

Solusi Numerik Model Dinamik Perlakuan *Immunotherapy* pada Infeksi HIV-1

Agus Kartono, Rosidah, dan Ardian Arif

Laboratorium Fisika Komputasi

Departemen Fisika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,

Institut Pertanian Bogor, Jalan Meranti, Gedung Wing S, Lantai 2,

Kampus IPB Darmaga, Bogor 16680

Email: a_kartono@yahoo.com

Abstract

There are several types of treatment options that can slow the progression of HIV that can be offered if the number of CD4 + cells has been known for certain, one treatment is by immunotherapy with interleukin-2 (IL-2). This type of treatment is to increase the immune system that can help the body fight against the infection itself. Efforts to raise an immune response would be appropriate to reduce the amount of virus. This brings new hope for treatment of HIV infection and the type of treatment is being researched. Interleukin-2 (IL-2) is most of the cytokines which are proteins made by the body. T-helper cells, a type of white blood cells, produce IL-2 when they were stimulated by infection. In this study, a model of HIV disease progression than individuals not treated can be expressed in a mathematical model, and also expressed immunotherapy model to see the dynamics of viral populations and the population of CD4 + T cells from HIV disease based on ordinary differential equation (ODE). This study aims to calculate the numerical solution immunotherapy mathematical model in HIV infection and a mathematical model to predict the outcome of immunotherapy treatment strategies in HIV infection.

Keywords: HIV, CD4 + T cells, immunotherapy, mathematical modeling

Abstrak

Ada beberapa pilihan jenis pengobatan yang dapat memperlambat perkembangan HIV yang dapat ditawarkan apabila jumlah sel CD4⁺ telah diketahui secara pasti, salah satu pengobatan adalah dengan cara immunotherapy dengan menggunakan interleukin-2 (IL-2). Tipe pengobatan ini dapat menaikkan sistem imun yang dapat membantu tubuh melawan terhadap infeksi sendiri. Usaha untuk menaikkan respon imun akan cocok untuk mengurangi jumlah virus. Ini membawa harapan baru untuk pengobatan infeksi HIV dan tipe pengobatan ini yang akan diteliti. Interleukin-2 (IL-2) adalah sebagian besar dari sitokin yang merupakan protein yang dibuat oleh tubuh. T-sel pembantu, sejenis sel darah putih, menghasilkan IL-2 ketika mereka sedang dirangsang oleh infeksi. Pada penelitian ini, model progresi penyakit HIV dari individu yang tidak diobati dapat dinyatakan dalam sebuah model matematika, demikian juga dinyatakan model immunotherapy untuk melihat dinamika populasi virus dan populasi sel T CD4⁺ dari penyakit HIV berdasarkan persamaan diferensial biasa (ODE). Penelitian ini bertujuan untuk menghitung solusi numerik model matematika immunotherapy pada infeksi HIV dan model matematika strategi pengobatan dalam memprediksi hasil immunotherapy pada infeksi HIV.

Kata-Kata Kunci: HIV, sel T CD4⁺, immunotherapy, model matematika

PENDAHULUAN

Pada tahun 1983, sejenis *retrovirus* yang sekarang disebut *human immunodeficiency virus* (HIV), telah diidentifikasi sebagai agen penyebab AIDS. HIV merupakan pathogen paling mematikan yang pernah diketahui. Terdapat dua galur utama virus itu, yaitu HIV-1 dan HIV-2. HIV-1 adalah galur yang paling luas penyebarannya dan lebih virulen. Kedua galur ini menginfeksi sel-sel yang mengandung permukaan

molekul CD4⁺. Molekul CD4⁺ pada sel T membantu interaksi antara sel T dengan sel penyaji antigen (APC). Sel-sel yang rentan terhadap pathogenesis HIV adalah sel T CD4⁺ dan makrofaga. Pada kedua jenis sel itu, virus masuk tidak hanya memerlukan CD4⁺, namun juga molekul protein kedua yang disebut koreseptor. Koreseptor fusin ditemukan pada sel T *helper* dan CCR5 yang ditemukan pada makrofaga. Keduanya berfungsi sebagai reseptor untuk berbagai

kemokin. Pertama kali, kedua sel itu dikenali sebagai koreseptor HIV, setelah ditemukan beberapa kemokin menekan infeksi HIV-1 karena berikatan dengan kedua sel itu dan menghambat reseptor kemokin pada calon sel inang.

Ketika sudah berada di dalam sel, RNA HIV direkam (diduplikat) balik dan produk DNA digabungkan ke dalam genom sel inang. Dalam bentuk *provirus* ini, genom virus itu mengarahkan produksi partikel virus baru. Oleh karena, *retrovirus* yang ada sebagai *provirus* selama sel yang terinfeksi itu hidup, maka antibodi akan gagal memberantas dan mengusirnya. Tantangan bagi respon humoral dan respon yang diperantarai sel adalah perubahan mutasi yang sangat sering terjadi pada setiap tingkat replikasi virus. Hal ini disebabkan, sebagian besar partikel HIV yang dihasilkan dalam individu yang terinfeksi akan sedikit berbeda dari virus yang semula menginfeksi.

