

MASALAH KONTROL OPTIMUM LINEAR PENYEBARAN VIRUS HIV MELALUI PENGGUNAAN DUA JENIS OBAT

L. Obe¹, T. Bakhtiar², E. Nugrahani²

ABSTRAK

Dalam karya ilmiah ini dipelajari model interaksi sel $CD4+T$ sehat dengan sel HIV serta menambahkan dua jenis kontrol, yaitu obat penambah kekebalan tubuh dan obat antivirus. Masalah interaksi ini diformulasikan dalam bentuk model kontrol optimum dengan fungsional objektif memaksimalkan populasi sel $CD4+T$ sehat serta meminimumkan dosis obat yang dikonsumsi. Penerapan prinsip maksimum Pontryagin memberikan empat persamaan diferensial sebagai syarat penyelesaian, yaitu dua persamaan diferensial untuk sistem dan dua persamaan diferensial untuk fungsi adjoin. Solusi numerik diperoleh dengan menyelesaikan sistem persamaan diferensial menggunakan metode Runge-Kutta orde-4. Pemberian kontrol pada sistem membuat populasi sel $CD4+T$ sehat bertambah dan membuat populasi sel HIV berkurang. Pemberian kontrol sebaiknya tidak diberikan secara bersamaan karena tidak akan memberikan kontribusi untuk salah satu kontrol.

Kata Kunci: dua fungsi kontrol, masalah kontrol optimum, model interaksi sel $CD4+T$ sehat dengan sel HIV, solusi numerik.

2010 Mathematics Subject Classification: 93A30.

PENDAHULUAN

Virus adalah parasit berukuran mikroskopik yang menginfeksi sel organisme biologis. Virus hanya dapat bereproduksi di dalam material hidup dengan menginvasi dan memanfaatkan sel makhluk hidup karena virus tidak memiliki perlengkapan selular untuk bereproduksi sendiri. Dalam sel inang, virus merupakan parasit obligat dan di luar inangnya menjadi tak berdaya. Biasanya virus mengandung sejumlah kecil asam nukleat yang diselubungi semacam bahan pelindung yang terdiri atas protein, lipid, glikoprotein, atau kombinasi ketiganya (Hogg 2005).

HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) adalah virus yang menginfeksi sel kekebalan tubuh manusia. HIV yang menyebabkan penyakit AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) telah membunuh lebih dari 25 juta orang di seluruh dunia. HIV dapat menular dengan berbagai cara, seperti jarum suntik, transfusi darah, dan hubungan seksual. Sistem kekebalan tubuh kita membuat antibodi yang berbeda-beda sesuai dengan kuman yang dilawannya. Ada antibodi khusus untuk semua penyakit, termaksud HIV. Antibodi khusus HIV inilah yang terdeteksi

¹ Mahasiswa Program Studi Matematika Terapan S-2, Sekolah Pascasarjana, Institut Pertanian Bogor, Jl. Meranti, Kampus IPB Dramaga, Bogor 16680. Email: frengkyobe@gmail.com

² Departemen Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Jl. Meranti, Kampus IPB Dramaga, Bogor 16680.

keberadaannya ketika hasil tes HIV kita dinyatakan positif. Salah satu jenis antibodi yang berbeda pada sel darah putih adalah sel $CD4$. HIV merupakan retrovirus yang menurunkan kemampuan sistem imun. Sekali terjangkit, HIV menghasilkan suatu spektrum penyakit yang akan berkembang dalam kebanyakan kasus, mulai dari laten yang bersifat klinis atau status asimtomatik sampai kondisi AIDS, ditandai dengan adanya infeksi oportunistik (Morgan 2009).

Sel $CD4^+T$ merupakan bagian dari sel T . Sel tersebut adalah bagian yang penting dari sistem kekebalan tubuh manusia. Sel T memainkan peran utama pada kekebalan seluler. Sel T mampu membedakan jenis patogen dengan kemampuan berevolusi sepanjang waktu demi peningkatan kekebalan setiap kali tubuh terpapar patogen. Hal ini dimungkinkan karena sejumlah sel T teraktivasi menjadi sel T memori dengan kemampuan untuk berkembang biak dengan cepat untuk melawan infeksi yang mungkin terulang kembali. Aktivasi sel T memberikan respons kekebalan seperti produksi antibodi, aktivasi sel fagosit atau penghancuran sel target dalam seketika. Sel T yang telah disintesis dari kelenjar timus disebut sel $CD4^+T$. Sel $CD4^+T$ adalah sel T yang memiliki protein $CD4$ pada permukaannya. Protein itu bekerja sebagai 'reseptor' untuk HIV. HIV mengikat pada reseptor $CD4$ itu seperti kunci dengan gembok (Baratawidjaja 2000).

