V = laju pertumbuhan sumber virus di luar sistem dibanding sel T.

3.2 Konstruksi Model

3.2.1 Model Pertama

Misalkan $T(t)$, $T'(t)$, dan $V(t)$ berturut-turut menyatakan jumlah populasi sel yang tidak terinfeksi, sel yang terinfeksi dan virus bebas dalam darah pada saat t . Laju perubahan dari ketiga populasi tersebut diperoleh dengan asumsi berikut:

1. Misalkan $s(t)$ menyatakan banyaknya sel T CD4⁺ yang dilepaskan *thymus*, sumsum tulang ataupun sumber lainnya karena kehadiran virus pada saat t . Laju perubahan T pada waktu t berbanding lurus dengan banyak sel baru yang dihasilkan, $s(t)$

$$\frac{dT(t)}{dt} = s(t) \tag{3.1}$$

2. Sel T CD4⁺ memiliki masa hidup yang terbatas, misalkan rata-rata hidupnya adalah $1/\mu_T$. Laju perubahan T akibat kematian alami adalah

$$\frac{dT(t)}{dt} = -\mu_T T(t) \tag{3.2}$$

3. Selain dari *thymus*, pertumbuhan sel T CD4⁺ juga disebabkan adanya aktivitas proliferasi (membelah diri), sehingga laju pertumbuhan sel T karena pembelahan sel adalah

$$\frac{dT(t)}{dt} = \phi T(t) \tag{3.3}$$

dengan ϕ menyatakan koefisien proliferasi.

Aktivitas proliferasi ini dipicu oleh kehadiran virus. Semakin banyak jumlah virus dalam darah, maka proliferasi akan lebih

banyak dilakukan. Laju proliferasi sel diasumsikan mengikuti fungsi pertumbuhan Monod pada persamaan (2.13) dan dapat ditulis secara matematis sebagai berikut.

$$\phi = \frac{rV(t)}{C+V(t)} \quad (3.4)$$

dimana r adalah laju proliferasi maksimal dan C adalah konstanta setengah saturasi pada proses proliferasi.

Substitusi persamaan (3.4) ke (3.3), diperoleh

$$\frac{dT(t)}{dt} = r \frac{T(t)V(t)}{C+V(t)} \quad (3.5).$$

4. Jumlah sel T CD4⁺ yang terinfeksi virus ditentukan oleh banyak pertemuan yang terjadi antara sel T CD4⁺ dengan virus. Dengan demikian laju perubahan sel T CD4⁺ menjadi sel T CD4⁺ yang terinfeksi berbanding lurus dengan jumlah sel T CD4⁺ yang melakukan kontak dengan virus, yaitu

$$\frac{dT(t)}{dt} = -k_v T(t)V(t) \quad (3.6)$$

dengan k_v adalah laju pertemuan sel T CD4⁺ dengan virus.

Dari persamaan (3.1) – (3.6) dapat dibuat model laju perubahan sel T CD4⁺ terhadap waktu yaitu

$$\frac{dT(t)}{dt} = s(t) - \mu_T T(t) + r \frac{T(t)V(t)}{C+V(t)} - k_v T(t)V(t) \quad (3.7).$$

5. Berdasarkan persamaan (3.6), laju perubahan sel T CD4⁺ yang terinfeksi adalah

$$\frac{dT^i(t)}{dt} = k_v T(t)V(t) \quad (3.8).$$

6. Sel T CD4⁺ yang terinfeksi akan mengalami kematian baik alami ataupun karena sel T CD8⁺. Diasumsikan laju kematian konstan μ_{T^i} , maka laju perubahan T^i karena kematian alami adalah

$$\frac{dT^i(t)}{dt} = -\mu_{T^i} T^i(t) \quad (3.9).$$

7. Adanya ledakan populasi virus di dalam sel yang terinfeksi menstimulus sel untuk berproliferasi. Dan selama proliferasi terjadi *bursting* (pembakaran). Akibatnya sel mengalami

kerusakan (mati). Analog dengan proliferasi pada populasi T CD4⁺, maka dapat diperoleh laju perubahan T^i pada waktu t .

$$\frac{dT^i(t)}{dt} = -r_i \frac{T^i(t)V(t)}{C+V(t)} \quad (3.10)$$

dengan r_i adalah laju proliferasi maksimal dari sel yang terinfeksi. Dari persamaan (3.8) – (3.10) dapat dibuat model laju perubahan sel T CD4⁺ yang terinfeksi terhadap waktu yaitu

$$\frac{dT^i(t)}{dt} = k_v T(t)V(t) - \mu_{T^i} T^i(t) - r_i \frac{T^i(t)V(t)}{C+V(t)} \quad (3.11).$$

8. Dari proses *bursting* pada sel yang terinfeksi akan dihasilkan virus-virus baru. Misalkan N menyatakan jumlah rata-rata virion dilepaskan setiap sel T CD4⁺ yang terinfeksi sebelum mati.

$$\frac{dV(t)}{dt} = N r_i \frac{T^i(t)V(t)}{C+V(t)} \quad (3.12).$$

9. Keberadaan virus menstimulus respon imun yang spesifik (misalnya sel T CD8⁺ atau antibodi) untuk membunuh virus. Jika diasumsikan laju kematian konstan μ_v , maka

$$\frac{dV(t)}{dt} = -\mu_v V(t) \quad (3.13).$$

10. Virus di dalam darah ini juga dapat berasal dari sel-sel lain yang terinfeksi (seperti sel makrofag dan thymosit). Laju perubahan V pada waktu t berbanding lurus dengan banyak virus dari sel-sel lain yang terinfeksi, $s_v(t)$.

$$\frac{dV(t)}{dt} = s_v(t) \quad (3.14).$$

Laju pertumbuhan virus dari organ lain yang terinfeksi tergantung pada konsentrasi virus itu sendiri. Oleh karena itu berdasarkan fungsi pertumbuhan Monod, $s_v(t)$ dapat dinyatakan sebagai

$$s_v(t) = \frac{g_v V(t)}{b+V(t)} \quad (3.15)$$

dengan g_v adalah laju penambahan virus yang berasal dari sumber di luar kompartemen dan b adalah konstanta setengah saturasi.

Substitusi persamaan (3.15) ke (3.14), diperoleh

$$\frac{dV(t)}{dt} = \frac{g_v V(t)}{b + V(t)} \quad (3.16).$$

Dari persamaan (3.12) – (3.16) dapat dibuat model laju perubahan virus terhadap waktu yaitu

$$\frac{dV(t)}{dt} = Nr_i \frac{T^i(t)V(t)}{C + V(t)} - \mu_v V(t) + \frac{g_v V(t)}{b + V(t)} \quad (3.17).$$

Dengan demikian laju perubahan $T(t)$, $T^i(t)$, dan $V(t)$ memenuhi sistem persamaan diferensial non-linier berikut.

$$\left. \begin{aligned} \frac{dT(t)}{dt} &= s(t) - \mu_T T(t) + r \frac{T(t)V(t)}{C + V(t)} - k_v T(t)V(t) \\ \frac{dT^i(t)}{dt} &= k_v T(t)V(t) - \mu_{T^i} T^i(t) - r_i \frac{T^i(t)V(t)}{C + V(t)} \\ \frac{dV(t)}{dt} &= Nr_i \frac{T^i(t)V(t)}{C + V(t)} - \mu_v V(t) + \frac{g_v V(t)}{b + V(t)} \end{aligned} \right\} \quad (3.18).$$

Misalkan keadaan awal dari tiap variabel pada sistem persamaan (3.18) adalah

$$T(0) = T_0, T^i(0) = T_0^i \text{ dan } V(0) = V_0.$$

3.2.2 Model Kedua

Hingga saat ini terdapat beberapa jenis obat yang digunakan dalam terapi HIV seperti AZT tahun 1987, dan tiga jenis obat lain yaitu DDC, DDI, D4T. Semua obat ini bekerja dengan cara menghambat kerja enzim reverse transkriptase yang menghambat transkripsi dari RNA menjadi DNA. Namun obat-obat ini tidak dapat mengobati infeksi, tetapi hanya mencegah perkembangan virus lebih lanjut dan mengurangi infeksi selular secara temporer. Berikut ini akan dimodelkan pengaruh terapi pada sistem imun penderita HIV.

Terapi yang diberikan bertujuan untuk mengurangi kemampuan virus menginfeksi sel T CD4⁺. Terapi dikatakan makin efektif jika terapi yang diberikan mampu menekan laju sel T terinfeksi menjadi sekecil mungkin. Oleh karena itu, laju perubahan sel T menjadi sel Tⁱ pada persamaan (3.6) dan (3.7) akan dikalikan dengan sebuah fungsi $z(t)$.

$$z(t) = \begin{cases} 1, & \text{jika di luar periode terapi} \\ P, & \text{jika dalam masa terapi} \end{cases} \quad (3.19)$$

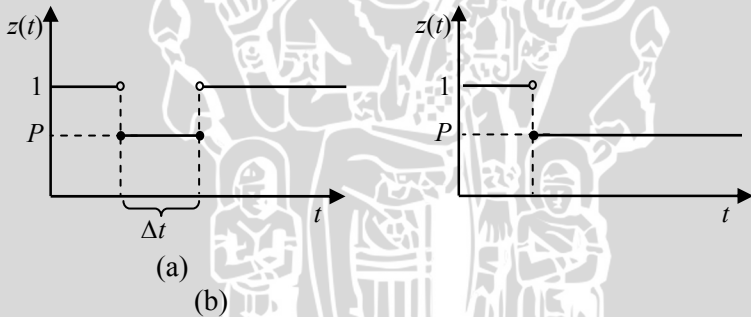
dimana P adalah prosentase keefektifan terapi yang nilainya antara 0 sampai 1.

Oleh karena itu diperoleh model kedua sebagai berikut.

$$\left. \begin{aligned} \frac{dT(t)}{dt} &= s(t) - \mu_T T(t) + r \frac{T(t)V(t)}{C+V(t)} - z(t)k_V T(t)V(t) \\ \frac{dT^i(t)}{dt} &= z(t)k_V T(t)V(t) - \mu_T T^i(t) - r_i \frac{T^i(t)V(t)}{C+V(t)} \\ \frac{dV(t)}{dt} &= Nr_i \frac{T^i(t)V(t)}{C+V(t)} - \mu_V V(t) + \frac{g_V V(t)}{b+V(t)} \end{aligned} \right\} \quad (3.20)$$

dengan kondisi awal $T(0) = T_0$, $T^i(0) = T_0^i$ dan $V(0) = V_0$.

Berdasarkan persamaan (3.19) maka fungsi $z(t)$ dapat digambarkan sebagai fungsi tangga seperti yang tampak pada Gambar 3.3.



