

SKRIPSI

**MODEL INFEKSI HIV DALAM SEL $CD4^+T$
DENGAN RESPON IMUN CTL**



Fransiska Nadya Cempaka Putri

NPM: 6161901051

**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS TEKNOLOGI INFORMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS KATOLIK PARAHYANGAN
2023**

FINAL PROJECT

**AN HIV INFECTION MODEL IN CD4⁺T CELLS
WITH CTL IMMUNE RESPONSE**



Fransiska Nadya Cempaka Putri

NPM: 6161901051

**DEPARTMENT OF MATHEMATICS
FACULTY OF INFORMATION TECHNOLOGY AND SCIENCES
PARAHYANGAN CATHOLIC UNIVERSITY
2023**

LEMBAR PENGESAHAN

MODEL INFEKSI HIV DALAM SEL CD4⁺T DENGAN RESPON IMUN CTL

Fransiska Nadya Cempaka Putri

NPM: 6161901051

Bandung, 11 Januari 2023

Menyetujui,

Pembimbing 1



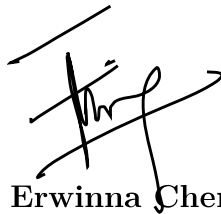
Iwan Sugiarto, M.Si.

Pembimbing 2



Jonathan Hoseana, Ph.D.

Ketua Tim Penguji



Dr. Erwinna Chendra

Anggota Tim Penguji



Dr. Livia Owen

Mengetahui,

Ketua Program Studi



Dr. Livia Owen

PERNYATAAN

Dengan ini saya yang bertandatangan di bawah ini menyatakan bahwa skripsi dengan judul:

MODEL INFEKSI HIV DALAM SEL CD4⁺T DENGAN RESPON IMUN CTL

adalah benar-benar karya saya sendiri, dan saya tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika keilmuan yang berlaku dalam masyarakat keilmuan.

Atas pernyataan ini, saya siap menanggung segala risiko dan sanksi yang dijatuhkan kepada saya, apabila di kemudian hari ditemukan adanya pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya saya, atau jika ada tuntutan formal atau non-formal dari pihak lain berkaitan dengan keaslian karya saya ini.

Dinyatakan di Bandung,
Tanggal 11 Januari 2023



Fransiska Nadya Cempaka Putri
NPM: 6161901051

ABSTRAK

AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) merupakan penyakit menular yang diakibatkan oleh infeksi virus HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) yang menurunkan sistem kekebalan tubuh manusia dengan menginfeksi sel $CD4^+T$ dalam darah. Penderita HIV memproduksi antibodi dan menunjukkan respon *Cytotoxic T Lymphocyte* (CTL) terhadap antigen virus, yang bekerja membatasi proses replikasi virus HIV dalam tubuh dengan mengenali antigen virus. Dalam skripsi ini, dikonstruksi suatu model matematis untuk penyebaran HIV yang mengakomodasi interaksi antara sel $CD4^+T$ yang sehat (tidak terinfeksi), terinfeksi secara laten, dan terinfeksi, virus HIV yang bebas, dan sel imun CTL yang memberikan respon imun terhadap sel $CD4^+T$ yang terinfeksi HIV. Kemudian, dibahas pembuktian ketaknegatifan dan keterbatasan dari solusi model tersebut dengan nilai awal tak negatif, titik-titik kesetimbangan dari model beserta analisis kestabilannya menggunakan kriteria Routh-Hurwitz, dan penentuan bilangan reproduksi dasar serta bilangan reproduksi respon imun dari model tersebut. Selanjutnya, dilakukan simulasi numerik untuk memverifikasi hasil-hasil analitik tentang kestabilan dari titik-titik kesetimbangan model tersebut, serta analisis sensitivitas dari kedua bilangan reproduksi terhadap parameter-parameter dari model. Dari analisis sensitivitas diperoleh bahwa dua parameter yang pengaruhnya paling signifikan terhadap kedua bilangan reproduksi tersebut adalah rata-rata laju infeksi dan tingkat kematian sel $CD4^+T$ yang terinfeksi tetapi bukan karena dampak respon imun CTL. Selanjutnya, dipelajari perubahan perilaku dinamik yang terjadi jika nilai kedua parameter tersebut divariasikan, dengan membuat sebuah diagram bifurkasi kodimensi dua. Dari diagram bifurkasi tersebut diperoleh bahwa untuk penanganan penyakit HIV dalam keadaan endemik, strategi menurunkan nilai rata-rata laju infeksi lebih efektif daripada meningkatkan nilai tingkat kematian sel terinfeksi.