Pada karya ilmiah ini akan dibahas model yang diperkenalkan oleh Kirschner dan Webb (1998) yang merujuk pada Joshi (2002) dengan memberikan dua variabel kontrol yaitu obat penambah kekebalan tubuh dan obat anti virus. Pada penelitian ini model Joshi (2002) akan dianalisis kembali dengan menggunakan fungsional objektif yang berbeda. Formulasi ini mengakibatkan perubahan strategi pengendalian dalam bentuk masalah kontrol optimum linear.

Tujuan yang akan dicapai pada karya ilmiah ini adalah meninjau ulang model Joshi (2002) tentang interaksi sel $CD4^+T$ normal dan sel HIV di bawah pengaruh dua buah variabel kontrol dengan fungsional objektif linear dan menentukan kontrol optimum, yaitu obat penambah kekebalan tubuh dan obat antivirus yang memaksimalkan banyaknya sel $CD4^+T$ normal, serta meminimumkan dosis obat yang dikonsumsi.

TINJAUAN PUSTAKA

Kontrol Optimum

Kontrol optimum adalah cara untuk menentukan variabel kontrol yang akan menyebabkan proses memenuhi beberapa kendala fisik dan pada saat yang sama memaksimalkan atau meminimalkan kriteria kinerja yang dipilih (indeks kinerja atau fungsi biaya). Rumusan masalah kontrol optimal membutuhkan deskripsi matematis (atau model) dari proses yang akan dikontrol, spesifikasi dari indeks kinerja, dan pernyataan kondisi batas dan kendala fisik pada kondisi (*state*) dan/atau kontrol (Naidu 2002).

Masalah kontrol optimum adalah masalah memilih variabel kontrol $u(t)$ di antara semua variabel kontrol yang *admissible*, yaitu kontrol yang membawa sistem dari *state* awal $x(t_0)$ pada waktu t_0 kepada *state* akhir $x(t_f)$ pada waktu akhir t_f , sedemikian rupa sehingga memberikan nilai maksimum atau nilai minimum bagi fungsional objektif tertentu.

Pada masalah nyata yang berkembang menurut waktu t , sistem berada dalam keadaan atau kondisi (*state*) tertentu, yang dapat diungkapkan dengan variabel keadaan (*state variables*) $x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)$ atau dalam bentuk vektor $x(t) \in \mathbb{R}^n$. Dengan nilai t yang berbeda, vektor $x(t)$ menempati posisi yang berbeda di ruang \mathbb{R}^n sehingga dapat dikatakan bahwa sistem bergerak sepanjang kurva $x(t)$ di \mathbb{R}^n .

Sistem dinamika dapat dinyatakan secara matematik oleh sistem persamaan diferensial orde satu:

$$\dot{x} = f(x(t), u(t), t), \quad (1)$$

dengan f suatu fungsi kontinu yang bergantung pada variabel *state* x dan variabel kontrol u untuk setiap t . Jika kondisi sistem dinamika pada persamaan (1) diketahui pada waktu t_0 , maka $x(t_0) = x_0, x_0 \in \mathbb{R}^n$. Jika dipilih kontrol $u(t) \in \mathbb{R}^r$ yang terdefinisi untuk waktu $t \geq t_0$, maka diperoleh sistem persamaan diferensial orde satu dengan variabel taktentu $x(t)$. Karena x_0 diberikan, maka persamaan (1) memiliki solusi tunggal.

Solusi yang diperoleh merupakan respons terhadap u yang dilambangkan dengan $x_u(t)$. Dengan memiliki fungsi kontrol yang sesuai, berbagai solusi dapat diperoleh. Agar solusi yang diperoleh adalah solusi yang diinginkan, diperlukan adanya kriteria bagi solusi, artinya setiap kontrol $u(t)$ dan variabel *state* $x(t)$ dihubungkan dengan fungsional berikut:

$$J = \int_0^{t_f} f_0(x(t), u(t), t) dt, \quad (2)$$

dengan f_0 fungsi yang diberikan, t_f tidak harus ditentukan dan $x(t_f)$ memiliki kondisi tertentu.

Di antara semua fungsi atau variabel kontrol yang diperoleh, ditentukan salah satu sehingga J mencapai nilai maksimum atau nilai minimum. kontrol yang bersifat demikian disebut kontrol optimum. Permasalahan kontrol optimum dapat dinyatakan sebagai masalah memaksimalkan atau meminimumkan suatu fungsional (2) dengan kendala (1) (Tu 1994)

Prinsip Maksimum Pontryagin

Prinsip maksimum (*maximum principle*) merupakan suatu kondisi sedemikian sehingga dapat diperoleh solusi kontrol optimum yang sesuai dengan tujuan (mengoptimalkan *performace index*). Syarat perlu tercapainya kondisi optimum dalam masalah kontrol optimum adalah terpenuhinya prinsip maksimum Pontryagin. Misalkan terdapat masalah memilih suatu vektor kontrol

$$u(t) = [u_1(t), u_2(t), \dots, u_r(t)]$$

dari himpunan semua fungsi yang kontinu bagian demi bagian. Kontrol optimum dipilih untuk membawa sistem dinamik (1) dari keadaan awal (x_0, t_0) ke keadaan akhir $(x(T), T)$. Masalah kontrol optimum adalah mengoptimalkan (memaksimumkan atau meminimumkan) fungsional objektif (2). Prinsip maksimum Pontryagin dapat dilihat pada Teorema 1 berikut.