Gambar 3.3 Grafik fungsi $z(t)$ dimana: (a) terapi yang dilakukan dalam waktu Δt , (b) terapi yang dilakukan tanpa batas waktu

Pada skripsi ini terapi diasumsikan ada dua macam yaitu terapi yang dilakukan selama periode tertentu yaitu Δt sebagaimana yang terlihat pada Gambar 3.3(a) dan terapi yang dilakukan tanpa batas waktu.

3.3 Penentuan Nilai Parameter dan Variabel

Berdasarkan studi yang dilakukan Kirschner (1996) dan dimodifikasi oleh Elsady (2008), diperoleh estimasi untuk setiap variabel dan parameter pada sistem persamaan (3.18) dan (3.20).

Pada individu yang sehat setiap harinya dihasilkan sel T baru sebesar 10 mm^3 . Sementara itu, fungsi *thymus* sebagai penghasil sel T dipengaruhi oleh kehadiran virus karena virus dapat menginfeksi *thymus*. Akibatnya jumlah sel imun yang dihasilkan berkurang. Diasumsikan dengan ledakan populasi virus maka jumlah sel T baru yang dihasilkan akan turun hingga setengahnya. Sehingga ditentukan fungsi $s(t)$ yang berbanding terbalik dengan $V(t)$ yaitu

$$s(t) = 0.5s_0 + \frac{0.5s_0}{1+V(t)}, \quad s_0 = 10 \text{ mm}^3/\text{hari}.$$

Nilai variabel dan parameter yang lainnya disajikan dalam Tabel 3.1 dan Tabel 3.2.

Tabel 3.1 Syarat awal

Parameter	Nilai
T_0	1000 sel/m^3
T'_0	0 sel/mm^3
V_0	0.001 virus/mm^3

Tabel 3.2 Nilai parameter

Parameter	Nilai
μ_T	$0,02/\text{hari}$
μ_{T^i}	$0,24/\text{hari}$
μ_V	$7,4 \times 10^{-4} / \text{hari}$
k_V	$2,4 \times 10^{-5}$
r	$0,003/\text{hari}$
r_i	$0,002/\text{hari}$
N	1000
C	100 virus/mm^3
b	15 virus/mm^3
g_V	$0,1 / \text{hari}$

3.4 Titik Kesetimbangan

3.4.1 Model pertama

Untuk penyederhanaan, dalam hal ini fungsi-fungsi terhadap t ditulis sebagai $\bar{T}=T(t)$, $\bar{T}^i=T^i(t)$, $\bar{V}=V(t)$, dan $\bar{s}=s(t)$. Berdasarkan Definisi 2.5, titik kesetimbangan sistem persamaan (3.18) dapat diperoleh jika $\frac{d\bar{T}}{dt}=0$, $\frac{d\bar{T}^i}{dt}=0$ dan $\frac{d\bar{V}}{dt}=0$.

$$\bar{s}-\mu_r\bar{T}+r\frac{\bar{TV}}{C+\bar{V}}-k_v\bar{TV}=0 \quad (3.21)$$

$$k_v\bar{TV}-\mu_r\bar{T}^i-r_i\frac{\bar{T}^i\bar{V}}{C+\bar{V}}=0 \quad (3.22)$$

$$Nr_i\frac{\bar{T}^i\bar{V}}{C+\bar{V}}-\mu_v\bar{V}+\frac{g_v\bar{V}}{b+\bar{V}}=0 \quad (3.23).$$

Dari persamaan (3.23) diperoleh

$$\bar{V}\left(Nr_i\frac{\bar{T}^i}{C+\bar{V}}-\mu_v+\frac{g_v}{b+\bar{V}}\right)=0$$

$$\bar{V}=0 \text{ atau}$$

$$Nr_i\frac{\bar{T}^i}{C+\bar{V}}-\mu_v+\frac{g_v}{b+\bar{V}}=0 \quad (3.24).$$

Dengan mensubstitusikan $\bar{V}=0$ ke persamaan (3.21) dan (3.22) diperoleh titik kesetimbangan awal (trivial) dari sistem (3.18), yaitu $(\frac{\bar{s}}{\mu_r}, 0, 0)$. Mengingat bahwa $\bar{s}=0.5s_0+\frac{0.5s_0}{1+\bar{V}}$ maka titik kesetimbangannya menjadi

$$(T_{11}^*, T_{11}^{i*}, V_{11}^*) = (\frac{s_0}{\mu_r}, 0, 0).$$

Titik $(T_{11}^*, T_{11}^{i*}, V_{11}^*)$ disebut juga sebagai titik kesetimbangan bebas infeksi (*uninfected steady state*) karena pada kondisi ini tidak ada populasi sel T CD4⁺ yang terinfeksi serta tidak ada virus HIV dalam darah.

Dari persamaan (3.21) diperoleh

$$\bar{s}=\bar{T}\left(\mu_r-r\frac{\bar{V}}{C+\bar{V}}+k_v\bar{V}\right)$$

$$\bar{T} = \frac{\bar{s}}{\mu_T - r - \frac{\bar{V}}{C + \bar{V}} + k_V \bar{V}} \quad (3.25).$$

Dengan memindahkan suku-suku yang mengandung \bar{T}^i dari persamaan (3.22) ke ruas kanan diperoleh

$$\begin{aligned} k_V \bar{T} \bar{V} &= \mu_{T^i} \bar{T}^i + r_i \frac{\bar{T}^i \bar{V}}{C + \bar{V}} \\ k_V \bar{T} \bar{V} &= \bar{T}^i \left(\mu_{T^i} + r_i \frac{\bar{V}}{C + \bar{V}} \right) \\ \bar{T}^i &= \frac{k_V \bar{T} \bar{V} (C + \bar{V})}{(C + \bar{V}) \mu_{T^i} + r_i \bar{V}} \end{aligned} \quad (3.26).$$

Substitusi persamaan (3.26) ke persamaan (3.24) diperoleh

$$\begin{aligned} Nr_i \frac{k_V \bar{T} \bar{V}}{(C + \bar{V}) \mu_{T^i} + r_i \bar{V}} - \mu_V + \frac{g_V}{b + \bar{V}} &= 0 \\ \bar{T} \frac{Nr_i k_V \bar{V}}{(C + \bar{V}) \mu_{T^i} + r_i \bar{V}} &= \mu_V - \frac{g_V}{b + \bar{V}} \\ \bar{T} &= \left(\mu_V - \frac{g_V}{b + \bar{V}} \right) \left(\frac{(C + \bar{V}) \mu_{T^i} + r_i \bar{V}}{Nr_i k_V \bar{V}} \right) \end{aligned} \quad (3.27).$$

Dengan menyamakan persamaan (3.25) dan persamaan (3.27) diperoleh

$$\begin{aligned} \frac{\bar{s}}{\mu_T - r - \frac{\bar{V}}{C + \bar{V}} + k_V \bar{V}} &= \left(\mu_V - \frac{g_V}{b + \bar{V}} \right) \left(\frac{(C + \bar{V}) \mu_{T^i} + r_i \bar{V}}{Nr_i k_V \bar{V}} \right) \\ \left(\mu_V - \frac{g_V}{b + \bar{V}} \right) \left(\frac{(C + \bar{V}) \mu_{T^i} + r_i \bar{V}}{Nr_i k_V \bar{V}} \right) \left(\mu_T - r - \frac{\bar{V}}{C + \bar{V}} + k_V \bar{V} \right) - \bar{s} &= 0 \end{aligned} \quad (3.28).$$

Persamaan yang terakhir akan menghasilkan persamaan polinomial berderajat lima. Untuk mencari titik kesetimbangan non-trivial dari sistem persamaan (3.18) akan kesulitan tanpa mensubstitusikan nilai dari semua parameter. Substitusikan nilai parameter pada Tabel 3.2 ke dalam persamaan (3.28) diperoleh

$$\frac{0,9 \cdot 10^{-5} (\bar{V}+100)(\bar{V}+0,9)(\bar{V}-55170)(\bar{V}^2+16,5\bar{V}+195,4)}{\bar{V}(15+\bar{V})(100+\bar{V})(1+\bar{V})} = 0 \quad (3.29).$$

\bar{V} menunjukkan jumlah virus yang hidup bebas dalam darah maka kondisi yang memenuhi adalah $\bar{V}=55170$. Nilai ini disubstitusikan ke persamaan (3.26) dan (3.27) diperoleh titik kesetimbangan yang kedua yaitu

$$(T_{12}^*, T_{12}^{i*}, V_{12}^*) = (3,7, 20,4, 55170).$$

Titik $(T_{12}^*, T_{12}^{i*}, V_{12}^*)$ disebut juga sebagai titik kesetimbangan terinfeksi (*infected steady state*) karena pada kondisi ini infeksi HIV berada dalam kondisi tetap.

3.4.2 Model kedua

Analog dengan model pertama, jika dimisalkan $z(t)=\bar{z}$, maka titik kesetimbangan dari sistem persamaan (3.20) diperoleh dengan menyelesaikan persamaan berikut.

$$\bar{s} - \mu_T \bar{T} + r \frac{\bar{T}\bar{V}}{C+\bar{V}} - \bar{z} k_V \bar{T}\bar{V} = 0 \quad (3.30)$$

$$\bar{z} k_V \bar{T}\bar{V} - \mu_T \bar{T}^i - r_i \frac{\bar{T}^i \bar{V}}{C+\bar{V}} = 0 \quad (3.31)$$

$$Nr_i \frac{\bar{T}^i \bar{V}}{C+\bar{V}} - \mu_V \bar{V} + \frac{g_V \bar{V}}{b+\bar{V}} = 0 \quad (3.32).$$

Pada bagian sebelumnya, diperoleh penyelesaian untuk persamaan (3.32) yaitu

$$\bar{V} = 0 \text{ atau} \quad Nr_i \frac{\bar{T}^i}{C+\bar{V}} = -\mu_V + \frac{g_V}{b+\bar{V}} = 0 \quad (3.33).$$

Dengan mensubstitusikan $\bar{V} = 0$ ke persamaan (3.30) dan (3.31) diperoleh titik kesetimbangan awal (trivial) yang sama dengan sistem (3.18), yaitu

$$(T_{21}^*, T_{21}^{i*}, V_{21}^*) = \left(\frac{S_0}{\mu_T}, 0, 0 \right).$$

Dari persamaan (3.30) dan (3.31) diperoleh

$$\bar{T} = \frac{\bar{s}}{\mu_t - r - \frac{\bar{V}}{C + \bar{V}} + \bar{z}k_v\bar{V}} \quad (3.34)$$

$$\bar{T}^i = \frac{\bar{z}k_v\bar{T}\bar{V}(C + \bar{V})}{(C + \bar{V})\mu_{T^i} + r_i\bar{V}} \quad (3.35).$$

Substitusi persamaan (3.35) ke persamaan (3.33) diperoleh

$$\bar{T} = \left(\mu_v - \frac{g_v}{b + \bar{V}} \right) \left(\frac{(C + \bar{V})\mu_{T^i} + r_i\bar{V}}{Nr_i\bar{z}k_v\bar{V}} \right) \quad (3.36).$$

Dengan menyamakan persamaan (3.34) dan persamaan (3.36) diperoleh

$$\left(\mu_v - \frac{g_v}{b + \bar{V}} \right) \left(\frac{(C + \bar{V})\mu_{T^i} + r_i\bar{V}}{Nr_i\bar{z}k_v\bar{V}} \right) \left(\mu_t - r - \frac{\bar{V}}{C + \bar{V}} + \bar{z}k_v\bar{V} \right) - \bar{s} = 0 \quad (3.37).$$

Persamaan (3.37) mengandung dua fungsi terhadap t yaitu \bar{V} dan \bar{z} . Untuk mencari solusi terhadap \bar{V} dari persamaan (3.37) maka nilai \bar{z} akan diganti dengan suatu konstanta. Karena itu perlu dicari kekonvergenan nilai \bar{z} .

