



dn: 7530

1100076449



LP 21 FST 3 2009



1100076449

Pengoptimuman rawatan antiretrovirus HIV untuk jangka masa yang panjang / Sheun Su Sin.

PERPUSTAKAAN SULTANAH NUR ZAHIRAH  
UNIVERSITI MALAYSIA TERENGGANU (UMT)  
21030 KUALA TERENGGANU

1100076449

1100076449		

Lihat sebelah

HAK MILIK  
PERPUSTAKAAN SULTANAH NUR ZAHIRAH UMT

**PENGOPTIMUMAN RAWATAN ANTIRETROVIRUS HIV UNTUK JANGKA  
MASA YANG PANJANG**

Oleh  
**SHEUN SU SIN**

Projek Ilmiah Tahun Akhir ini diserahkan untuk memenuhi  
sebahagian keperluan bagi  
Ijazah Sarjana Muda Sains (Matematik Komputasi)

**JABATAN MATEMATIK  
FAKULTI SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITI MALAYSIA TERENGGANU  
2009**

**1100076449**



**JABATAN MATEMATIK  
FAKULTI SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITI MALAYSIA TERENGGANU**

**PENGAKUAN DAN PENGESAHAN LAPORAN MAT 4499 B**

Adalah ini diakui dan disahkan bahawa laporan penyelidikan bertajuk “Pengoptimuman rawatan antiretrovirus HIV untuk jangka masa yang panjang” oleh Sheun Su Sin No. Matriks: UK 13444 telah diperiksa dan semua pembedaan yang disarankan telah dilakukan. Laporan ini dikemukakan kepada Jabatan Matematik sebagai memenuhi sebahagian daripada keperluan memperoleh Ijazah Sarjana Muda Sains Matematik Komputasi, Fakulti Sains dan Teknologi, UMT.

Disahkan oleh:

Penyelia Utama

Nama: Prof Dr Haji Ismail Bin Mohd

Cop Rasmi:

**PROF. DR. HJ ISMAIL BIN MOHD**  
Pensyarah  
Jabatan Matematik  
Fakulti Sains dan Teknologi  
Universiti Malaysia Terengganu  
21030 Kuala Terengganu

Tarikh: 05-05-2009

Ketua Jabatan Matematik

Nama: Dr Haji Mustafa Bin Mamat


Cop Rasmi:

**DR. HJ. MUSTAFA BIN MAMAT**  
Ketua  
Jabatan Matematik  
Fakulti Sains dan Teknologi  
Universiti Malaysia Terengganu  
21030 Kuala Terengganu

Tarikh: 5/5/09

## PENGAKUAN

Saya mengakui Projek Ilmiah Tahun Akhir yang bertajuk **Pengoptimuman Rawatan Antiretrovirus HIV Untuk Jangka Masa Yang Panjang** adalah hasil saya sendiri kecuali nukilan dan ringkasan yang tiap-tiap satunya telah saya jelaskan sumbernya.

Tandatangan :  .....

Nama : Sheun Su Sin

No. Matriks : UK 13444

Tarikh : 6 May 2009

## **PENGHARGAAN**

Projek Ilmiah Tahun Akhir saya akhirnya telah selesai dengan lancarnya setelah saya bertungkus-lumus selama 2 semester iaitu tahun terakhir saya di Universiti Malaysia Terengganu. Sepanjang perjalanan saya untuk menyiapkan projek ini, ramai orang yang telah menghulurkan sumbangan serta bantuan mereka yang amat saya hargai. Tanpa pertolongan yang dihulurkan, saya tidak mungkin berjaya menyiapkan projek ini.

Oleh itu, saya ingin mengambil kesempatan ini untuk mengucapkan jutaan terima kasih kepada Profesor Dr. Ismail Bin Mohd. kerana sudi menyelia saya serta memberikan nasihat yang membina kepada saya sepanjang penghasilan tesis ini. Saya juga amat menghargai kepada semua pensyarah-pensyarah Jabatan Matematik yang sedia memberikan bantuan apabila saya mempunyai keraguan.

