

ANALISIS MODEL DINAMIKA VIRUS DALAM SEL TUBUH

Winarno¹ (M0100049)

Virus merupakan salah satu contoh organisme yang sering mengganggu pertumbuhan sel. Akhir-akhir ini keberadaan virus dirasa sangat mengganggu kehidupan manusia, seperti halnya kasus virus HIV atau penyerangan bioteroris yang menggunakan virus sebagai senjata. Dari kasus tersebut dirasa perlu untuk mempelajari pertumbuhan virus pada sel. Tujuan dari skripsi ini adalah mengkonstruksi model dinamika virus dalam sel tubuh dan menganalisis model dinamika virus dalam sel tubuh dengan menggunakan analisis kesetimbangan dan kestabilan. Untuk menganalisis kestabilan digunakan kriteria kestabilan Routh-Hurwitz, cara ini dipilih karena untuk menentukan kestabilan tidak perlu mencari akar-akar persamaan karakteristik.

Metode yang digunakan dalam skripsi ini adalah studi literatur, adapun langkah-langkahnya yaitu mengkonstruksi model, kemudian menentukan titik kesetimbangan dan menganalisis kestabilan pada titik-titik kesetimbangan.

Pada skripsi ini, diperoleh kesimpulan bahwa model dinamika virus dengan tiga komponen yaitu sel tidak terinfeksi, sel terinfeksi dan virus bebas, yang mempunyai kesetimbangan di dua titik yaitu

$$I_{ss} = 0, V_{ss} = 0, S_{ss} = \frac{\alpha}{d} \text{ dan } S_{ss} = \frac{au}{\beta k}, I_{ss} = \frac{\alpha\beta k - \delta au}{a\beta k}, V_{ss} = \frac{\alpha\beta k - \delta au}{a\beta u}.$$

Kesetimbangan pertama stabil jika $\delta > 0$ sedang kesetimbangan kedua stabil jika $R_0 > 1$ dan $\Delta_2 > 0$.

Kata kunci : dinamika virus, model, kesetimbangan, kestabilan

1. Latar Belakang Masalah

Setiap hari sel tumbuh dan berkembang, yang merupakan suatu peristiwa biologis dalam rangka mempertahankan kelangsungan hidup. Dalam melangsungkan kehidupan sel sering mengalami gangguan, virus adalah salah satu contoh organisme yang sering mengganggu pertumbuhan sel.

Berkembangnya beberapa virus akhir-akhir ini dirasa sangat mengganggu, hal ini disebabkan virus tidak hanya mengambil alih fungsi sel, tetapi juga dalam menyerang sel memerlukan waktu yang relatif cepat. Penyerangan ini sering mengakibatkan kematian. Seperti pada kasus virus influenza, pada tahun 1919 menimbulkan ketegangan pada masyarakat dunia yang menyebabkan kematian sekitar 25 juta orang. Pada saat ini di beberapa negara, terutama benua Afrika, lebih dari 35% populasi penduduk yang berumur antara 15 sampai 50 tahun terinfeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), dan secara global telah menyebabkan kematian hingga 16 juta manusia (Tuckwell, 2001).

Matematika sebagai salah satu dasar ilmu pengetahuan telah banyak memberikan penyelesaian terhadap masalah-masalah dalam dunia nyata, misalnya dalam masalah optimasi, penyebaran populasi dan masih banyak lagi. Oleh karena itu dalam skripsi ini dipilih tinjauan matematis untuk menyelesaikan permasalahan dinamika virus pada sel tubuh. Dalam menyelesaikan permasalahan dinamika virus terkait erat dengan pemodelan matematika, di mana dinamika virus akan dibawa ke bentuk matematis dengan mengkonstruksi model matematik. Dalam model yang akan dikonstruksi, terdapat tiga variabel yaitu sel yang tidak terinfeksi, sel yang terinfeksi dan virus bebas. Tujuan skripsi ini adalah dapat mengkonstruksi model dinamika virus dalam sel tubuh dan dapat menganalisis model dinamika virus dalam sel tubuh dengan menggunakan analisis kesetimbangan dan kestabilan Routh-Hurwitz, sedang manfaatnya secara teoritis adalah pemahaman tentang model matematika dalam bidang biologi atau kedokteran, praktisnya adalah dapat digunakan sebagai alat bantu dalam usaha mendeteksi perkembangan virus dalam sel tubuh.

2. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, permasalahan yang akan dibahas yaitu

1. bagaimana mengkonstruksi model dinamika virus dalam sel tubuh?
2. bagaimana menganalisis model dinamika virus dalam sel tubuh?.

3. Batasan Masalah

Untuk memperjelas dan tidak memperluas masalah, dalam skripsi ini dibatasi dengan asumsi bahwa angka kelahiran diasumsikan konstan dan masa inkubasi diabaikan karena waktunya cukup pendek. Selain itu diasumsikan tidak ada terapi obat, kekebalan manusia dianggap sama, angka kematian sel akibat infeksi tidak sama dengan nol dan pada kasus yang diambil waktu dibatasi sampai 40 hari.

4. Landasan Teori

4.1 Model Matematika

Model adalah konsep yang digunakan untuk mempresentasikan sesuatu dan mengubahnya ke dalam bentuk yang dapat kita pahami. Sedangkan model matematika adalah model yang merupakan bagian dari konsep matematika yang didesain untuk mempelajari sistem yang timbul dalam masalah nyata (Meyer,

¹ Mahasiswa Jurusan Matematika F MIPA, UNS

1984). Bellomo dan Preziosi (1995) juga menambahkan, model matematika adalah suatu persamaan atau himpunan persamaan, dengan penyelesaian berupa perubahan ruang waktu dari variable terikat, yaitu perilaku fisik dari sistem fisik yang berkaitan dengan model matematika.

