

STRATEGI PENGENDALIAN PENYEBARAN HIV TIPE GANAS DAN MUTAN DENGAN TERAPI INHIBITOR

M. Zainul Afandi, Subchan

*Program Magister FMIPA Matematika
Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya
Email: luniazafandi@yahoo.co.id/subchan@matematika.its.ac.id*

Abstrak

Puluhan juta orang telah terinfeksi human immunodeficiency virus (HIV) sejak pertama kali ditemukan pada tahun 1980an, dan lebih dari dua puluh juta orang meninggal karena virus tersebut. Memang virus ini tidak menyebabkan kematian langsung pada penderita tapi menginfeksi sel sel kekebalan tubuh (T-helper) dari system kekebalan tubuh dan menyebabkan Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) sehingga melemahkan kemampuan sistem kekebalan untuk menangkal penyakit lain yang menyerang tubuh manusia. Dalam perkembangannya virus ini telah melahirkan generasi baru yang lebih ganas dan bermutasi, sehingga diperlukan penanganan tersendiri dalam mengatasinya. Salah satunya adalah dengan terapi inhibitor yang mencegah sel sel terinfeksi HIV untuk mereplikasi dirinya sendiri. Dalam tesis ini membahas bagaimana strategi pengendalian penyebaran HIV tipe ganas dan mutan menggunakan terapi Inhibitor dengan periodisasi mingguan yang hasilnya cukup signifikan dibandingkan dengan tanpa periodisasi.

Kata kunci: HIV / AIDS, Kendali Optimal, Terapi Inhibitor

PENDAHULUAN

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah sebuah pathogen yang menginfeksi sel kekebalan tubuh (T-helper) dari system kekebalan tubuh dan menyebabkan Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS).

Menurut Landi (2008) dan Mhawej (2010), beberapa tipe terapi anti HIV yang menjadi pembahasan dalam penulisan ini antara lain Reverse Transcriptase Inhibitor (RTI) yang berfungsi mencegah perubahan HIV-RNA menjadi HIV-DNA dengan memblokir kode kode viral HIV dalam sel genom induknya sehingga HIV tidak bisa masuk inti sel limfosit. Protease Inhibitor (PI) yang berfungsi mencegah sel sel terinfeksi virus untuk menyusun kembali bagain bagiannya setelah bereplikasi sehingga tidak terbentuk HIV baru . Dan Fussion Inhibitor (FI) yang berfungsi mencegah masuknya HIV kedalam sel yang mempunyai reseptor CD4 sehingga sel tidak terinfeksi.

Ada beberapa alasan mengapa virus HIV sulit diatasi dengan terapi. Dalam mendapatkan sel target virus ini disamping mereplikasikan diri dalam sel baru yang terinfeksi juga menghasilkan strain baru yang akan kebal terhadap obat terdahulu karena sifat mutan yang dihasilkannya sehingga cenderung ganas.

Di bidang matematika biologi, pencegahan replikasi sel sel terinfeksi HIV yang optimum diselesaikan menerapkan teori kendali optimal untuk menentukan strategi pengendalian menggunakan terapi Inhibitor.

Stengel (2008) dalam jurnalnya menyarankan untuk melakukan terapi yang sama tapi dengan periodisasi yang berbeda yaitu periodisasi mingguan. Untuk itu akan diteliti bagaimana strategi pengendalian penyebaran HIV tipe ganas dan mutan menggunakan terapi Inhibitor dengan periodisasi mingguan?.

Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui strategi pengendalian penyebaran HIV tipe ganas dan mutan menggunakan terapi Inhibitor dengan periodisasi mingguan.

Adapun batasan masalah dalam penelitian ini, yaitu :

1. Terapi dilakukan untuk mengendalikan penyebaran virus dalam satu individu.
2. Terapi yang digunakan adalah FI, RTI, PI dan terapi Penaik sel sehat. Pada penelitian ini hanya dipakai terapi PI saja sesuai dengan saran dari penelitian sebelumnya.
3. Periodisasi terapi dilakukan dalam ukuran minggu (7 hari, 14 hari dan 21 hari) selama 500 hari.

Manfaat dari tugas akhir ini adalah untuk memberikan informasi bahwa strategi pengendalian yang diperoleh dapat menjadi suatu solusi pada penyebaran HIV tipe ganas dan mutan menggunakan terapi Inhibitor dengan periodisasi mingguan.

METODOLOGI PENELITIAN

Urutan kegiatan penelitian meliputi rancangan penelitian, subyek penelitian, prosedur penelitian dan instrumen dan teknik analisa data.

Rancangan penelitian yang dilakukan dalam penelitian ini adalah mengumpulkan bahan bahan penelitian yang meliputi sumber informasi baik jurnal, bukun artikel dan petunjuk petunjuk lain yang relevan. Dalam hal ini penelitian mengacu pada jurnal internasional yang berjudul Mutation and control of the human immudeficiency virus yang ditulis oleh Robert F. Stengel tahun 2008. Jurnal yang semisal juga ditulis oleh penulis yang sama pada tahun 2005 dengan tujuan dan hasil yang berbeda. Adapun jurnal rujukan yang dipakai adalah jurnal dengan judul Dynamics of HIV infection of CD4+ T Cells oleh Perelson (1993) dan Optimal control of the chemotherapy of HIV oleh Kirschner (1997). Di kedua jurnal inilah asal dari model matematika penyebaran virus HIV tipe ganas yang kemudian diteruskan oleh Stengel (2008) dengan menambahkan mutasi yang terjadi ketika virus berkembang dalam sebuah individu.