Kata-kata kunci: Model Infeksi HIV, Titik Kesetimbangan, Bilangan Reproduksi Dasar, Analisis Kestabilan, Analisis Sensitivitas, Diagram Bifurkasi

ABSTRACT

AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) is a communicable disease caused by the infection of the HIV (Human Immunodeficiency Virus) which lowers the human immune system by infecting $CD4^+$ T cells in the bloodstream. HIV patients produce antibodies and show Cytotoxic T Lymphocytes (CTL) response towards viral antigens, which limits the replication of HIV in their bodies by recognising viral antigens. In this thesis, we construct a mathematical model for the spread of HIV which accommodates interactions between healthy (uninfected), exposed, and infected $CD4^+$ T cells, free HIV viruses, and CTL immune cells which provide immune response towards infected $CD4^+$ T cells. Next, we prove the nonnegativity and boundedness of the model's solutions associated to nonnegative initial conditions, discuss the model's equilibria and analyse their stability using the Routh-Hurwitz criterion, and determine the model's basic reproduction number and the CTL immune response reproduction number. Subsequently, we carry out numerical simulations to verify our analytical results on the stability of the model's equilibria, and analyse the sensitivity of the two reproduction numbers with respect to the model's parameters. From the sensitivity analysis, the two parameters with respect to which the reproduction numbers depend most sensitively are the average of infection and the death rate of infected $CD4^+$ T cells which is not by CTL killing. Then, we study the changes of dynamical behaviour occurring as the values of these parameters are varied, by constructing a codimension-two bifurcation diagram. From the bifurcation diagram, we conclude that, in an endemic state, reducing the average of infection is more effective as a strategy for eradication, compared to raising the death rate of infected $CD4^+$ T cells.

Keywords: HIV Infection Model, Equilibrium Points, Basic Reproduction Number, Stability Analysis, Sensitivity Analysis, Bifurcation Diagram

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yesus atas bimbingan dan penyertaan-Nya selama penulis menyelesaikan penulisan skripsi ini. Skripsi yang berjudul “Model Infeksi HIV dalam Sel $CD4^+T$ dengan Respon Imun CTL” disusun sebagai syarat untuk menyelesaikan studi Strata-I, Program Studi Matematika, Fakultas Teknologi Informasi dan Sains (FTIS), Universitas Katolik Parahyangan (UNPAR), Bandung. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi mahasiswa maupun pembaca lainnya.

Selama masa kuliah, penulis mendapat banyak pembelajaran dan pengalaman hidup dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Mamih, Papih, dan Febiola yang selalu mendukung dan menyemangati penulis untuk menyelesaikan skripsi, serta menyayangi dan membantu penulis khususnya sepanjang masa perkuliahan.
2. Bapak Iwan Sugiarto, M.Si. dan Bapak Jonathan Hoseana, Ph.D., selaku Dosen Pembimbing, atas tenaga, waktu, kesabaran, dan ilmu yang diberikan kepada penulis dalam memberikan saran, arahan, serta didikan yang bermanfaat bagi penulis sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi dengan baik.
3. Ibu Dr. Erwinna Chendra dan Ibu Dr. Livia Owen, selaku Dosen Penguji, atas masukan dan saran yang diberikan untuk penulis dalam perbaikan dan pengembangan skripsi ini, serta Bapak Dr. Daniel Salim selaku Dosen Koordinator Skripsi yang telah memberi kritik dan saran untuk memperbaiki skripsi dan membantu penyelesaian skripsi ini.
4. Tania, Tiara, Claresta, Syawqi, Monika, Vanessa, Matthew, dan Vincent, yang selalu menyemangati dan memotivasi penulis selama proses penyelesaian skripsi ini, dan seluruh teman angkatan 2019 atas pengalaman dan bantuannya yang tidak terlupakan selama masa perkuliahan.
5. Jenni, Tara, Jessica, Adel, Mia, Yujin, Jesson, Baskara, Steven, dan Rio, yang selalu mendukung dan menghibur penulis.
6. Seluruh keluarga besar Nadya, yang selalu mendoakan dan menemani perjuangan hidup penulis, khususnya Oma Sonya dan Popoh Lo Mie Fong yang telah dipanggil Tuhan.
7. Seluruh dosen Program Studi Matematika selaku dosen pengajar mata kuliah yang ditempuh oleh penulis atas ilmu dan dedikasinya kepada penulis.
8. Seluruh staf Tata Usaha FTIS dan karyawan FTIS atas segala kerja kerasnya demi melancarkan perkuliahan penulis.