4.2 Persamaan Diferensial

4.2.1 Persamaan Diferensial Orde Satu

Definisi 2.1 [Braun, 1978] *Persamaan diferensial linier orde satu secara umum berbentuk*

$$\frac{dy}{dt} + A(t)y = B(t).$$

Fungsi $A(t)$ dan $B(t)$ diasumsikan sebagai fungsi kontinu terhadap waktu t . Jika $B(t) = 0$ maka persamaan disebut persamaan diferensial orde satu homogen, jika $B(t) \neq 0$ maka disebut persamaan diferensial orde satu nonhomogen.

4.2.2 Sistem Persamaan Diferensial

Menurut Braun (1978) sistem persamaan diferensial orde satu dengan n fungsi tak diketahui, yaitu x_1, x_2, \dots, x_n , secara umum dapat dituliskan sebagai

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= f_1(t, x_1, \dots, x_n) \\ \frac{dx_2}{dt} &= f_2(t, x_1, \dots, x_n) \\ &\dots \\ \frac{dx_n}{dt} &= f_n(t, x_1, \dots, x_n), \end{aligned} \tag{2.2.1}$$

dengan f_i adalah fungsi kontinu pada $[a, b]$, untuk $i = 1 \dots n$.

Penyelesaian persamaan (2.2.1) adalah n fungsi $x_1(t), \dots, x_n(t)$ sedemikian sehingga

$$\frac{dx_j(t)}{dt} = f_j(t, x_1(t), \dots, x_n(t)), \quad j = 1, 2, 3, \dots, n.$$

Definisi 2.2 [Braun, 1978] *Vektor $\mathbf{x} = [x_1 \ x_2 \ \dots \ x_n]^t$ merupakan notasi umum dari barisan bilangan x_1, x_2, \dots, x_n .*

Bilangan tersebut disebut komponen dari \mathbf{x} . Jika $\mathbf{x}(t) = x_1(t), \dots, x_n(t)$ maka $\mathbf{x}(t) = [x_1 \ x_2 \ \dots \ x_n]^t$,

disebut vektor nilai fungsi. Derivatifnya, $\frac{d\mathbf{x}}{dt}$ adalah vektor nilai fungsi

$$\frac{d\mathbf{x}(t)}{dt} = \left[\frac{dx_1(t)}{dt} \quad \frac{dx_2(t)}{dt} \quad \dots \quad \frac{dx_n(t)}{dt} \right]^t.$$

Definisi 2.3 [Braun, 1978] *Matriks $\mathbf{A} =$*

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \dots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \dots & a_{2n} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ a_{m1} & a_{m2} & a_{m3} & a_{mn} \end{bmatrix}$$

merupakan notasi umum susunan bilangan a_{ij} yang disusun dalam m baris dan n kolom. Elemen yang terdapat pada baris ke- i dan kolom ke- j dinyatakan dengan a_{ij} . Jika jumlah baris sama dengan jumlah kolom atau $m = n$ maka matriks \mathbf{A} disebut matriks bujur sangkar.

Definisi 2.4 [Braun, 1978] *Misal \mathbf{A} adalah matriks berukuran $n \times n$ dengan elemen a_{ij} dan \mathbf{x} vektor komponen dengan komponen x_1, \dots, x_n . Didefinisikan perkalian \mathbf{A} dengan \mathbf{x} , dinyatakan dengan \mathbf{Ax} , yang merupakan vektor dengan komponennya vektor ke- i berbentuk*

$$a_{i1}x_1 + a_{i2}x_2 + \dots + a_{in}x_n, \quad i = 1, 2, \dots, n.$$

Dari definisi tersebut maka persamaan (2.2.2) dapat dinyatakan dalam bentuk vektor yaitu

$$\mathbf{x}' = \frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{Ax}, \tag{2.2.3}$$

dengan $\mathbf{x} = [x_1 \ x_2 \ \dots \ x_n]^t$ dan $\mathbf{A} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \dots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \dots & a_{2n} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ a_{m1} & a_{m2} & a_{m3} & a_{mn} \end{bmatrix}$.

Bentuk sistem persamaan diferensial nonlinier dengan n fungsi tak diketahui dituliskan sebagai

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= a_{11}x_1 + \dots + a_{1n}x_n + f_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ &\dots \\ \frac{dx_n}{dt} &= a_{n1}x_1 + \dots + a_{nn}x_n + f_n(t, x_1, x_2, \dots, x_n), \end{aligned} \tag{2.2.5}$$

untuk $a_{ij}, i=1,2,\dots,n; j=1,2,\dots,n$ dengan $f_j(t, x) \neq 0$. Sistem persamaan (2.2.5) dapat juga dituliskan sebagai

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{A}(t)\mathbf{x} + \mathbf{f}(t, \mathbf{x}) \tag{2.2.6}$$

dengan

$$\mathbf{x} = [x_1 \ x_2 \ \dots \ x_n]^t, \quad \frac{d\mathbf{x}(t)}{dt} = \left[\frac{dx_1(t)}{dt} \quad \frac{dx_2(t)}{dt} \quad \dots \quad \frac{dx_n(t)}{dt} \right]^t,$$

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \dots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \dots & a_{2n} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ a_{n1} & a_{n2} & a_{n3} & a_{nn} \end{bmatrix} \text{ dan } \mathbf{f}(t, \mathbf{x}) = [f_1(t, x_1) \quad f_2(t, x_2) \quad \dots \quad f_n(t, x_n)].$$