Subyek penelitian dalam tesis ini adalah melanjutkan apa yang telah dikerjakan oleh Stengel (2008) dengan meneliti kasus yang sama dengan periodisasi yang berbeda yaitu mingguan (sesuai dengan future works). Dari empat persamaan dinamis pada Perelson (1993) dan Kirschner (1997) dikembangkan menjadi tujuh persamaan dinamis dengan virus mutan yang dihasilkan akibat replikasi dari sel sel virus tipe ganas. Sehingga model baru yang terjadi adalah sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1 &= -a_1x_1 - a_2x_1x_2(1-u_2) + a_3a_4x_4(1-a_{10})(1-u_1) \\
 \dot{x}_2 &= \frac{a_5}{1+x_1+x_5} - a_2x_1x_2(1-u_2)(1-u_4) - a_6x_2 - a_2a_{11}x_5x_2 + a_7 \left(1 - \frac{x_2+x_3+x_4+x_6+x_7}{a_8} \right) x_2(1+u_3) \\
 \dot{x}_3 &= a_2x_1x_2(1-u_2)(1-u_4) - a_9x_3 - a_6x_3 \\
 \dot{x}_4 &= a_9x_3 - a_4x_4 \\
 \dot{x}_5 &= a_3a_4a_{10}x_4 + a_3a_4x_7 - a_1x_5 - a_2a_{11}x_5x_2 \\
 \dot{x}_6 &= a_2a_{11}x_5x_2 - a_9x_6 - a_6x_6 \\
 \dot{x}_7 &= a_9x_6 - a_4x_7
 \end{aligned} \tag{1.1}$$

dengan

u_1 = terapi protease inhibitor

u_2 = terapi fussion inhibitor

u_3 = terapi penaik sel sehat

u_4 = terapi reverse trancription inhibitor

Dengan fungsi tujuan adalah meminimalkan jumlah virus ganas dan mutan serta biaya terapi sebagai berikut:

$$J[x(t), u(t)] = \frac{1}{2} [s_{f55}x_5(t_f)^2 + s_{f66}x_6(t_f)^2 + s_{f77}x_7(t_f)^2] + \frac{1}{2} \int_{t_0}^{t_f} [q_{55}x_5(t)^2 + q_{66}x_6(t)^2 + q_{66}x_6(t)^2 + ru_i(t)^2] dt \quad (1.2)$$

Adapaun prosedur penelitian yang dilakukan oleh peneliti tesis ini adalah mengacu pada teori yang digunakan dalam penulisan ini:

Titik Setimbang dan kestabilan

Diberikan suatu sistem persamaan diferensial berbentuk:

$$\dot{x} = \frac{dx}{dt} = f(x, y)$$

$$\dot{y} = \frac{dy}{dt} = g(x, y)$$

Jika fungsi f dan g tidak memuat waktu (t) secara eksplisit disebut system autonomous. Titik (x_0, y_0) yang membuat fungsi f dan g sama dengan nol (0) disebut titik setimbang. Jika sistem persamaan merupakan sistem linear dengan koefisien konstan maka mempunyai bentuk:

$$\dot{x} = \frac{dx}{dt} = ax + by$$

$$\dot{y} = \frac{dy}{dt} = cx + dy$$

Iika $A = \begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix}$ maka akar-akar persamaan karakteristik (nilai eigen λ) dari matriks A adalah:

$$|\lambda I - A| \text{ atau } \lambda^2 - (a + d)\lambda + ad - bc = 0$$

Sifat stabilitas titik setimbang (x_0, y_0) dibedakan menjadi tiga, yaitu:

1. Stabil

Titik setimbang (x_0, y_0) dikatakan stabil jika dan hanya jika akar karakteristik dari persamaan adalah real dan negatif atau mempunyai bagian real tak positif.

2. Stabil asimtotis

Titik setimbang (x_0, y_0) dikatakan stabil jika dan hanya jika akar karakteristik dari persamaan adalah real negatif atau mempunyai bagian real negatif.

3. Tidak Stabil

Titik setimbang (x_0, y_0) dikatakan stabil jika dan hanya jika akar karakteristik dari persamaan adalah real dan positif atau mempunyai paling sedikit satu akar karakteristik dengan bagian real positif.

Untuk sistem taklinear, akar karakteristik diperoleh dengan melinearkan terlebih dahulu sehingga didapatkan bentuk sistem linear. Deret Taylor dari system persamaan disekitar titik setimbang (x_0, y_0) adalah

$$f(x, y) = f(x_0, y_0) + (x - x_0) \frac{\partial f}{\partial x} \Big|_{(x_0, y_0)} + (y - y_0) \frac{\partial f}{\partial y} \Big|_{(x_0, y_0)} + \dots$$

$$g(x, y) = g(x_0, y_0) + (x - x_0) \frac{\partial g}{\partial x} \Big|_{(x_0, y_0)} + (y - y_0) \frac{\partial g}{\partial y} \Big|_{(x_0, y_0)} + \dots$$

Misalkan $u = x - x_0$ dan $v = y - y_0$ maka akan didapat sistem linearisasi

$$\dot{u} = u \frac{\partial f}{\partial x} \Big|_{(x_0, y_0)} + v \frac{\partial f}{\partial y} \Big|_{(x_0, y_0)} + \dots$$

$$\dot{v} = u \frac{\partial g}{\partial x} \Big|_{(x_0, y_0)} + v \frac{\partial g}{\partial y} \Big|_{(x_0, y_0)} + \dots$$

Sistem persamaan diatas dapat ditulis dalam bentuk

$$\begin{bmatrix} \dot{u} \\ \dot{v} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} \Big|_{(x_0, y_0)} & \frac{\partial f}{\partial y} \Big|_{(x_0, y_0)} \\ \frac{\partial g}{\partial x} \Big|_{(x_0, y_0)} & \frac{\partial g}{\partial y} \Big|_{(x_0, y_0)} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u \\ v \end{bmatrix}$$

Atau

$$\begin{bmatrix} \dot{u} \\ \dot{v} \end{bmatrix} = J \begin{bmatrix} u \\ v \end{bmatrix}$$

Dengan J adalah matriks Jacobian.

Teori Kontrol Optimum

Tujuan utama dari kendali optimal adalah untuk mengoptimalkan kendali input yang akan diproses dalam plant dan memenuhi beberapa constrain (kondisi fisis) dan pada waktu yang sama dapat ditentukan nilai maksimal/minimal yang sesuai dengan kriteria indeks performa. Kendali optimal adalah mendapatkan u^* , tanda * menyatakan kondisi optimal yang akan mendorong dan mengatur plant C dari keadaan awal sampai keadaan akhir dengan beberapa konstrain. Kendali dengan keadaan dan waktu yang sama dapat ditentukan ekstrim berdasarkan indeks performa yang diberikan. Secara umum, formulasi yang dapat diberikan pada permasalahan kendali optimal adalah (Naidu, 2002) : 1. Mendiskripsikan secara matematik artinya diperoleh metode matematika dari proses terjadinya pengendalian (secara umum dalam bentuk variabel keadaan). 2. Spesifikasi dari indeks performa 3. Menentukan kondisi batas dan konstrain fisik pada keadaan (state) dan kendali.