Penurunan jumlah virus yang jelas terlihat dalam sebagian tubuh menggambarkan suatu respon kekebalan awal terhadap HIV. Akan tetapi, penurunan awal konsentrasi HIV dalam darah adalah menyesatkan. Selama waktu itu, replikasi HIV terus terjadi dalam sel-sel nodus limfa dan menyebabkan kerusakan struktur dan fungsional di sel-sel nodus limfa. Pada waktu yang bersamaan, konsentrasi HIV dalam darah akan meningkat. Penyebab peningkatan ini adalah proses perombakan dan perusakan jaringan limfatik, pembebasan dari jaringan ini dan hilangnya $CD4^+$ dan sel T *helper*, sehingga mengakibatkan ambroknnya sistem kekebalan tubuh.

Sekarang ini, obat-obatan yang tampaknya memperlambat replikasi virus ketika digunakan dalam berbagai kombinasi adalah inhibitor sintesis DNA, inhibitor diduplikat balik (*reverse transcriptase*), seperti AZT (Zidovudine) yang diakui untuk pengobatan infeksi HIV pada tahun 1987 dan ada tiga obat lainnya DDC, DDI, dan D4T, serta *inhibitor protease* yang dapat mencegah suatu langkah kunci dalam sintesis protein HIV. Semua obat yang digunakan hanya bisa memperpanjang hidup, namun tidak untuk mengobati dan menyembuhkan.

Banyak perlakuan kemoterapi yang bertujuan membunuh atau menghentikan pathogen, tetapi pengobatan yang mana yang bisa meningkatkan sistem kekebalan tubuh yang dapat bertindak sebagai pembantu tubuh melawan terhadap infeksi sendiri. Pada saat ini, terus berkembang usaha untuk menaikkan respon

kekebalan tubuh yang cocok untuk mengurangi muatan virus (istilah lain dari obat anti virus). Hal ini membawa harapan baru untuk pengobatan infeksi HIV. Tipe pengobatan ini yang akan dipelajari pada penelitian ini.

Sitokin adalah protein hormon yang menengahi dua imun (kekebalan tubuh) alami dan imun spesifik. *Sitokin* sebagian besar dihasilkan dengan mengaktifkan sel (limfosit) selama sel kekebalan menengahi. *Interleukin-2* (IL-2) adalah sebagian besar *sitokin* yang bertanggung jawab untuk mengaktifkan pertumbuhan dan diferensiasi limfosit. IL-2 banyak menghasilkan sel T $CD4^+$ dan menghasilkan sedikit sel T $CD8^+$ (cytotoksit sel T, atau CTLs).

Percobaan klinik memperlihatkan ada efek stimulasi-imun dari pengobatan dengan *interleukin-2* (IL-2), meskipun terapi imun ini tidak mendapat izin dari pemerintah di negara maju. IL-2 dapat meningkatkan aktifitas CTL, untuk tingkat penyakit yang berbeda. IL-2 dapat meningkatkan pemulihan aktifitas sel pembunuh alami (NK) yang rusak maupun meningkatkan perbaikan pada poliklonal ekspansi dari sel T $CD4^+$ dan $CD8^+$. Percobaan klinik itu memperlihatkan ada korelasi yang tinggi antara konsentrasi IL-2 rendah dan penurunan jumlah sel T $CD4^+$ dengan progresi penyakit [1]. Ini adalah petunjuk untuk mengurangi IL-2 pada level yang tidak dapat ditemukan dalam nodus limfa pada semua tingkatan penyakit.

Sejak IL-2 telah memperlihatkan pengembalian beberapa fungsi imun yang menjadi lemah oleh infeksi HIV, maka penelitian ini akan mempelajari dan menganalisa penggunaan *sitokin* dengan menggunakan suatu model matematika.

Penelitian ini akan menghitung solusi numerik model matematika yang lebih banyak menggunakan pendekatan deterministik untuk membantu pemahaman dinamika penyakit. Sistem dinamika persamaan diferensial parsial biasa (*ordinary differential equation* (ODE)) yang akan digunakan dalam model proses infeksi HIV.

METODE PENELITIAN

Model Progresi dari HIV

Model progresi HIV dinyatakan dengan populasi sel T $CD4^+$, $T(t)$, yang tidak terinfeksi dalam satuan $1/mm^3$ dan populasi virus bebas, $V(t)$, dalam satuan $1/ml$ yang berinteraksi di dalam plasma. [2], [3], dan [4]. memodelkan sel T $CD4^+$ yang terinfeksi virus di dalam plasma. Dinamika progresi penyakit HIV dalam plasma, dengan dasar asumsi sederhana yaitu interaksi dari populasi sel T

CD4⁺ yang tidak terinfeksi dengan virus bebas dinyatakan dengan persamaan matematika sebagai berikut:

$$\frac{dT(t)}{dt} = s_1 - \frac{s_2 V(t)}{b_2 + V(t)} - \mu T(t) - kV(t)T(t), \quad (1)$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = \frac{gV(t)}{b_1 + V(t)} - cV(t)T(t) \quad (2)$$

dimana: $\frac{dT(t)}{dt}$ adalah jumlah populasi sel T CD4⁺,

$s_1 - \frac{s_2 V(t)}{b_2 + V(t)}$ adalah jumlah replikasi dari populasi sel T CD4⁺ yang tidak terinfeksi, $-\mu T(t)$ adalah kehilangan alami sel T CD4⁺ yang tidak terinfeksi, selain itu $-kV(t)T(t)$ merupakan jumlah dari sel T CD4⁺ yang tidak terinfeksi menjadi terinfeksi oleh virus. Ini diasumsikan proporsional dengan hasil dari sel T CD4⁺ yang tidak terinfeksi dengan virus.