4.3 Analisis Bidang Fase dan Sistem Autonomous

Misalkan sistem persamaan diferensial linier dengan dua persamaan sebagai berikut

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= f_1(x_1, x_2) \\ \dot{x}_2 &= f_2(x_1, x_2) \end{aligned} \tag{2.3.1}$$

dengan f_1 dan f_2 adalah fungsi kontinu dari x_1 dan x_2 , serta turunan parsial pertamanya kontinu. Sistem persamaan diferensial (2.3.1) dengan f_1 dan f_2 tidak tergantung secara eksplisit terhadap t disebut sistem *autonomous*. Dalam sistem ini, pasangan (x_1, x_2) disebut fase dari sistem, sehingga bidang x_1x_2 disebut bidang fase. Nilai $x_1 = x_1(t)$ dan $x_2 = x_2(t)$ pada sistem persamaan (2.3.1) yang menyatakan suatu titik (x_1, x_2) pada bidang fase disebut vektor keadaan. Karena variabel bebas t berubah, vektor keadaan bergerak pada bidang fase. Penyelesaian aljabar berhubungan dengan dua variabel terikat x_1 dan x_2 yang menyatakan suatu trayektori atau orbit pada bidang fase.

4.4 Titik Keseimbangan

Titik keseimbangan merupakan titik dengan gerak dari vektor keadaan konstan. Jika titik keseimbangan (x_{1e}, x_{2e}) dari sistem persamaan (2.3.1) merupakan syarat awal untuk sistem persamaan (2.3.1) maka penyelesaiannya bernilai konstan, yaitu $x_1(t) \equiv x_{1e}$, $x_2(t) \equiv x_{2e}$. Titik keseimbangan tersebut disebut penyelesaian setimbang. Suatu titik yang bukan merupakan titik setimbang disebut titik reguler (Farlow, 1994).

Definisi 2.5 [Bellomo and Preziosi, 1995] Keadaan x_e sedemikian sehingga $f(x_e) = 0$ disebut bentuk

kesetimbangan sistem autonomous $\frac{dx}{dt} = f(x)$.

4.5 Kestabilan Sistem Persamaan Diferensial

Titik keseimbangan dikatakan stabil jika untuk sebarang syarat awal yang cukup dekat dengan titik keseimbangan maka trayektori dari penyelesaian tetap dekat dengan penyelesaian di titik kesetimbangannya atau jika diberikan gangguan yaitu perturbasi $(x_{1e} + x_\epsilon, x_{2e} + x_\epsilon)$ maka penyelesaian di titik tersebut hampir sama dengan penyelesaian di titik kesetimbangannya.

Titik keseimbangan dikatakan stabil asimtotik jika titik keseimbangan tersebut stabil dan trayektori dari penyelesaian yang dekat menuju titik keseimbangan untuk t menuju tak hingga.

Kestabilan sistem persamaan diferensial linier dijelaskan pada Teorema 2.1.

Teorema 2.1 [Fonseca, 2002] Matrik \mathbf{A} dikatakan stabil jika dan hanya jika semua bagian riil nilai eigennya positif.

Untuk sistem persamaan diferensial nonlinier titik kesetimbangan dapat ditransformasikan ke titik asal (0,0). Pandang sistem autonomous

$$\begin{aligned}\frac{d\mathbf{x}}{dt} &= P(t, \mathbf{x}) = ax_1 + bx_2 + P_1(t, x_1, x_2) \\ \frac{d\mathbf{x}}{dt} &= Q(t, \mathbf{x}) = ax_1 + bx_2 + Q_1(t, x_1, x_2).\end{aligned}\tag{2.3.2}$$

Dengan a adalah turunan parsial tingkat satu terhadap x dari $P(t, \mathbf{x})$, b adalah turunan parsial tingkat satu terhadap y dari $P(t, \mathbf{x})$, c turunan parsial tingkat satu terhadap x dari $Q(t, \mathbf{x})$, d turunan parsial tingkat satu terhadap y dari $Q(t, \mathbf{x})$, dan $\begin{vmatrix} a & b \\ c & d \end{vmatrix} \neq 0$. P_1, Q_1 mempunyai turunan parsial tingkat satu yang kontinu untuk semua (x,y) sehingga

$$\lim_{(x_1, x_2) \rightarrow (0,0)} \frac{P_1(t, x_1, x_2)}{\sqrt{x_1^2 + x_2^2}} = \lim_{(x_1, x_2) \rightarrow (0,0)} \frac{Q_1(t, x_1, x_2)}{\sqrt{x_1^2 + x_2^2}} = 0\tag{2.3.3}$$

artinya bahwa $P_1(t, x_1, x_2)$ dan $Q_1(t, x_1, x_2)$ mempunyai perbandingan yang kecil dengan jarak ke titik asal. Misalkan $P'(t, \mathbf{x})$ adalah bagian linier dari $P(t, \mathbf{x})$ dan $Q'(t, \mathbf{x})$ adalah bagian linier dari $Q(t, \mathbf{x})$ sehingga

$$\begin{aligned}P'(t, \mathbf{x}) &= ax_1 + bx_2 \\ Q'(t, \mathbf{x}) &= cx_1 + dx_2.\end{aligned}\tag{2.3.4}$$

Persamaan (2.3.2) dapat ditentukan kestabilan pada titik kesetimbangan (x_{e1}, x_{e2}) dengan menganalisis kestabilan pada titik kesetimbangan (0,0) bagian linier dari sistem persamaan(2.3.2).