Suatu system control secara umum diberikan oleh persamaan:

$$\dot{x} = F(x, u)$$

Dimana $x \in \mathbb{R}^n$ adalah state variable dan $u \in U$ adalah control. Suatu problem control

optimum, untuk meminimalkan performance indeks (cost functional) secara umum dapat ditulis ke dalam tiga bentuk :

bentuk Bolza:

$$\min_{u \in U} J = \varphi [x(t_f), p, t_f] + \int_0^T L(x(t), u(t), p, t) dt$$

bentuk Lagrange

$$\min_{u \in U} J = \int_0^T L(x(t), u(t), p, t) dt$$

bentuk Meyer

$$\min_{u \in U} J = \varphi [x(t_f), p, t_f]$$

dengan fungsi vector state .

$$X = \{x : [0, t_f] \rightarrow \mathbb{R}^n | x_i, i = 1, \dots, n \}$$

dengan fungsi vector kontrol .

$$U = \{u : [0, t_f] \rightarrow U \subset \mathbb{R}^m | u_i, i = 1, \dots, m\}$$

subjek untuk konstrain konstrain sebagai berikut :

$$\dot{x} = f(x(t), u(t)) \quad f : \mathbb{R}^{n+m} \rightarrow \mathbb{R}^n$$

$$x(0) = x_0 \in \mathbb{R}^n \quad x_0 \text{ diketahui}$$

$$\psi(x(t_f), t_f) = 0 \in \mathbb{R}^p \quad \psi : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}^p, p \leq n, t_f \text{ diketahui}$$

$$C(x(t), u(t)) \leq 0 \in \mathbb{R}^q \quad C : \mathbb{R}^{n+m} \rightarrow \mathbb{R}^q$$

$$S(x(t)) \leq 0 \in \mathbb{R}^s \quad S : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^s$$

Performance indeks digambarkan dalam Subchan (2009) adalah suatu ukuran kualitatif dari performance system waktu .

Bentuk Lagrange dan Hamiltonian

Suatu bentuk control standar sebagai berikut :

$$\dot{x}(t) = f(x(t), u(t), t)$$

dengan syarat batas :

$$x(t_0) \text{ fixed}$$

$$x(t_f) \text{ free}$$

dan indeks performa pada persamaan (2.1), dapat diperoleh bentuk lagrangian L , yang diberikan sebagai :

$$\begin{aligned} L &= L(x(t), \dot{x}(t), u(t), \lambda(t), t) \\ &= V(x(t), u(t), t) + \lambda'(t) \{f(x(t), u(t), t) - \dot{x}(t)\} \end{aligned}$$

Dengan menggunakan optimasi fungsional dan Euler-Lagrange dapat diperoleh bentuk dari $x(t)$, $\lambda(t)$, $u(t)$. Menurut Naidu (2002) dari persamaan lagrangian dapat ditransformasi ke bentuk Hamiltonian, yang didefinisikan sebagai berikut:

$$H(x(t), u(t), \lambda(t), t) = V(x(t), u(t), t) + \lambda'(t) f(x(t), u(t), t)$$

Pontryagin Maximum Principle

Persamaan Pontryagin Maximum Principle dengan fungsi Hamilton merupakan pengembangan dari persamaan kalkulus variasi, teknik Multiplikasi Lagrange dan persamaan Euler. Persamaan ini dapat digunakan untuk mengoptimalkan sistem proses yang bersifat kompleks dengan banyak kendala, yang dapat bersifat linier maupun nonlinier. Maximum Principle merupakan suatu kondisi sehingga dapat diperoleh penyelesaian kendali optimal yang sesuai dengan tujuan (memaksimalkan performance index). Hal ini telah dikembangkan pada tahun 1950 oleh L.S. Pontryagin dan rekan kerjanya yang diaplikasikan untuk semua masalah kalkulus variasi.

Berikut ini akan dibahas contoh kasus yang menjadi dasar untuk membantu mendapatkan penyelesaian optimal control pada suatu model. Diberikan permasalahan sebagai berikut: Pandang plant linier time varying

$$\dot{x} = A(t)x + B(t)u$$

dimana $x \in R^n$, $u \in R^m$, dengan fungsi tujuan kuadratik yang bersesuaian:

$$J(t_0) = \frac{1}{2} x^T t_f + \frac{1}{2} \int_0^{t_f} (x^T Q t(x) + U^T R(t) u) dt$$

pada interval waktu $[0, t_f]$. Akan dicari kontrol $u^*(t)$ pada $[0, t_f]$ yang meminimalkan J untuk kasus keadaan (state) akhir bebas. Misalkan waktu akhir t_f tertentu dan diketahui tidak ada fungsi keadaan akhir yang ditentukan. Keadaan awal plant $x(t)$ diberikan, matriks pembobot $S(t_f)$, $Q(t_f)$ keduanya simetri dan semi definit positif dan $R(t_f)$ simetri dan semi definit positif untuk semua $t \in [0, t_f]$. Persamaan Hamiltonian yang terbentuk adalah:

$$H(x(t), \lambda(t), u(t), t) = \frac{1}{2} (x^T Q(t)x + u^T R(t)u) + \lambda^T (Ax + Bu)$$

dengan $\lambda(t) \in R^n$ pengali lagrange tak diketahui. Persamaan state dan costatonya adalah

$$\dot{x} = \frac{\partial H}{\partial \lambda} = Ax + Bu \qquad \dot{\lambda} = \frac{\partial H}{\partial x} = -Qx - A^T \lambda$$

Kondisi stasionernya adalah

$$0 = \frac{\partial H}{\partial u} = Ru + B^T \lambda$$

Dengan menyelesaikan persamaan, diperoleh kendali optimal $u^*(t)$ sebagai berikut:

$$u^*(t) = -\frac{B^T \lambda(t)}{R}$$

Dengan menggunakan persamaan dalam persamaan state dan costate

$$\begin{bmatrix} \dot{x} \\ \dot{\lambda} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A & -BR^{-1}B^T \\ -Q & -A^T \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ \lambda \end{bmatrix}$$