Sedangkan $\frac{dV(t)}{dt}$ adalah jumlah dari populasi virus, $\frac{gV(t)}{b_1 + V(t)}$ adalah jumlah dari kontribusi virus ke plasma dari bagian luar, seperti

sistem limfa maupun virus yang dihasilkan oleh sel yang terinfeksi dalam plasma. Sebagian besar bagian ini diketahui dari sisa virus dalam sistem limfa yang mana terjadi dalam fase *asymptomatic* dari penyakit [5], [6], dan [7]. Model ini memilih hubungan sumber virus dengan batas nilai g . Persamaan (2) juga terdapat laju kehilangan virus $-cV(t)T(t)$, ini merupakan penggabungan dari pemindahan virus yang disebabkan oleh semua komponen respon imun, maupun virus yang mati. Model ini juga mengasumsikan tingkat jumlah virus bergantung pada level sel T CD4⁺. Hal ini tidak berhubungan dengan virus yang bebas (terlepas dari proses infeksi itu sendiri). Model ini juga memperlihatkan kapasitas umum dari sistem imun untuk membuang virus dari dalam plasma. Model ini mengasumsikan kapasitas itu berkurang selama progresi penyakit dan berbanding proporsional dengan level sel T CD4⁺.

Tabel 1 memberikan daftar parameter untuk persamaan (1) dan (2). Model ini mengasumsikan penggabungan aspek kunci dari dinamika imun HIV dan stimulasi progresi penyakit.

Tabel 1. Variabel dan Parameter

Variabel Terikat	Nilai
T = populasi sel CD4 ⁺ T yang tidak terinfeksi	1000/mm ³
V = populasi HIV	10 ³ /ml
Parameter dan Konstanta	Nilai
s_1 = sumber/produksi sel CD4 ⁺ T	2,0 mm ³ d ⁻¹
s_2 = sumber/produksi sel CD4 ⁺ T	1,5 mm ³ d ⁻¹
μ = kelajuan kematian dari populasi sel CD4 ⁺ T yang tidak terinfeksi	0,002 d ⁻¹
k = kelajuan sel CD4 ⁺ T menjadi terinfeksi oleh virus bebas V	2,5 x 10 ⁻⁴ mm ³ d ⁻¹
g = kelajuan masuknya dari sumber virus eksternal	30 d ⁻¹ mm ³
c = kelajuan kematian dari virus	0,007 mm ³ d ⁻¹
b_1 = campuran saturation konstan	14,0 mm ³
b_2 = campuran saturation konstan	1,0 mm ³
$r(t)$ = fungsi pengobatan interleukin	$c_1 t e^{(-c_2 t)} d^{-1}$
c_1 dan c_2 = parameter pengobatan	variabel yang dapat diubah-ubah

Pada tahap bebas penyakit $T = \frac{s_1}{\mu}$ dan $V = 0$. Kemudian, hal ini diikuti oleh tingkat bebas penyakit dalam keadaan stabil saat $g < cb_2 T$. Jika ketidaksamaan merupakan kebalikannya, maka

populasi virus akan selalu berkembang dari level rata-rata yang sangat kecil sampai level yang tidak dapat dihindarkan oleh sel T CD4⁺. Ketidaksamaan ini termasuk dalam rangka membasmi penyakit atau progresi rata-rata pengobatan penyakit, salah

satunya harus cukup dapat menekan semua produksi virus (g), menaikkan jumlah sel T CD4⁺(T) atau respon imun (c), atau kombinasinya. Nilai parameter dalam Tabel 1 digunakan untuk sistem persamaan (1) dan (2) pada tingkat ketidakstabilan $V > 0$ dan sistem itu mengikuti perilaku waktu t yang meningkat, $V(t)$ meningkat secara eksponensial, $T(t)$ menurun sampai nol, $V'(t)$ meningkat ke $g - \frac{c(s_1 - s_2)}{k}$, $T(t)$ bertemu pada nol, dan $V(t)T(t)$ bertemu pada $\frac{(s_1 - s_2)}{k}$, sejak sistem itu tidak bisa stabil pada kesetimbangan positif dalam yang disebabkan oleh kehadiran virus.

Model Terapi Imun (Kekebalan Tubuh)

Sitokin adalah protein hormon yang menengahi dua sel imunitas alami dan imunitas khusus. Imunitas alami sering dihasilkan oleh makrofaga (*monocytes*) dalam merespon antigen yang merangsang sel T sebagai bagian dari imun khusus. Kebanyakan *sitokin* dalam imun khusus dihasilkan oleh *limfosit* yang diaktifkan. *Interleukin-2* (IL-2) adalah *sitokin* utama yang bertanggung jawab untuk pengaktifan, pertumbuhan dan diferensiasi *limfosit*. *Interleukin-2* (IL-2) banyak menghasilkan oleh sel T CD4⁺, sedangkan sel T CD8⁺ dihasilkan IL-2 dalam jumlah yang sedikit.

IL-2 dalam konsentrasi tinggi dapat merangsang pertumbuhan sel pembunuh alami (NK), dan fungsi dari *cytolytic*, karena IL-2 menghasilkan *limfokinase* yang aktif membunuh sel (LAK). IL-2 juga sebagai pengaktif sel T dan makrofaga secara bersama-sama, sehingga seluruh tingkat sel T dan makrofaga dapat meningkat ketika melepaskan *sitokin*. Dasar pemikiran untuk menggunakan *sitokin* dalam pengobatan adalah dilihat dari kemampuannya untuk meningkatkan penengah/perantara sel imun.