Teorema 2.2 [Farlow, 1994] Misalkan λ_1 dan λ_2 adalah nilai eigen bagian linier dari persamaan (2.3.2) maka kestabilan pada persamaan (2.3.3) sama dengan persamaan (2.3.4).

Definisi 2.6 [Bellomo and Preziosi, 1995] Keadaan setimbang yang tidak stabil disebut tak stabil.

4.6 Kriteria Kestabilan Routh-Hurwitz

Jika A adalah matriks $m \times m$, untuk nilai eigen λ , persamaan $|\mathbf{A} - \lambda \mathbf{I}| = 0$, dengan \mathbf{I} adalah matriks identitas dapat diturunkan menjadi persamaan polinomial orde ke- m . Persamaan polinomial ini biasa disebut persamaan karakteristik yaitu

$$\lambda^m + a_1 \lambda^{m-1} + a_2 \lambda^{m-2} + \dots + a_m = 0.\tag{2.3.5}$$

Teorema 2.4 [Schröder, 2002] Jika \mathbf{H} adalah matriks persamaan (2.3.5) dengan bentuk

$$H = \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots \\ a_2 & a_1 & 1 & 0 & 0 & 0 & \dots \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & 0 & 0 & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \end{bmatrix},$$

dengan minor

$$\begin{aligned}\Delta_1 &= a_1, \Delta_2 = \begin{vmatrix} a_1 & 1 \\ a_2 & a_1 \end{vmatrix}, \Delta_3 = \begin{vmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_2 & a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 & a_1 \end{vmatrix}, \\ \dots, \Delta_{n-1} &= \begin{vmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots \\ a_2 & a_1 & 1 & 0 & 0 & 0 & \dots \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & 0 & 0 & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \end{vmatrix}, \Delta_n = a_n \cdot \Delta_n,\end{aligned}$$

maka bagian real λ_i akan bernilai negatif jika hanya jika setiap determinan minor dari matriks \mathbf{H} positif untuk $i=1,2,\dots$

4.7 Sel

Istilah sel pertama kali dikenalkan oleh Robert Hooke pada tahun 1665. Hooke menggunakan istilah tersebut untuk memberi nama pada ruang yang dibatasi oleh dinding yang dilihatnya pada gabus.

Ukuran sel umumnya bersifat mikroskopis, pada manusia berdiameter kurang lebih $10 \mu\text{m}$, sedang pada bakteri kurang lebih $0,4 \mu\text{m}$ yang hampir tidak teramati oleh mikroskop biasa. Ukuran sel organisme lainnya umumnya berkisar pada ukuran-ukuran tersebut, tentu saja dengan beberapa pengecualian pada sel

tertentu misal pada seekor hewan yang besar, suatu sel syaraf dapat mencapai panjang lebih dari 1 meter meskipun diameternya relatif kecil (Radioputro, 1996).

4.8 Virus

Kata virus berasal dari bahasa latin yang berarti racun atau bisa. Virus adalah satuan struktural, fungsional, pertumbuhan, perkembangan, faktor hereditas dan regenerasi yang terkecil (Radioputro, 1996). Sedangkan menurut Pelczar (1986) virus adalah mikroorganisme yang sedemikian kecilnya sehingga hanya dapat dilihat pada perbesaran yang disediakan oleh mikroskop electron.

5. Metodologi Penelitian

Pada skripsi ini, metode yang digunakan adalah studi literatur dengan mengacu pada buku-buku pemodelan matematika dan jurnal yang terkait dengan model dinamika virus. Adapun langkah-langkah yang dilakukan adalah

1. mengkaji dan mengkonstruksi model dinamika virus pada sel tubuh dengan asumsi yang digunakan,
2. menentukan keadaan setimbang model dinamika virus,
3. menganalisis kesetimbangan model dinamika virus yang diperoleh,
4. menganalisis kestabilan model dengan kriteria Routh-Hurwitz.

6. Pembahasan

6.1 Konstruksi Model

Dalam sel tubuh sel, tidak terinfeksi, sel terinfeksi dan virus bebas dianggap sebagai fungsi waktu. Dalam waktu t , sel yang tidak terinfeksi dinotasikan S , sel yang terinfeksi I dan virus bebas V .

Pada awal mulanya sel tidak terinfeksi yang diproduksi tubuh berjumlah konstan yaitu α . Sel-sel yang tidak terinfeksi mempunyai rata-rata kematian sel tak terinfeksi sebesar δ , sehingga tingkat kematian sel tidak terinfeksi pada suatu waktu adalah δS . Virus yang telah bersarang pada sel kemudian menggunakan sel sebagai media perkembangbiakan. Misalkan rata-rata virus menginfeksi sel pada suatu waktu adalah β sehingga tingkat infeksi pada suatu waktu dapat dirumuskan βSV . Dari uraian tersebut bila dikonstruksikan model untuk jumlah sel tidak terinfeksi adalah

$$\frac{dS}{dt} = \alpha - \delta S - \beta SV.$$

Untuk sel yang terinfeksi dipengaruhi oleh tingkat infeksi virus dan kematian sel yang terinfeksi. Tingkat infeksi virus adalah βSV , dan untuk sel terinfeksi yang mati, jika dimisalkan rata-rata kematian sel terinfeksi adalah a maka tingkat kematian sel terinfeksi pada suatu waktu adalah aI . Dari uraian yang telah dijelaskan dapat diketahui bahwa jumlah sel terinfeksi pada waktu t adalah

$$\frac{dI}{dt} = \beta SV - aI.$$

Dimisalkan rata-rata kematian virus bebas karena kekebalan sel dinotasikan u maka tingkat kematian virus bebas pada suatu waktu dapat dirumuskan uV . Apabila rata-rata kecepatan virus untuk berkembang biak adalah k maka tingkat produksi virus baru adalah kI , sehingga jumlah virus bebas pada suatu waktu dapat dirumuskan

$$\frac{dV}{dt} = kI - uV.$$

Dari model yang didapat dapat dirumuskan lengkap sebagai berikut

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \alpha - \delta S - \beta SV \\ \frac{dI}{dt} &= -aI + \beta SV \\ \frac{dV}{dt} &= kI - uV, \end{aligned} \tag{6.1.1}$$

dengan $\alpha, \delta, \beta, a, k, u$ adalah nonnegatif.

