

Model Interaksi Intraseluler antara Infeksi HIV dan Sistem Imun dengan Koefisien Tundaan

Yelli Ramalisa

Jurusan PMIPA
Universitas Jambi

ABSTRAK

Virus merupakan salah contoh organisme yang sering mengganggu pertumbuhan sel. Akhir-akhir ini keberadaan virus dirasa sangat mengganggu kehidupan manusia seperti halnya kasus HIV. Dari kasus tersebut dirasa perlu untuk mempelajari infeksi HIV pada sel. Tujuan dari tulisan ini adalah mengkonstruksi model interaksi infeksi virus dan sistem imun dengan tundaan, dan kemudian menganalisis kestabilan titik ekuilibrium dari model tersebut. Analisis kestabilan titik ekuilibrium dari model tersebut dilakukan dengan melihat kestabilan linearisasi disekitar titik ekuilibrium tersebut.

Dari model tersebut diperoleh dua titik ekuilibrium yaitu titik ekuilibrium non infeksi dan titik ekuilibrium infeksi. Titik ekuilibrium non infeksi untuk model dengan tundaan stabil asimtotik jika $a_3 < 1$, dan tidak stabil jika $a_3 > 1$. Titik ekuilibrium infeksi dengan tundaan ada jika $a_3 > 1$ dan stabil asimtotik asalkan parameter-parameternya memenuhi beberapa kriteria.

Kata kunci: Sistem, delay(tundaan), infeksi HIV, sistem imun, titik ekuilibrium

I. Pendahuluan

Model matematika adalah sekumpulan persamaan atau pertidaksamaan yang mengungkapkan perilaku suatu permasalahan yang nyata. Model matematika dibuat berdasarkan asumsi-asumsi. Banyak permasalahan yang timbul dari berbagai bidang ilmu misalnya bidang fisika, kimia, biologi, dan lain-lain yang dapat dibuat model matematikanya. Model matematika yang telah dibentuk akan dilakukan analisa, agar model yang dibuat representatif terhadap permasalahan yang dibahas.

Pada penelitian sebelumnya telah dibentuk model interaksi antara infeksi virus, CD4+ T-sel, dan CTL dengan tidak mempertimbangkan adanya tundaan waktu diskrit intra eluler antar infeksi awal CD4+ T-sel sampai terbentuknya virus baru.

Sebuah model untuk interaksi antara sistem imun manusia dan HIV telah dikembangkan oleh Perelson, dan kemudian dia dan kawan-kawannya telah mengembangkannya dengan mempelajari perilaku model matematisnya.

Waktu tundaan diskrit dan kontinu telah dimasukkan ke dalam model biologi dalam beberapa tulisan. Menurut Perelson, dkk., terdapat dua tipe tundaan

- a. tundaan *pharmacological* : tundaan yang terjadi antara menelan obat dan reaksinya di dalam sel,

- b. tundaan intraseluler : tundaan yang terjadi antara infeksi sel inang dari sel inang dan perkembangan partikel virus.

Dalam karya Grossman dkk. (1999) sebuah model diusulkan dengan memperkenalkan tundaan dalam proses kematian sel, dengan asumsi bahwa produksi sel yang terinfeksi berhenti karena proses orde pertama.

Yang akan dibahas dalam tulisan ini adalah studi analisis rinci dari suatu model matematis interaksi antara infeksi virus, CD4+ T-sel, dan CTL yang menggabungkan tundaan waktu diskrit intraseluler antara infeksi awal CD4+ T-sel sampai terbentuknya virus baru. Secara khusus akan dibahas eksistensi dan stabilitas titik ekuilibrium yang terinfeksi dalam sistem.

II. TINJAUAN TEORI

2.1 Sistem Persamaan Diferensial

pembahasan yang akan dibahas adalah model interaksi intraseluler antara infeksi HIV dan sistem imun dimana model ini berbentuk sistem persamaan diferensial nonlinear.

Untuk sistem persamaan diferensial nonlinear, kestabilan titik ekuilibriumnya dapat dilihat dari kestabilan sistem linearisasinya jika titik ekuilibrium tersebut merupakan titik ekuilibrium hiperbolik. Berikut ini akan diberikan definisi

Pelinearan suatu sistem persamaan diferensial nonlinear.

Diberikan sistem persamaan differensial

$$\begin{aligned} \bullet \\ x_1 &= f_1(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \bullet \\ x_2 &= f_2(x_1, x_2, \dots, x_n) \quad (2.1) \\ &\vdots \\ \bullet \\ x_n &= f_n(x_1, x_2, \dots, x_n) \end{aligned}$$

dengan $f_i: E \subset R^n \rightarrow R, i = 1, 2, \dots, n$

dan $(x_1, x_2, \dots, x_n) \in E \subset R^n$

kemudian diberikan kondisi awal Sistem

(2.1) yaitu $x_i(t_0) = x_{i0}$,

$i = 1, 2, 3, \dots, n$.