Teorema 1 (Tu 1993)

Misalkan $u^*(t)$ sebagai kontrol *admissible* yang membawa *state* awal (x_0, t_0) ke keadaan yang diinginkan *state* akhir $(x(T), T)$, di mana $x(T)$ dan T secara umum tidak ditentukan. Trajektori dari sistem yang berkaitan dengan $u^*(t)$ dimisalkan berupa $x^*(t)$. Syarat perlu agar kontrol $u^*(t)$ merupakan kontrol optimum adalah terdapat fungsi adjoin $\lambda^*(t) \neq 0$, fungsi Hamilton diberikan oleh

$$H(x, u, \lambda, t) = f_0(x(t), u(t), t) + \sum_{i=1}^n \lambda_i f_i(x(t), u(t), t), \quad (3)$$

sedemikian sehingga

1. $x^*(t)$ dan $\lambda^*(t)$ merupakan solusi dari sistem kanonik berikut:

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= \frac{\partial H}{\partial \lambda}(x^*(t), u^*(t), \lambda^*(t), t), \\ \dot{\lambda}(t) &= -\frac{\partial H}{\partial x}(x^*(t), u^*(t), \lambda^*(t), t), \end{aligned}$$

2. $\frac{\partial H}{\partial u} = 0$.

3. $H(x^*(t), u^*(t), \lambda^*(t), t) \geq H(x(t), u(t), \lambda(t), t)$.

Jika syarat batas $x(0) = x_0$ dan $x(T) = x_T$ tidak diberikan, maka syarat transversalitas berikut harus dipenuhi:

$$(S_{x_i} - \lambda_i(t)) \delta x|_{t=0}^{t=T} + (H + S_t) \delta t|_{t=0}^{t=T} = 0.$$

Jika $t_0 = 0$, x_0 dan T diketahui serta $x(T)$ bebas (tidak diketahui), maka syarat transversalitas menjadi:

$$(S_{x_i} - \lambda_i(t))|_{t=T} = 0.$$

Jika diberikan syarat tambahan tidak ada fungsi *scrap* ($S = 0$), maka diperoleh syarat transversalitas sebagai berikut:

$$\lambda_i(T) = 0, \quad (4)$$

dengan $\lambda_i(t)$ merupakan fungsi adjoin yang dapat ditentukan melalui proses pengoptimalan.

Kontrol Optimum Linear

Masalah kontrol optimum linear merupakan masalah kontrol optimum yang memiliki fungsi Hamilton berbentuk linear terhadap variabel kontrol, yang berasal dari fungsional objektif atau sistem dinamika atau keduanya. Fungsi Hamilton pada kontrol optimum linear dapat dituliskan dalam bentuk berikut:

$$H = \psi(x, \lambda, t) + \sigma(x, \lambda, t)u(t), \quad (5)$$

di mana $\psi(x, \lambda, t)$ adalah fungsi yang berisi semua variabel dari fungsi Hamilton kecuali variabel kontrol $u(t)$, dan $\sigma(x, \lambda, t)$ adalah fungsi *switching* yang berisi koefisien dari variabel kontrol $u(t)$.

Secara umum, dalam kontrol optimum linear nilai variabel kontrol yang optimal $u^*(t)$ tidak dapat ditentukan. Jika persamaan (4) diturunkan terhadap variabel kontrol $u(t)$, maka akan menghasilkan $\sigma(x, \lambda, t) = 0$, di mana $\sigma(x, \lambda, t)$ merupakan fungsi *switching* yang hanya berisi koefisien dari variabel kontrol $u(t)$, sehingga tidak terdapat variabel kontrol $u(t)$ lagi di dalam fungsi tersebut.

Namun, jika variabel kontrol $u(t)$ berbatas, misalnya $m \leq u(t) \leq M$, di mana M dan m adalah nilai maksimum dan minimum yang dapat dicapai oleh variabel kontrol $u(t)$. Prinsip maksimum Pontryagin dapat diaplikasikan pada persamaan (4) jika dan hanya jika

$$u^*(t) = \begin{cases} M & ; \sigma(x, \lambda, t) > 0 \\ m & ; \sigma(x, \lambda, t) < 0 \end{cases}$$

dan untuk prinsip minimum Pontryagin jika dan hanya jika

$$u^*(t) = \begin{cases} m & ; \sigma(x, \lambda, t) > 0 \\ M & ; \sigma(x, \lambda, t) < 0. \end{cases}$$

Kedua kondisi optimalitas untuk variabel kontrol $u(t)$ seperti di atas dinamakan *bang-bang control* (Tu 1994).