Ada penjelasan bahwa IL-2 juga mempengaruhi produksi HIV. Hasil efek negatif dari penjelasan itu menunjukkan bahwa ketika tingkat HIV sudah tinggi, maka jumlah sel T CD4⁺ dibawah 200/mm³. Pada pasien *asymptomatic*, IL-2 tidak mendukung replikasi HIV. Ada juga efek samping lain yang bisa dihasilkan dalam penghentian pengobatan, yaitu: sindrom kebocoran pembuluh sebagai efek samping toksik lainnya.

Karena adanya efek pengobatan antivirus dalam kuasi-stabil, maka penggunaan model lain

yang secara langsung dapat melibatkan efek dari pengobatan antivirus pada bagian progresi penyakit [3], [4].

Model matematika yang memasukkan IL-2 dalam penelitian ini dinyatakan dengan persamaan:

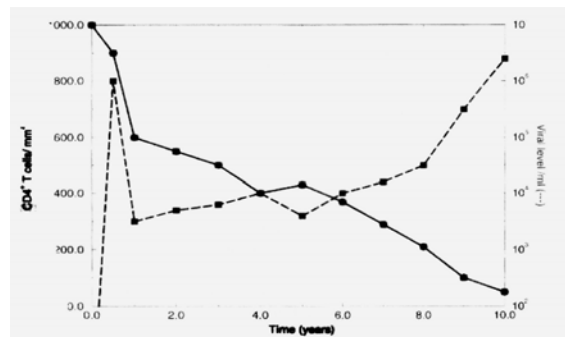
$$\frac{dT(t)}{dt} = s_1 - \frac{s_2 V(t)}{b_1 + V(t)} - \mu T(t) - kV(t)T(t) + r(t)T(t), (3)$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = \frac{gV(t)}{b_2 + V(t)} - cV(t)T(t). (4)$$

Persamaan (3) mengasumsikan perbaikan peningkatan dari sistem imun (kekebalan tubuh), karena IL-2 dapat meningkatkan sel T CD4⁺ yang berbanding dengan populasi sel rata-rata $r(t) = c_1 t e^{(-c_2 t)}$ /hari, dimana t adalah nol saat awal dari setiap siklus. Pemilihan persamaan $r(t)$ itu diasumsikan bahwa kerusakan obat terjadi secara ekponensial, tetapi efeknya tidak secara spontan. Parameter c_1 dan c_2 berkurang, karena siklus yang berturut-turut.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dinamika data eksperimen dari progresi penyakit HIV dalam individu yang tidak diobati, terlihat pada Gambar 1.

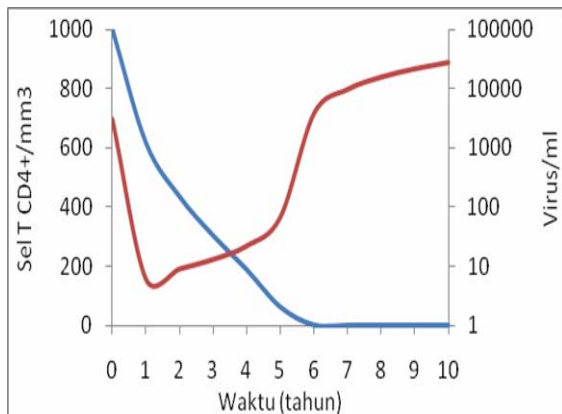


Gambar 1. Dinamika data eksperimen dari individu yang terinfeksi oleh HIV [8].

Dalam gambaran ini sel T CD4⁺ dinyatakan turun secara linier dari 1000/mm³ sampai 0/mm³ selama 10 tahun. Pada waktu yang sama berangsur-angsur ada kenaikan jumlah virus selama tahap *asymptomatic* dari penyakit, kemudian jumlah virus meningkat cepat berlanjut pada tahap AIDS.

Dengan menggunakan *software Matlab R2008b*, solusi numerik dari persamaan (1) dan (2) dapat diselesaikan dengan cara mensubstitusikan nilai-nilai parameter yang ada pada Tabel 1, sehingga diperoleh grafik dinamika progresi

penyakit HIV dari individu yang tidak diobati pada Gambar 2 dibawah ini.



Gambar 2. Progresi penyakit dari individu yang tidak diobati. Solusi numerik dari persamaan (1) dan (2) dengan nilai parameter dari Tabel 1.

Gambar 2 di atas memperlihatkan grafik hubungan antara populasi sel T CD4⁺ (*T*) dan populasi virus (*V*) terhadap waktu (*t*). Pola yang diberikan sama dengan grafik pada Gambar 1 yang dihasilkan dari data yang diambil dari (Pennisi dan Cohen, 1996). Penanda dari progresi penyakit HIV yaitu sel T CD4⁺ mengalami penurunan secara linier selama 6

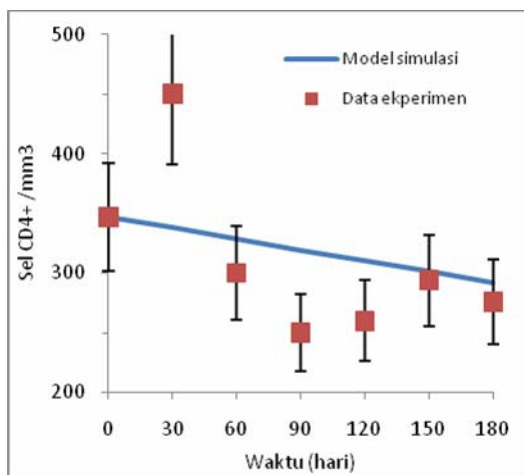
tahun dari jumlah 1000 mm³ ke 0 mm³ dan jumlah populasi virus terus meningkat sampai tak terhingga.