Pada bagian sebelumnya telah diasumsikan pemberian terapi dilakukan dengan dua cara. Ketika terapi dilakukan dalam periode tertentu yaitu Δt maka untuk $t \rightarrow \infty$ nilai \bar{z} selalu bernilai 1. Hal ini berarti untuk persamaan (3.37) akan sama dengan persamaan (3.28), sehingga solusinya akan sama pula yaitu (3.29). Dengan demikian titik kesetimbangan terinfeksi (non-trivial) dari model kedua untuk kasus terapi dengan periode tertentu adalah

$$(T_{22}^*, T_{22}^{i*}, V_{22}^*) = (3,7, 20,4, 55170) .$$

Pada saat terapi dilakukan tanpa batas waktu maka untuk $t \rightarrow \infty$ nilai $z(t)$ selalu bernilai P . Dengan mensubstitusikan semua parameter ke persamaan (3.37) dan memisalkan $\bar{z} = P$ diperoleh

$$\frac{[0,06(\bar{V} + 117,65)(\bar{V} + 99,17)(\bar{V} + 1)(\bar{V} - 120,14)]}{\bar{V}(15 + \bar{V})(100 + \bar{V})(1 + \bar{V})} +$$

$$\frac{[8,95 \cdot 10^{-5} P(\bar{V} + 100)(\bar{V} + 15,22)(\bar{V} + 1,98)\bar{V}(\bar{V} - 55878,13)]}{\bar{V}(15 + \bar{V})(100 + \bar{V})(1 + \bar{V})} = 0 \quad (3.38).$$

Jika dipilih nilai $P=0,3$ maka diperoleh solusi dari persamaan (3.38) adalah $\bar{V} = -8,56-23,67i$; $\bar{V} = -8,56+23,67i$; $\bar{V} = 53517,89$; $\bar{V} = -99,98$ dan $\bar{V} = -0,98$. Dengan demikian solusi yang memenuhi adalah $V=53517,89$. Substitusikan nilai ini pada persamaan (3.35) dan (3.36), diperoleh titik kesetimbangan terinfeksi (non-trivial) dari model kedua untuk kasus terapi tanpa batas waktu adalah.

$$(T_{23}^*, T_{23}^{i*}, V_{23}^*) = (12,43, 19,79, 53517,89).$$

Untuk mengetahui kestabilan titik kesetimbangan non-trivial secara umum untuk $0 < P < 1$ maka dicari solusi dari (3.36) untuk P mendekati 0 dan P mendekati 1. Pada saat $P \rightarrow 0$ diperoleh solusi terhadap V yang konvergen ke 120,14. Namun jika disubstitusikan ke persamaan (3.34) dan (3.36), untuk P yang makin kecil ($< 10^{-8}$) diperoleh solusi terhadap T yang tidak sama untuk kedua persamaan tersebut. Jika diambil nilai yang sangat kecil namun masih lebih besar dari 10^{-8} diperoleh titik kesetimbangan yang konvergen ke (274,5, 0,33, 120,14). Untuk $P \rightarrow 1$ diperoleh titik kesetimbangan yang sama dengan $(T_{12}^*, T_{12}^{i*}, V_{12}^*)$.

3.5 Kestabilan Titik Kesetimbangan

3.5.1 Model pertama

Linierisasi sistem persamaan (3.18) menggunakan matriks Jacobi menghasilkan

$$DF(T, T^i, V) = \begin{bmatrix} -\mu_T + \frac{rV}{C+V} - k_V V & 0 & \frac{-1}{(1+V)^2} + \frac{rTC}{(C+V)^2} - k_V T \\ k_V V & -\mu_{T^i} - \frac{r_i V}{C+V} & k_V T - \frac{r_i T^i C}{(C+V)^2} \\ 0 & \frac{Nr_i V}{C+V} & \frac{Nr_i T^i C}{(C+V)^2} - \mu_V + \frac{g_V b}{(b+V)^2} \end{bmatrix} \quad (3.39).$$

Substitusikan $(T_{11}^*, T_{11}^{i*}, V_{11}^*)$ pada persamaan (3.39) diperoleh

$$DF(T_{11}^*, T_{11}^{i*}, V_{11}^*) = \begin{bmatrix} -\mu_T & 0 & -1 + \frac{rS_0}{\mu_T C} - k_V \frac{S_0}{\mu_T} \\ 0 & -\mu_{T_i} & k_V \frac{S_0}{\mu_T} \\ 0 & 0 & -\mu_V + \frac{g_V}{b} \end{bmatrix} \quad (3.40).$$

Nilai eigen dari (3.40) diperoleh dari :

$$\begin{vmatrix} -\mu_T - \lambda & 0 & -1 + \frac{rS_0}{\mu_T C} - k_V \frac{S_0}{\mu_T} \\ 0 & -\mu_{T_i} - \lambda & k_V \frac{S_0}{\mu_T} \\ 0 & 0 & -\mu_V + \frac{g_V}{b} - \lambda \end{vmatrix} = 0.$$

Persamaan karakteristiknya adalah

$$(-\mu_T - \lambda)(-\mu_{T_i} - \lambda)(-\mu_V + \frac{g_V}{b} - \lambda) = 0 \quad (3.41).$$

Dari persamaan (3.41) didapatkan nilai eigen, yaitu

$$\lambda_1 = -\mu_T, \lambda_2 = -\mu_{T_i} \text{ dan } \lambda_3 = -\mu_V + \frac{g_V}{b}.$$

Berdasarkan Teorema 2.1 titik $(T_{11}^*, T_{11}^{i*}, V_{11}^*)$ akan stabil asimtotik jika ketiga nilai eigennya adalah real negatif. Jelas bahwa $\lambda_1, \lambda_2 < 0$. Sementara itu λ_3 bernilai negatif jika

$$\begin{aligned} -\mu_V + \frac{g_V}{b} < 0 \\ \frac{g_V}{b} < \mu_V \\ \frac{g_V}{b \cdot \mu_V} < 1 \end{aligned} \quad (3.42).$$

Misalkan

$$R_0 = \frac{g_V}{b \cdot \mu_V} \quad (3.43),$$

untuk $R_0 < 1$, titik kesetimbangan $(T_{11}^*, T_{11}^{i*}, V_{11}^*)$ adalah stabil asimtotik. Keadaan ini menyebabkan apabila sejumlah kecil populasi virus dimasukkan dalam sistem, tidak akan menyebabkan infeksi itu menetap. Dengan kata lain, sistem tersebut akan kembali ke titik

kesetimbangan bebas infeksi. Sebaliknya untuk $R_0 > 1$, titik kesetimbangan $(T_{11}^*, T_{11}^{i*}, V_{11}^*)$ adalah tidak stabil. Keadaan ini menyebabkan apabila sejumlah kecil populasi virus dimasukkan dalam sistem, akan menyebabkan infeksi menetap. Dengan menggunakan parameter $g_V = 0,1$, $b = 15$ dan $\mu_V = 7,4 \cdot 10^{-4}$ akan dipenuhi $R_0 > 1$, sehingga dengan syarat awal yang diberikan tidak mungkin terjadi kondisi bebas infeksi. Dengan demikian, R_0 disebut sebagai angka reproduksi dasar, yaitu suatu angka yang menunjukkan tingkat infeksi suatu penyakit.

Kemudian dengan mensubstitusikan titik kesetimbangan yang kedua yaitu $(T_{12}^*, T_{12}^{i*}, V_{12}^*)$ pada persamaan (3.39) diperoleh

$$DF(T_{12}^*, T_{12}^{i*}, V_{12}^*) = \begin{bmatrix} -1,341 & 0 & -8,88 \cdot 10^{-5} \\ 1,324 & -0,242 & 8,88 \cdot 10^{-5} \\ 0 & 1,996 & -7,39 \cdot 10^{-4} \end{bmatrix} \quad (3.44).$$

Nilai eigen dari (3.44) diperoleh dari :

$$\begin{vmatrix} -1,341 - \lambda & 0 & -8,88 \cdot 10^{-5} \\ 1,324 & -0,242 - \lambda & 8,88 \cdot 10^{-5} \\ 0 & 1,996 & -7,39 \cdot 10^{-4} - \lambda \end{vmatrix} = 0.$$

Dari persamaan karakteristiknya akan didapatkan nilai eigen berikut.

$$\lambda_1 = -1,341, \lambda_2 = -0,242 \text{ dan } \lambda_3 = -7,29 \cdot 10^{-4}.$$

Karena ketiga nilai eigen dari (3.44) bernilai negatif maka titik kesetimbangan $(T_{12}^*, T_{12}^{i*}, V_{12}^*)$ adalah stabil asimtotik. Ini berarti dengan syarat awal yang berbeda-beda akan didapatkan $T(t)$, $T^i(t)$ dan $V(t)$ yang masing-masing konvergen ke nilai 3.7, 20.4, dan 55170, dengan ketentuan menggunakan parameter pada Tabel 3.2.