Metode Runge-Kutta Orde-4

Penyelesaian persamaan diferensial biasa dengan metode deret Taylor tidak praktis karena metode tersebut membutuhkan perhitungan turunan $f(x, y)$. Lagipula, tidak semua fungsi mudah dihitung turunannya, terutama bagi fungsi yang bentuknya rumit. Semakin tinggi orde deret Taylor, semakin tinggi turunan yang harus dihitung. Karena pertimbangan ini, metode deret Taylor yang berorde tinggi pun tidak dapat diterima dalam masalah praktik.

Metode Runge-Kutta adalah alternatif lain dari metode deret Taylor yang tidak membutuhkan perhitungan turunan. Metode ini berusaha mendapatkan derajat ketelitian yang lebih tinggi, dan sekaligus menghindarkan keperluan mencari turunan yang lebih tinggi dengan jalan mengevaluasi fungsi $f(x, y)$ pada titik terpilih dalam setiap langkah (Munir 2003).

Perhatikan masalah nilai awal berikut:

$$\dot{y} = f(t, y); \quad y(t_0) = y_0,$$

dengan y merupakan fungsi skalar atau vektor yang belum diketahui dan bergantung pada peubah t .

Untuk suatu $h > 0$ yang positif disebut riap (*increment*), untuk $n = 1, 2, \dots$ didefinisikan

$$y_{n+1} = y_n + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) \quad (6)$$

$$t_{n+1} = t_n + h,$$

dengan

$$k_1 = hf(x_n, y_n),$$

$$k_2 = hf\left(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}k_1\right),$$

$$k_3 = hf \left(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}k_2 \right),$$

$$k_4 = hf(x_n + h, y_n + k_3).$$

Pada skema di atas y_{n+1} merupakan aproksimasi Runge-Kutta orde-4 bagi $y(t_{n+1})$ (Kincaid 2008).

Langkah-langkah yang dilakukan pada karya ilmiah ini adalah sebagai berikut.

1. Menentukan fungsi Hamilton berdasarkan fungsional objektif dan sistem dinamik.
2. Menerapkan prinsip maksimum Pontryagin, sehingga diperoleh fungsi kontrol yang optimum, sistem dinamik dengan kondisi awal, dan sistem adjoin dengan kondisi di akhir waktu.
3. Mencari solusi numerik masalah kontrol optimum menggunakan metode Runge-Kutta orde-4 berdasarkan tiga skenario yang disusun.

MODEL MATEMATIKA PENGENDALIAN VIRUS HIV

Model matematika penyebaran virus HIV dipaparkan ke dalam dua model yaitu model tanpa kontrol dan model dengan kontrol. Model dinamika virus HIV dinyatakan sebagai suatu persamaan diferensial taklinear yang terdiri dari dua kompartemen, dimana T adalah banyaknya populasi sel $CD4^+T$ yang tidak terinfeksi dan V adalah banyaknya populasi virus. Model tanpa kontrol yang digunakan adalah model pada Kirschner dan Webb (1998) seperti diberikan oleh Sistem Persamaan Diferensial (SPD) taklinear berikut:

$$\frac{dT(t)}{dt} = s_1 - \frac{s_2 V(t)}{B_1 + V(t)} - \mu T(t) - kV(t)T(t), \quad (1)$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = \frac{gV(t)}{B_2 + V(t)} - cV(t)T(t), \quad (2)$$

Deskripsi variabel dan parameter dari persamaan (1) dan (2) diberikan pada Tabel 1.

Model dengan kontrol yang digunakan pada karya ilmiah ini yaitu model Kirschner dan Webb (1998) yang dikendalikan dengan kontrol yaitu obat penambah kekebalan tubuh dan obat anti virus diberikan oleh sistem persamaan diferensial berikut:

$$\frac{dT(t)}{dt} = s_1 - \frac{s_2 V(t)}{B_1 + V(t)} - \mu T(t) - kV(t)T(t) + u_1(t)T(t), \quad T(0) = T_0$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = \frac{g(1 - u_2(t))V(t)}{B_2 + V(t)} - cV(t)T(t), \quad V(0) = V_0$$

Joshi (2002)

dengan u_1 adalah obat penambah kekebalan tubuh, sedangkan u_2 adalah obat antivirus.