Sistem (2.1) dapat ditulis sebagai berikut:

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$$

(2.2)

dengan $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n) \in E \subset R^n, \mathbf{f} = (f_1, f_2, \dots, f_n)$ dan kondisi awal $\mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0 = (x_{10}, x_{20}, \dots, x_{n0}) \in E$. Selanjutnya notasi $\mathbf{x}(t) = \mathbf{x}(\mathbf{x}_0, t)$ menyatakan solusi Sistem (2.2) pada saat t yang melalui \mathbf{x}_0 .

Definisi 2.1 (Kocak, 1991) Diberikan fungsi $\mathbf{f} = (f_1, f_2, \dots, f_n)$ pada sistem (2.2) dengan $f_i \in C^1(E), i = 1, 2, \dots, n$, matriks

$$J(\mathbf{f}(\mathbf{x})) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1(x)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1(x)}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_1(x)}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2(x)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2(x)}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_2(x)}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n(x)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n(x)}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_n(x)}{\partial x_n} \end{bmatrix} \quad (2.9)$$

dinamakan matriks Jacobian dari \mathbf{f} di titik \mathbf{x} .

Definisi 2.2 (Perko, 1991) Diberikan matriks jacobian $J(\mathbf{f}(\mathbf{x}))$ pada Persamaan (2.9). Sistem linear

$$\dot{\mathbf{x}} = J(\mathbf{f}(\mathbf{x}^*))\mathbf{x} \quad (2.10)$$

disebut linearisasi Sistem (2.2) disekitar \mathbf{x}^* .

Dengan menggunakan matriks Jacobian $J(\mathbf{f}(\mathbf{x}^*))$ sifat kestabilan titik ekuilibrium \mathbf{x}^* dapat diketahui asalkan titik tersebut hiperbolik. Berikut diberikan definisi titik ekuilibrium hiperbolik.

Definisi 2.3 (Perko, 1991) Titik ekuilibrium \mathbf{x}^* disebut titik ekuilibrium hiperbolik Sistem (2.2) jika tidak ada nilai eigen dari $J(\mathbf{f}(\mathbf{x}^*))$ yang mempunyai bagian real nol.

Berikut ini diberikan teorema tentang sifat kestabilan lokal dari Sistem (2.2) yang ditinjau dari nilai eigen matrik jacobian $J(\mathbf{f}(\mathbf{x}^*))$.

Teorema 2.4 (Olsder, 1994) Diberikan matrik jacobian $J(\mathbf{f}(\mathbf{x}^*))$ dari Sistem (2.2) dengan nilai eigen λ .

1. Jika semua bagian real nilai eigen matriks $J(\mathbf{f}(\mathbf{x}^*))$ berharga negatif, maka titik ekuilibrium \mathbf{x}^* dari Sistem (2.2) stabil asimtotik lokal.
2. Jika terdapat paling sedikit satu nilai eigen matrik $J(\mathbf{f}(\mathbf{x}^*))$ yang bagian realnya positif, maka titik ekuilibrium \mathbf{x}^* dari Sistem (2.2) tidak stabil.

Berdasarkan Teorema 2.4, bahwa untuk menguji sifat kestabilan titik ekuilibrium diperlukan perhitungan untuk menentukan nilai-nilai eigen dari matriks jacobian di titik ekuilibrium. Karena kestabilan titik ekuilibrium dapat ditentukan dengan melihat bagian real dari nilai eigen, oleh karena itu dapat digunakan Kriteria Routh Hurwitz.

Akibat 2.5 Diberikan polinomial $P(z) = a_0z^n + a_1z^{n-1} + a_2z^{n-2} + \dots + a_n$

- i. Jika $n = 2, a_1 > 0$ dan $a_2 > 0$, maka pembuat nol dari polinomial di atas memiliki bagian real yang negatif.
- ii. Jika untuk $n = 3, a_1 > 0, a_3 > 0$ dan $a_1a_2 > a_3$, maka pembuat nol dari polinomial di atas memiliki bagian real yang negatif
- iii. Jika untuk $n = 4, a_1 > 0, a_3 > 0, a_4 > 0$ dan $a_1a_2a_3 > a_3^2 + a_1^2a_4$, maka pembuat nol dari polinomial di atas memiliki bagian real yang negatif.

Dalam pembahasan dibahas model persamaan diferensial dengan tundaan, maka berikut ini diberikan penjelasan tentang sistem diferensial nonlinear tundaan.

Diberikan Sistem Persamaan Diferensial Nonlinear Tundaan

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{h}(\mathbf{x}(t - \tau)) \quad (2.17)$$

dengan $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n) \in E \subset R^n, \mathbf{h} = (h_1, h_2, \dots, h_n)$ dan kondisi awal $\mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0 = (x_{10}, x_{20}, \dots, x_{n0}) \in E$, dengan \mathbf{x}^* adalah titik ekuilibrium Sistem (2.17) dan τ adalah koefisien tundaan, maka linearisasi Sistem (2.17) disekitar \mathbf{x}^* adalah

$$\dot{\mathbf{x}} = J(\mathbf{h}(\mathbf{x}^*))\mathbf{x}. \quad (2.18)$$

Selanjutnya dapat dibentuk persamaan karakteristik dari $J(\mathbf{h}(\mathbf{x}^*))$ yaitu

$$\Delta(\lambda, \tau) = \det(J(\mathbf{h}(\mathbf{x}^*)) - \lambda I) = 0$$

Berikut ini diberikan teorema yang berkenaan dengan sistem persamaan diferensial tundaan.