3.5.2 Model kedua

Linierisasi sistem persamaan (3.20) menggunakan matriks Jacobi menghasilkan

$$DF(T, T^i, V) = \begin{bmatrix} -\mu_T + \frac{rV}{C+V} - z_k V & 0 & \frac{-1}{(1+V)^2} + \frac{rTC}{(C+V)^2} - z_k V T \\ z_k V & -\mu_T - \frac{r_i V}{C+V} & z_k T - \frac{r_i T^i C}{(C+V)^2} \\ 0 & \frac{Nr_i V}{C+V} & \frac{Nr_i T^i C}{(C+V)^2} - \mu_V + \frac{g_V b}{(b+V)^2} \end{bmatrix} \quad (3.45).$$

Substitusikan $(T_{21}^*, T_{21}^{i*}, V_{21}^*)$ pada persamaan (3.45) diperoleh

$$DF(T_1^*, T_1^{i*}, V_1^*) = \begin{bmatrix} -\mu_T & 0 & -1 + \frac{rs_0}{\mu_T C} - z k_V \frac{s_0}{\mu_T} \\ 0 & -\mu_{T_i} & z k_V \frac{s_0}{\mu_T} \\ 0 & 0 & -\mu_V + \frac{g_V}{b} \end{bmatrix} \quad (3.46).$$

Nilai eigen dari (3.46) diperoleh dari :

$$\begin{vmatrix} -\mu_T - \lambda & 0 & -1 + \frac{rs_0}{\mu_T C} - z k_V \frac{s_0}{\mu_T} \\ 0 & -\mu_{T_i} - \lambda & z k_V \frac{s_0}{\mu_T} \\ 0 & 0 & -\mu_V + \frac{g_V}{b} - \lambda \end{vmatrix} = 0.$$

Karena persamaan karakteristiknya sama dengan persamaan (3.41) maka akan diperoleh nilai eigen yang sama untuk persamaan (3.46). Dan dengan ketentuan yang sama pula dapat dikatakan bahwa titik $(T_{21}^*, T_{21}^{i*}, V_{21}^*)$ akan stabil asimtotik untuk $R_0 = \frac{g_V}{b \mu_V} < 1$, sedangkan untuk $R_0 > 1$ titik kesetimbangan $(T_{21}^*, T_{21}^{i*}, V_{21}^*)$ adalah tidak stabil.

Berdasarkan perhitungan pada bagian sebelumnya (halaman 27), akan diamati kestabilan titik kesetimbangan ketika $P=10^{-8}$ dan $P \rightarrow 1$. Titik kesetimbangan pada saat $P=10^{-8}$ adalah (274,5, 0,33, 120,14). Substitusikan nilai ini pada persamaan (3.45) diperoleh

$$DF(274,5, 0,33, 120,14) = \begin{bmatrix} -0,017 & 0 & -0,128 \cdot 10^{-8} \\ 0,132 & -0,242 & -0,133 \cdot 10^{-8} \\ 0 & 1,996 & -7,39 \cdot 10^{-4} \end{bmatrix} \quad (3.47).$$

Nilai eigen dari (3.47) diperoleh dari :

$$\begin{vmatrix} -0,017 - \lambda & 0 & -0,128 \cdot 10^{-8} \\ 0,132 & -0,242 - \lambda & -0,133 \cdot 10^{-8} \\ 0 & 1,996 & -7,39 \cdot 10^{-4} - \lambda \end{vmatrix} = 0.$$

Dari persamaan karakteristiknya akan didapatkan nilai eigen berikut.

$$\lambda_1 = -0,017, \lambda_2 = -0,242 \text{ dan } \lambda_3 = -7,39 \cdot 10^{-4}.$$

Untuk $P \rightarrow 1$, diperoleh nilai eigen yang sama dengan nilai eigen dari persamaan (3.35). Dengan demikian untuk $10^{-8} \leq P < 1$, diperoleh nilai eigen yang ketiganya bernilai negatif. Maka titik kesetimbangannya adalah stabil asimtotik. Dengan demikian titik kesetimbangan $(T_{23}^*, T_{23}^{i*}, V_{23}^*)$ yang terjadi ketika nilai P yang dipilih sama dengan 0,3 adalah stabil asimtotik karena P berada pada selang $[10^{-8}, 1)$.

3.6 Penyelesaian Model Sistem Imun HIV dengan Metode Runge-Kutta

3.6.1 Penyelesaian Model I dengan Metode Runge-Kutta

Misalkan sistem persamaan (3.18) ditulis dalam bentuk berikut.

$$\begin{aligned} \bar{T}' &= f_1(t, \bar{T}, \bar{T}^i, \bar{V}) \\ \bar{T}^i' &= f_2(t, \bar{T}, \bar{T}^i, \bar{V}) \\ \bar{V}' &= f_3(t, \bar{T}, \bar{T}^i, \bar{V}) \end{aligned} \quad (3.48).$$

Akan dicari solusi numerik dari persamaan (3.48) pada selang waktu $[0, t_{maks}]$. Mula-mula selang waktu tersebut didiskritisasi menjadi $n+1$ titik. Antara satu titik dengan yang lainnya memiliki ukuran langkah yang sama yaitu h . Besarnya h dihitung dengan rumus $\frac{t_{maks}}{n}$. Dari diskritisasi ini diperoleh titik-titik pada domain waktu yaitu $t_j = t_1, t_2, \dots, t_{n+1}$. Selanjutnya untuk setiap titik dilakukan perhitungan nilai $T(t_j)$, $T^i(t_j)$ dan $V(t_j)$ yang masing-masing merupakan taksiran bagi $T(t)$, $T^i(t)$ dan $V(t)$.



Gambar 3.4 Diskritisasi waktu pada interval $[0, t_{maks}]$

Adapun algoritma metode Runge-Kutta orde empat untuk menyelesaikan model I sebagai berikut:

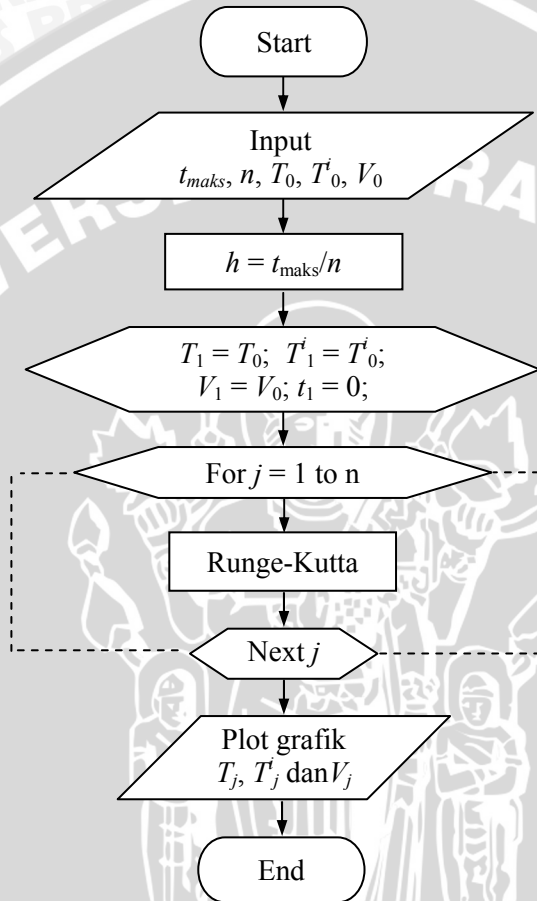
Input : t_{maks} (batas atas dari interval waktu)
 n (banyak langkah)
 T_0 (syarat awal untuk T)
 T'_0 (syarat awal untuk T')
 V_0 (syarat awal untuk V)

Output : T_j (taksiran nilai T pada waktu t_j)
 T'_j (taksiran nilai T' pada waktu t_j)
 V_j (taksiran nilai V pada waktu t_j)

Langkah-langkah:

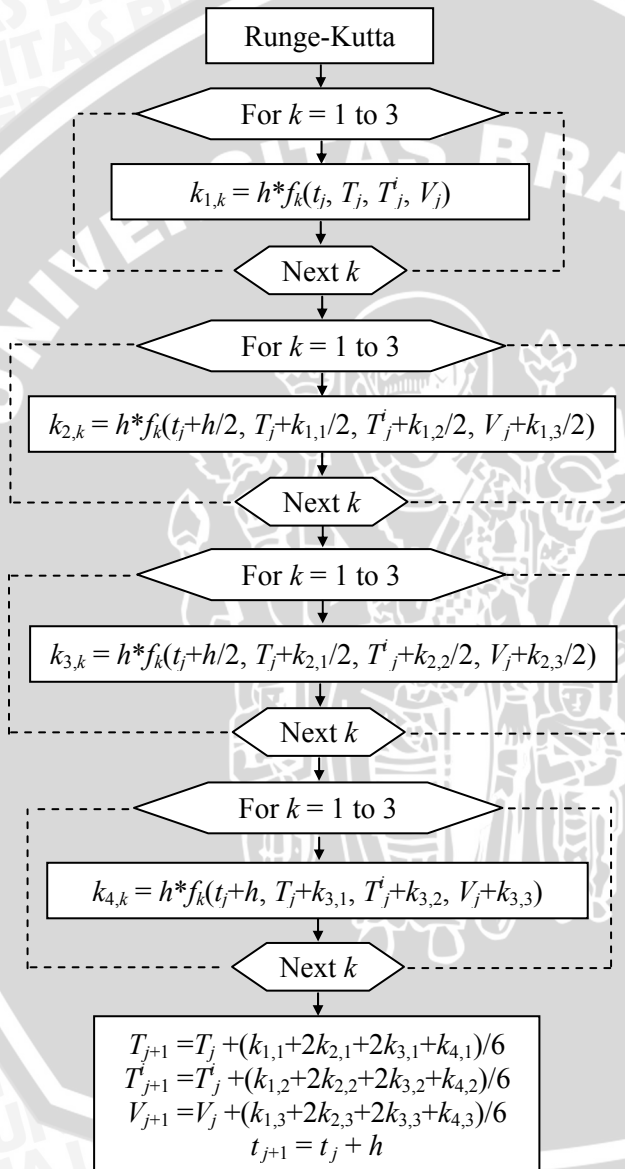
- Langkah 1 : $h = t_{maks} / n$
- 2 : {inisialisasi syarat awal}
 $T_1 = T_0; T'_1 = T'_0; V_1 = V_0; t_1 = 0;$
- 3 : Untuk $j = 1, \dots, n$ lakukan metode Runge-Kutta dari langkah (4) sampai dengan (8)
- 4 : Untuk $k = 1, 2, 3$ hitung
 $k_{1,k} = h * f_k(t_j, T_j, T'_j, V_j)$
- 5 : Untuk $k = 1, 2, 3$ hitung
 $k_{2,k} = h * f_k(t_j + h/2, T_j + k_{1,1}/2, T'_j + k_{1,2}/2, V_j + k_{1,3}/2)$
- 6 : Untuk $k = 1, 2, 3$ hitung
 $k_{3,k} = h * f_k(t_j + h/2, T_j + k_{2,1}/2, T'_j + k_{2,2}/2, V_j + k_{2,3}/2)$
- 7 : Untuk $k = 1, 2, 3$ hitung
 $k_{4,k} = h * f_k(t_j + h, T_j + k_{3,1}, T'_j + k_{3,2}, V_j + k_{3,3})$
- 8 : Memperbarui nilai T, T', V , dan t
 $T_{j+1} = T_j + (k_{1,1} + 2k_{2,1} + 2k_{3,1} + k_{4,1})/6$
 $T'_{j+1} = T'_j + (k_{1,2} + 2k_{2,2} + 2k_{3,2} + k_{4,2})/6$
 $V_{j+1} = V_j + (k_{1,3} + 2k_{2,3} + 2k_{3,3} + k_{4,3})/6$
 $t_{j+1} = t_j + h$
- 9 : Plot solusi numerik untuk semua nilai T, T' dan V pada domain waktu yaitu $t_j = t_1, t_2, \dots, t_{n+1}$.
- 10 : Selesai

Flowchart skema numerik untuk menyelesaikan model I adalah sebagai berikut.