Bandung, Januari 2023

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	xv
DAFTAR ISI	xvii
DAFTAR GAMBAR	xix
DAFTAR TABEL	xxi
1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan	2
1.4 Sistematika Pembahasan	2
2 LANDASAN TEORI	5
2.1 Sistem Persamaan Diferensial Biasa	5
2.2 Titik Keseimbangan dan Kestabilannya	5
2.3 Matriks Jacobian	6
2.4 Kriteria Routh-Hurwitz	7
2.5 Bilangan Reproduksi Dasar dan Matriks <i>Next-Generation</i>	8
2.6 Analisis Sensitivitas	9
3 MODEL MATEMATIS INFEKSI HIV DALAM SEL CD4⁺T DENGAN RESPON IMUN CTL	11
3.1 Model Matematis Infeksi HIV	11
3.2 Konstruksi Model Infeksi HIV	12
3.3 Ketaknegatifan dan Keterbatasan Solusi	13
3.4 Titik Keseimbangan Model	16
3.5 Bilangan Reproduksi Dasar	20
3.6 Analisis Kestabilan Lokal dari Titik-titik Keseimbangan	24
3.6.1 Kestabilan Asimtotik Lokal dari Titik Keseimbangan Bebas Penyakit	24
3.6.2 Kestabilan Asimtotik Lokal dari Titik Keseimbangan Endemik Bebas Imun	25
3.6.3 Kestabilan Asimtotik Lokal dari Titik Keseimbangan Endemik dengan Imun	26
3.7 Analisis Kestabilan Global dari Titik Keseimbangan Bebas Penyakit	28
4 SIMULASI NUMERIK DAN ANALISIS SENSITIVITAS	31
4.1 Simulasi Numerik untuk Kestabilan Titik-titik Keseimbangan	31
4.1.1 Simulasi Numerik untuk Kestabilan Titik Keseimbangan Bebas Penyakit	31
4.1.2 Simulasi Numerik untuk Kestabilan Titik-titik Keseimbangan Endemik	33
4.2 Simulasi Numerik untuk Kasus $R_0 = 1$ dan Kasus $R_{CTL} = 1$	35
4.3 Analisis Sensitivitas dari Bilangan Reproduksi Dasar dan Bilangan Reproduksi Respon Imun	35
4.4 Diagram Bifurkasi Kodimensi Dua	43