Teorema 2.6 (Kar, 2003) Diberikan Sistem (2.17), titik ekuilibrium x^* dari Sistem (2.17) stabil asimtotik untuk semua $\tau \geq 0$, jika dan hanya jika:

1. Bagian real pada semua akar persamaan karakteristik $\Delta(\lambda, 0) = 0$ adalah negatif.
2. Untuk semua ω dan $\tau \geq 0$, $\Delta(i\omega, \tau) \neq 0$ dengan $i = \sqrt{-1}$.

III. METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan dengan studi literatur dengan menganalisa model infeksi HIV dengan tundaan secara kualitatif berdasarkan referensi yang terkait. Penelitian dimulai dengan mempelajari jurnal-jurnal dan buku-buku yang berhubungan dengan infeksi HIV, membuat asumsi-asumsi, mendefinisikan parameter yang digunakan pada model seperti laju produksi Sel T CD4+, laju kematian Sel T CD4+ akibat infeksi virus HIV, laju kematian alami Sel T CD4+, laju produksi virus HIV, laju kematian alami virus HIV, laju kematian virus HIV akibat CTL, laju dorongan terbentuknya CTL akibat infeksi virus, laju kematian alami CTL. Setelah itu dibuat diagram transfer model infeksi HIV dan berdasarkan diagram transfer tersebut dibentuk model matematika infeksi HIV tanpa koefisien tundaan.

Selanjutnya menentukan titik-titik ekuilibrium model tersebut dengan menggunakan definisi titik ekuilibrium suatu sistem persamaan diferensial. Setelah menentukan titik-titik ekuilibrium model tersebut, langkah selanjutnya adalah menyelidiki kestabilan titik-titik ekuilibrium model tersebut. Untuk menyelidiki kestabilan dilakukan linearisasi pada sistem dengan menggunakan matriks Jacobian di titik ekuilibrium. Sifat kestabilan titik ekuilibrium dapat dilihat dari linearisasi asalkan titik tersebut merupakan titik hiperbolik. Selanjutnya menentukan nilai eigen dari matriks Jacobian tersebut dengan menggunakan definisi polinomial karakteristik suatu matriks. Salah satu alternatif menentukan nilai eigen dari polinomial karakteristik suatu matriks digunakan juga Kriteria Routh Hurwitz.

Selanjutnya dengan menambahkan asumsi adanya waktu tundaan antara infeksi awal sel CD4+ sampai terbentuknya virus baru pada model sebelumnya maka dapat dibentuk model matematika infeksi HIV dengan koefisien tundaan. Kemudian akan ditentukan titik-titik ekuilibrium dari model infeksi dengan koefisien tundaan.

Langkah selanjutnya adalah menyelidiki kestabilan titik-titik ekuilibrium model tundaan tersebut. Untuk menyelidiki kestabilan dilakukan linearisasi pada sistem dengan menentukan matriks Jacobian di titik ekuilibrium. Sifat kestabilan titik ekuilibrium dapat dilihat dari linearisasi asalkan titik tersebut merupakan titik hiperbolik. Selanjutnya menentukan nilai eigen dari matriks Jacobian tersebut dengan menggunakan definisi polinomial karakteristik suatu matriks. Kemudian dicari waktu tundaan kritis. Selanjutnya ditentukan tundaan kritis terjadinya Bifurkasi Hopf.

Langkah terakhir yang dilakukan pada pembahasan adalah melakukan simulasi numerik dari model dengan menggunakan parameter-parameter berdasarkan jurnal acuan. Simulasi numerik diselesaikan dengan menggunakan program Matlab.

IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Model Interaksi Intraseluler antara Infeksi HIV dan Sistem Imun dengan Koefisien Tundaan

Ada beberapa asumsi-asumsi yang digunakan dalam pembentukan model sebelumnya yaitu model tanpa koefisien tundaan, yaitu:

1. Densitas populasi Sel T CD4+, virus, dan CTL tidak konstan.
2. Perkembangbiakan Sel T CD4+ tergantung pada laju produksi Sel T CD4+ dan laju kematian Sel TCD4+ akibat infeksi virus dan laju kematian alaminya.
3. Perkembangbiakan virus tergantung pada keberhasilannya memangsa Sel T CD4+ dan dihalangi oleh perlawanan dari CTL.
4. Perkembangbiakan CTL tergantung pada dorongan dari infeksi virus dan kematian alami CTL.
5. Kematian secara alami terjadi pada Sel T CD4+, virus, dan CTL.