Matriks koefisien dalam persamaan ini disebut matriks Hamiltonian. Untuk mendapatkan kendali optimal, harus memasukkan syarat batas dan menyelesaikan persamaan sehingga diperoleh kendali optimal $u^*(t)$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari persamaan dinamis (1.1) diatas dengan analisis pada persanaannya ditentukan titik tetap bebas virus dan titik tetap endemik, sebagai berikut:

Kondisi bebas virus

$$\text{Titik tetap kondisi bebas virus} \left(0, \frac{p + \sqrt{p^2 + 4a_5 R}}{2R}, 0, 0, 0, 0, 0 \right)$$

$$\text{dengan } p = (a_7 - a_6) \text{ dan } R = \frac{a_7}{a_8}$$

Langkah selanjutnya adalah membentuk matrik Jacobian dan mensubstitusikan titik tetap kondisi bebas virus

$$J = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & a_3 a_4 (1 - a_{10}) & 0 & 0 & 0 \\ (a_1 - a_2 x_2) & -a_6 - \frac{a_7 x_2}{a_8} + a_7 \left(1 - \frac{x_2}{a_8} \right) & \frac{-a_7 x_2}{a_8} & \frac{-a_7 x_2}{a_8} & -(a_5 + a_2 a_{11} x_2) & \frac{-a_7 x_2}{a_8} & \frac{-a_7 x_2}{a_8} \\ a_2 x_2 & 0 & -(a_9 + a_6) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & a_9 & -a_4 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & a_3 a_4 a_{10} & -(a_1 + a_2 a_{11} x_2) & 0 & a_3 a_4 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_2 a_{11} x_2 & -(a_9 + a_6) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a_9 & -a_4 \end{bmatrix}$$

dengan menggunakan persamaan karakteristik $|\lambda I - J| = 0$ dan ekspansi kovaktor maka diperoleh

$$(\lambda + D) \begin{bmatrix} \lambda + A & 0 & B & 0 & 0 & 0 \\ G & \lambda + K & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & M & \lambda + N & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & P & \lambda + T & 0 & V \\ 0 & 0 & 0 & W & \lambda + K & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & M & \lambda + N \end{bmatrix}$$

Dengan bantuan software matlab dan aturan Routh-Hurwitz maka diperoleh: $A_1 > 0$, $B_1 > 0$, $C_1 > 0$, $D_1 > 0$, $E_1 > 0$, dan $F_1 > 0$. Dan dengan membandingkan nilai a_3 dengan

$$a_{3 \text{ kritis}} = \frac{\alpha (a_1 + a_2 x_{2_0})}{a_1 a_2 x_{2_0}}$$

maka diketahui bahwa kondisi bebas virus adalah stabil asimtotis karena

$$a_3 < a_{3 \text{ kritis}}.$$

Titik tetap kondisi endemik $(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \bar{x}_3, \bar{x}_4, \bar{x}_5, \bar{x}_6, \bar{x}_7)$ dengan

$$\begin{aligned}\bar{x}_1 &= \frac{a_3 a_4 \bar{x}_4 (1 - a_{10}) - \bar{x}_3 (a_9 + a_6)}{a_1}, \quad \bar{x}_2 = \frac{\bar{x}_3 (a_9 + a_6)}{a_2 \bar{x}_1}, \quad \bar{x}_3 = \frac{(a_5 \beta \delta + R a_1 \beta - R a_1^2)}{\beta \alpha (\beta + \gamma a_1)}, \\ \bar{x}_4 &= \frac{(a_9 (a_5 \beta \delta + R a_1 \beta - R a_1^2) a_1)}{(a_1 \beta + \gamma a_1 a_4 \beta \alpha)}, \quad \bar{x}_5 = \frac{a_3 a_4 a_{10} \bar{x}_4}{(a_1 - a_{11} \bar{x}_2 \beta)}, \quad \bar{x}_6 = \frac{a_2 a_{11} a_3 a_4 a_{10} \bar{x}_4 \bar{x}_2}{\alpha (a_1 - a_{11} \bar{x}_2 \beta)}, \\ \bar{x}_7 &= \frac{a_9 a_2 a_{11} a_3 a_{10} \bar{x}_4 \bar{x}_2}{\alpha (a_1 - a_{11} \bar{x}_2 \beta)}, \quad \alpha = (a_9 + a_6), \quad \delta = \left(\frac{a_3 a_9}{\alpha} - 1 \right), \quad \beta = a_2 \left(\frac{a_3 a_9}{\alpha} - 1 \right), \quad \gamma = \frac{R}{\alpha} \left(1 + \frac{a_9}{a_4} \right).\end{aligned}$$

Dengan cara dan teknik yang sama seperti dalam kondisi bebas virus maka diperoleh bahwa kondisi endemik mempunyai kesetimbangan yang tidak stabil karena $a_3 > a_{3kritus}$. Jadi perlu dilakukan pengendalian pada persamaan dinamis (1.1).

Penyelesaian kendali optimal diawali dengan membentuk persamaan Lagrangian dari persamaan (1.1) dan (1.2) yaitu :

$$\begin{aligned}L &= \frac{1}{2} \left(q_{55} x_5(t)^2 + q_{66} x_6(t)^2 + q_{77} x_7(t)^2 + r u_1(t)^2 + r u_2(t)^2 + r u_3(t)^2 + r u_4(t)^2 \right) \\ &+ \lambda_1 \left(-a_1 x_1 - a_2 x_1 x_2 (1 - u_2) + a_3 a_4 x_4 (1 - a_{10}) (1 - u_1) \right) \\ &+ \lambda_2 \left(\frac{a_5}{1 + x_1 + x_5} - a_2 x_1 x_2 (1 - u_2) (1 - u_4) - a_6 x_2 - a_2 a_{11} x_5 x_2 \right) \\ &+ a_7 \left(1 - \frac{x_2 + x_3 + x_4 + x_6 + x_7}{a_8} \right) x_2 (1 + u_3) \\ &+ \lambda_3 \left(a_2 x_1 x_2 (1 - u_2) (1 - u_4) - a_9 x_3 - a_6 x_3 \right) \\ &+ \lambda_4 \left(a_9 x_3 - a_4 x_4 \right) \\ &+ \lambda_5 \left(a_3 a_4 a_{10} x_4 + a_3 a_4 x_7 - a_1 x_5 - a_2 a_{11} x_5 x_2 \right) \\ &+ \lambda_6 \left(a_2 a_{11} x_5 x_2 - a_9 x_6 - a_6 x_6 \right) + \lambda_7 \left(a_9 x_6 - a_4 x_7 \right) \\ &- w_{11} \left(u_1(t) - a_1 \right) - w_{12} \left(b_1 - u_1(t) \right) - w_{21} \left(u_2(t) - a_2 \right) \\ &- w_{22} \left(b_2 - u_2(t) \right) - w_{31} \left(u_3(t) - a_3 \right) - w_{32} \left(b_3 - u_3(t) \right) \\ &- w_{41} \left(u_4(t) - a_4 \right) - w_{42} \left(b_4 - u_4(t) \right)\end{aligned}$$

