

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah suatu infeksi yang menargetkan imunitas, terutama sel darah putih yang disebut sel *T CD4*. HIV merusak dan mengurangi jumlah sel *T CD4*, sehingga melemahkan kemampuan kekebalan tubuh seseorang dalam melawan infeksi oportunistik, seperti tuberkulosis, infeksi jamur, infeksi bakteri berat, dan beberapa jenis kanker [1]. HIV mengincar sel-sel inang, seperti sel *T CD4*, makrofag, dan sel dendritik karena peran krusial yang dimiliki oleh sel-sel ini dalam sistem kekebalan tubuh. Infeksi HIV dapat memiliki dampak yang merusak pada kesehatan pasien. Penanda klinis dari perkembangan HIV adalah jumlah sel *T CD4* dan kadar virus dalam plasma. Dengan tidak adanya pengobatan anti-retroviral, respons pasien yang khas terhadap infeksi HIV memiliki tiga fase utama: (i) infeksi akut awal; (ii) periode tanpa gejala yang panjang; dan (iii) peningkatan viral load terakhir dengan penurunan jumlah sel *T CD4* yang sehat secara simultan saat AIDS muncul [2].

Dalam sistem kekebalan tubuh manusia, sel penyaji antigen, seperti sel dendritik mengaktifkan sel *T CD4* naif yang kemudian berkembangbiak dan menjadi sel T pembantu. Sel penyaji antigen juga mengaktifkan sel *T CD8* yang naif. Sel ini kemudian berkembang biak dan dilisensikan oleh sel T pembantu untuk menjadi *sito-toksik T-limfosit (CTL)*. *CTL* ini membunuh sel yang terinfeksi dan mengendalikan infeksi virus. HIV menargetkan sel *T CD4* (baik yang naif maupun pembantu). Pada awal infeksi HIV, hanya sel *T CD4* naif yang ada, sel T pembantu hanya ada dengan partikel virus. Jadi sel *T CD4* yang diaktifkan dan sel T pembantu tidak berkontribusi pada jumlah reproduksi dasar virus (R_0) yang dievaluasi pada keseimbangan bebas virus [3].

Penemuan awal HIV/AIDS terjadi pada tahun 1981, tetapi seiring tinjauan retrospektif, perkembangannya diketahui telah muncul sejak tahun 1970-an di Amerika Serikat dan beberapa wilayah lainnya seperti Haiti, Afrika, dan Eropa. Jumlah penderita HIV meningkat dari 36,1 juta pada tahun 2015 menjadi 36,7 juta pada

tahun 2016. Tingkat prevalensi HIV/AIDS di Indonesia cukup tinggi. Kasus pertama HIV/AIDS ditemukan di Provinsi Bali pada tahun 1987. Saat ini, kasus HIV/AIDS telah menyebar ke 407 dari 507 kabupaten/kota (80%) di seluruh provinsi di Indonesia.

Orang yang terinfeksi HIV/AIDS menghadapi berbagai tantangan yang penting, termasuk tantangan fisik, sosial, dan tantangan emosional. Salah satu tantangan emosional yang sering dialami oleh individu dengan HIV/AIDS (ODHA) adalah depresi. Depresi tidak hanya melibatkan perasaan sedih atau duka cita biasa, tetapi juga melibatkan kondisi perasaan sedih yang lebih berat dan berlangsung dalam jangka waktu yang lama. Depresi dapat dijelaskan sebagai keadaan di mana seseorang merasa lebih dari sekadar sedih dan kehilangan semangat serta motivasi dalam hidupnya.

Menurut *World Health Organization (WHO)*, diperkirakan pada tahun 2020, depresi akan menjadi salah satu gangguan mental yang paling umum terjadi di negara-negara berkembang, dan depresi berat akan menjadi penyebab kematian kedua terbesar setelah penyakit jantung. Masalah depresi yang berlanjut juga akan mempengaruhi kemampuan ODHA untuk menjalani perawatan mandiri sehari-hari secara konsisten. Dampaknya, yaitu individu dengan HIV/AIDS (ODHA) mungkin tidak mengikuti program pengobatan dengan konsisten dan tidak konsisten dalam mengonsumsi obat *antiretroviral (ARV)* dalam jangka waktu yang panjang sehingga pada akhirnya akan memiliki efek negatif terhadap kualitas hidup ODHA.

Fenomena ini dapat dijelaskan menggunakan model matematika. Model epidemiologi merupakan salah satu jenis model matematika yang sering digunakan untuk menggambarkan dan memodelkan penyebaran penyakit menular. Model ini fokus pada dinamika transmisi atau penyebaran karakteristik antara individu, populasi, komunitas, wilayah, bahkan negara. Karakteristik yang dapat berpindah ini meliputi penyakit seperti influenza, malaria, tuberkulosis, dan HIV, serta karakteristik genetik seperti gender, ras, penyakit genetik, dan lain-lain [4]. Terdapat beberapa model yang digunakan untuk menganalisis penyebaran HIV dalam tubuh manusia, seperti model *SIR (Susceptible, Infectious, Recovered)* [5], flowchart [3], dan model-model lainnya.