Tabel 1
Notasi yang digunakan

Notasi	Deskripsi	Satuan
T	banyaknya populasi sel $CD4^+T$ yang tidak terinfeksi	sel per ml
V	banyaknya populasi virus	sel per ml
u_1	banyaknya obat penambah kekebalan tubuh	ml
u_2	banyaknya obat antiviral	ml
s_1	sumber / produksi sel $CD4^+T$	ml/hari
s_2	sumber / produksi sel $CD4^+T$	ml/hari
μ	laju kematian populasi sel $CD4^+T$ yang tidak terinfeksi	sel per hari
k	laju infeksi sel $CD4^+T$ oleh virus bebas V	ml/hari
g	tingkat masukan virus dari sumber eksternal	ml/hari
c	angka kehilangan virus	ml/hari
B_1	banyaknya produksi virus pada getah bening	sel per ml
B_2	banyaknya produksi virus pada plasma	sel per ml

Kondisi Optimalitas

Masalah kontrol optimum yang dihadapi adalah menentukan fungsi kontrol u_1 dan u_2 , yang membawa sistem dari kondisi awal (T_0, V_0) ke kondisi akhir (T_{tf}, V_{tf}) . Fungsional objektif untuk masalah pengendalian virus HIV tersebut sebagai berikut:

$$J(u_1, u_2) = \int_0^{t_f} [A_0 T - (A_1 u_1 + A_2 u_2)] dt \quad (3)$$

dengan T menyatakan banyaknya sel $CD4^+T$ dan suku lainnya menyatakan biaya sistematis dari pemakaian obat. Konstanta positif A_1 dan A_2 merupakan parameter bobot yang dikenakan pada kontrol dan u_1, u_2 , mencerminkan dosis dari obat. Memaksimumkan fungsi objektif adalah dengan memaksimumkan banyaknya sel T . Dengan demikian masalah kontrol optimum dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\max J,$$

dengan kendala:

$$\frac{dT(t)}{dt} = s_1 - \frac{s_2 V(t)}{B_1 + V(t)} - \mu T(t) - kV(t)T(t) + u_1(t)T(t), \quad (4)$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = \frac{g(1 - u_2(t))V(t)}{B_2 + V(t)} - cV(t)T(t), \quad (5)$$

$T(0) = T_0, V(0) = V_0, T(t_f), V(t_f)$ tidak ditentukan (bebas) dan $a_i \leq u_i \leq b_i, i = 1, 2$.

Prinsip maksimum Pontryagin digunakan untuk menurunkan kondisi-kondisi yang harus dipenuhi oleh kontrol optimum. Berdasarkan Teorema 1 prinsip maksimum pontryagin, secara umum fungsi Hamilton H didefinisikan

berdasarkan persamaan (4) dan (5) diperoleh fungsional objektif (3) sebagai berikut:

$$H = A_0 T + \lambda_1 \left(s_1 - \frac{s_2 V}{B_1 + V} - \mu T - kVT \right) + \lambda_2 \left(\frac{gV}{B_2 + V} - cVT \right) + (\lambda_1 T - A_1) u_1 + \left(-\frac{\lambda_2 gV}{B_2 + V} - A_2 \right) u_2$$

dengan λ_1 dan λ_2 adalah fungsi-fungsi adjoin yang akan ditentukan dengan merapkan kondisi $\dot{\lambda}(t) = -\frac{\partial H}{\partial x}$ pada Teorema 1.

Karena fungsi Hamilton linear terhadap kontrol u_1 dan u_2 maka fungsi kontrol *bang-bang*.

Untuk mendapatkan fungsi kontrol u_1^* dan u_2^* digunakan syarat (2) teorema prinsip maksimum Pontryagin pada masalah kontrol optimum. Syarat pertama prinsip maksimum Pontryagin memberikan:

$$\frac{\partial H}{\partial u_1} = 0 \leftrightarrow \lambda_1 T(t) - A_1 = 0,$$

$$\frac{\partial H}{\partial u_2} = 0 \leftrightarrow -\lambda_2 \frac{gV(t)}{B_2 + V(t)} - A_2 = 0.$$

Diperoleh kontrol-kontrol optimum berupa kontrol *bang-bang* sebagai berikut:

$$u_1^* = \begin{cases} b_1 & ; \lambda_1 T(t) - A_1 > 0 \\ a_1 & ; \lambda_1 T(t) - A_1 \leq 0 \end{cases}$$

$$u_2^* = \begin{cases} b_2 & ; -\lambda_2 \frac{gV(t)}{B_2 + V(t)} - A_2 > 0 \\ a_2 & ; -\lambda_2 \frac{gV(t)}{B_2 + V(t)} - A_2 \leq 0. \end{cases}$$