Parameter yang dipakai dalam pembentukan model adalah δ_1 menyatakan laju produksi Sel T CD4+, δ_2 menyatakan laju kematian Sel T CD4+ akibat infeksi virus, δ_3 menyatakan laju kematian alami Sel T CD4+, δ_4 menyatakan laju produksi virus, δ_5 menyatakan laju kematian alami virus, δ_6 menyatakan laju kematian virus akibat CTL, δ_7 menyatakan laju dorongan terbentuknya CTL akibat infeksi virus, δ_8 menyatakan laju kematian alami CTL, dengan $\delta_1, \delta_2, \delta_3, \delta_4, \delta_5, \delta_6, \delta_7, \delta_8$ semuanya positif.

Berikut ini adalah simbol yang digunakan dalam pembentukan model yaitu: T menyatakan densitas populasi dari Sel T CD4+ pada saat t,

V menyatakan densitas populasi dari HIV yang menginfeksi sel pada saat t,

C menyatakan densitas populasi CTL pada saat t,

$$R = \{(T, V, C) \mid T \geq 0, V \geq 0, C \geq 0\}.$$

Selanjutnya berdasarkan asumsi-asumsi telah dibentuk model matematisnya sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= \delta_1 - \delta_2 VT - \delta_3 T \\ \frac{dV}{dt} &= \delta_4 VT - \delta_5 V - \delta_6 VC \end{aligned}$$

(4.1)

$$\frac{dC}{dt} = \delta_7 V - \delta_8 C$$

Kemudian akan dikenalkan parameter baru sebagai berikut:

$$a_1 = \delta_3, \quad a_2 = \delta_5, \quad a_3 = \frac{\delta_1 \delta_4}{\delta_3 \delta_5}, \quad a_4 = \frac{\delta_3 \delta_6 \delta_7}{\delta_2 \delta_8}, \quad a_5 = \delta_8$$

dengan parameter a_3 menyatakan rasio reproduksi dasar virus dan a_4 menyatakan laju virus mati akibat respon imun, dan didefinisikan variabel baru, yaitu:

$$x = \frac{\delta_3}{\delta_1} T, \quad y = \frac{\delta_2}{\delta_3} V, \quad z = \frac{\delta_2 \delta_8}{\delta_3 \delta_7} C.$$

Dengan mensubstitusikan parameter baru dan variabel baru tersebut ke Persamaan (4.1) maka diperoleh sistem persamaan diferensial baru sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= a_1(1 - xy - x) \\ \frac{dy}{dt} &= a_2(a_3 xy - y) - a_4 yz \\ \frac{dz}{dt} &= a_5(y - z). \end{aligned}$$

(4.2)

Berikutnya Model (4.2) akan dimodifikasi dengan asumsi τ merupakan waktu tundaan dari infeksi awal terhadap sel sampai terbentuk virus baru. Untuk menggambarkan tundaan dalam bentuk matematika, akan didefinisikan operator translasi berikut. Untuk suatu bilangan real s dan untuk $\tau \geq 0$ didefinisikan operator T_τ sebagai berikut:

$$(T_\tau s)(t) = s(t - \tau), t \geq 0.$$

Untuk lebih mudah dalam penulisan digunakan notasi

$$x_1 := T_\tau x, \quad y_1 := T_\tau y, \quad z_1 := T_\tau z.$$

Kemudian akan diperoleh sistem baru sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= a_1(1 - xy - x) \\ \frac{dy}{dt} &= a_2(a_3 x_1 y_1 - y) - a_4 y z_1 \end{aligned} \quad (4.3)$$

Bentuk $a_2 a_3 x_1 y_1$ memberikan gambaran keterlambatan waktu tertentu antara infeksi awal terhadap sel T CD4+ dan produksi dari partikel virus baru. Persamaan y menggambarkan perubahan dinamika variabel y pada waktu t dan tergantung pada waktu $t - \tau$.

Selanjutnya akan diselidiki stabilitas titik ekuilibrium dengan melihat nilai eigen dari matrik Jacobian fungsi K di titik ekuilibrium. Matrik Jacobian fungsi K di titik ekuilibrium $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$ adalah

$$J(K(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})) = \begin{bmatrix} -a_1(\bar{y} + 1) & a_1 \bar{x} & 0 \\ a_2 a_3 \bar{y} e^{-\bar{x}\tau} & a_2(a_3 \bar{x} e^{-\bar{x}\tau} - 1) - a_4 \bar{z} & -a_4 \bar{y} \\ 0 & a_5 & -a_5 \end{bmatrix} \quad (4.4)$$

Akan diselidiki kestabilan titik ekuilibrium Sistem (4.3) dengan melihat nilai eigen matrik $J(K(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}))$. Hal ini dapat dilakukan asalkan titik ekuilibrium $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$ merupakan titik ekuilibrium hiperbolik.