Dengan kondisi stasioner sebagai berikut:

$$\frac{\partial L}{\partial u_1} = (r u_1(t)) + \lambda_1 \left(-a_3 a_4 x_4 (1 - a_{10}) \right) - w_{11}(t) + w_{12}(t) = 0$$

$$\frac{\partial L}{\partial u_2} = (r u_2(t)) + \lambda_1 \left(a_1 x_1 + a_2 x_1 x_2 \right) + (\lambda_2 - \lambda_3) \left(a_2 x_1 x_2 (1 - u_4) \right) - w_{21}(t) + w_{22}(t) = 0$$

$$\frac{\partial L}{\partial u_3} = (r u_3(t)) + \lambda_2 a_7 x_2 \left(1 - \frac{x_2 + x_3 + x_4 + x_6 + x_7}{a_8} \right) - w_{31}(t) + w_{32}(t) = 0$$

$$\frac{\partial L}{\partial u_4} = (r u_4(t)) + \lambda_2 \left(a_2 x_1 x_2 (1 - u_2) \right) + \lambda_3 \left(-a_2 x_1 x_2 (1 - u_2) \right) - w_{41}(t) + w_{42}(t) = 0$$

Maka diperoleh nilai nilai kendali optimal :

$$u_1^* = \min \left\{ b_1, \max \left\{ a_1, \frac{\lambda_1 a_3 a_4 x_4 (1 - a_{10})}{r} \right\} \right\}$$

$$u_2^* = \min \left\{ b_2, \max \left\{ a_2, \frac{-\lambda_1 (a_1 x_1 + a_2 x_1 x_2) + (\lambda_3 - \lambda_2) (a_2 x_1 x_2 (1 - u_4))}{r} \right\} \right\}$$

$$u_3^* = \min \left\{ b_3, \max \left\{ a_3, \frac{-\lambda_2 a_7 x_2 \left(1 - \frac{x_2 + x_3 + x_4 + x_6 + x_7}{a_8} \right)}{r} \right\} \right\}$$

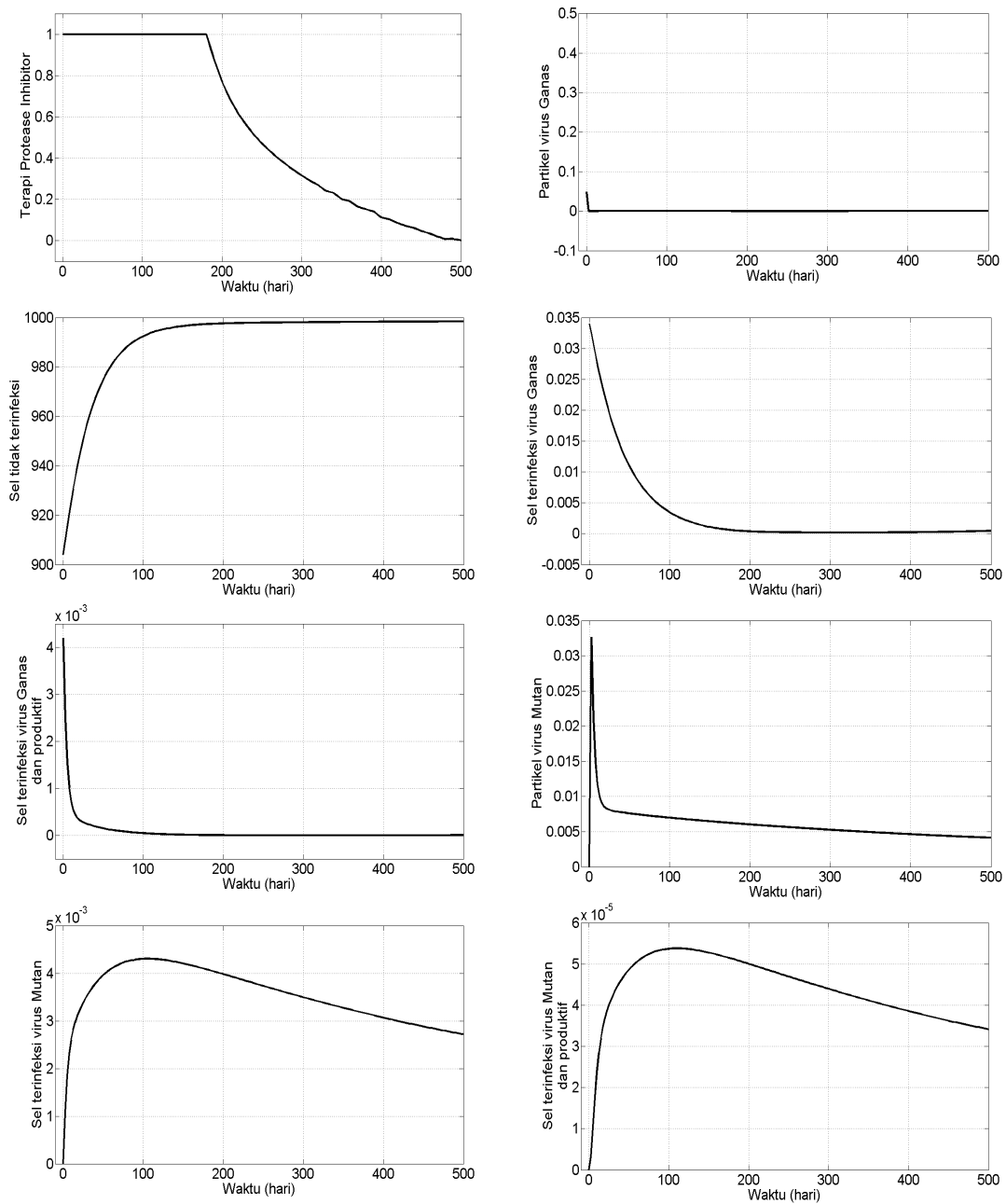
$$u_4^* = \min \left\{ b_4, \max \left\{ a_4, \frac{(\lambda_3 - \lambda_2) (a_2 x_1 x_2 (1 - u_2))}{r} \right\} \right\}$$