Jika diterapkan kondisi $\dot{x}(t) = \frac{\partial H}{\partial \lambda}$ dengan $x \in \{T, V\}$ pada Teorema 1, maka diperoleh sistem dinamik untuk $\dot{T}(t)$ dan $\dot{V}(t)$ sebagai berikut:

$$\dot{T}(t) = s_1 - \frac{s_2 V(t)}{B_1 + V(t)} - \mu T(t) - kV(t)T(t) + u_1(t)T(t),$$

$$\dot{V}(t) = \frac{g(1 - u_2(t))V(t)}{B_2 + V(t)} - cV(t)T(t).$$

Jika diterapkan kondisi $\dot{\lambda}(t) = -\frac{\partial H}{\partial x}$ dengan $x \in \{T, V\}$ pada Teorema 1, maka diperoleh sistem adjoin untuk $\dot{\lambda}_i(t)$ sebagai berikut:

$$\dot{\lambda}_1 = -A_0 + \lambda_1 (\mu + kV(t) - u_1(t)) + \lambda_2 (cV(t)),$$

$$\dot{\lambda}_2 = \lambda_1 \left(\frac{B_1 s_2}{(B_1 + V(t))^2} + kT(t) \right) - \lambda_2 \left(\frac{B_2 g(1 - u_2)}{(B_2 + V(t))^2} - cT(t) \right).$$

Karena diasumsikan $T(t_f)$ dan $V(t_f)$ tidak diketahui (bebas) maka harus dipenuhi syarat transversalitas berikut:

$$\lambda_1(t_f) = 0 \text{ dan } \lambda_2(t_f) = 0. \quad (6)$$

Masalah Persamaan Diferensial (PD) pada persamaan (4) dan (5) dengan syarat batas persamaan (6) akan diselesaikan dengan menggunakan metode Runge-Kutta orde-4.

CONTOH KASUS

Pada bagian ini akan diperlihatkan efektivitas penerapan kontrol, yaitu dengan obat penambah kekebalan tubuh, dengan obat antivirus, serta dengan obat penambah kekebalan tubuh dan obat antivirus terhadap penyebaran virus HIV menggunakan *software Scilab 5.5.0*. Ada tiga skenario yang akan dikaji dalam masalah ini terkait dengan bentuk fungsional objektif dan penerapan kontrol seperti diberikan pada Tabel 2.

Tabel 2

Skenario bentuk fungsional objektif dan pemberian kontrol			
Skenario	Kontrol		
	u_1	u_2	
I	<i>on</i>	<i>off</i>	
II	<i>off</i>	<i>on</i>	
III	<i>on</i>	<i>on</i>	

Tiga skenario di atas bertujuan untuk melihat pengaruh formulasi fungsional objektif terhadap efektivitas kontrol dan dinamika populasi dengan $T(0) = 400$ dan $V(0) = 3.5$. Jangka waktu yang digunakan untuk melihat efektivitas penerapan kontrol adalah 50 hari. Karya ilmiah ini menggambarkan kasus untuk nilai $A_0 = 15$, nilai $A_1 = 250000$ dan $A_2 = 75$ untuk jadwal perawatan selama 50 hari. Nilai parameter pada sistem diberikan pada Tabel 3.

Tabel 3

Nilai Parameter

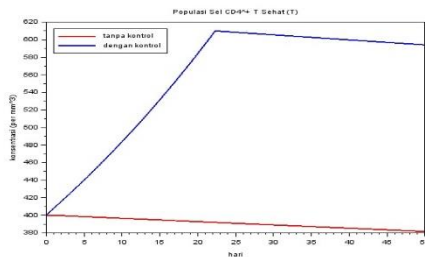
Notasi	Nilai	Notasi	Nilai
a_1	0	μ	0.002
a_2	0	k	2.5×10^{-4}
b_1	0.02	g	30
b_2	0.9	c	0.007
s_1	2.0	B_1	14.0
s_2	1.5	B_2	1.0

Berdasarkan jenis obat yang dijadikan kontrol nilai b_1 , yaitu batas atas kontrol u_1 , jauh lebih kecil dari nilai b_2 yaitu batas atas kontrol u_2 . Untuk menyeimbangkan efek perbedaan nilai ini maka koefisien penyeimbang A_1 diambil jauh lebih besar dari pada A_2 .

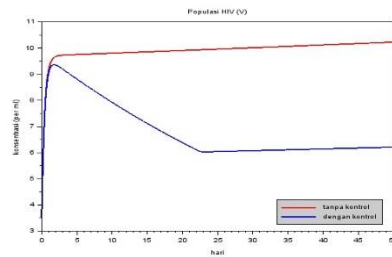
Skenario I

Gambar 1 menyatakan jumlah sel $CD4^+T$ selama 50 hari. Grafik sel $CD4^+T$ tanpa kontrol mengalami penurunan sedangkan sel $CD4^+T$ dengan kontrol mengalami kenaikan sampai hari ke-22 akibat dari pemberian kontrol yang diberikan dan kemudian menurun pada hari berikutnya sampai hari ke-50. Gambar 2 menyatakan populasi HIV selama 50 hari, populasi HIV tanpa kontrol terus mengalami kenaikan sampai hari ke-50 sedangkan populasi HIV dengan kontrol mengalami kenaikan sampai hari ke-2 lalu mengalami penurunan sampai hari ke-22 akibat dari pemberian kontrol yang diberikan dan kemudian naik pada hari berikutnya sampai hari ke-50.