5 KESIMPULAN DAN SARAN	47
5.1 Kesimpulan	47
5.2 Saran	48
DAFTAR REFERENSI	49

DAFTAR GAMBAR

3.1	Diagram Kompartemen	12
4.1	Grafik-grafik $x(t)$, $s(t)$, $y(t)$, $v(t)$, $z(t)$ terhadap t untuk Nilai-nilai Parameter pada Tabel 4.2 dengan nilai-nilai awal pada Tabel 4.1	32
4.2	Grafik-grafik $x(t)$, $s(t)$, $y(t)$, $v(t)$, $z(t)$ terhadap t untuk Nilai-nilai Parameter pada Tabel 4.3 (Endemik Bebas Imun) dan Tabel 4.4 (Endemik dengan Imun) dengan nilai-nilai awal pada Tabel 4.1 (Kondisi I)	36
4.3	Grafik-grafik $x(t)$, $s(t)$, $y(t)$, $v(t)$, $z(t)$ terhadap t untuk Nilai-nilai Parameter pada Tabel 4.3 (Endemik Bebas Imun) dan Tabel 4.4 (Endemik dengan Imun) dengan nilai-nilai awal pada Tabel 4.1 (Kondisi II)	37
4.4	Grafik-grafik $x(t)$, $s(t)$, $y(t)$, $v(t)$, $z(t)$ terhadap t untuk Nilai-nilai Parameter pada Tabel 4.5 ($R_0 = 1$) dengan nilai-nilai awal pada Tabel 4.1	39
4.5	Grafik-grafik $x(t)$, $s(t)$, $y(t)$, $v(t)$, $z(t)$ terhadap t untuk Nilai-nilai Parameter pada Tabel 4.6 ($R_{CTL} = 1$) dengan nilai-nilai awal pada Tabel 4.1	40
4.6	Diagram Bifurkasi Kodimensi Dua dari Model (3.1) (Sumbu Datar Menyatakan k_1 dan Sumbu Tegak Menyatakan d_3)	44
4.7	Grafik $y(t)$ terhadap t akibat Perubahan Nilai k_1 dan d_3 untuk Nilai-nilai Parameter pada Tabel 4.3	44
4.8	Grafik $y(t)$ terhadap t akibat Perubahan Nilai k_1 dan d_3 untuk Nilai-nilai Parameter pada Tabel 4.4	45

DAFTAR TABEL

2.1	Kriteria Routh-Hurwitz untuk Polinomial Berderajat n , di mana $n \in \{2, 3, 4, 5\}$. . .	8
3.1	Parameter-parameter yang Digunakan dalam Model	11
4.1	Kondisi Nilai-nilai Awal	31
4.2	Daftar Nilai-nilai Parameter untuk Kasus $R_0 < 1$	33
4.3	Daftar Nilai-nilai Parameter untuk Kasus $R_0 > 1$ dan $R_{CTL} < 1$	34
4.4	Daftar Nilai-nilai Parameter untuk Kasus $R_0 > 1$ dan $R_{CTL} > 1$	34
4.5	Daftar Nilai-nilai Parameter untuk Kasus $R_0 = 1$	38
4.6	Daftar Nilai-nilai Parameter untuk Kasus $R_{CTL} = 1$	38
4.7	Indeks-indeks Sensitivitas dari R_0 terhadap Berbagai Parameter dalam Kondisi Endemik	42
4.8	Indeks-indeks Sensitivitas dari R_{CTL} terhadap Berbagai Parameter dalam Kondisi Endemik	42

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) adalah penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh virus HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) yang menyerang sistem kekebalan tubuh dan menyebar melalui kontak dengan cairan tubuh, seperti darah, cairan vagina, sperma, ASI, dan lainnya. Hingga kini, HIV merupakan salah satu permasalahan kesehatan masyarakat global yang sangat penting. Kasus yang mencengangkan mengenai HIV/AIDS di Indonesia baru-baru ini adalah ditemukannya 3.744 kasus positif HIV di Jawa Barat, menurut data Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Barat pada bulan Januari hingga Juni 2022.¹ Berdasarkan WHO, secara global, ada sekitar 38,4 juta orang yang hidup dengan HIV di akhir tahun 2021. Di tahun yang sama, sekitar 1,5 juta orang tertular HIV, dan 650.000 orang meninggal dunia karena kasus terkait HIV [1]. Karena HIV adalah penyakit yang menyerang sistem kekebalan tubuh, maka respon imun berperan penting selama masa infeksi virus HIV. Penderita HIV memproduksi antibodi dan menunjukkan respon *Cytotoxic T Lymphocyte* (CTL) terhadap antigen virus, walaupun respon tersebut tidak mencegah progres penyakit. Respon CTL hanya bekerja membatasi proses replikasi virus HIV dalam tubuh dengan mengenali antigen virus [2].