6.2 Kesetimbangan Model

Persamaan diferensial (6.1.1) merupakan model virus. Dari model tersebut dapat dicari kesetimbangan sistem. Dalam skripsi ini, keadaan setimbang untuk sel tidak terinfeksi, sel terinfeksi dan virus bebas dinotasikan S_{ss} , I_{ss} dan V_{ss} . Model setimbang jika memenuhi

$$\frac{dS}{dt} = \alpha - \delta S - \beta SV = 0,$$

$$\frac{dI}{dt} = -aI + \beta SV = 0,$$

$$\frac{dV}{dt} = kI - uV = 0,$$

sehingga didapat dua titik kesetimbangan, yaitu

1. $I_{ss} = 0$, $V_{ss} = 0$ dan $S_{ss} = \frac{\alpha}{\delta}$, kesetimbangan ini terjadi ketika virus belum menginfeksi sel, sehingga pada saat kesetimbangan ini sel masih dalam keadaan sehat.
2. $S_{ss} = \frac{au}{\beta k}$, $I_{ss} = \frac{\alpha\beta k - \delta au}{a\beta k}$ dan $V_{ss} = \frac{\alpha\beta k - \delta au}{a\beta u}$, kesetimbangan ini terjadi ketika terdapat virus dalam sel tubuh.

6.3 Analisis Kestabilan

Analisis kestabilan dilakukan pada titik-titik kesetimbangan yang telah diperoleh, dengan kriteria Routh-Hurwitz.

1. titik kesetimbangan $I_{ss} = 0$, $V_{ss} = 0$ dan $S_{ss} = \frac{\alpha}{\delta}$.

Kesetimbangan ini terjadi ketika virus belum menginfeksi sel. Oleh karena itu jumlah virus bebas dan jumlah sel terinfeksi adalah nol. Karena perubahan I dan V terhadap waktu sama dengan nol selanjutnya hanya dituliskan $\frac{dS}{dt} = \alpha - \delta S$. Dengan mensubstitusikan titik kesetimbangan dan perturbasi kecil didapat persamaan

$$\frac{dS}{dt} = -\delta s \quad (6.3.1)$$

Misalkan $\mathbf{x} = (s)$, sehingga persamaan (6.3.1) dapat disajikan dalam bentuk matriks, yaitu

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = [-\delta]\mathbf{x} \quad (6.3.2)$$

sehingga dari persamaan (6.3.2) didapat persamaan karakteristik $\lambda + \delta$. Sesuai dengan kriteria Routh-Hurwitz maka pada titik kesetimbangan $I_{ss} = 0$, $V_{ss} = 0$ dan $S_{ss} = \frac{\alpha}{\delta}$, persamaan (6.1.1) stabil jika $\delta > 0$.

2. Titik kesetimbangan $S_{ss} = \frac{au}{\beta k}$, $I_{ss} = \frac{\alpha\beta k - \delta au}{a\beta k}$ dan $V_{ss} = \frac{\alpha\beta k - \delta au}{a\beta u}$.

Kesetimbangan ini terjadi di saat virus ada dalam sel tubuh dan mulai menyerang sel. Selanjutnya dengan cara yang sama, persamaan (6.1.1) akan menjadi

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\alpha\beta k}{au}s - \frac{au}{k}v - \beta sv$$

$$\frac{dI}{dt} = \left(\frac{k\alpha\beta}{au} - \delta\right)s - ai + \frac{au}{k}v + \beta sv \quad (6.3.3)$$

$$\frac{dV}{dt} = ki - uv$$

Misalkan $\mathbf{x} = (s, i, v)$, maka model (6.3.3) dapat disajikan dalam bentuk matriks $\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{C}\mathbf{x} + g(t, \mathbf{x})$, yaitu

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \begin{bmatrix} \frac{-\alpha\beta k}{au} & 0 & \frac{-au}{k} \\ \frac{\alpha\beta k}{au} - \delta & -a & \frac{au}{k} \\ 0 & k & -u \end{bmatrix} \mathbf{x} + \begin{bmatrix} -\beta sv \\ \beta sv \\ 0 \end{bmatrix} \quad (6.3.4)$$

Persamaan (6.3.3) merupakan sistem persamaan diferensial nonlinier, dari persamaan (6.3.4) terlihat bagian linier yaitu $\mathbf{C}\mathbf{x}$. Selanjutnya dengan \mathbf{I} matriks identitas, akan ditentukan $|\mathbf{C} - \lambda\mathbf{I}| = 0$, yaitu

$$\begin{vmatrix} \frac{\alpha\beta k}{au} - \lambda & 0 & -\frac{au}{k} \\ \frac{\alpha\beta k}{au} - \delta & -a - \lambda & \frac{au}{k} \\ 0 & k & -u - \lambda \end{vmatrix} = 0,$$

sehingga didapat persamaan karakteristik sebagai berikut.

$$\lambda^3 + (a + u + \frac{\alpha\beta k}{au})\lambda^2 + (\beta k(\frac{1}{a} + \frac{1}{u}))\lambda + \alpha\beta k - a\delta u = 0. \quad (6.3.5)$$