Analisis bifurkasi merupakan analisis yang melibatkan perubahan stabilitas suatu sistem terhadap titik ekuilibrium yang dipengaruhi oleh perubahan parameter tertentu. Faktanya, ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi perubahan stabilitas sistem yang dapat menghasilkan masalah baru dan menghambat kinerja sistem yang telah dibentuk. Analisis bifurkasi bertujuan untuk meminimalisasi peruba-

han stabilitas yang dipengaruhi oleh faktor-faktor yang telah dianalisis sebelumnya sehingga sistem yang telah dibentuk dapat berfungsi secara optimal. Bifurkasi terjadi dalam sistem dinamik yang melibatkan satu atau lebih parameter, dan fokus pada perubahan perilaku yang mungkin terjadi ketika parameter-parameter tersebut mengalami perubahan, sehingga menyebabkan perubahan perilaku dinamis dalam sistem tersebut. Beberapa jenis bifurkasi yang umum meliputi bifurkasi *saddle-node*, bifurkasi *transcritical*, bifurkasi *supercritical*, bifurkasi *pitchfork*, dan bifurkasi *hopf*.

Bifurkasi *Backward* adalah istilah yang digunakan dalam matematika, khususnya dalam bidang sistem dinamis. Ini terjadi ketika perilaku jangka panjang dari suatu sistem tiba-tiba berubah saat nilai parameter tertentu berkurang [6]. Secara normal, kita ekspektasi perubahan perilaku terjadi saat kita meningkatkan nilai parameter. Namun, pada Bifurkasi *Backward*, perubahan justru terjadi saat nilai parameter diturunkan. Bidang yang sering menggunakan Bifurkasi *Backward* adalah epidemiologi untuk memodelkan penyebaran penyakit. Misalnya, pada model tertentu, populasi bisa saja menuju ke arah bebas penyakit saat intervensi ditingkatkan (parameter dinaikkan), tetapi secara tiba-tiba penyakit bisa tetap ada atau bahkan meningkat saat intervensi tersebut justru dikurangi (parameter diturunkan) [7]. Bifurkasi *Backward* terjadi ketika titik kesetimbangan bebas-penyakit dan endemik keduanya ada meskipun angka reproduksi dasar (R_0) kurang dari 1. R_0 adalah ukuran kemampuan penularan penyakit. Biasanya, R_0 kurang dari 1 menunjukkan bahwa penyakit akan mati [8].

Pengobatan ARV (*Antiretroviral*) merupakan bagian penting dalam penanganan HIV/AIDS. Obat-obatan ini tidak menyembuhkan HIV, tetapi dapat mengendalikan virus dan membantu penderita hidup lebih lama dan sehat. Pengaruh obat ARV (*Antiretroviral*) pada model HIV sangat positif. Obat ARV tidak dapat menghilangkan virus sepenuhnya karena memiliki efek signifikan dalam menekan dan bahkan bisa membuat virus tidak terdeteksi dalam darah (U=U) [9]. Beberapa pengaruhnya antara lain, menekan replikasi virus: obat ARV bekerja dengan cara mengganggu siklus replikasi HIV pada berbagai tahap. Ini membuat virus tidak bisa berkembang biak dengan cepat dan jumlahnya berkurang drastis dalam darah. Meningkatkan *CD4 Count*: *CD4* adalah sel darah putih penting dalam sistem kekebalan tubuh. HIV menghancurkan sel *CD4*, sehingga membuat penderitanya rentan terhadap infeksi oportunistik. Dengan menurunnya replikasi virus akibat ARV, jumlah *CD4* perlahan akan meningkat, sehingga fungsi kekebalan tubuh membaik. Mencegah infeksi oportunistik: infeksi oportunistik adalah infeksi yang terjadi akibat melemahnya sistem kekebalan tubuh. Ketika jumlah *CD4* meningkat berkat pengobatan ARV, maka risiko terkena infeksi oportunistik pun menurun drastis. U=U (*Undetectable*