Simulasi

Penyelesaian secara numerik dari pengendalian penyebaran virus HIV tipe ganas dan mutan dengan menggunakan parameter dan nilai awal dari jurnal Stengel (2008), yaitu

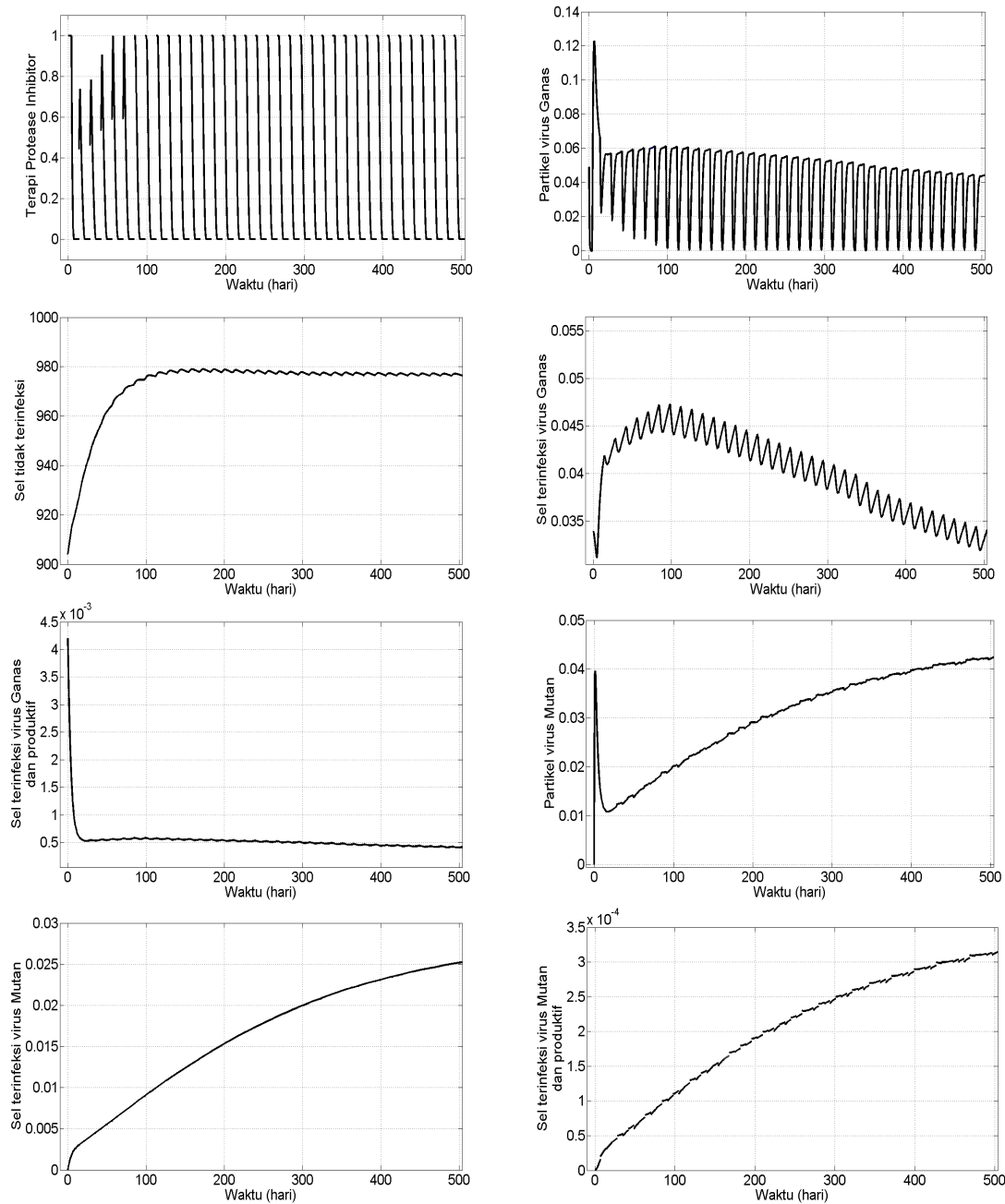
No	Parameter	Deskripsi	Nilai Estimasi
1	\dot{x}_1	Partikel virus Ganas	0,049
2	\dot{x}_2	Sel sehat / tidak terinfeksi	904
3	\dot{x}_3	Sel terinfeksi virus ganas	0,034
4	\dot{x}_4	Sel terinfeksi virus ganas dan produktif	0,0042
5	\dot{x}_5	Partikel virus mutan	0
6	\dot{x}_6	Sel terinfeksi virus mutan	0
7	\dot{x}_7	Sel terinfeksi virus mutan dan produktif	0
8	a_1	rata rata kematian partikel HIV	2,4
9	a_2	rata rata konstan sel sehat jadi terinfeksi	0,000024
10	a_3	jumlah virus HIV yang diproduksi	1200
11	a_4	rata rata kematian \dot{x}_4	0,24
12	a_5	sumber sel sehat	10
13	a_6	rata rata kematian \dot{x}_1 dan \dot{x}_3	0,02
14	a_7	rata rata pertumbuhan sel sehat	0,03
15	a_8	tingkat maksimum sel sehat	1500
16	a_9	rata rata sel terinfeksi menjadi produktif	0,003
17	a_{10}	rata rata mutasi yang terjadi	0,1
18	a_{11}	tingkat ketahanan mutan	0,6

Berikut adalah hasil simulasi tanpa periodisasi (terus menerus) dan dengan menggunakan periodisasi 1 minggu (7 hari) , 2 minggu (14 hari) dan 3 minggu (21 hari):