Persamaan (4.3.8) dapat ditulis dalam bentuk

$$\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0,$$

dengan

$$\begin{aligned} a_1 &= a + u + \frac{\alpha\beta k}{au}, \\ a_2 &= \alpha\beta k(\frac{1}{a} + \frac{1}{u}), \\ a_3 &= \alpha\beta k - \delta au. \end{aligned} \quad (6.3.6)$$

Model (6.1.1) akan stabil pada titik kesetimbangan kedua bila persamaan (4.3.6) memenuhi kriteria kestabilan Routh-Hurwitz yaitu,

$$a. \quad \Delta_1 = a_1 > 0.$$

Karena a , u , α , β dan k nonnegatif maka $a_1 > 0$.

$$b. \quad \Delta_2 = \begin{vmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{vmatrix} > 0.$$

Akan berlaku $\Delta_2 = \begin{vmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{vmatrix} = a_1 a_2 - a_3 > 0$ jika

$$(a + u + \frac{\alpha\beta k}{au})(\alpha\beta k(\frac{1}{a} + \frac{1}{u})) - (\alpha\beta k - \delta au) > 0.$$

$$c. \quad \Delta_3 = a_3 \cdot \Delta_2 > 0.$$

Akan berlaku $\Delta_3 = a_3 \cdot \Delta_2 > 0$ jika $\alpha\beta k > \delta au$ dan $\Delta_2 > 0$. Untuk $\alpha\beta k > \delta au$ dapat disajikan $\frac{\alpha\beta k}{\delta au} > 1$ yang artinya bahwa kestabilan ini terjadi jika rasio reproduksi lebih besar dari satu.

Kemudian karena $\lim_{(s,i,v) \rightarrow (0,0,0)} \frac{\beta sv}{\sqrt{s^2 + i^2 + v^2}} = \lim_{(s,i,v) \rightarrow (0,0,0)} \frac{-\beta sv}{\sqrt{s^2 + i^2 + v^2}} = 0$, maka menurut

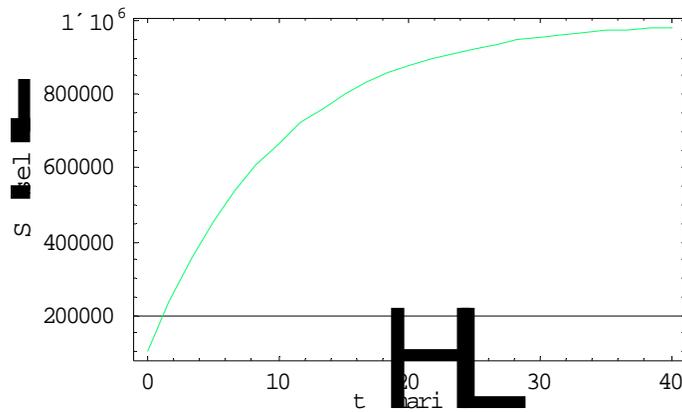
Teorema 2.3 persamaan (4.3.1) dapat dikatakan stabil bila pada bagian linier memenuhi kriteria kestabilan.

6.4 Kasus

Pada tubuh seorang manusia mempunyai pertumbuhan sebesar 100000, sel pada tubuh mempunyai rata-rata kematian sebesar 0,1. Dalam sel tersebut terdapat virus HIV-1 (*Human Immunodeficiency Virus Type 1*) dengan laju rata-rata virus menginfeksi sel adalah $2 \cdot 10^{-7}$. Virus tersebut berkembang biak dengan laju rata-rata 100, sedangkan rata-rata kematiannya adalah 0.5. Virus HIV-1 yang sudah berkembang berusaha mencari sel, dan mengakibatkan sel terinfeksi HIV-1, rata-rata kematian sel terinfeksi adalah 5. Dari asumsi tersebut dapat dibentuk model yaitu

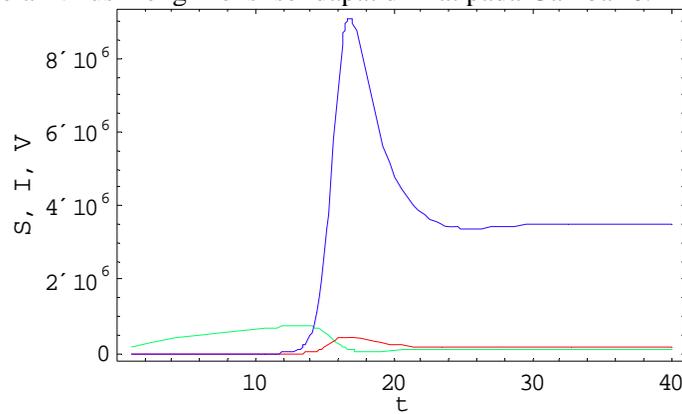
$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= 100000 - 0.1S - 0.0000002SV \\ \frac{dI}{dt} &= 0.0000002SV - 0.5I \\ \frac{dV}{dt} &= 100I - 5V. \end{aligned} \quad (6.4.1)$$

Pada saat virus belum mengadakan penyerangan terhadap sel, sel masih dalam keadaan setimbang. Dengan bantuan *software Mathematica* keadaan virus selama 40 hari dapat diilustrasikan pada grafik Gambar 6.1



Gambar 6.1 Grafik Saat Sel Tidak Terinfeksi Oleh Virus

Dari Gambar 6.1 dapat dilihat bahwa pertumbuhan sel tidak terinfeksi merupakan fungsi eksponensial, sedang sel terinfeksi dan virus konstan nol karena virus tidak berkembang biak, sehingga tidak menimbulkan sel terinfeksi. Sedang setelah virus menginfeksi sel dapat dilihat pada Gambar 6.2