Saya juga ingin mengucapka terima kasih kepada Dr. Zabidin Bin Salleh selaku pembaca kepada projek saya yang telah banyak memberikan bimbingan kepada saya.

Selain itu, saya juga amat berterima kasih kepada rakan-rakan saya atas pandangan serta dorongan yang diberikan oleh mereka. Tidak lupa juga kepada ibubapa saya yang sentiasa memberikan kasih sayang serta nasihat kepada saya supaya saya berupaya mengharungi segala cabaran. Akhirnya, saya ingin mengucapkan penghargaan kepada semua pihak yang telah terlibat secara langsung ataupun tidak langsung dalam sepanjang perjalanan dalam menyiapkan projek ilmiah tahun akhir ini. Saya berharap tesis ini dapat memberikan sedikit-sebanyak manfaat kepada semua dan sekali lagi yang mengucapkan terima kasih kepada semua yang terlibat dengan seikhlas hati. Sekian.

## **PENGOPTIMUMAN RAWATAN ANTIRETROVIRUS HIV UNTUK JANGKA MASA YANG PANJANG**

### **ABSTRAK**

Kaedah pengoptimuman berangka adalah teknik yang berguna untuk menyelesaikan masalah untuk mendapatkan input terbaik bagi sistem yang diberikan oleh model bermatematik. Kajian ini bertujuan untuk mendapatkan dos ubat yang optimum untuk terapi HIV yang dapat mengimbangkan antara keberkesanan terapi dengan kesan sampingan oleh terapi HIV. Dalam kajian ini, fungsi kos menunjukkan bilangan sel CD4+T, virus dan dos ubat. Dos ubat yang tinggi merujuk kepada kesan sampingan yang lebih berat selain daripada kos terapi yang tinggi. Kaedah kawalan kuadratik linear digunakan untuk mencari dos ubat yang sesuai untuk satu jangka masa yang panjang. Dos ubat yang diperolehi melalui kaedah ini adalah lebih ringan berbanding dos ubat yang digunakan dalam terapi dos ubat yang tetap sementara mampu meningkatkan jumlah sel CD4+T dan mengurangkan jumlah virus.

# **LONG PERIOD OF OPTIMIZATION OF DRUG DOSES IN HIV ANTIRETROVIRUS TREATMENT**

## **ABSTRACT**

Numerical optimization techniques are useful to obtain the best input for a system given by a mathematical model. The main purpose of this work is to obtain the optimum doses for HIV therapy and at the same time balance the effectiveness of treatment and its side effects. In this work, the cost function in this work proposed in this model described the dynamics of HIV viruses, CD4 cells and drug doses. High doses of drug represents the intensity of side effects aside from higher therapy cost. Linear Quadratic Regulator method is used to find the suitable doses for a long period while maintaining the patient's health. The doses obtained from this method is smaller compared to the doses used in the constant drug doses therapy and increases the counts of CD4+T cells and reduces the virus density.



## KANDUNGAN

	<b>Halaman</b>
<b>HALAMAN JUDUL</b>	i
<b>PENGAKUAN DAN PENGESAHAN LAPORAN MAT4499B</b>	ii
<b>PENGAKUAN</b>	iii
<b>PENGHARGAAN</b>	iv
<b>ABSTRAK</b>	v
<b>ABSTRACT</b>	vi
<b>KANDUNGAN</b>	vii
<b>SENARAI RAJAH</b>	viii
<b>SENARAI JADUAL</b>	ix
<b>BAB 1           PENDAHULUAN</b>	
1.1    Pengenalan	1
1.2    Kitar Hidup HIV Semasa Jangkitan Berlaku	5
1.3    Rawatan Dan Jangkitan HIV	8
1.3.1  Pertimbangan Untuk Memulakan Terapi Antiretrovirus	9
1.3.2  Rejimen Untuk Memulakan Terapi Antiretrovirus	11
1.4    Penyataan Masalah	13
1.5    Objektif Kajian	13
<b>BAB 2           SOROTAN KAJIAN</b>	
<b>BAB 3           PENGKAEDAHAN</b>	
3.1    Model ber matematik linear	23
3.2    Kawalan kuadratik linear	26
3.2.1  Masalah Kawalan Optimum	33
<b>BAB 4           KEPUTUSAN DAN PERBINCANGAN</b>	
<b>BAB 5           KESIMPULAN DAN CADANGAN</b>	
<b>RUJUKAN</b>	
<b>BIODATA PENULIS</b>	