Immunotherapy dengan cara suntik subkutan

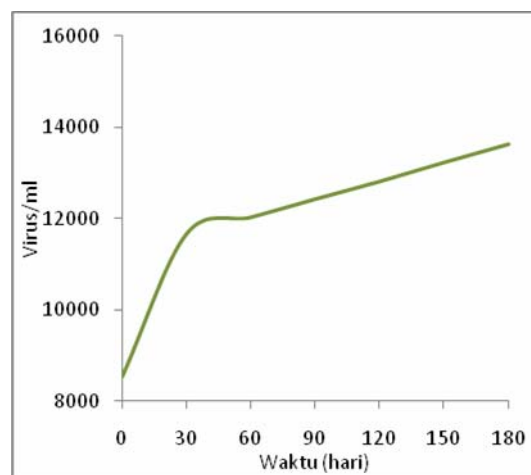
Pada penelitian ini, terapi dengan cara suntik subkutan yang menggunakan dosis *interleukin-2* dilakukan pada jumlah awal sel T CD4⁺ dan jumlah awal virus yang berbeda-beda dalam jangka waktu yang terbatas (selama 360 hari). Penelitian ini akan mempelajari prediksi model persamaan (3) dan (4) dengan menggunakan solusi numerik untuk melihat efek dan dosis yang tepat dari *immunotherapy* dengan menggunakan *interleukin-2* pada penyakit HIV.

Prediksi Immunotherapy dosis rendah

Solusi numerik dengan menggunakan *software Matlab R2008b* dilakukan dengan cara mensubstitusikan nilai-nilai parameter yang terdapat pada Tabel 1 ke dalam persamaan (3) dan (4), sehingga diperoleh grafik hubungan antara populasi sel T CD4⁺ (*T*) dan populasi virus (*V*) terhadap waktu (*t*).



(a)



(b)

Gambar 3. Model terapi subkutan dari IL-2 dengan dosis rendah dimana $r(t) = 0.0001$. Model persamaan (3) dan (4) dibandingkan dengan data dari [9]. (a) populasi sel T CD4⁺ dan (b) populasi virus.

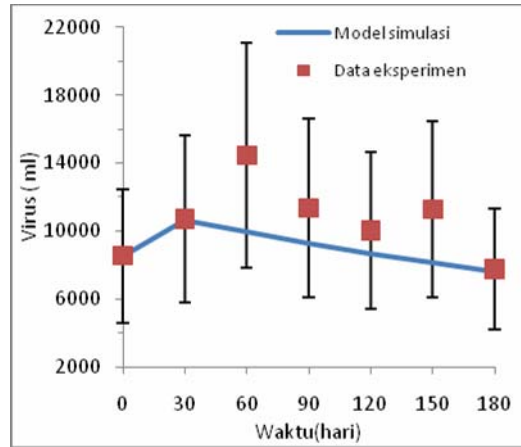
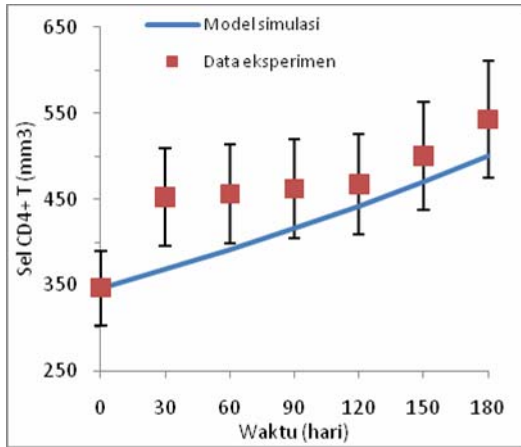
Gambar 3 di atas menunjukkan perubahan waktu untuk jumlah sel T CD4⁺ (*T*) dan jumlah populasi virus (*V*). Jika dosis IL-2 yang diberikan terlalu rendah dengan jumlah sel T CD4⁺ (*T*) awal adalah 347 mm³ dan jumlah populasi virus (*V*) awal adalah 8547 ml, karena $V(0) > 0$ dan dengan menghitung nilai

$g < cb_2T$, dimana *T* adalah jumlah sel T CD4⁺ pada akhir terapi, maka sistem dalam keadaan tidak stabil yang berarti akan terus menurunkan jumlah sel T CD4⁺ pada level AIDS dan jumlah virus akan terus meningkat. Dengan dosis IL-2 $r(t) = 0.0001$ terjadi kenaikan dalam jumlah virus yang cukup tajam

yaitu sebesar 5079 ml selama 6 bulan dengan peningkatan rata-rata tiap bulannya sebesar 846.5 ml. Sedangkan untuk jumlah sel T CD4⁺ selama 6 bulan mengalami penurunan sebesar 54 mm³ dengan rata-rata penurunan untuk tiap bulannya adalah 9 mm³ dan akan mencapai level AIDS (timbulnya infeksi oportunistik) pada saat jumlah sel T CD4⁺ < 200 mm³ pada saat $t = 501$ hari.