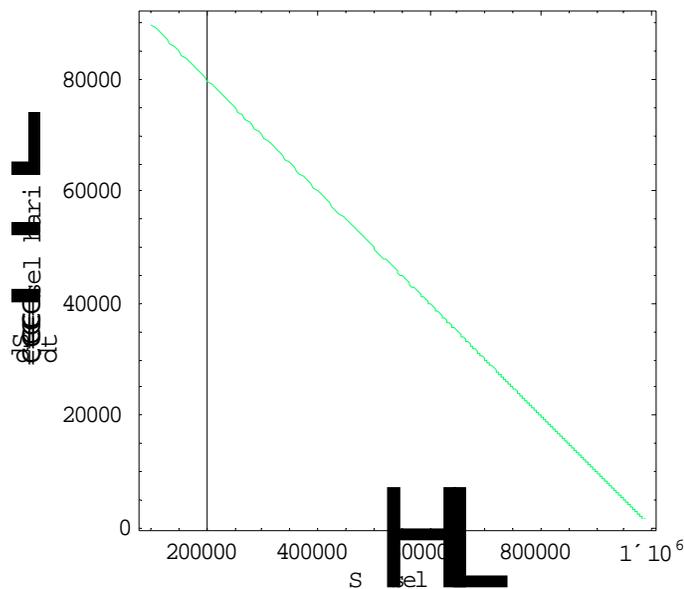
Gambar 6.2 Grafik Sel Tak Terinfeksi

Dari Gambar 6.2 dapat dilihat bahwa sel tak terinfeksi, perkembangannya mulai menurun pada saat $t \approx 14$ dan mulai berkembang pada $t \approx 18$. Dari gambar dapat dilihat saat jumlah sel tak terinfeksi mengalami penurunan maka jumlah sel terinfeksi mengalami peningkatan. Peningkatan sel terinfeksi seiring dengan peningkatan jumlah virus bebas.

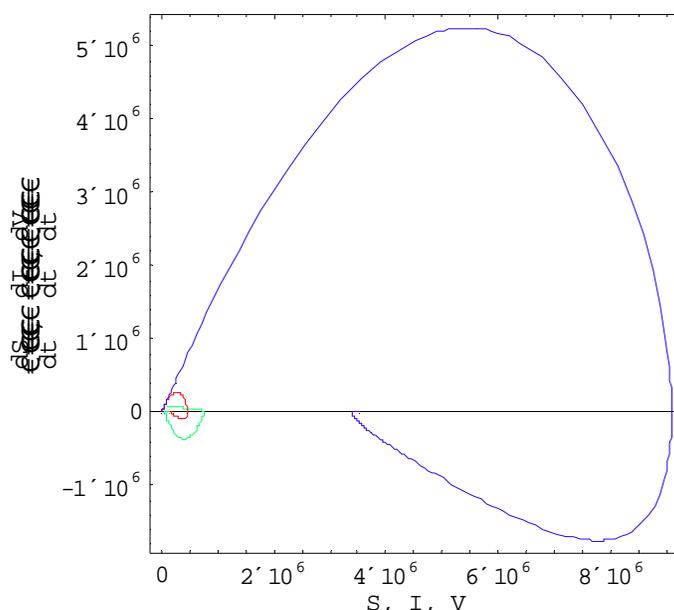
Kemudian dicari titik kesetimbangannya, didapatkan dua titik kesetimbangan yaitu

- a. $S_{ss} = 1000000, I_{ss} = 0, V_{ss} = 0,$
- b. dan $S_{ss} = 1250000, I_{ss} = -50000, V_{ss} = -1000000 .$

Dengan menggunakan bantuan *software Mathematica* kedua titik kesetimbangan dapat diilustrasikan pada Gambar 6.3 dan Gambar 6.4.



Gambar 6.3 Grafik Sel Tak Terinfeksi dengan Perubahannya Sebelum Virus Menginfeksi



Gambar 6.4 Grafik Tiga Komponen (S,I,V) dengan Perubahannya Setelah Virus Menginfeksi

Selanjutnya pada kedua titik kesetimbangan dianalisis kestabilan modelnya yaitu

1. ketika virus belum menginfeksi sel, pada titik kesetimbangan $I_{ss} = 0$, $V_{ss} = 0$ dan $S_{ss} = 1000000$. Saat kesetimbangan ini virus bebas dan sel terinfeksi mempunyai jumlah nol, sehingga model menjadi

$$\frac{dS}{dt} = 1000000 - 0.1S. \quad (6.4.2)$$

dari persamaan (6.4.2) dapat diperoleh persamaan karakteristik sebagai berikut.

$$\lambda + 0.1 = 0. \quad (6.4.3)$$

Dengan menggunakan Teorema 2.4 dapat $a_1 > 0$ sehingga persamaan (6.4.3) memenuhi kriteria Routh-Hurwitz yang artinya persamaan (6.4.1) dapat dikatakan stabil pada saat $I_{ss} = 0$, $V_{ss} = 0$ dan $S_{ss} = 1000000$, yaitu pada saat virus tidak melakukan penyerangan pada sel tubuh atau saat virus tidak ada pada tubuh.