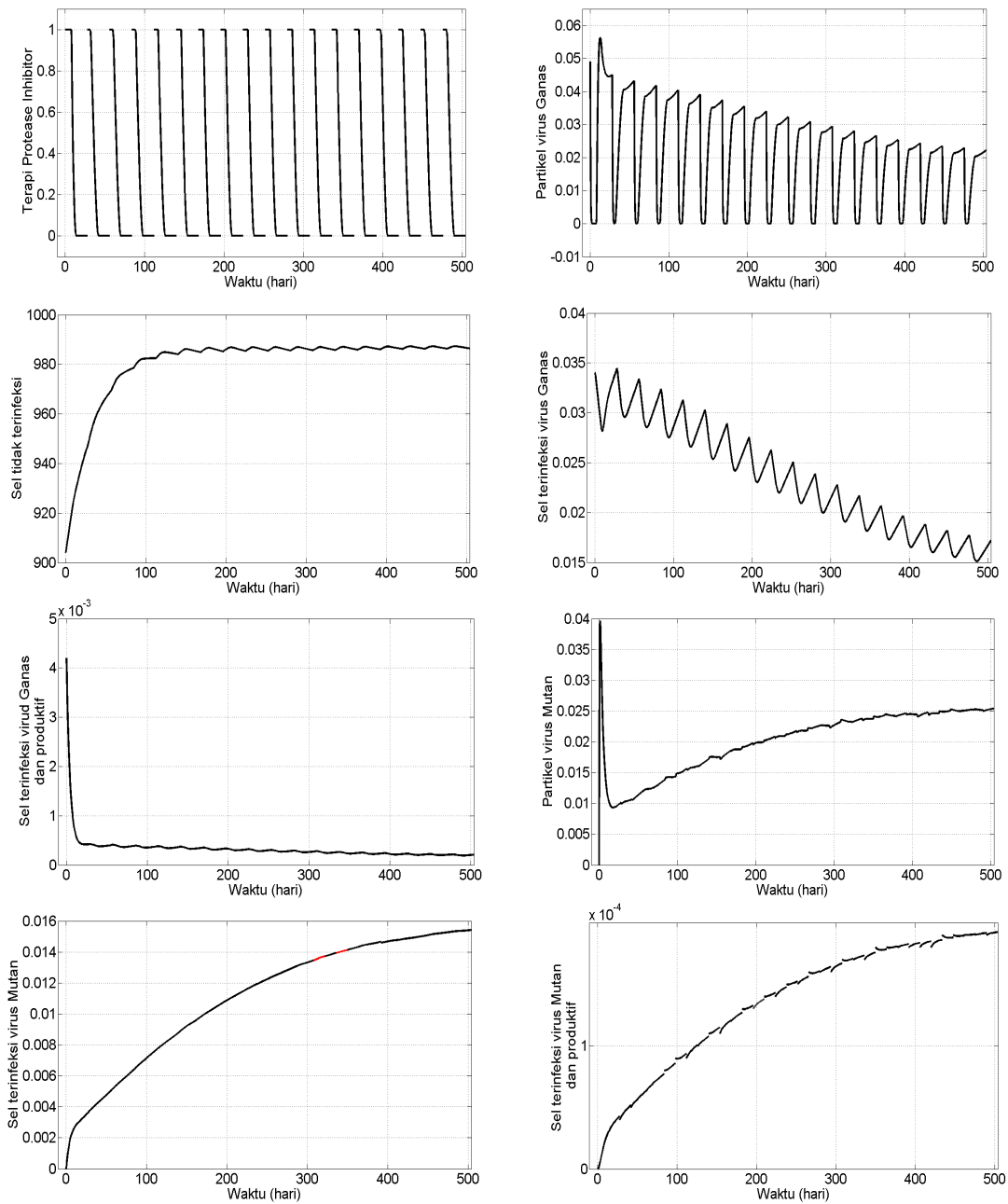
Gambar 1. Terapi Protease Inhibitor Tanpa periodisasi .

Dari Gambar 1 diatas menunjukkan bahwa dengan terapi Protease Inhibitor tanpa periodisasi adanya peningkatan jumlah sel tidak terinfeksi tapi terjadi penurunan jumlah partikelvivirus ganas, sel terinfeksi virus ganas , sel terinfeksi virus ganas dan produktif, partikel virus mutan, sel terinfeksi virus mutan dan sel terinfeksi virus mutan dan produktif



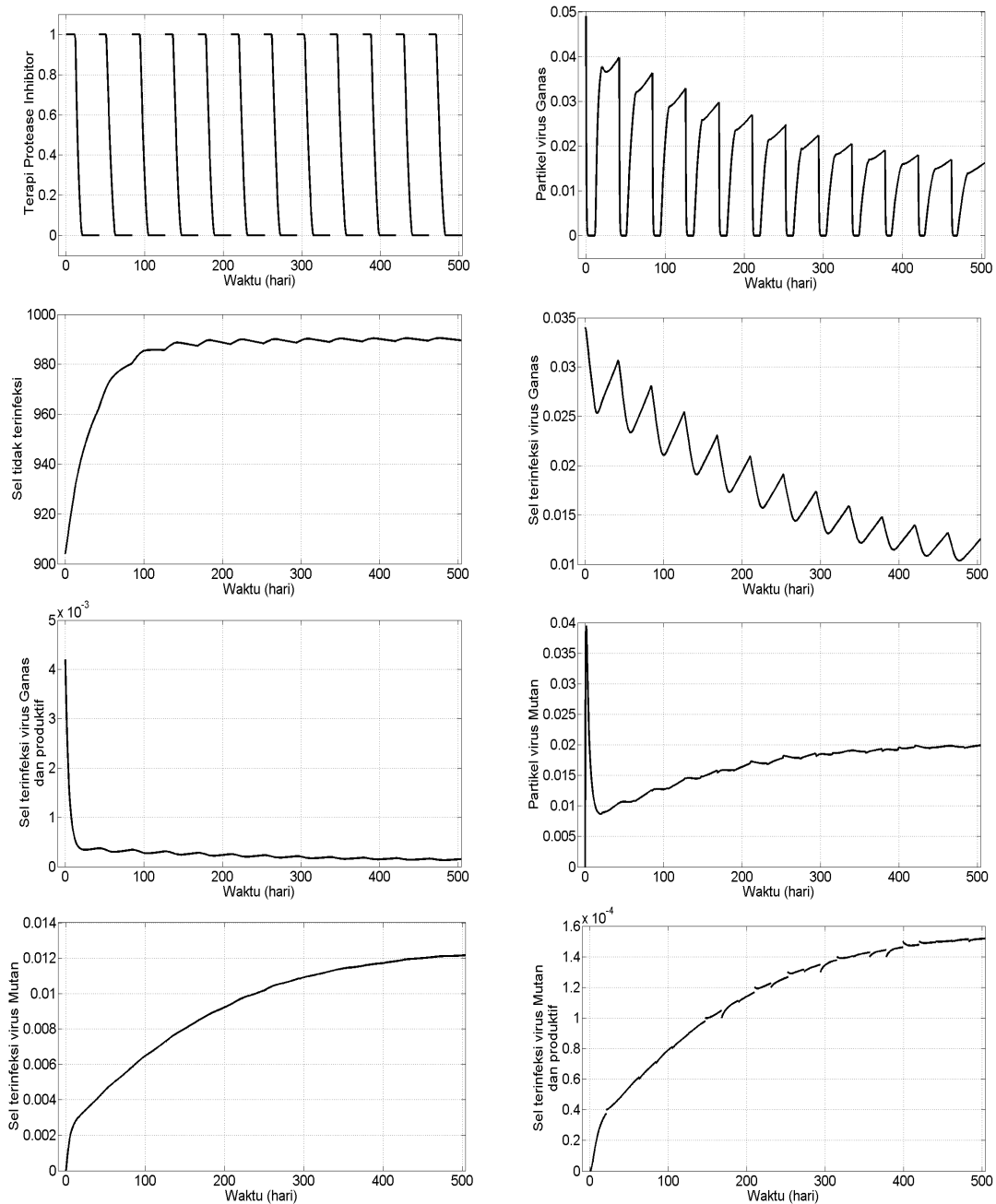
Gambar 2. Terapi Protease Inhibitor dengan periodisasi satu minggu (7 hari)