Persamaan karakteristik dari matrik $J(K(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}))$ adalah:

$$U(\lambda) = \lambda^3 + b_1 \lambda^2 + b_2 \lambda + b_3 - (d_1 \lambda^2 + d_2 \lambda + d_3) e^{-\tau \lambda} = 0 \quad (4.5)$$

dengan

$$\begin{aligned} b_1 &= a_1(\bar{y} + 1) + a_2 + a_5 + a_4 \bar{z} \\ b_2 &= a_1(\bar{y} + 1)(a_5 + a_2 + a_4 \bar{z}) + a_5(a_2 + a_4(\bar{z} + \bar{y})) \\ b_3 &= a_1 a_5(\bar{y} + 1)(a_2 + a_4(\bar{y} + \bar{z})) \\ d_1 &= a_2 a_3 \bar{x} \end{aligned}$$

(4.6)

$$\begin{aligned} d_2 &= a_2 a_3 (a_5 + a_1) \bar{x} \\ d_3 &= a_1 a_2 a_3 a_5 \bar{x} \end{aligned}$$

Akan diselidiki kestabilan titik ekuilibrium dari Sistem (4.3) melalui Proposisi berikut.

Proposisi 4.3

(i) Jika $a_3 < 1$ maka titik ekuilibrium $(\bar{x}_n, \bar{y}_n, \bar{z}_n) = (1, 0, 0)$ dari Sistem (4.3) stabil asimtotik untuk $\tau \geq 0$

(ii) Jika $a_3 > 1$ maka titik ekuilibrium $(\bar{x}_n, \bar{y}_n, \bar{z}_n) = (1, 0, 0)$ dari Sistem (4.3) tidak stabil untuk $\tau \geq 0$.

Karena titik ekuilibrium $(\bar{x}_e, \bar{y}_e, \bar{z}_e) = \left(\frac{1}{z^*+1}, z^*, z^*\right)$ stabil asimtotik pada saat $\tau = 0$, maka $\alpha(0) < 0$. Karena α kontinu, maka terdapat $\tau_c > 0$ sehingga $\alpha(\tau) < 0$ untuk τ dengan $0 \leq \tau < \tau_c$. Akibatnya titik ekuilibrium $(\bar{x}_e, \bar{y}_e, \bar{z}_e) = \left(\frac{1}{z^*+1}, z^*, z^*\right)$ tetap stabil untuk nilai τ ini.

Misalkan $\alpha(\tau) < 0$ untuk $0 \leq \tau < \tau_c$ dan $\alpha(\tau_c) = 0$, maka titik ekuilibrium $(\bar{x}_e, \bar{y}_e, \bar{z}_e) = \left(\frac{1}{z^*+1}, z^*, z^*\right)$ akan kehilangan kestabilan pada $\tau = \tau_c$ atau $\lambda = i\omega(\tau_c)$. Untuk selanjutnya $\omega(\tau_c)$ di tulis ω saja. Akibatnya $i\omega$ adalah akar dari Persamaan (4.10) jika dan hanya jika

$$\Leftrightarrow b_3 - b_1\omega^2 + i(b_2\omega - \omega^3) - d_2\omega \sin \omega\tau + \left(\frac{1}{z^*+1}d_3 + d_1\omega^2\right) \cos \omega\tau + i\left(-d_1\omega^2 + d_3\right) \sin \omega\tau - d_2\omega \cos \omega\tau = 0 \quad (4.11)$$

Dari bagian real Persamaan (4.7) didapat

$$-d_2\omega \sin \omega\tau + \left(-d_3 + d_1\omega^2\right) \cos \omega\tau = 0 \quad (4.8)$$

dan dari bagian imajiner Persamaan (4.7) diperoleh

$$\left(-d_1\omega^2 + d_3\right) \sin \omega\tau - d_2\omega \cos \omega\tau = 0 \quad (4.9)$$

Persamaan (4.12) dan (4.13) masing-masing dikuadratkan dan dijumlah diperoleh

$$U(\omega) = \omega^6 + (b_1^2 - 2b_2 - d_1^2)\omega^4 + (b_2^2 - 2b_1b_3 + 2d_1d_3 - d_2^2)\omega^2 + b_3^2 - d_3^2 = 0 \quad (4.10)$$

Dimisalkan : $m = \omega^2$

$$p = (b_1^2 - 2b_2 - d_1^2) \quad (4.11)$$

$$q = (b_2^2 - 2b_1b_3 + 2d_1d_3 - d_2^2)$$

$$r = b_3^2 - d_3^2,$$

maka Persamaan (4.10) menjadi

$$K(m) = m^3 + pm^2 + qm + r = 0. \quad (4.12)$$

Teorema 4.4 Jika $a_3 > 1$, $r \geq 0$ dan $p^2 - 3q < 0$ maka, titik ekuilibrium infeksi

$(\bar{x}_e, \bar{y}_e, \bar{z}_e) = \left(\frac{1}{z^*+1}, z^*, z^*\right)$ dari Sistem Tundaan (4.3) stabil asimtotik untuk semua tundaan $\tau > 0$.

Lemma 4.5

(i) Jika $r < 0$, maka Persamaan (4.5) memiliki akar positif.