Gambar 3.5 Flowchart untuk mencari solusi sistem PD pada model I

Flowchart dari metode Runge-Kutta orde empat untuk menyelesaikan model I sebagai berikut.



Gambar 3.6 *Flowchart* metode Runge-Kutta orde empat

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



3.6.2 Penyelesaian Model II dengan Metode Runge-Kutta

Dengan cara yang sama dengan bagian 3.6.1, sistem persamaan (3.20) dapat ditulis dalam bentuk (3.48). Sebagaimana dijelaskan sebelumnya bahwa pemberian terapi dilakukan dengan dua cara yaitu diberikan tanpa batas waktu (kasus I) dan dalam periode waktu tertentu (kasus II).

Algoritma metode Runge-Kutta orde empat untuk menyelesaikan model II sebagai berikut.

1. Untuk kasus I

Input : t_{maks} , n , T_0 , T_0^i , V_0
 P (prosentase keefektifan terapi)
 T_{treat} (nilai T dimana terapi mulai diberikan)

Output : T_j , T_j^i , V_j

Langkah-langkah:

- Langkah 1 : $h = t_{maks} / n$
2 : {inisialisasi syarat awal}
 $T_1 = T_0$; $T_1^i = T_0^i$; $V_1 = V_0$; $t_1 = 0$;
3 : Untuk $j = 1, \dots, n$ lakukan langkah (4-5)
4 : Apabila $T_j \leq T_{treat}$ maka $z = P$
dan jika sebaliknya maka $z = 1$
5 : Lakukan metode Runge-Kutta
6 : Plot solusi numerik untuk semua nilai T , T^i dan V terhadap waktu
7 : Selesai

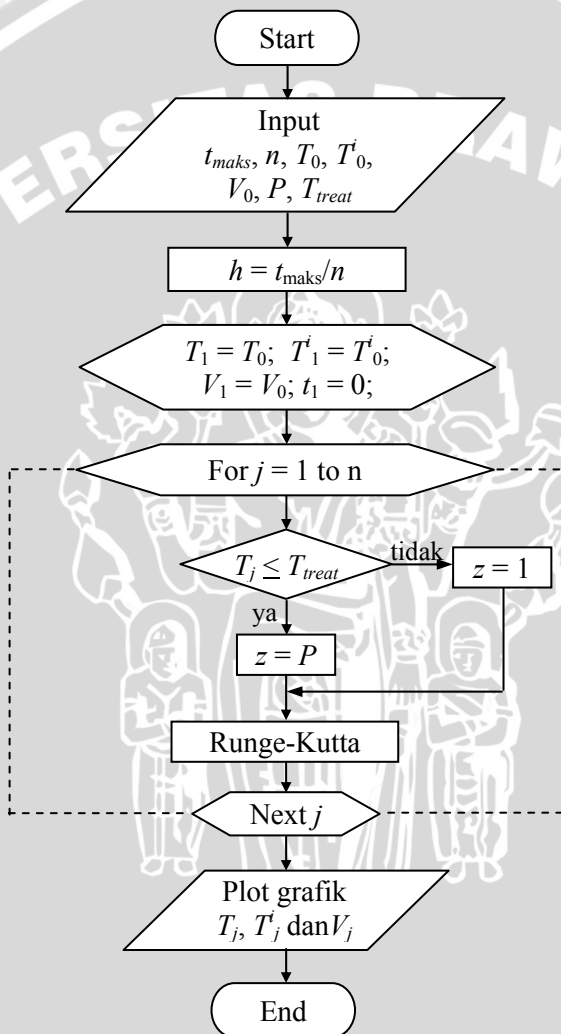
2. Untuk kasus II

Algoritma untuk kasus II sama dengan kasus I hanya pada bagian input ditambahkan h_t_{maks} yaitu lama pemberian terapi. Adapun langkah-langkah untuk menyelesaikan kasus II sebagai berikut.

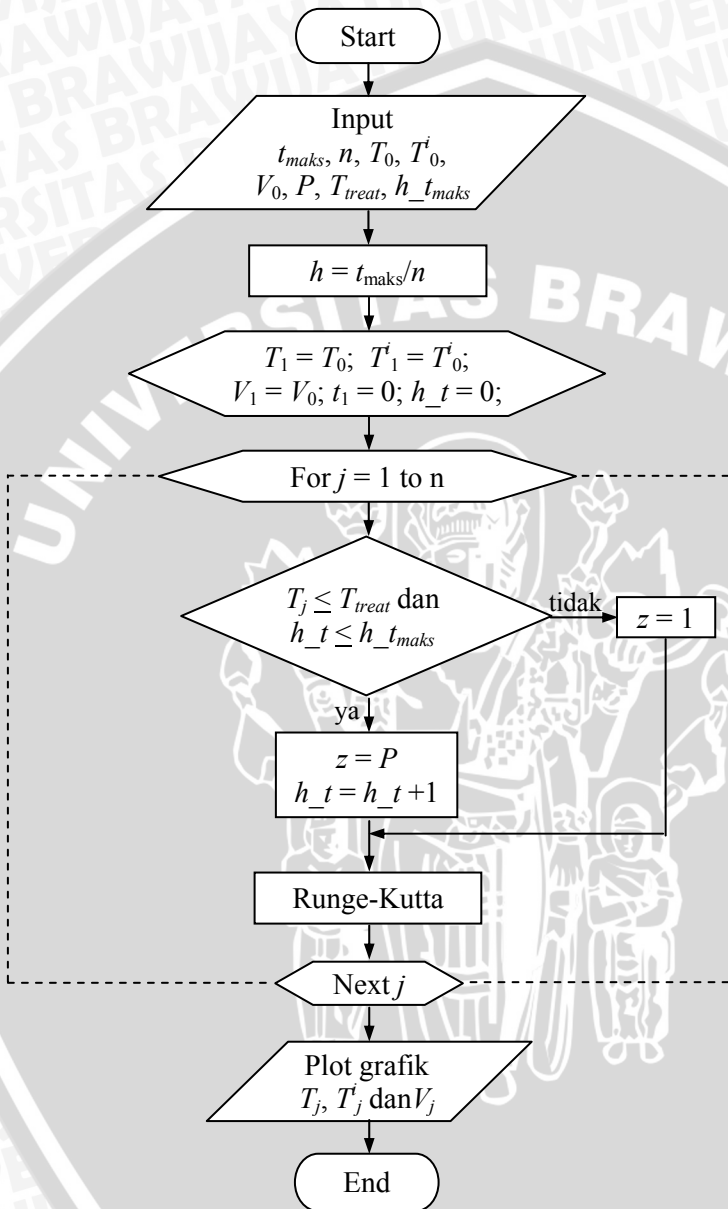
- Langkah 1 : $h = t_{maks} / n$
2 : {inisialisasi syarat awal}
 $T_1 = T_0$; $T_1^i = T_0^i$; $V_1 = V_0$; $t_1 = 0$; $h_t = 0$;
3 : Untuk $j = 1, \dots, n$ lakukan langkah (4-5)
4 : Apabila $T_j \leq T_{treat}$ dan $h_t \leq h_t_{maks}$
maka $z = P$ dan $h_t = h_t + 1$
dan jika sebaliknya maka $z = 1$
5 : Lakukan metode Runge-Kutta
6 : Plot solusi numerik untuk semua nilai T , T^i dan V

terhadap waktu
7 : Selesai

Adapun *flowchart* skema numerik untuk menyelesaikan model II kasus I dan kasus II dapat dilihat pada Gambar 3.7-3.8.



Gambar 3.7 Flowchart untuk mencari solusi sistem PD pada model II kasus I



Gambar 3.8 Flowchart untuk mencari solusi sistem PD pada model II kasus II

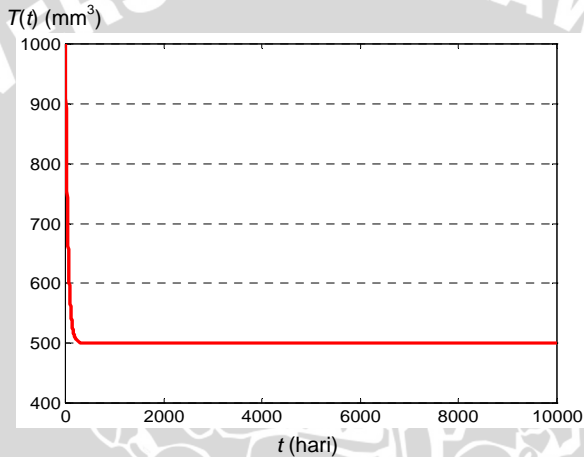
3.7 Interpretasi Model

3.7.1 Model Pertama

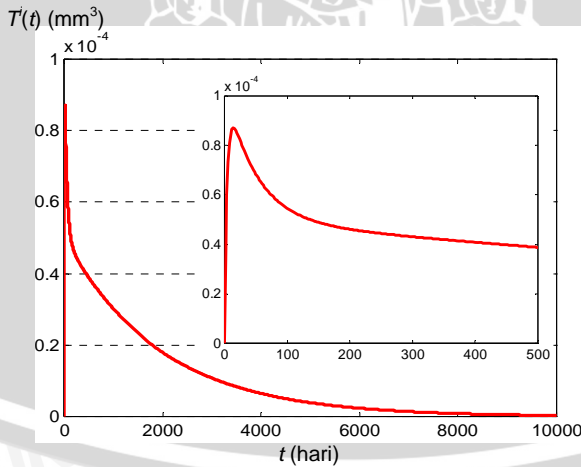
Pada simulasi pertama akan dicari solusi numerik dari model I dengan menggunakan nilai $g_V = 0,008$ dan $b = 35$. Pada kasus ini,

$R_0 = \frac{g_V}{b \cdot \mu_V} < 1$, sehingga akan dicapai titik kesetimbangan bebas

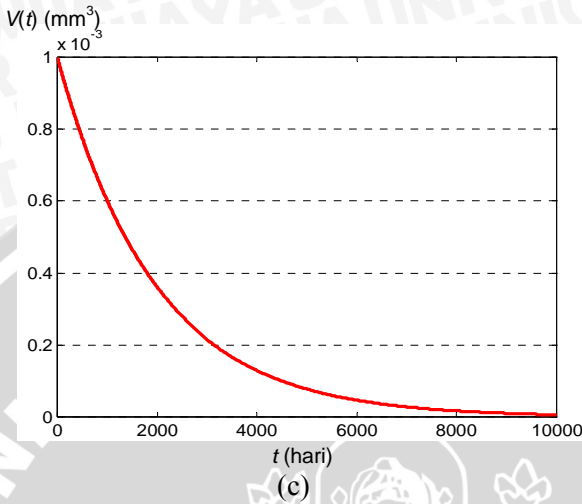
infeksi (trivial) yaitu $(500, 0, 0)$ yang stabil asimtotik. Hal ini dapat dilihat pada Gambar 3.9.