Dari Gambar 2 diatas menunjukkan bahwa dengan terapi Protease Inhibitor dengan periodisasi satu minggu adanya peningkatan jumlah sel tidak terinfeksi tapi terjadi penurunan jumlah partikel virus ganas, sel terinfeksi virus ganas dan sel terinfeksi virus ganas dan produktif sedangkan pada partikel virus mutan, sel terinfeksi virus mutan dan sel terinfeksi virus mutan dan produktif masih terjadi peningkatan jumlahnya.



Gambar 3. Terapi Protease Inhibitor dengan periodisasi dua minggu (14 hari)

Dari Gambar 3 diatas menunjukkan bahwa dengan terapi Protease Inhibitor dengan periodisasi dua minggu adanya peningkatan jumlah sel tidak terinfeksi tapi terjadi penurunan jumlah partikel virus ganas, sel terinfeksi virus ganas dan sel terinfeksi virus ganas dan produktif sedangkan pada partikel virus mutan, sel terinfeksi virus mutan dan sel terinfeksi virus mutan dan produktif masih terjadi peningkatan jumlahnya.



Gambar 4. Terapi Protease Inhibitor dengan periodisasi tiga minggu (21 hari)

Dari Gambar 4 diatas menunjukkan bahwa dengan terapi Protease Inhibitor dengan periodisasi tiga minggu adanya peningkatan jumlah sel tidak terinfeksi tapi terjadi penurunan jumlah partikel virus ganas, sel terinfeksi virus ganas dan sel terinfeksi virus ganas dan produktif sedangkan pada partikel virus mutan, sel terinfeksi virus mutan dan sel terinfeksi virus mutan dan produktif masih terjadi peningkatan jumlahnya.

Dari Gambar 1, 2, 3 dan 4 maka dibuat tabel hasil running 500 hari, dengan jelas terlihat perbedaan dari ke empat hasil simulasi sebagai berikut:

Tabel hasil simulasi

No	Hasil terapi	Tanpa periodisasi	1 minggu	2 minggu	3 minggu
1	Jumlah dosis	500	252	252	252
2	Jumlah akhir virus ganas	0.00060	0.04374	0.02156	0.01784
3	Jumlah akhir sel sehat	998.41111	976.76334	986.64311	988.96922
4	Jumlah akhir sel terinfeksi virus ganas	0.00046	0.03303	0.01667	0.01381
5	Jumlah akhir sel terinfeksi virus ganas dan produktif	0.00001	0.00041	0.00020	0.00017
6	Jumlah akhir virus mutan	0.00414	0.04211	0.02531	0.02072
7	Jumlah akhir sel terinfeksi virus mutan	0,01260	0.02519	0.01540	0.01258
8	Jumlah akhir sel terinfeksi virus mutan dan produktif	0,00016	0,00031	0,00019	0,00016

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari table hasil simulasi diatas menunjukkan dengan jelas perbedaan hasil akhir dari tiap strategi pengendalian penyebaran virus HIV maka dapat disimpulkan bahwa terapi dengan periodisasi 3 minggu (21 hari) lebih baik hasilnya dari pada dua terapi periodisasi yang lain dengan menentukan selisih hasil akhir dari tiap tiap poin (no 2 sampai 8) dengan nilai awal dari tiap tiap kondisi. Selain itu dengan periodisasi jelas menunjukkan penghematan akan jumlah/dosis obat dari 500 dosis menjadi 252 dosis.

Dengan kondisi yang terjadi, disarankan untuk penelitian lebih lanjut dengan strategi yang berbeda supaya pada hasil simulasi partikel virus mutan, sel terinfeksi virus mutan dan sel terinfeksi virus mutan dan produktif tidak meningkat jumlahnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Landi, A., Mazzoldi, A., Andreoni, C., Bianchi, M., Cavallini, A., Laurino, M., Ricotti, L., Iuliano, R., Matteoli, B., Nelli, L.C., "Modelling and control of HIV dynamics", *Computer methods and program in biomedicine*, 89, hal 162-168.
- Mhawej, M.J., Moog, C.H., Biafore, F., Francois, C.B., (2010), "Control of HIV infection and drug dosage", *Biomedical Signal Processing and Control*. 5, hal 45-52.
- Naidu, D.S. (2002), *Optimal Control Systems*, CRC PRESS, New York. .
- Stengel, R.F, (2008), "Mutation and control of the human immunodeficiency virus", *Mathematical Biosciences*, No.213, hal 93-102.
- Subchan, S., dan Zbikowski, R., (2009), *Computational Optimal Control Tools and Practise*, John Willey and Sons, Ltd, publication, United Kingdom.