## SENARAI RAJAH

<b>No. Rajah</b>		<b>Halaman</b>
4.1	Perubahan dos ubat perencah transcriptase membalik	36
4.2	Perubahan dos ubat perencat protease	37
4.3	Bacaan sel CD4+T	38
4.4	Bacaan jumlah virus HIV	39

## SENARAI JADUAL

### **No. Jadual**

### **Halaman**

3.1 Parameter model yang digunakan

24

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Pengenalan**

Walaupun HIV (Human Immunodeficiency Virus) pertama kalinya dikesan pada tahun 1983, kajian terhadap sampel darah yang disimpan terdahulu menunjukkan bahawa virus tersebut telah menjangkiti penduduk Amerika Syarikat pada tahun 1970-an. World Health Organization (WHO) menganggarkan bahawa sebanyak 27.9 juta orang telah dijangkiti HIV semenjak tahun 1996 dan 7.7 juta orang lagi yang menghidap penyakit AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome).

Lebih daripada 40 juta orang yang dijangkiti penyakit HIV di seluruh dunia. Walaupun pelbagai langkah pencegahan telah diambil seperti berkempen dan penghasilan rawatan antiretrovirus, tetapi masalah ini terus menular. Pada tahun 2003, jumlah kematian akibat penyakit AIDS mencatat sebanyak 3 juta orang manakala 5 juta orang dikatakan baru dijangkiti penyakit tersebut. Populasi Malaysia pada 2007 adalah seramai 27,200,000 orang dan didapati bahawa 69,000 rakyat Malaysia dijangkiti HIV/AIDS pada tahun 2005. Daripada jumlah tersebut, seramai 17,000 pesakitnya adalah wanita berumur 15 tahun ke atas dan 0.5% terdiri daripada orang dewasa. Jumlah kematian yang dicatat sehingga tahun 2005 adalah seramai 4,000 orang.

Memandangkan masalah ini semakin berleluasa, rawatan yang berkesan dan sekurang-sekurangnya yang mampu mengawal jangkitan daripada menular amat diperlukan.

AIDS adalah penyakit sistem kekebalan yang disebabkan oleh virus HIV. HIV mensasarkan serangan terhadap sel pembantu T dan makrofaj. Selepas diserang, virus mereplika di dalam sel pembantu T. Sel pembantu T kemudiannya mengalami proses lisis dan melepaskan virus-virus baru untuk menjangkiti lebih banyak sel pembantu T. Kesan daripada jangkitan itu, virus akan dihasilkan pada kadar yang membimbangkan iaitu lebih kurang 1 billion virus sehari. Sel pembantu T yang dijangkit akan dimusnahkan oleh virus itu sendiri dan juga sel sitotoksik T. Sistem kekebalan masih mampu menggantikan sel pembantu T sebanyak 10 bilion sehari pada permulaan jangkitan tetapi selepas beberapa tahun, ia mula menghauskan populasi sel pembantu T.

Apabila semakin banyak sel T yang mati, keupayaan badan untuk melawan jangkitan menjadi semakin lemah. Jurang antara jumlah sel yang dirosakkan oleh virus berbanding dengan sel yang mampu diganti menjadi semakin besar yang akhirnya bertukar menjadi penyakit AIDS iaitu keadaan badan kita akan menjadi lemah dan mudah diserang sebarang penyakit oportunistik seperti kanser, cirit-birit dan selsema.

Seseorang yang sihat mempunyai antara 800 hingga 1200 sel CD4+T per mm darah, tetapi orang yang dijangkiti HIV akan mengalami pengurangan sel tersebut sehingga di bawah paras minimum iaitu lebih kurang 200 sel per mm darah. Apabila ini terjadi, seseorang akan dikatakan mengidap penyakit AIDS dan berisiko tinggi untuk jangkitan-jangkitan luar biasa.