Virus HIV bekerja dalam tubuh dengan cara menginfeksi sel yang mempunyai molekul protein CD4. Kelompok sel terbesar yang mempunyai molekul CD4 adalah limfosit T ($CD4^+T$). Setelah infeksi primer, epidemi akan memasuki tahap akut, yang berlangsung dalam rentang mingguan hingga bulanan. Pada tahap ini, kadar virus dalam darah menjadi sangat tinggi karena virus bereplikasi dengan cepat dan menyebar ke seluruh tubuh. Virus menyerang sel CD4 (yang bertugas melawan infeksi) yang dihasilkan oleh sistem kekebalan tubuh. Berikutnya adalah tahap infeksi asimtotik (kronis) atau latensi klinis, yang dapat berlangsung hingga 10 tahun bila tidak dilakukan pengobatan. Pada tahap kronis, tingkat produksi virus HIV sangat rendah dan seringkali penderita tidak memiliki gejala, sehingga pada akhir masa latensi klinis, kadar virus dalam darah meningkat dan banyaknya sel CD4 menurun drastis. Jika penderita HIV sudah mencapai stadium akhir pada spektrum infeksi HIV, yaitu AIDS, maka sistem kekebalan tubuh akan kehilangan kemampuannya dalam menunjang tubuh.

Berbagai penelitian terus dilakukan untuk memodelkan penyebaran penyakit HIV dalam rangka menganalisis dinamika penyebaran penyakit tersebut, termasuk untuk menganalisis keberhasilan suatu intervensi kesehatan. Suatu model infeksi HIV yang melibatkan besar konsentrasi sel $CD4^+T$ yang sehat, sel $CD4^+T$ yang terinfeksi secara laten, sel $CD4^+T$ yang terinfeksi, dan besar konsentrasi virus HIV yang bebas, di mana laju infeksi HIV memiliki bentuk bilinear, telah dibahas oleh Buonomo dan Vargas-De-León [3]. Selain itu, suatu model lain untuk infeksi HIV dengan menggunakan kompartemen-kompartemen yang sama, namun digunakan fungsi laju infeksi HIV yang nonlinear juga telah dibahas oleh Sun, Q., *et al.* [4]. Model lainnya yang meneliti dinamika antara besar konsentrasi sel $CD4^+T$ yang sehat, sel $CD4^+T$ yang terinfeksi secara laten, sel $CD4^+T$ yang

¹Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Barat (2022) Pencegahan HIV Dapat Dilakukan dengan Skema ABCD. https://diskes.jabarprov.go.id/informasipublik/detail_berita/ZW81d2wrZitFZH1RZH01bnJQQXFmdz09?s=HIV#. 24 Oktober 2022.

terinfeksi, besar konsentrasi virus HIV yang bebas, serta besar konsentrasi sel imun CTL, di mana keberadaan respon imun CTL dapat menurunkan kadar virus HIV dalam kondisi tertentu, telah dipelajari oleh Allali, *et al.* [5].

Skripsi ini akan mengembangkan makalah Allali, *et al.* [5], di mana pertama-tama akan dikonstruksi suatu model epidemiologis infeksi HIV dalam sel $CD4^+T$ dengan respon imun CTL yang melibatkan besar konsentrasi sel $CD4^+T$ yang sehat, besar konsentrasi sel $CD4^+T$ yang terinfeksi secara laten, besar konsentrasi sel $CD4^+T$ yang terinfeksi, besar konsentrasi virus HIV yang bebas, serta besar konsentrasi sel imun CTL. Setelah itu, akan ditentukan titik-titik kesetimbangan dari model tersebut. Diperoleh satu titik kesetimbangan bebas penyakit, satu titik kesetimbangan endemik bebas imun, satu titik kesetimbangan endemik dengan imun, dan satu titik kesetimbangan endemik lainnya. Berikutnya akan dibuktikan ketaknegatifan dan keterbatasan dari solusi model tersebut, dianalisis kestabilan dari titik-titik kesetimbangan tersebut menggunakan kriteria Routh-Hurwitz, serta ditentukan bilangan reproduksi dasar dan bilangan reproduksi respon imun dari model menggunakan matriks *next-generation*. Akan dilakukan juga simulasi numerik untuk memverifikasi hasil-hasil analitik tentang kestabilan titik-titik kesetimbangan model, dan analisis sensitivitas untuk mengetahui seberapa besar pengaruh tiap-tiap parameter dalam model terhadap penyebaran penyakit tersebut. Dipilih dua parameter yang pengaruhnya paling besar, kemudian pengaruh perubahan nilai kedua parameter ini terhadap perilaku solusi model tersebut dipelajari dengan mengonstruksi sebuah diagram bifurkasi kodimensi dua.