Equals Untransmittable): Penelitian menunjukkan bahwa dengan pengobatan ARV yang efektif dan membuat *viral load* menjadi tidak terdeteksi (U=U) dalam darah, maka HIV tidak bisa lagi menulari pasangan seksual. Ini kabar baik bagi ODHA (Orang Dengan HIV/AIDS) untuk bisa hidup sehat dan memiliki keluarga tanpa rasa khawatir menularkan HIV.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan penjelasan latar belakang yang telah diberikan, terdapat beberapa rumusan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimana model matematika penyebaran penyakit HIV dalam tubuh dengan pengobatan *Antiretroviral*?
2. Bagaimana menentukan bilangan reproduksi dasar (R_0) dari model penyebaran HIV dalam tubuh dengan pengobatan *Antiretroviral*?
3. Bagaimana menentukan titik kesetimbangan dan kestabilan titik kesetimbangan model penyebaran HIV dalam tubuh dengan pengobatan *Antiretroviral*?
4. Bagaimana analisis Bifurkasi *Backward* pada model penyebaran HIV dalam tubuh dengan pengobatan *Antiretroviral*?
5. Bagaimana simulasi dan hasil interpretasi model penyebaran HIV dalam tubuh dengan pengobatan *Antiretroviral*?

1.3 Batasan Masalah

Adapun batasan masalah pada skripsi ini, di antaranya:

1. Populasi sel bersifat tertutup.
2. Model penyebaran penyakit HIV hanya melibatkan sel $T CD4$ (sel darah putih) naif yang sehat (\tilde{T}_4), sel T pembantu (\tilde{T}_H), sel $T CD4$ yang terinfeksi secara laten (\tilde{I}_4), sel T pembantu dan sel $T CD4$ yang terinfeksi aktif secara laten (\tilde{I}_H), Sel $T CD4$ terinfeksi yang diberi pengobatan Anti-Retroviral (\tilde{T}), dan virus (\tilde{V}).
3. Semua variabel pada model bergantung pada waktu.
4. Hanya terdapat satu penyakit yang menyebar dalam populasi.
5. Variabel pengobatan hanya berpengaruh terhadap sel T pembantu dan sel $T CD4$ yang terinfeksi aktif secara laten (\tilde{I}_H).

1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan Penelitian pada skripsi ini, di antaranya:

1. Mengonstruksi model matematika penyebaran penyakit HIV dalam tubuh dengan pengobatan *Antiretroviral*.
2. Menentukan bilangan reproduksi dasar (R_0) dari model penyebaran penyakit HIV dalam tubuh dengan pengobatan *Antiretroviral*.
3. Menentukan titik kesetimbangan dan kestabilan titik kesetimbangan model penyebaran penyakit HIV dalam tubuh dengan pengobatan *Antiretroviral*.
4. Mendapatkan hasil identifikasi penyebab Bifurkasi *Backward*.
5. Mendapatkan hasil interpretasi model penyebaran penyakit HIV dalam tubuh dengan pengobatan *Antiretroviral*.

1.5 Metode Penelitian

Metode yang digunakan pada skripsi ini di antaranya :

1. Studi Literatur

Pada tahap ini dilakukan identifikasi permasalahan dengan mencari dan mengumpulkan referensi yang dibutuhkan untuk mendukung penelitian tugas akhir yang berkaitan dengan model matematika dan variabel-variabel yang dikonstruksikan baik dari jurnal, buku, media online, maupun sumber referensi lainnya.

2. Analisis

Pada tahap ini dilakukan kontruksi model, mencari titik kesetimbangan, analisis kestabilan titik kesetimbangan, menghitung bilangan reproduksi dasar (R_0), dan analisis bifurkasi.

3. Simulasi

Pada tahap ini dilakukan simulasi numerik berdasarkan data yang sesuai dengan syarat-syarat yang ada. Data diperoleh dari hasil analisis untuk dapat menginterpretasikan hasil simulasi numerik.

1.6 Sistematika Penulisan

Pada skripsi ini terdapat empat bab sistematika penulisan yang meliputi

BAB I: PENDAHULUAN

Bab ini memuat latar belakang masalah, rumusan masalah, batasan masalah, tujuan penelitian, dan sistematika penelitian.

BAB II: LANDASAN TEORI

Bab ini berisi penjelasan tentang dasar-dasar yang menjadi landasan pembahasan masalah dan teori-teori yang digunakan sebagai panduan dalam menyelesaikan permasalahan.

BAB III: BIFURKASI *BACKWARD* PADA MODEL HIV DENGAN PENGOBATAN ANTIRETROVIRAL

Bab ini berisi penjelasan rinci tentang penelitian yang dilakukan, termasuk pembahasan teoretis dan analisis yang terkait.

BAB IV : SIMULASI NUMERIK DAN INTERPRETASI MODEL BIFURKASI *BACKWARD* PADA MODEL HIV DENGAN PENGOBATAN ANTIRETROVIRAL

Bab ini berisi tentang simulasi numerik model dengan menggunakan data-data yang telah diperoleh serta hasil interpretasi dari simulasi tersebut.

BAB V: KESIMPULAN DAN SARAN

Bab ini merupakan ringkasan dari bab-bab sebelumnya yang mencakup simpulan dan rekomendasi untuk pengembangan penelitian di masa depan yang lebih baik.