Menurut definisi, AIDS adalah keadaan jumlah sel CD4+T adalah kurang daripada 200/cc. Seseorang pesakit itu mungkin masih kelihatan sihat semasa jumlah sel CD4+T adalah dibawah paras minimum tetapi secara umumnya, dia masih

dikatakan sebagai pengidap AIDS. Paras tersebut diambil sebagai garis penentuannya kerana pada kebiasaannya, pesakit-pesakit yang berada dalam keadaan itu didapati mudah dijangkiti penyakit lain yang diakibatkan HIV.

HIV diklasifikasikan sebagai retrovirus iaitu virus yang mempunyai gen iaitu bahan genetik molekul asid ribonukleik (RNA). Seperti virus yang lain, HIV mampu mereplika hanya di dalam sel perumah dan mengarahkan replikasi tetapi hanya virus HIV serta retrovirus lain yang menggunakan enzim transkriptase membalik untuk membuat menukarkan RNANYA kepada DNA, di mana boleh digabungkan dengan gen sel perumah. HIV merupakan subset kepada retrovirus yang dikenali sebagai virus lambat. Ini adalah disebabkan jangka masa antara jangkitan awal dengan mulanya simptom-simptom serius mengambil masa yang panjang iaitu lebih kurang 12 tahun. Ini bermakna, besar kemungkinan bahawa seseorang yang dijangkiti HIV tidak menyedarinya sehingga penyakit tersebut menjadi serius dan tidak dapat dikawal.

HIV adalah penyerang yang cekap kerana keupayaannya melumpuhkan dan memusnahkan sistem kekebalan badan sama sekali. Oleh kerana HIV mampu melemahkan sistem pertahanan badan maka serangan HIV amatlah berbeza dengan serangan penyakit yang lain. Biasanya, bahagian kulit, permukaan silia di trakea, dan usus kecil merupakan bahagian pertahanan yang pertama dan amat efektif dalam mengelakkan pencerobahan patogen ke dalam badan. Patogen yang berjaya melalui benteng pertahanan yang pertama tersebut akan diserang oleh sistem kekebalan sel badan.

Satu gerak balas kekebalan yang efektif bergantung kepada sel-sel sistem pertahanan badan dalam mengkoordinasikan serangan mereka. HIV melumpuhkan sistem kekebalan dengan memusnahkan sel-sel tersebut. Dengan itu, HIV akan terselamat daripada serangan sistem kekebalan dan mampu hidup serta membiak dalam badan. Hal ini menyebabkan badan kita tidak mampu melawan penyakit-penyakit lain.

Pada mulanya, sistem kekebalan badan masih mampu melawan balik dengan menghasilkan sel-sel baru tetapi kemudiannya terganggu kerana kerosakan yang dibawa oleh HIV tidak mampu lagi dikawal oleh sistem kekebalan. Apabila ini berlaku, jumlah T-cell jatuh mendadak dibawah paras 200/cc yang seterusnya dikatakan sebagai permulaan penyakit AIDS. Oleh itu, orang yang dijangkiti AIDS, iaitu peringkat terakhir jangkitan HIV, dan pesakit AIDS mudah dijangkiti penyakit-penyakit oportunistik iaitu jangkitan yang pada kebiasaannya disingkir dengan mudah oleh sistem kekebalan seseorang yang sihat.

Sistem kekebalan adalah bahagian pertahanan badan dalam melawan penyakit. Ia merupakan satu rangkaian kompleks antara organ, sel dan protein yang mempertahankan badan daripada pencerobohan benda asing seperti patogen iaitu agen biologi yang mendatangkan penyakit, mengenalpasti dan memusnahkan sel-sel asing seperti sel-sel kanser serta menyingkirkan sel-sel mati dan rosak daripada badan. Sistem kekebalan dirangsangkan oleh antigen seperti mikroorganisma, bakteria dan virus. Sel-sel sistem kekebalan mempunyai fungsi khas masing-masing seperti menjadi benteng pertahanan pertama, membunuh antigen asing, menguraikan sel-sel yang dikenalpasti sebagai benda asing dan juga menjadi sel-sel ingatan. Pengetahuan mengenai fungsi sel-sel tersebut membantu dalam menganalisis dinamik HIV. Berikut merupakan fungsi sel-sel sistem kekebalan:

i) Sel-sel B

Sel-sel B yang matang bertanggungjawab dalam penghasilan antibodi (agen biologi yang digunakan untuk melawan jangkitan). Dalam pengecaman antigen asing, iaitu penceroboh dalam badan, sel B akan dihasilkan dan mereka akan merembeskan antibodi yang banyak ke dalam sistem pengangkutan darah. Antibodi tidak melekat dengan sel B dan mempunyai reseptor yang mengecam antigen atau penceroboh yang spesifik. Oleh itu, jumlah antibodi yang banyak dalam kapilari darah akan membantu dalam penyingkiran antigen. Sebahagian daripada sel B tidak merembeskan antibodi secara aktif tetapi menjadi sel ingatan yang memastikan sistem kekebalan bersedia melawan balik jika antigen itu menyerang lagi beberapa bulan selepas itu.

## ii) Sel-sel T

Seperti sel B, sel T berada di dalam kapilari darah untuk beberapa tahun lamanya selepas antigen menyerang. Sel T mempunyai peranan yang berlainan iaitu limfosit T memusnahkan sel yang asing kepada badan dan sel penahan T akan memberhentikan fungsi sel B dan sel T apabila mereka tidak lagi diperlukan. Sel pembantu T adalah pengurus kepada sistem kekebalan kerana sel T mengarahkan bila untuk memulakan serta menamatkan tugas sistem kekebalan. Sel pembantu T juga dikenali sebagai CD4+ manakala CD8+ pula adalah sel T sitotoksik (sel pembunuh).

## 1.2 Kitar Hidup HIV Semasa Jangkitan Berlaku

Sebelum mendalami kitar hidup HIV, adalah wajar untuk mendapatkan gambaran mengenai anatomi HIV. HIV mempunyai diameter  $10^{-4}$  daripada satu milimeter dan adalah berbentuk sfera. Lapisan paling luar dikenali sebagai sampul viral yang terdiri daripada dwi lapisan lipid (didapati daripada membran sel manusia semasa penjaan virus baru). Protein yang terbenam di dalam sampul viral adalah daripada sel perumah dan begitu juga dengan 72 salinan (secara puratanya) protein HIV kompleks yang menembus keluar dari permukaan sampul tersebut. Protein ini dikenali sebagai env yang mengandungi 3 atau 4 molekul glikoprotein (gp) 120 yang membentuk satu penutupnya dan 3 atau 4 molekul gp41 yang menyangkut pada struktur di dalam sampul viral membentuk batangnya. Di dalam sampul partikel HIV yang matang, terdapat kapsul berbentuk seperti peluru hasil daripada 2000 salinan protein viral, p24. Kapsul tersebut dikelilingi oleh 2 bebenang tunggal RNA HIV yang masing-masing mengandungi 9 salinan gen virus. 3 daripada gen-gen tersebut adalah gag, pol dan env dan kesemuanya mengandungi maklumat yang diperlukan untuk membentuk struktur protein partikel virus yang baru.

Kitaran HIV bermula apabila HIV berjaya mengecam sel sasarannya. Pada permukaan sel CD4+T terdapat protein yang cenderung dihampiri oleh virus HIV. Pada masa itu, bahagian luar glikoprotein (gp120) dari sampul viral akan melekat kepada reseptor protein CD4+T yang berada pada limfosit (sel pembantu T). Bahagian



membran sampul viral tersebut bergabung dan memasuki membran limfosit (CD4+T), seterusnya melepaskan virus ke dalam sel tersebut. Kemudian, transkriptase membalik dari virus itu menyalin RNA kepada DNA. Apabila DNA diintegrasikan dengan sel genom perumah, kehadiran HIV akan kekal menjadi sebahagian daripada limfosit (sel pembantu T).