(a)

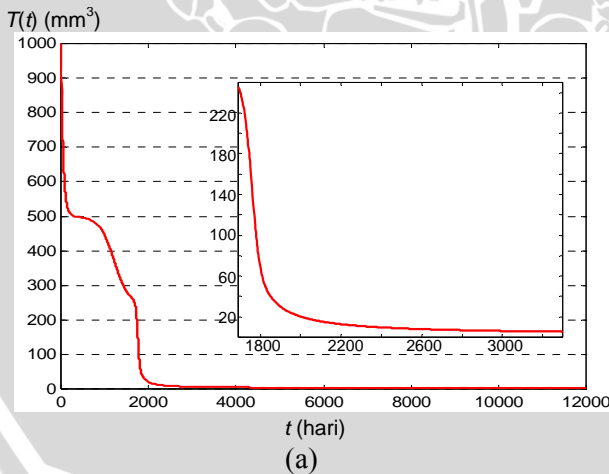


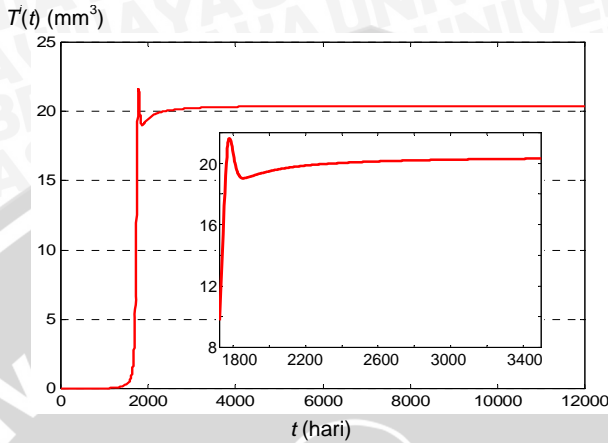
(b)



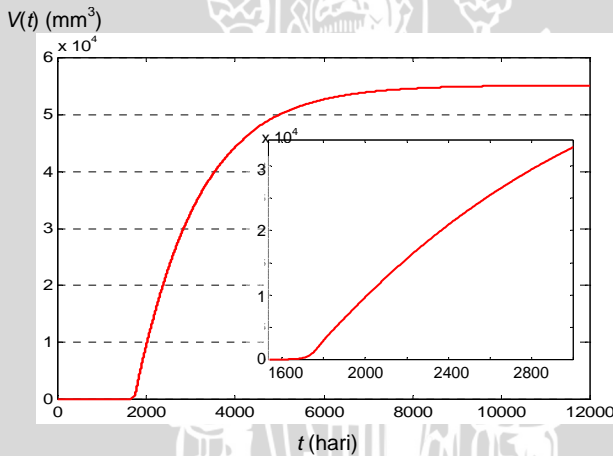
Gambar 3.9 Solusi numerik untuk $T(t)$, $T^i(t)$, dan $V(t)$ dari model I untuk kasus $R_0 < 1$ dimana $g_V = 0,008$ dan $b = 35$

Selanjutnya digunakan nilai $g_V = 0,1$ dan $b = 15$. Dengan nilai ini diperoleh $R_0 > 1$, sehingga titik kesetimbangan bebas infeksi (trivial) tidak stabil.





(b)



(c)

Gambar 3.10 Solusi numerik untuk $T(t)$, $T'(t)$, dan $V(t)$ dari model I untuk kasus $R_0 > 1$ dimana $g_V = 0,1$ dan $b = 15$

Berdasarkan Gambar 3.10 dapat dilihat bahwa ada tiga karakteristik dari model sistem imun HIV yaitu

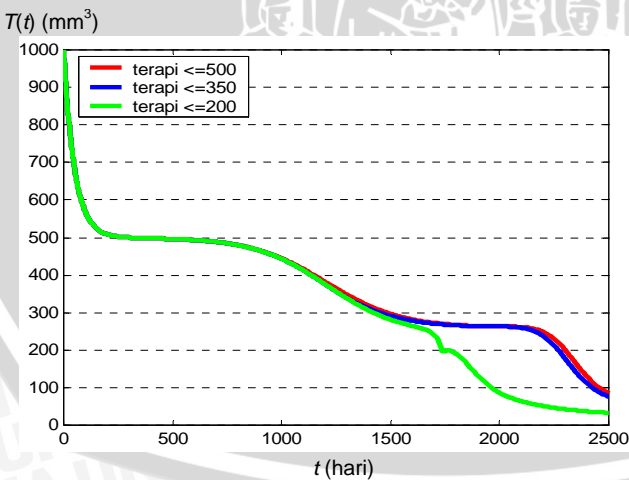
1. Titik kesetimbangan bebas infeksi (trivial) dimana pada saat itu infeksi masih bisa ditekan. Berbeda dengan kondisi sebelumnya pada Gambar 3.9, untuk kasus $R_0 > 1$ kurva $T(t)$ masih terus menurun sementara kurva $T'(t)$ dan $V(t)$ masih terus naik.

2. Perkembangan HIV menjadi penyakit AIDS yang ditandai dengan menurunnya jumlah sel T pada level yang sangat rendah sementara virus terus bertambah hampir secara linier.
3. Titik kesetimbangan terinfeksi dimana infeksi berada dalam kondisi tetap. Dengan menggunakan parameter pada Tabel 3.2 maka kondisi ini dipenuhi ketika $T(t)=3,7$, $T'(t)=20,4$ dan $V(t)=55170$.

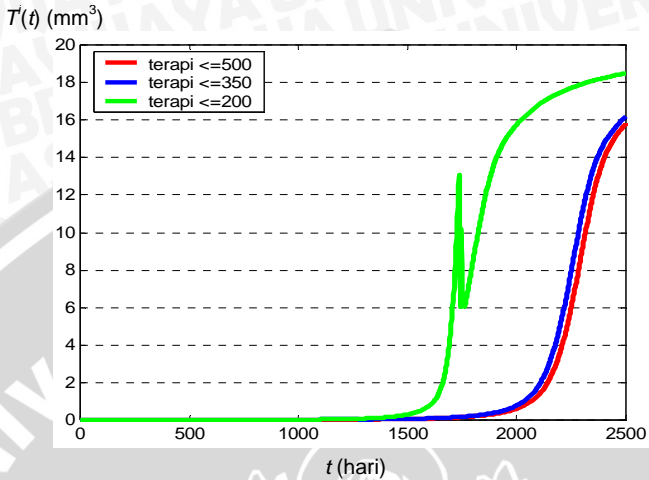
Berdasarkan definisi Depkes RI, HIV akan berkembang menjadi AIDS ketika jumlah sel T $CD4^+$ kurang dari 200 mm^3 (Yayasan Spiritia, 2007). Dari model yang pertama dapat diketahui bahwa perkembangan HIV menjadi AIDS terjadi dalam waktu sekitar lima tahun. Hal ini telah sesuai dengan buku yang ditulis oleh Hutapea (2003) bahwa rata-rata penderita HIV akan mengalami penurunan jumlah sel T $CD4^+$ hingga 200 mm^3 dalam waktu lima tahun.

3.7.2 Model Kedua

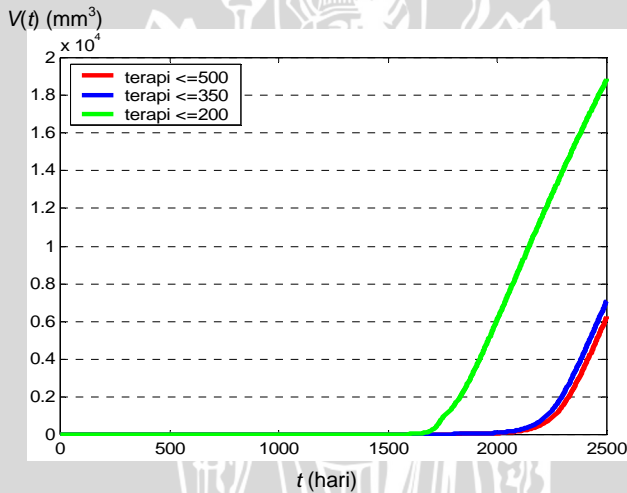
Pada model kedua, digunakan prosentase keefektifan selama terapi (P) adalah 0,3. Yang pertama akan dibandingkan pemberian terapi yang dimulai pada saat T mencapai nilai 500 mm^3 , 350 mm^3 dan 200 mm^3 dimana terapi diberikan tanpa batas waktu. Diperoleh kurva $T(t)$, $T'(t)$, dan $V(t)$ dari model II yang dapat dilihat pada Gambar 3.11.