(ii) Jika $r \geq 0$, $p^2 - 3q > 0$, $p < 0$ dan $K(M_0) < 0$, maka Persamaan (4.5) memiliki akar non negatif.

(iii) Jika $r \geq 0$ dan $p^2 - 3q < 0$, maka Persamaan (4.5) tidak memiliki akar positif.

Selanjutnya dicari nilai τ_c dari Persamaan (4.8) dan (4.9) diperoleh

$$\tau_j^{(n)} = \frac{1}{\omega_j} \arcsin \left[\frac{d_1\omega_j^5 + (b_1d_2 - d_3 - d_1b_2)\omega_j^3 + (d_3b_2 - b_3)}{d_2^2\omega_j^2 + (d_3 - d_1\omega_j^2)^2} \right] + \frac{2\pi(n-1)}{\omega_j}$$

dengan $j = 0, 1, 2$ dan $n = 0, 1, 2, \dots$

selanjutnya misalkan $\tau_c > 0$ yang paling kecil dari τ untuk $\alpha(\tau_c) = 0$, maka

$$\tau_c = \tau_{jc}^{nc} = \min\{\tau_j^n > 0, 0 \leq j \leq 2, n \geq 1, \text{ dan } \omega c = \omega_j c.\}$$

Teorema 4.6 Untuk tundaan τ , dan ω_c tundaan kritis τ_c dan ω_c yang sesuai dengan Persamaan (4.13) dan jika $3\omega_c^6 + 2p\omega_c^4 + q\omega_c^2 \geq 0$, $b_3 > 0$, maka sistem persamaan diferensial tundaan (4.13) memperlihatkan Bifurkasi Hopf pada titik ekuilibrium

$(\bar{x}_e, \bar{y}_e, \bar{z}_e) = \left(\frac{1}{z^*+1}, z^*, z^*\right)$.

Akibat 4.7

Untuk $a_3 > 1$ untuk τ_c dan ω_c yang sesuai dengan Persamaan (4.13), jika $p \geq 0$, $q \geq 0$, dan salah satu dari Lemma 3.5(i) dan Lemma 3.5(ii) dipenuhi, maka sistem persamaan diferensial (3.17) memperlihatkan Bifurkasi Hopf pada titik ekuilibrium $(\bar{x}_e, \bar{y}_e, \bar{z}_e) = \left(\frac{1}{z^*+1}, z^*, z^*\right)$.

Nilai τ_c dan ω_c yang memenuhi Persamaan (4.13) ada jika Persamaan (4.12) memiliki akar positif. Selanjutnya dihitung nilai $r = b_3^2 - d_3^2$.

$$\begin{aligned} r &= b_3^2 - d_3^2 \\ &= (b_3 + d_3)(b_3 - d_3) \\ &= a_1 a_5 (z^* + 1) (a_2 + 2a_4 z^*) (b_3 - d_3), \end{aligned}$$

dari Persamaan (4.7) diperoleh $(b_3 - d_3) > 0$ maka dapat disimpulkan bahwa $r \geq 0$. Karena $r \geq 0$ maka berdasarkan Lemma 4.5

(ii) dan Akibat 4.7 maka dapat disimpulkan bahwa tidak terjadi Bifurkasi Hopf pada titik ekuilibrium $(\bar{x}_e, \bar{y}_e, \bar{z}_e) = \left(\frac{1}{z^*+1}, z^*, z^*\right)$.

V. Kesimpulan dan Saran

1. Model interaksi intraseluler antara infeksi HIV dan sistem imun dengan koefisien tundaan yaitu:

$$\frac{dx}{dt} = a_1(1 - xy - x)$$

$$\frac{dy}{dt} = a_2(a_3x_1y_1 - y) - a_4yz$$

$$\frac{dz}{dt} = a_5(y - z),$$

(5.2)

Dari Sistem (5.2) diperoleh dua titik ekuilibrium yaitu $(\bar{x}_n, \bar{y}_n, \bar{z}_n) = (1, 0, 0)$ dan $(\bar{x}_e, \bar{y}_e, \bar{z}_e) = \left(\frac{1}{z^*+1}, z^*, z^*\right)$ dengan

$$z^* = \frac{-(a_4 + a_2) + \sqrt{(a_4 + a_2)^2 + 4a_4a_2(a_3 - 1)}}{2a_4}.$$

Analisa kestabilan titik ekuilibrium tersebut sebagai berikut:

- 1) Jika $a_3 < 1$, maka titik ekuilibrium $(\bar{x}_n, \bar{y}_n, \bar{z}_n) = (1, 0, 0)$ Sistem (5.2) stabil asimtotik.
- 2) Jika $a_3 > 1$, maka titik ekuilibrium $(\bar{x}_n, \bar{y}_n, \bar{z}_n) = (1, 0, 0)$ Sistem (5.2) tidak stabil, sedangkan titik ekuilibrium $(\bar{x}_e, \bar{y}_e, \bar{z}_e) = \left(\frac{1}{z^*+1}, z^*, z^*\right)$ dari Sistem (5.2) stabil asimtotik selama parameter-parameter memenuhi $p^2 - 3q < 0$.