Prediksi Immunotherapy dosis sedang

Solusi numerik dengan menggunakan *software Matlab R2008b* dilakukan dengan cara mensubstitusikan nilai-nilai parameter yang terdapat pada Tabel 1 ke dalam persamaan (3) dan (4), sehingga diperoleh grafik hubungan antara populasi sel T CD4⁺ (T) dan populasi virus (V) terhadap waktu (t).



Gambar 4. Model terapi subkutan IL-2 dengan dosis sedang dimana $r(t) = 0.003$. Model persamaan (3) - (4) dibandingkan dengan data eksperimen dari [9]. (a) populasi sel T CD4⁺ dan (b) populasi virus.

Gambar 4 di atas menunjukkan perubahan waktu terhadap jumlah sel T CD4⁺ (T) dan jumlah populasi virus (V). Dengan jumlah sel T CD4⁺ (T) awal dan jumlah populasi virus (V) awal adalah sama dengan jumlah yang diberikan pada terapi dosis rendah, karena adanya populasi virus maka sistem dalam keadaan tidak stabil yang berarti akan terus menurunkan jumlah sel T CD4⁺ dan jumlah virus akan terus meningkat. Dengan menggunakan dosis IL-2 $r(t) = 0.003$ terjadi kenaikan jumlah sel T CD4⁺ selama 6 bulan, untuk data eksperimen rata-rata kenaikan untuk tiap bulannya adalah 33 mm³, sedangkan untuk model soluis numerik rata-rata kenaikan tiap bulannya adalah 26 mm³ dan akan mencapai jumlah normal (jumlah sel T CD4⁺ < 1000) pada saat $t = 530$ hari. Sedangkan jumlah populasi virus mengalami penurunan rata-rata tiap bulannya untuk data eksperimen adalah 132 ml sedangkan untuk model simulasi penurunan tiap bulannya adalah 161.58 ml.

Prediksi Immunotherapy dosis tinggi

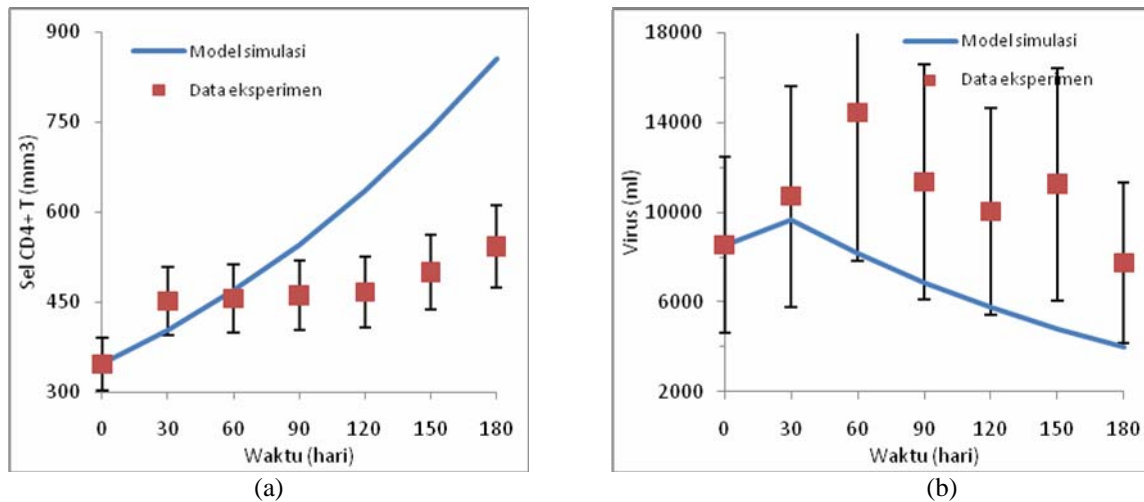
Pada dosis IL-2 tinggi, solusi numerik dengan menggunakan *software Matlab R2008b*

dilakukan dengan cara mensubstitusikan nilai-nilai parameter yang terdapat pada Tabel 1 ke dalam persamaan (3) dan (4), sehingga diperoleh grafik hubungan antara populasi sel T CD4⁺ (T) dan populasi virus (V) terhadap waktu (t). Grafik hubungan antara populasi sel T CD4⁺ (T) dan populasi virus (V) terhadap waktu (t) yang dapat dilihat pada Gambar 5.

Gambar 5 di bawah menunjukkan perubahan waktu terhadap jumlah sel T CD4⁺ (T) dan jumlah populasi virus (V). Jumlah populasi sel T CD4⁺ (T) awal dan jumlah populasi virus (V) awal adalah sama dengan yang digunakan pada terapi dosis rendah, karena (V) > 0 maka sistem dalam keadaan tidak stabil yang berarti dalam jangka waktu yang lama akan terjadi penurunan jumlah sel T CD4⁺ dan jumlah virus akan terus meningkat. Dengan menggunakan dosis IL-2 $r(t) = 0.006$ terjadi kenaikan jumlah sel T CD4⁺ yang cukup besar selama 6 bulan dengan rata-rata kenaikan untuk tiap bulannya adalah 84.92 ml. Nilai yang cukup besar jika dibandingkan dengan data eksperimen yang rata-rata perbulannya adalah sebesar 33 ml.

Terapi dengan menggunakan dosis IL-2 yang cukup tinggi memang efektif meningkatkan jumlah populasi sel T CD4⁺, tetapi penggunaan IL-2 dengan dosis tinggi dapat menimbulkan

efek samping yang sangat toksik/beracun terhadap individu tertentu (Jacobson *et.al*, 1996a).