(a)



(b)



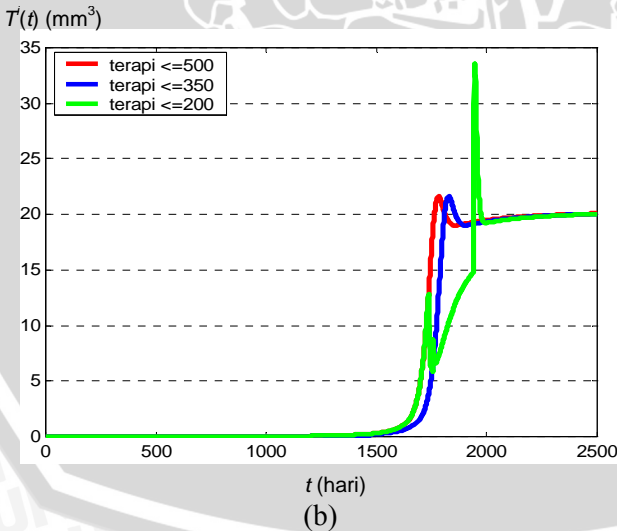
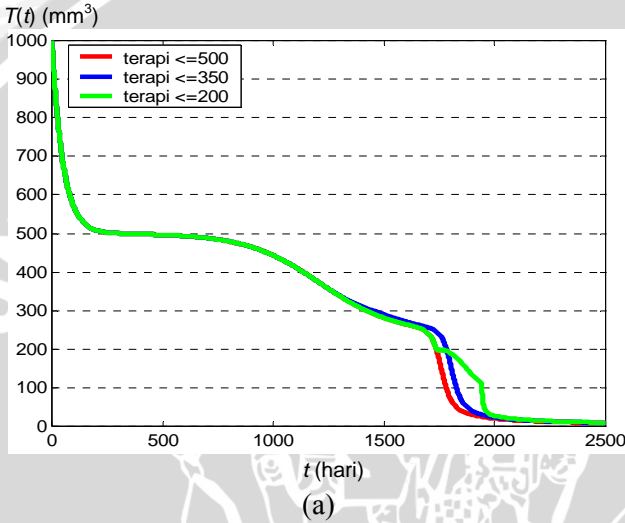
(c)

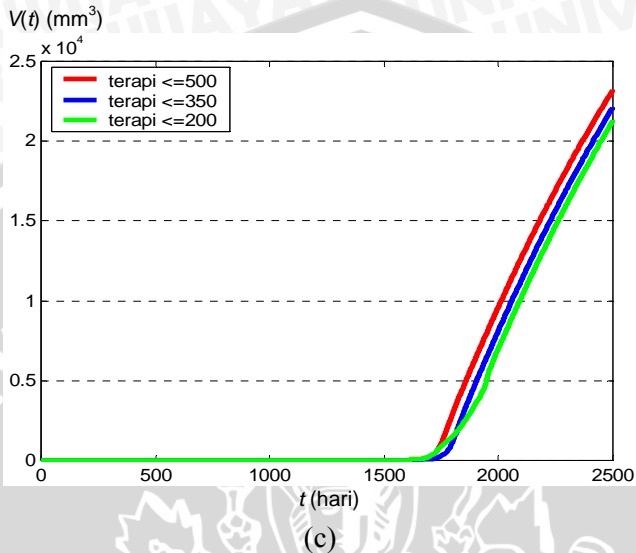
Gambar 3.11 Perbandingan terapi yang dimulai pada saat $T(t)$ mencapai 500, 350 dan 200 ($P = 0,3$)

Berdasarkan Gambar 3.11 dapat dikatakan bahwa terapi yang dilakukan lebih awal (sebelum $T(t)$ mencapai 200 mm^3) memberikan hasil yang lebih baik. Dikatakan ‘lebih baik’ jika penurunan grafik $T(t)$ ataupun kenaikan grafik $T^I(t)$ dan $V(t)$ lebih lama. Karena

memang terapi tidak dapat mengobati infeksi, tetapi hanya mencegah perkembangan virus lebih lanjut secara temporer.

Seandainya terapi diberikan dengan batas waktu tertentu, misalnya saja selama 200 hari maka dapat digambarkan kurva $T(t)$, $T^i(t)$, dan $V(t)$ dari model II sebagaimana yang terlihat pada Gambar 3.12.

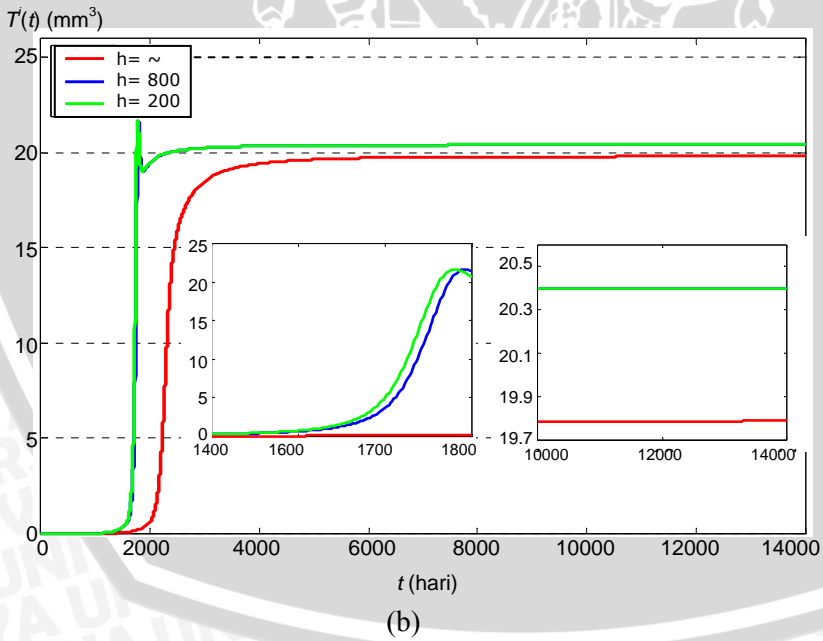
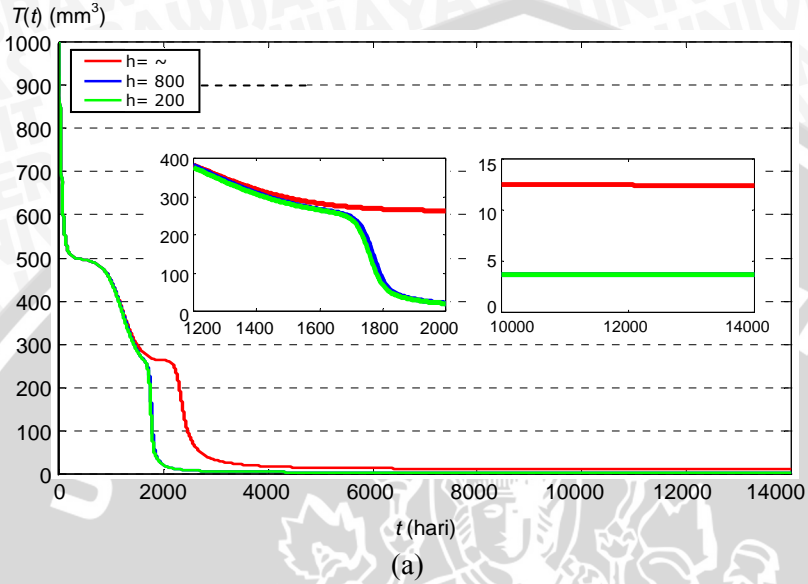


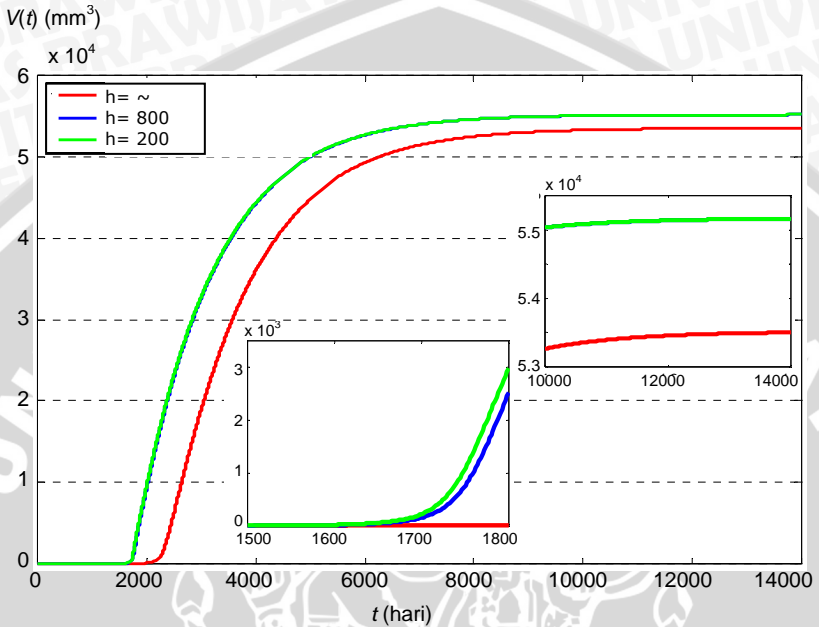


Gambar 3.12 Perbandingan terapi yang dimulai pada saat $T(t)$ mencapai 500, 350 dan 200 dan diberikan selama 200 hari ($P = 0,3$).

Berbeda dengan terapi yang diberikan tanpa batas waktu, pada Gambar 3.12 terlihat bahwa pemberian terapi selama 200 hari yang dimulai pada saat $T(t)$ mencapai jumlah 200 mm^3 memberikan laju penurunan grafik $T(t)$ ataupun kenaikan grafik $T'(t)$ dan $V(t)$ yang lebih lama dibanding dengan terapi yang dimulai saat $T(t)$ mencapai jumlah 300 mm^3 dan 500 mm^3 .

Selanjutnya akan dibandingkan titik kesetimbangan model II pada saat terapi diberikan selama 200 hari, 800 hari dan tanpa batas waktu. Dalam hal ini pemberian terapi dimulai pada saat $T(t)$ mencapai jumlah 500 mm^3 . Perbandingan titik kesetimbangan dari ketiganya diperlihatkan pada Gambar 3.13.

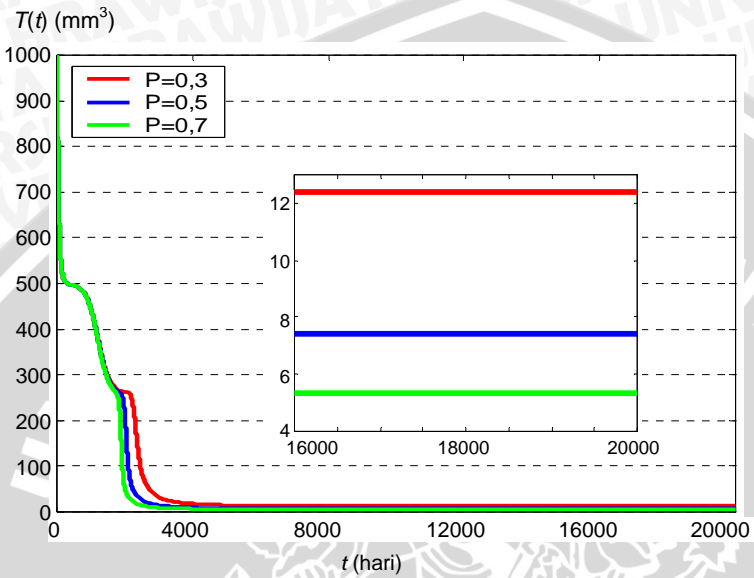




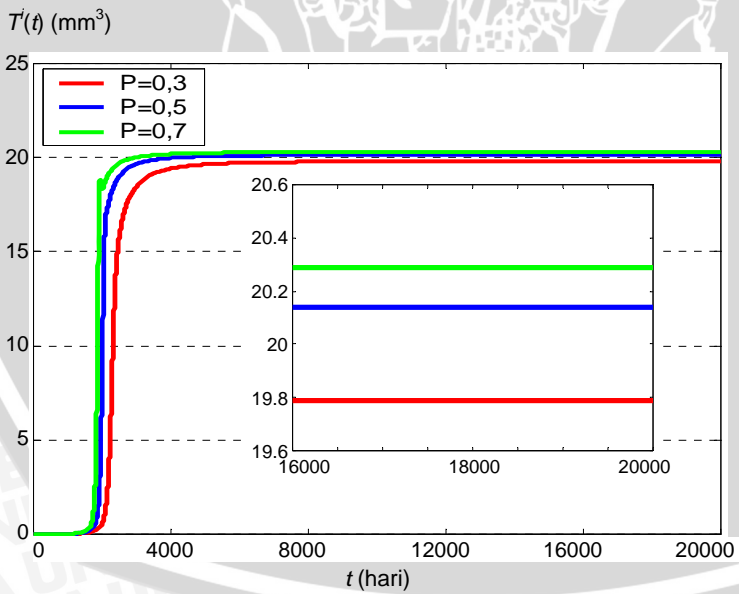
(c)

Gambar 3.13 Perbandingan titik kesetimbangan jika terapi diberikan sejak $T(t) = 500 \text{ mm}^3$ selama 200 hari, 800 hari dan tanpa batas waktu.