Sistem (5.2) tidak memperlihatkan terjadinya Bifurkasi Hopf pada titik ekuilibrium $(\bar{x}_e, \bar{y}_e, \bar{z}_e) = \left(\frac{1}{z^*+1}, z^*, z^*\right)$.

Dalam penulisan Tesis ini belum membahas tentang kestabilan global. Untuk pembahasan berikutnya disarankan agar menganalisa kestabilan global titik ekuilibrium dari sistem ini.

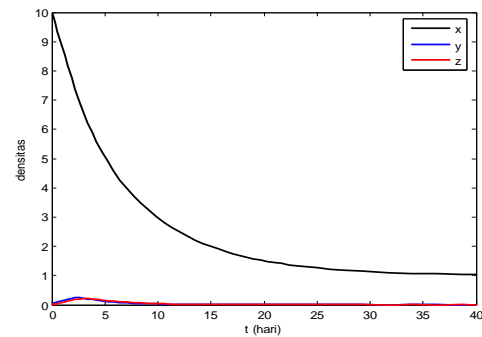
VI. Simulasi Numerik

Berikut ini akan diberikan beberapa contoh untuk menggambarkan solusi numerik dari Sistem (4.1).

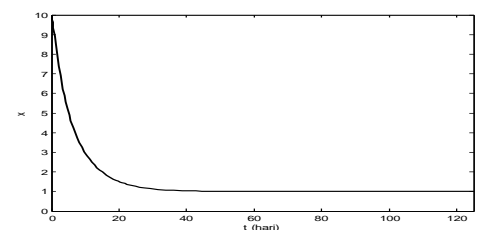
Contoh 6.1

Untuk menampilkan perilaku x , y , dan z ketika rasio reproduksi dasar virus berada di bawah tingkat kontrol ($a_3 < 1$) dengan koefisien tundaan $\tau = 0,1$, Sistem (4.3) diselesaikan secara numerik dengan menggunakan matlab dan menggunakan parameter $a_1 = 0,133$, $a_2 = 0,85$, $a_3 = 0,278$, $a_4 = 4,56$ dan $a_5 = 1,22$

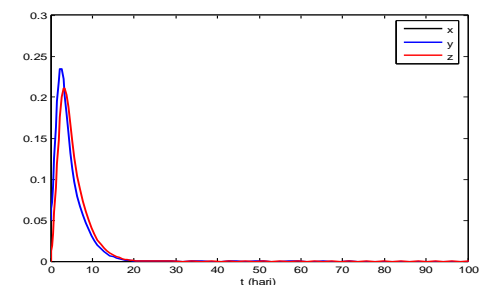
parameter-parameter tersebut mengacu pada tulisan Schaedeli dkk.



Gambar 1 Simulasi numerik dari Model (4.3) dengan $a_1 = 0,133$, $a_2 = 0,85$, $a_3 = 0,278$, $a_4 = 4,56$ dan $a_5 = 1,22$ serta $\tau = 0,1$. Warna hitam menggambarkan densitas sel T CD4+, warna biru menggambarkan dari densitas virus, dan warna merah menggambarkan densitas CTL.



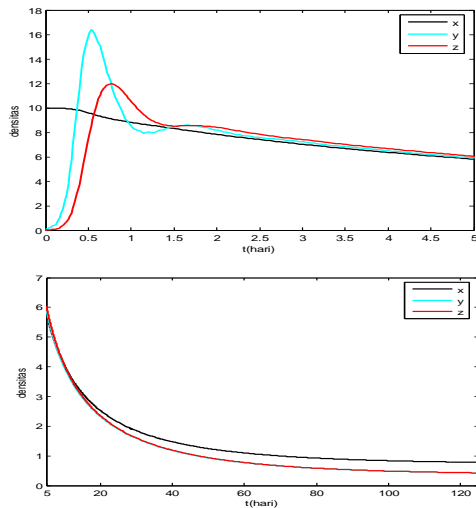
Gambar 1a Simulasi numerik dari Model (4.3) dengan $a_1 = 0,133$, $a_2 = 0,85$, $a_3 = 0,278$, $a_4 = 4,56$ dan $a_5 = 1,22$ serta $\tau = 0,1$ untuk densitas sel T CD4+.