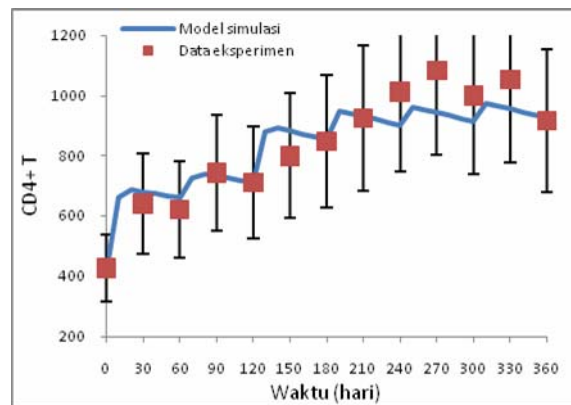
Gambar 5. Model terapi subkutan IL-2 dengan dosis tinggi dimana $r(t) = 0.006$. Model persamaan (3) dan (4) dibandingkan dengan data dari [9]. (a) populasi sel T CD4⁺ dan (b) polulasi virus.

Immunotherapy dengan cara infus intravena

Kovacs *et.al* (1996) melakukan eksperimen terhadap 31 pasien yang terinfeksi HIV yang diterapi IL-2 dengan cara infus intravena melalui 6 siklus dengan setiap siklus terdiri atas 5 hari dengan interval setiap siklus adalah dua bulan. Pasien mempunyai sel T CD4⁺ dengan jumlah rata-rata 427/mm³ (dengan rentang 188 sampai 753/mm³) pada awal pengobatan. Rata-rata jumlah virus pada awal pengobatan untuk semua pasien adalah 39 x 10³/ml (dengan rentang 9 x 10³ – 19.1 x 10⁴/ml). Rata-rata level dosis per siklus menurun dari 76 juta IU untuk siklus pertama menjadi 39 juta IU untuk siklus ke 6. Perubahan jumlah sel T CD4⁺ dan jumlah virus setelah diberi terapi dilihat selama 12 bulan [10].

Data eksperimen (Kovacs *et.al*, 1996) dan simulasi dari persamaan (3) dan (4) diberikan dalam Gambar 6. Dalam solusi numerik, parameter pengobatan dipilih dari hubungan karakteristik pada pasien dalam selama terapi imun [10]. Gambar 6 memperlihatkan perubahan waktu terhadap jumlah sel T CD4⁺ selama diberi terapi. Rata-rata kenaikan jumlah sel T CD4⁺ untuk tiap bulannya pada model simulasi adalah 41.58 mm³ dan 40.75 mm³ untuk data eksperimen. Jumlah sel T CD4⁺ mencapai jumlah normal pada saat $t = 300$ hari, tetapi setelah hari ke 330

jumlah sel T CD4⁺ perlahan-lahan mengalami penurunan lagi. Jumlah virus tidak berubah banyak selama pengobatan dilihat dalam data [10], dan model memprediksikan muatan virus akan sedikit menurun selama dilakukannya terapi.



Gambar 6. Terapi IL-2 dengan cara intravena. Model persamaan (3)–(4) dibandingkan dengan data dari [10].

Terapi diberikan selama 6 siklus dengan interval dua bulan. Fungsi pengobatan adalah $r(t) = c_1 t e^{(-c_2 t)}$, dimana c_1 dan c_2 berbeda untuk 6 siklus, dimulai dengan dosis besar dan berakhir dengan dosis kecil. Siklus 1: $c_1 = 0.08$, $c_2 = 0.4$; siklus 2: $c_1 = 0.05$, $c_2 = 0.4$; siklus 3: $c_1 = 0.04$,

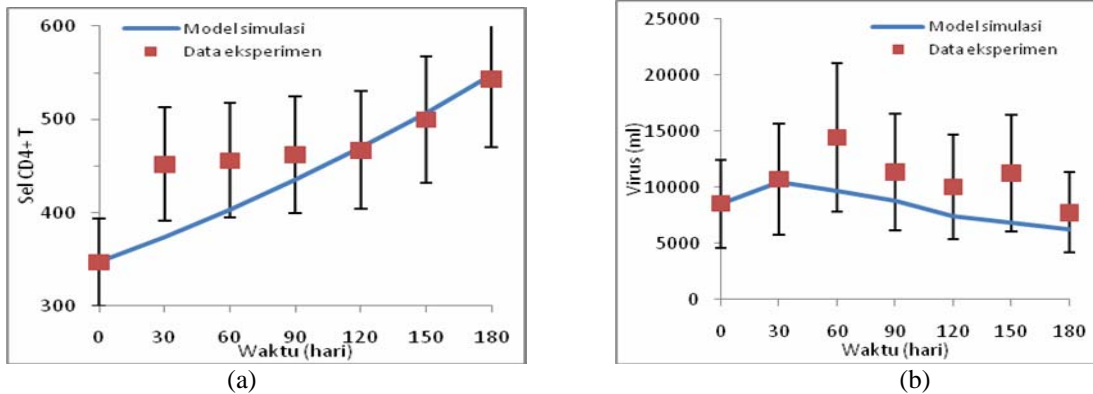
$c_2 = 0.4$; siklus 4: $c_1 = 0.03, c_2 = 0.5$; siklus 5: $c_1 = 0.02, c_2 = 0.5$; siklus 6: $c_1 = 0.02, c_2 = 0.5$.