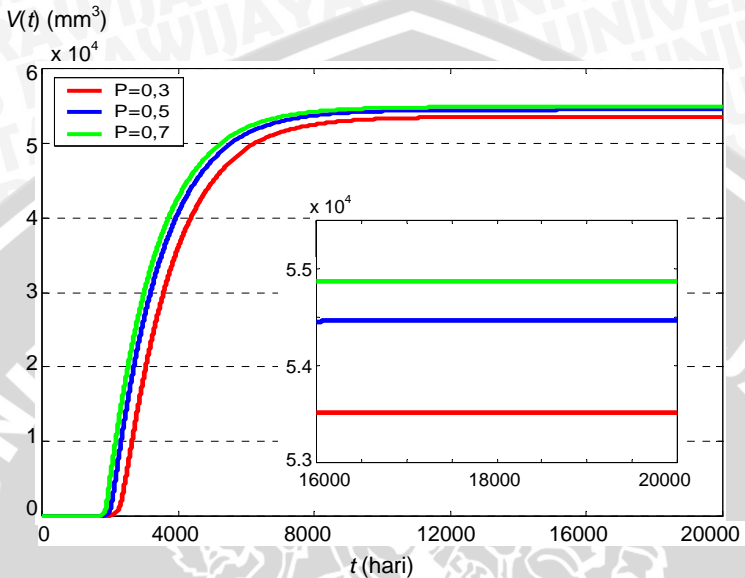
Pada Gambar 3.13 dapat dilihat bahwa pada terapi yang diberikan selama 200 hari atau 800 hari kurva $T(t)$, $T'(t)$ dan $V(t)$ akan konvergen ke 3,7, 20,4 dan 55170. Hal ini berarti bahwa titik kesetimbangan untuk terapi yang diberikan selama periode waktu tertentu akan sama dengan titik kesetimbangan terinfeksi (non-trivial) dari model I. Untuk terapi tanpa batas waktu dimana $P=0,3$, kurva $T(t)$, $T'(t)$ dan $V(t)$ akan konvergen ke 12,43, 19,79 dan 53517,89.



(a)



(b)



(c)

Gambar 3.14 Perbandingan titik kesetimbangan jika terapi diberikan tanpa batas waktu ($P = 0,3; P = 0,5; P = 0,7$)

Pada Gambar 3.14 dapat dilihat bahwa jika terapi dimulai sejak $T(t)$ mencapai 500 mm^3 dan dilakukan tanpa batas waktu maka dengan penggunaan nilai P yang berbeda yaitu 0,3, 0,5 dan 0,7 akan menghasilkan titik kesetimbangan terinfeksi yang berbeda-beda.

BAB IV PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Dari pembahasan skripsi ini dapat disimpulkan hal-hal berikut.

1. Dengan menggunakan model kompartemen, diperoleh model sistem imun HIV tanpa terapi berupa sistem persamaan diferensial non-linier sebagai berikut:

$$\frac{dT(t)}{dt} = s(t) - \mu_T T(t) + r \frac{T(t)V(t)}{C+V(t)} - k_V T(t)V(t)$$

$$\frac{dT^i(t)}{dt} = k_V T(t)V(t) - \mu_{T^i} T^i(t) - r_i \frac{T^i(t)V(t)}{C+V(t)}$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = Nr_i \frac{T^i(t)V(t)}{C+V(t)} - \mu_V V(t) + \frac{g_V V(t)}{b+V(t)},$$

dan model dengan terapi adalah

$$\frac{dT(t)}{dt} = s(t) - \mu_T T(t) + r \frac{T(t)V(t)}{C+V(t)} - z(t)k_V T(t)V(t)$$

$$\frac{dT^i(t)}{dt} = z(t)k_V T(t)V(t) - \mu_{T^i} T^i(t) - r_i \frac{T^i(t)V(t)}{C+V(t)}$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = Nr_i \frac{T^i(t)V(t)}{C+V(t)} - \mu_V V(t) + \frac{g_V V(t)}{b+V(t)}.$$

2. Ada dua macam titik kesetimbangan dari model sistem imun HIV yaitu bebas infeksi dan terinfeksi. Titik kesetimbangan bebas infeksi dari tanpa terapi (model I) dan dengan terapi (model II) adalah $(\frac{S_0}{\mu_T}, 0, 0)$. Titik ini akan stabil asimtotik untuk

$R_0 < 1$ dan tidak stabil untuk $R_0 > 1$. Dengan menggunakan parameter-parameter pada (Kirschner, 1996) dan (Elsady, 2008), titik kesetimbangan terinfeksi pada model I sama dengan model II jika terapi diberikan dalam periode tertentu, yaitu (3,7, 20,4, 55170). Titik kesetimbangan ini adalah stabil asimtotik. Dan untuk model II dimana terapi diberikan tanpa batas waktu

diperoleh titik kesetimbangan terinfeksi yang bergantung pada kesetimbangan terinfeksi (12,43, 19,79, 53517,89) stabil asimtotik.

3. Metode Runge-Kutta orde empat dapat digunakan untuk mencari solusi numerik dari model sistem imun HIV baik dengan atau tanpa terapi.
4. Pada saat pemberian terapi dilakukan tanpa batas waktu maka pemberian terapi yang lebih awal memberikan hasil yang lebih baik. Sementara itu jika terapi yang diberikan dengan periode waktu tertentu pemberian terapi sejak saat $T(t)$ mencapai jumlah 200 mm^3 hasil yang lebih baik.

4.2 Saran

Pada pembahasan selanjutnya ada beberapa hal yang dapat dikembangkan dari skripsi ini antara lain :

1. Menambahkan kompartemen yang lain seperti sel $T \text{ CD8}^+$ sel B.
2. Membedakan sel $T \text{ CD4}^+$ ke dalam dua kompartemen yaitu sel $T \text{ CD4}^+$ yang resisten terhadap obat dan sel $T \text{ CD4}^+$ yang tidak resisten.
3. Pengembangan model untuk kemudian dicari pemberian dosis obat yang tepat.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonimus. 2006. *Potret Ganasnya AIDS, Mewaspada Periode Jendela HIV*, (Online), (http://www.hariankomentar.com/arsip/arsip_2006/des_06/lkPanggung.html, diakses 3 Maret 2008).
- Anonimus¹. 2007. *Apakah AIDS Itu?*, (Online), (<http://spiritia.or.id/li/bacali.php?lino=101>, diakses 20 Februari 2008). Yayasan Spiritia.
- Anonimus². 2007. *Daftar Istilah*, (Online), (<http://spiritia.or.id/li/bacali.php?lino=999>, diakses 20 Februari 2008). Yayasan Spiritia.
- Anonimus³. 2007. *Laporan Kemajuan Penanggulangan Epidemi Ganda AIDS dan Narkoba (Januari-Juni 2007)*. KPA Nasional. Jakarta.
- Anonimus. 2008. *AIDS*, (Online), (<http://id.wikipedia.org/wiki/AIDS>, diakses 3 Maret 2008).
- Birkhoff, G. dan G.C. Rota. 1989. *Ordinary Diferential Equations*. John Willey & Sons, Inc. Canada.
- Boyce, W.E. dan R.C. DiPrima. 2005. *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems*. Eight edition. John Willey & Sons, Inc. United State of America.
- Edwards, C.H. dan D.E. Penney. 2001. *Differential Equation and Linear Algebra*. Prentice Hall Inc. New Jersey.
- Elsady, Z.A. 2008. On The Solution of An HIV-Immune Dynamic System. *International Journal of Physical Sciences Vol.3* (hlm.12-17).
- Finizio, N. dan G. Ladas. 1982. *Persamaan Diferensial Biasa dengan Penerapan Modern*. Erlangga. Jakarta.

- Josephine. 2006. *Buruh Migran (Perempuan) Rentan terhadap HIV/AIDS*, (Online), (<http://ecosocrights.blogspot.com/2006/10/buruh-migran-perempuan-rentan-terhadap.html>, diakses 11 November 2007).
- Kirschner, D. 1996. Using Mathematics to Understand HIV Immune Dynamics. *Notices of The AMS* (hlm. 191-202).
- Lehninger, A.L. 1997. *Dasar-Dasar Biokimia*, alih bahasa Maggy T. Erlangga. Jakarta.
- Nagie, R.K. dan E.B. Saff. 1993. *Fundamentals of Differential Equations and Boundary Value Problems*. Addison-Wesley Publishing Company. USA.
- Neuhaser, C. 2000. *Calculus for Biology and Medicine*. Pearson Education International. New Jersey.
- Pintauli, S. 2000. *AIDS dan Pencegahan Penularannya pada Praktek Dokter Gigi*. Universitas Sumatera Utara.
- Raekiansyah, M. 2005. *Melongok Perkembangan Vaksin HIV/AIDS*, (Online), (<http://www.kompas.com/kompas-cetak/0503/04/ilpeng/1594133.htm>, diakses 28 Desember 2007).
- Robinson, R.C. 2004. *An Introduction to Dynamical Systems: Continuous and Discrete*. Prentice Hall Education. USA.
- RSPI-SS. 2007. *Perkembangan Epidemi AIDS di Indonesia*, (Online), (<http://www.aids-rspiss.com>, diakses 27 April 2008).
- Sasongko, A. 1996. *Acquired Immuno Deficiency Syndrome*. Yayasan Kusuma Buana. Jakarta.