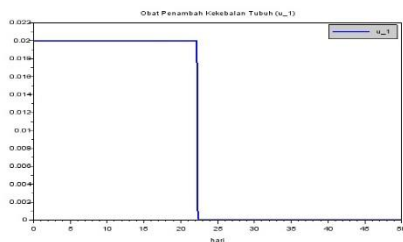
Pemberian kontrol pada skenario I, yaitu u_1 diilustrasikan oleh Gambar 3, kontrol diberikan sampai hari ke-22. Fungsi adjoin λ_1 dan λ_2 diilustrasikan oleh Gambar 4, terlihat bahwa syarat transversalitas (4) terpenuhi.



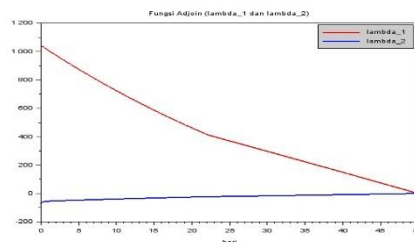
Gambar 1 Populasi Sel $CD4^+T$ skenario I



Gambar 2 Populasi Sel HIV skenario I



Gambar 3 Fungsi Kontrol u_1 skenario I



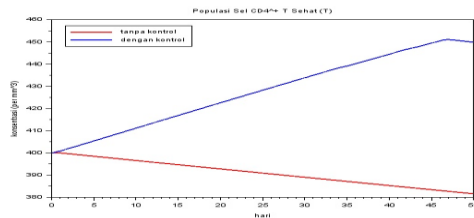
Gambar 4 Fungsi Adjoin skenario I

Skenario II

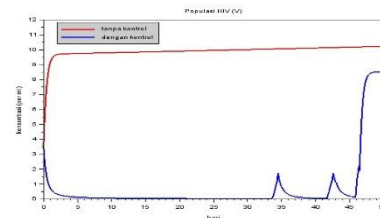
Gambar yang dihasilkan untuk semua variabel state dari skenario yang diberikan di atas berbeda dengan gambar pada skenario I. Pada Gambar 5 terlihat kurva tanpa kontrol mengalami penurunan sedangkan dengan pemberian kontrol, jumlah sel $CD4^+T$ semakin meningkat sampai hari ke-47. Kemudian pada hari berikutnya tidak diberikan kontrol sehingga jumlah sel $CD4^+T$ mengalami penurunan. Pada Gambar 6 terlihat bahwa untuk populasi HIV tanpa kontrol mengalami peningkatan setiap harinya sampai hari ke-50. Dengan pemberian

kontrol populasi HIV semakin menurun dan mendekati nol yaitu setelah hari ke-10, kemudian mengalami fluktuasi pada hari ke-33 sampai hari ke-47.

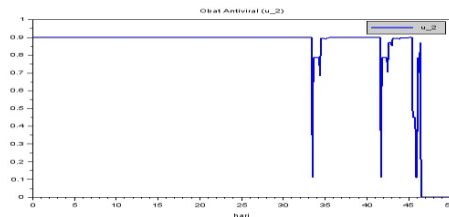
Pemberian kontrol pada skenario II, yaitu u_2 diilustrasikan oleh Gambar 7, kontrol diberikan sampai hari ke-47. Fungsi adjoin λ_1 dan λ_2 diilustrasikan oleh Gambar 8, terlihat bahwa syarat transversalitas (4) terpenuhi.



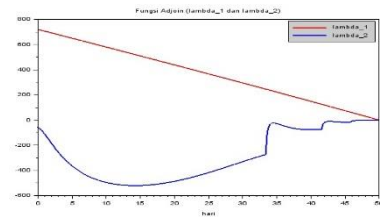
Gambar 5 Populasi Sel $CD4^+T$ skenario II