Prediksi Immunotherapy optimal

Immunotherapy dengan menggunakan IL-2 pada infeksi HIV memang dapat meningkatkan jumlah sel T CD4+, baik itu dengan cara suntik subkutan maupun melalui cara infus intravena. Tetapi terapi yang optimal bukan hanya bisa menaikkan jumlah sel T CD4+, tapi juga harus bisa menekan replikasi virus dan bersifat tidak toksis (Pahwa *et.al*, 1998). Data eksperimen terapi dengan cara suntik subkutan lebih aman digunakan dibandingkan dengan cara infus intravena, karena efek samping yang ditimbulkan bisa lebih ditoleransi dibandingkan cara infus

intravena (Pahwa *et.al*, 1998). Dosis 187.500 IU – 250.000 IU/m²/hari merupakan dosis yang tidak menimbulkan replikasi virus dan bersifat tidak toksik/beracun [9].

Solusi numerik dengan menggunakan software Matlab R2008b dilakukan dengan cara mensubstitusikan nilai-nilai parameter yang terdapat pada Tabel 1 ke dalam persamaan (3) dan (4), sehingga diperoleh grafik hubungan antara populasi sel T CD4+ (T) dan populasi virus (V) terhadap waktu (t). Penelitian ini mencoba variasi dosis yang digunakan untuk melihat hasil yang paling mendekati dengan data eksperimen (Jacobson *et.al*,1996). Hasil solusi numerik diperoleh grafik hubungan antara populasi sel T CD4+ (T) dan populasi virus (V) terhadap waktu (t).



Gambar 7. Terapi subkutan IL-2 yang optimal dengan jumlah $T(0) < 347 \text{ mm}^3, V(0) = 39000 \text{ ml}$ dengan menggunakan dosis IL-2 $r(t) = 0.0035$.

Dengan dosis IL-2 $r(t) = 0.0035$, populasi sel T CD4+ meningkat cepat, pada $t = 180$ hari mencapai 547.9741 mm^3 dengan rata-rata kenaikan jumlah sel T CD4+ untuk tiap bulannya adalah 33.4956 mm^3 dan populasi virus HIV pada $t = 30$ hari mengalami kenaikan dan mulai menurun setelah hari ke 30. Dan jika terapi dilanjutkan maka pada $t = 450$ hari jumlah populasi sel T CD4+ akan mencapai jumlah normal dalam darah yaitu sebesar 1000 mm^3 .

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan model immunotherapy pada infeksi HIV yang dinyatakan di atas dan pemahaman berbagai aspek efek terapi, maka dapat diambil kesimpulan bahwa:

1. Immunotherapy dengan menggunakan interleukin-2 dapat meningkatkan jumlah

sel T CD4+, tetapi tidak bisa mengurangi jumlah virus HIV sampai nol (habis). Immunotherapy hanya dapat memperlambat penyakit HIV ke tingkatan oportunistik.

2. Dosis interleukin-2 yang optimal adalah dosis yang dapat meningkatkan jumlah sel T CD4+ secara signifikan, tetapi bersifat tidak toksik/beracun dan tidak meningkatkan replikasi virus.
3. Immunotherapy dengan interleukin-2 dapat digabung dengan terapi/pengobatan lainnya untuk menghindari mutasi dan resistansi dari virus HIV.
4. Cara pemberian dosis, jumlah dosis yang di berikan dan jumlah sel T CD4+ awal dimulai terapi adalah hal utama yang menentukan hasil terapi yang optimal.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih diberikan kepada Pemerintah Daerah Kabupaten Bulungan Propinsi Kalimantan Timur yang telah memberikan beasiswa kepada salah satu penulis.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Abbas A. K., Lichtman A. H. and Pober J. S., 1994, *Cellular and Molecular Immunology*. WB Saunders Publ. Co., Philadelphia.
- [2] Kirschner D., Webb G. F., 1996, *A model for treatment strategy in the chemotherapy of AIDS*, Bull. Math. Biol. 58 (2), 367-391.
- [3] Kirschner D., Webb G. F., 1997a, *A mathematical model of combined drug therapy of HIV infection*, J. Theor. Med. 1, 25-34.
- [4] Kirschner D., Webb G. F., 1997b, *Understanding drug resistance for monotherapy treatment of HIV infection*, Bull. Math. Biol. 59 (4), 763-783.
- [5] Cavert W., Notermans D.W., Staskus K., 1997, *Kinetic response in lymphoid tissues to antiretroviral therapy of HIV-1 infection*, Science 276, 960-964.
- [6] Haase A. T., Henry K., Zupancic M., 1996, *Quantitative image analysis of HIV-1 infection in lymphoid tissue*, Science 274, 985-989.
- [7] Lefeuvre A., Poggi C., Profizi N., 1996, *Human immunodeficiency virus type 1 in lymph nodes compared with plasma*, J. Infec. Dis. 174, 404-407.
- [8] Pennisi E., Cohen J., 1996, *Eradicating HIV from a patient: not just a dream?*, Science 272, 1884.
- [9] Jacobson E. L., Pilaro F., Smith. K. A., 1996, *Rational IL-2 therapy for HIV positive individuals: daily low doses enhance immune function without toxicity.*, Proc. Natl. Acad. Sci USA 93, 10405-10410.
- [10] Kovacs J. A., Vogel S., Albert J. M., 1996, *Controlled trial of IL-2 infusions in patients infected with HIV*, New Eng. J. Med. 335, 1350-1356.
- [11] Pahwa S., Morales M., 1998, *Interleukin-2 therapy in HIV infection*, AIDS Patient Care. 12 (3), 187-197.