Gambar 1b Simulasi numerik dari Model (4.3) dengan $a_1 = 0,133$, $a_2 = 0,85$, $a_3 = 0,278$, $a_4 = 4,56$ dan $a_5 = 1,22$ serta $\tau = 0,1$ untuk densitas virus dan CTL

Contoh 6.2

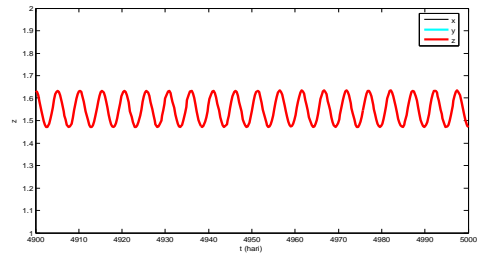
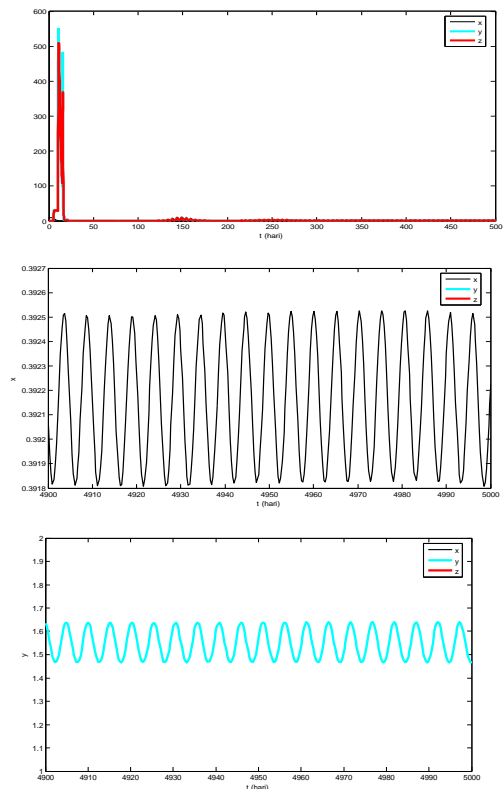
Untuk menampilkan perilaku x , y , dan z ketika rasio reproduksi dasar virus tidak terkendali ($a_3 > 1$) dengan koefisien tundaan $\tau = 0,1$, Sistem (4.3) diselesaikan secara numerik dengan menggunakan matlab dan menggunakan parameter $a_1 = 0,0128$, $a_2 = 3,13$, $a_3 = 2,55$, $a_4 = 7,32$ dan $a_5 = 4,08$. Berdasarkan parameter-parameter tersebut dapat dihitung titik ekuilibrium dari Persamaan (3.4) sehingga diperoleh titik ekuilibrium $(0,73, 0,36, 0,36)$. Dan parameter-parameter tersebut dipilih yang memenuhi $p^2 - 3q < 0$.



Gambar 2 Simulasi numerik dari Model (4.3) dengan $a_1 = 0,0128$, $a_2 = 3,13$, $a_3 = 2,55$, $a_4 = 7,32$ dan $a_5 = 4,08$ dengan tundaan $\tau = 0,1$

Contoh 6.3

Untuk menampilkan perilaku x , y , dan z ketika rasio reproduksi dasar virus berada di bawah tingkat kontrol ($a_3 > 1$) dengan koefisien tundaan yang cukup besar yaitu $\tau = 5$, Sistem (4.3) diselesaikan secara numerik dengan menggunakan matlab dan menggunakan parameter $a_1 = 0,0128$, $a_2 = 7$, $a_3 = 2,55$, $a_4 = 0,0001$ dan $a_5 = 4,08$. Dengan menggunakan parameter-parameter ini diperoleh titik ekuilibriumnya adalah $(0,392, 1,55, 1,55)$, serta dari Persamaan (4.11) diperoleh $p = 16,69$ dan $q = 0,796583$, $p^2 - 3q > 0$.



Gambar 3 Simulasi numerik dari Model (4.3) dengan $a_1 = 0,0128$, $a_2 = 7$, $a_3 = 2,55$, $a_4 = 0,0001$ dan $a_5 = 4,08$ dengan tundaan $\tau = 5$

VII. DAFTAR PUSTAKA

Dumrongpokaphan, T., Lenbury, Y., Ouncharoen, R., dan Xu, Y., *An Intracellular Delay-Differential Equation Model of the HIV Infection and Immune Control*, Mathematics Model of Natural Phenomena Vol.2 No.1, pp 84-112.

Hanh, Wolfgang, 1967, *Stability of motion*, Springer-Verlag, New York.

Kar, T., 2003, *Selective Harvesting in a Predator-Prey Fishery with Time Delay*, *Mathematical and Computer Modeling*, Journal of Mathematics p449-458.

Kocak, H. and Hole, J. K., 1991, *Dynamic and Bifurcations*, Springer-Verlag, New York.

Olsder, G.J., 1994, *Mathematical Systems Theory*, Delftse Uitgevers Maatschappij, The Netherlands.

Perelson, A.S., Neumann, A.U., dan Markowitz, M., 1996, *HIV-1 Dynamics in Vivo: Virion Clearance Rate, Infected Cell Life-Span, and Viral Generation Time*, *Science*, 271, 1582-1586

Perko, L., 1991, *Differential Equations and Dynamical Systems*, Springer-Verlag, New York.

Verotta, D dan Schaedeli, F., 2000, *Non-linear Dynamics Models Characterizing Long-term Virological Data from AIDS Clinical Trials*, *Math. Biosci.*, 176, 163-183.