Gambar 6 Populasi Sel HIV skenario II



Gambar 7 Fungsi Kontrol u_2 skenario II

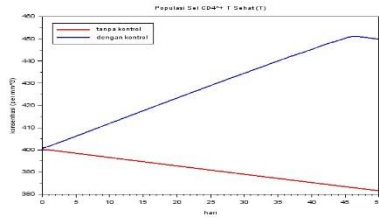


Gambar 8 Fungsi Adjoin Skenario II

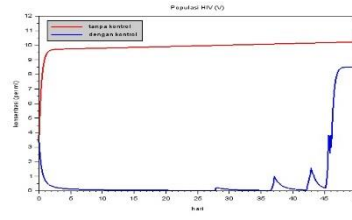
Skenario III

Skenario ini menunjukkan grafik yang hampir sama dengan grafik pada skenario II untuk jumlah sel $CD4^+T$ dan populasi HIV baik grafik tanpa kontrol maupun grafik dengan kontrol. Grafik jumlah sel $CD4^+T$ tanpa kontrol mengalami penurunan sedangkan dengan kontrol mengalami peningkatan 2 hari lebih cepat dibandingkan dengan skenario II yaitu sampai hari ke-45, hal ini terlihat pada gambar 9. Gambar 10 menyatakan populasi HIV selama 50 hari. Tanpa kontrol grafik untuk populasi HIV semakin meningkat setiap harinya, sedangkan grafik dengan kontrol terjadi kemiripan dengan grafik pada skenario II di mana populasi HIV menurun dan mendekati nol pada hari ke-10 tetapi mengalami fluktuasi lebih cepat yaitu pada hari ke-28 sampai hari ke-47.

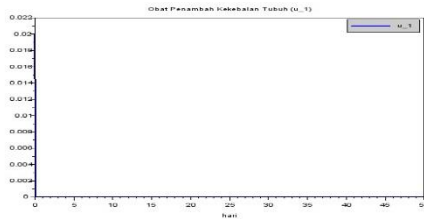
Pemberian kontrol pada skenario III, yaitu u_1 dan u_2 diilustrasikan oleh Gambar 11 dan Gambar 12, kontrol u_1 tidak memberikan kontribusi untuk skenario ini sedangkan kontrol u_2 diberikan sampai hari ke-45. Fungsi adjoin λ_1 dan λ_2 diilustrasikan oleh Gambar 13, terlihat bahwa syarat transversalitas (4) terpenuhi.



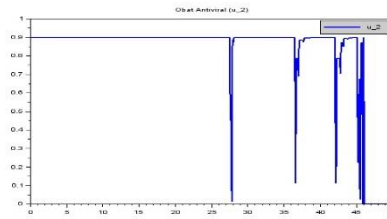
Gambar 9 Populasi Sel $CD4^+T$ skenario III



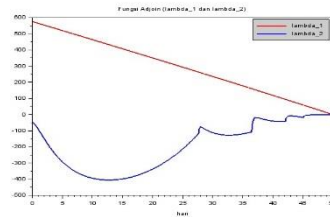
Gambar 10 Populasi Sel HIV Skenario III



Gambar 11 Fungsi Kontrol u_1 skenario III



Gambar 12 Fungsi Kontrol u_2 skenario III



Gambar 13 Fungsi Adjoin Skenario III

SIMPULAN

Model penyebaran virus HIV dengan dua variabel kontrol yaitu obat penambah kekebalan tubuh dan obat antivirus dapat diformulasikan dalam masalah kontrol optimum. Di mana terdapat tiga skenario pengendalian yang memberikan pengaruh untuk setiap kompartemennya.

Pemberian kontrol pada model interaksi sel $CD4^+T$ memberikan pengaruh yang baik karena dapat membuat jumlah sel $CD4^+T$ menjadi semakin naik, sedangkan jumlah sel HIV semakin menurun. Penerapan kontrol u_1 dan u_2 secara bersamaan tidak memberikan kontribusi untuk kontrol u_1 , oleh karena itu sebaiknya pemberian kontrol tidak dilakukan secara bersamaan. Dari ketiga skenario tersebut, terlihat bahwa Skenario I memberikan hasil yang lebih efektif dari skenario yang lain karena sel $CD4^+T$ dengan kontrol mengalami kenaikan

sampai hari ke-22 dan populasi HIV dengan kontrol mengalami penurunan sampai hari ke-22.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Baratawidjaja KG. 2000. *Imunologi Dasar*. Jakarta (ID): Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- [2] Hogg S. 2005. *Essential Microbiology*. Oxford (UK): John Wiley & Sons Ltd.
- [3] Joshi HR. 2002. Optimum control of an HIV immunology model. *Optimum Control Applications and Methods*. 23(4):199-213.doi: 10.1002/oca.710
- [4] Kincaid C. 2008. *Numerical Mathematics and Computing Sixth Edition*. USA: Thompson Learning Academic Resource Center.
- [5] Kirschner D, Webb GF. 1998. Immunotherapy of HIV-1 infection. *Journal of Biological Systems*. 6(1):71-83.doi: 10.1142/S0218339098000091.
- [6] Morgan G. 2009. *Obstetri & Ginekologi Panduan Praktis*. Jakarta: EGC
- [7] Munir R. 2003. *Metode Numerik*. Bandung (ID): Informatika.
- [8] Naidu DS. 2002. *Optimal Control System*. New York (US): CRC Press.
- [9] Tu PNV. 1993. *Introductory Optimization Dynamics: Optimum Control with Economics and Management Applications*. Second Revised and Enlarged Edition. Heidelberg (DE): Springer-Verlag.
- [10] Tu PNV. 1994. *Dynamical Systems: An Introduction with Applications Economics and Biology*. Heidelberg (DE): Springer-Verlag.