1.2 Rumusan Masalah

Berikut masalah-masalah yang akan dikaji dalam skripsi ini.

1. Bagaimana mengonstruksi model infeksi HIV dalam sel $CD4^+T$ dengan respon imun CTL?
2. Bagaimana menentukan titik-titik kesetimbangan dari model tersebut?
3. Bagaimana menentukan bilangan reproduksi dasar dan bilangan reproduksi respon imun dari model infeksi HIV?
4. Bagaimana kestabilan dari titik-titik kesetimbangan dari model tersebut bergantung pada nilai bilangan reproduksi dasar dan bilangan reproduksi respon imun?
5. Bagaimana hasil-hasil analitik mengenai titik-titik kesetimbangan dari model tersebut dapat diverifikasi dengan simulasi numerik?
6. Bagaimana sensitivitas dari bilangan reproduksi dasar dan bilangan reproduksi respon imun terhadap parameter-parameter pada model?

1.3 Tujuan

Tujuan dari penulisan skripsi ini adalah

1. mengonstruksi suatu model matematis infeksi HIV dalam sel $CD4^+T$ dengan respon imun CTL;
2. menentukan titik-titik kesetimbangan dari model tersebut;
3. menentukan bilangan reproduksi dasar dan bilangan reproduksi respon imun dari model tersebut;
4. menganalisis kestabilan dari titik-titik kesetimbangan dari model tersebut, dan ketergantungannya pada nilai bilangan reproduksi dasar dan bilangan reproduksi respon imun;
5. melakukan simulasi numerik untuk memverifikasi hasil-hasil analitik yang diperoleh;
6. melakukan analisis sensitivitas dari bilangan reproduksi dasar dan bilangan reproduksi respon imun terhadap parameter-parameter pada model.

1.4 Sistematika Pembahasan

Berikut diuraikan sistematika pembahasan skripsi ini.

Bab 1 : Pendahuluan

Bab ini berisi latar belakang, rumusan masalah, tujuan, dan sistematika pembahasan.

Bab 2 : Landasan Teori

Bab ini membahas teori-teori dasar yang digunakan, yaitu sistem persamaan diferensial biasa, titik kesetimbangan dan kestabilannya, matriks Jacobian, bilangan reproduksi dasar, matriks *next-generation*, kriteria kestabilan Routh-Hurwitz, dan analisis sensitivitas.

Bab 3 : Model Matematis Infeksi HIV dalam Sel $CD4^+T$ dengan Respon Imun CTL

Bab ini membahas konstruksi model infeksi HIV, ketaknegatifan dan keterbatasan dari solusi model, titik-titik kesetimbangan dari model, bilangan reproduksi dasar dan bilangan reproduksi respon imun dari model tersebut, serta analisis kestabilan dari titik-titik kesetimbangan dari model tersebut.

Bab 4 : Simulasi Numerik dan Analisis Sensitivitas

Bab ini membahas simulasi numerik untuk memverifikasi hasil-hasil analitik yang sudah diperoleh di bab 3, dan analisis sensitivitas dari bilangan reproduksi dasar dan bilangan reproduksi respon imun terhadap parameter-parameter pada model.

Bab 5 : Kesimpulan dan Saran

Bab ini berisi kesimpulan dari pembahasan pada bab-bab sebelumnya serta saran untuk pengembangan selanjutnya.