2. pada saat virus mulai menyerang sel, yaitu pada titik kesetimbangan $S_{ss} = 1250000$, $I_{ss} = -50000$ dan $V_{ss} = -1000000$. Dengan memperhatikan perturbasi kecil $S = S_{ss} + s$, $I = I_{ss} + i$ dan $V = V_{ss} + v$ dan titik kesetimbangan yaitu $S_{ss} = 1250000$, $I_{ss} = -50000$ dan $V_{ss} = -1000000$, yang selanjutnya mensubstitusikan keduanya kedalam model (4.4.1) didapat persamaan model yang baru yaitu

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -0.08s - 0.025v - 2.10^{-7}sv \\ \frac{dI}{dt} &= -0.02s + -0.5i + 0.025v + 2.10^{-7}sv \\ \frac{dV}{dt} &= 100i - 5v. \end{aligned} \quad (6.4.4)$$

Misalkan $\mathbf{x} = (s, i, v)$, maka model (4.4.6) dapat disajikan dalam bentuk matriks $\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{C}_1\mathbf{x} + g_1(t, \mathbf{x})$, yaitu

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \begin{bmatrix} -0.08 & 0 & -0.025 \\ -0.02 & -0.5 & 0.025 \\ 0 & 100 & -5 \end{bmatrix} \mathbf{x} + \begin{bmatrix} -2.10^{-7} \\ 2.10^{-7} \\ 0 \end{bmatrix}. \quad (6.4.5)$$

Selanjutnya dengan \mathbf{I} matriks identitas, akan ditentukan $|\mathbf{C}_1 - \lambda\mathbf{I}| = 0$ dan didapat persamaan karakteristik yaitu

$$\lambda^3 + 5.58\lambda^2 + 0.44\lambda - 0.05 = 0 \quad (6.4.6)$$

Dari persamaan (6.4.6) diketahui $a_1 > 0$, $a_2 > 0$ dan $a_3 < 0$, sehingga bagian liniernya tak stabil, berdasarkan Teorema 2.3 dapat dikatakan bahwa persamaan (6.4.1) tak stabil pada saat $S_{ss} = 1250000$,

$I_{ss} = -50000$ dan $V_{ss} = -1000000$. Nilai I_{ss} dan V_{ss} negatif artinya titik kesetimbangan ini tidak akan pernah terjadi.

Dari analisis kestabilan di atas dapat dikatakan bahwa persamaan (4.4.1) stabil pada kedua titik kesetimbangan. Kestabilan ini juga terlihat pada Gambar 6.3, Gambar 6.4, pada gambar tersebut arah dari grafik menuju ke dalam yang artinya persamaan (4.4.1) stabil.

7. Penutup

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan, didapat kesimpulan bahwa model virus pada sel tubuh dipedngaruhi oleh tiga komponen yaitu, sel tak terinfeksi, sel terinfeksi dan virus bebas yang ketiganya mempunyai bentuk model

$$\frac{dS}{dt} = \alpha - dS - \beta SV$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SV - aI$$

$$\frac{dV}{dt} = kI - uV$$

Dari model tersebut didapat dua titik kesetimbangan yaitu saat $I_{ss} = 0$, $V_{ss} = 0$, $S_{ss} = \frac{\alpha}{d}$ dan $S_{ss} = \frac{au}{\beta k}$, $I_{ss} = \frac{\alpha\beta k - dau}{a\beta k}$, $V_{ss} = \frac{\alpha\beta k - dau}{a\beta u}$. Model akan stabil pada titik kesetimbangan pertama jika $\delta > 0$ dan pada titik kesetimbangan kedua jika $R_0 > 1$ dan $\Delta_2 > 0$. Pada titik kesetimbangan pertama terjadi ketika virus belum menginfeksi sel, sedang pada kesetimbangan kedua terjadi setelah virus menginfeksi sel.

7.2 Saran

Dalam penulisan skripsi ini mengabaikan pengaruh obat, untuk pembahasan lebih lanjut dapat dilakukan dengan memperhatikan pengaruh obat, dimana menganggap β sebagai fungsi waktu, sebagaimana yang telah diteliti oleh Herz et. al (1996).

Daftar Pustaka

- Avis, R and Naulin, R. (1997). *Asymtotic Instability of Nonlinear Differential Equations*. Electronic Journal of Differential Equations, Vol. 1997. No 16. 1-7.
- Bellomo, N. and Preziosi, L. (1995). *Modelling Mathematical Methods and Scientific Computation*. CRC Press, Inc, Florida.
- Braun, M. (1978). *Differential Equations and Their Applications*. Springer-Verlag, New York.
- Farlow, J.S. (1994). *An Introduction to Differential Equations and Their Applications*. Mc. Graw Hill, New York.
- Fonseca, G. L. (2002). Jurnal Elektronik. <http://cepa.newschool.edu/het/essays/math/stabmatrix.htm>
- Herz, A. V. M., Boenhoeffer, S., Anderson, R. M., May, R. M. and Nowak M.A. (1996). *Viral Dynamics in Vivo: Limitations on Estimates of Intracellular Delay and Virus Decay*. Journal Medical Sciences. Vol. 93. 7247-7251.
- Macey, R. and Oster, G. (2004). *Virus Dynamics*. Department of Molecular & Cell Biology of California University, California.
- Meyer, W. J. (1984). *Concept of Mathematical Modeling*. McGraw Hill Book Company, New York.
- Pelczar, M. J. (1986). *Dasar-Dasar Mikrobiologi*. UI Press, Jakarta.
- Radioputro. (1996). *Zoologi*. Penerbit Erlangga, Jakarta.
- Schröer, H (2002). *Stability at System of Usual Different Equations in Virus Dynamics*. Universität Heidelberg, Jerman.
- Tuckwell, H. C. (2001). *Viral Population Growth Models*. Journal Epidemiology and Information Science, Perancis.