Dalam penghasilan viral, messenger RNA virus dan protein viral dihasilkan dulu. Kemudiannya, protein ini diubahsuai kepada protein viral yang matang oleh satu protease viral. Oleh kerana penggandaan dan penyebaran HIV adalah lebih efisien dalam sel CD4+T yang diaktifkan, pengaktifan sistem kekebalan yang kronik semasa penyakit HIV boleh menyebabkan rangsangan penghasilan sel B secara besar-besaran. Hal ini akan merencatkan keupayaan sel B untuk menghasilkan antibodi terhadap patogen yang lain.

Apoptosis berlaku secara agresif dalam pesakit HIV di dalam kapilari darah mahupun nodus limfa. Pada kebiasaannya, di kelenjar timus di mana CD4+T dihasilkan, terdapat segelintir daripada sel-sel tersebut yang tidak dapat membezakan antara sel sendiri dan bukan sel sendiri. Oleh kerana sel-sel ini akan menyerang sel badan sendiri maka mereka akan menerima isyarat biokimia daripada sel-sel lain yang menyebabkan apoptosis. Apoptosis adalah kematian sel yang aktif. Terdapat juga fenomena di mana gp120 sahaja ataupun antibodi yang melekat pada gp120 akan menghantar isyarat yang serupa tetapi tidak tepat kepada sel CD4+ T menyebabkan CD4+T mati walaupun tidak dijangkiti HIV. Sel-sel yang tidak dijangkiti HIV mati sia-sia akibat daripada :

- i) Partikel HIV yang melekat ke atas permukaan membran menyebabkan CD4+ sel kelihatan seperti sel yang terjangkit dan justeru menandakan mereka untuk pemusnahan oleh sel pembunuh T.
- ii) Sel pembunuh T juga akan tersilap dalam proses pemusnahan sel CD4+ yang tertelan partikel HIV dan memaparkan serpihan HIV pada permukaannya.

- iii) Terdapat sampul protein HIV yang menyerupai molekul pada sel CD4+ maka sistem kekebalan mungkin akan memusnahkan sel-sel CD4+ tersebut juga.

Pengaktifan sistem kekebalan yang kronik bukan sahaja menyebabkan apoptosis malah meningkatkan penghasilan sitokin, yang akan merangsangkan lagi penggandaan HIV. Pada peringkat awal, HIV mereplikasi secara aktif di dalam nodus limfa dan organ-organ yang berkenaan di mana banyak virus yang terperangkap dalam rangkaian sel-sel khusus. Sel-sel ini dikenali sebagai sel dendritik foliker iaitu follicular dendritic cells (FDC). FDC terletak di pusat germinal iaitu tempat aktiviti kekebalan. Tugas sel-sel ini adalah memerangkap sel penceroboh (termasuk HIV) dan menunggu kehadiran sel B untuk memulakan tindak balas kekebalan. Selepas itu, CD4+T pula akan membantu sel B untuk melawan sel penceroboh tersebut. CD4+T iaitu sasaran primal HIV berkemungkinan besar dijangkiti dalam jumlah yang besar apabila ditemukan dengan HIV yang terperangkap pada FDC. HIV yang diperangkap di FDC masih lagi membahayakan walaupun dilitupi antibodi. Apabila terjangkit, sel CD4+T mungkin terlepas dan menjangkiti sel CD4+T lain yang berada di dalam kawasan nodus limfa tersebut.

Walau bagaimanapun, setelah beberapa tahun, walaupun kehadiran virus sukar dikesan di dalam darah tetapi virus yang berkumpul di pusat germinal sememangnya tidak boleh diabaikan. Di kawasan sekitar pusat germinal, banyak CD4+T yang mungkin telah diaktifkan oleh peningkatan penghasilan sitokin seperti TNF-alpha dan IL-6 yang dirembeskan oleh sel B. Pengaktifan membolehkan sel yang sihat mudah dijangkit HIV dan meningkatkan replikasi HIV dalam sel yang telah terjangkit. Apabila semakin banyak kuantiti sitokin seperti TNF- alpha dan IL-6 iaitu hormon sistem kekebalan, dirembeskan semasa jangkitan HIV, hormon-hormon lain yang berfungsi dalam mekanisma fungsi kekebalan yang normal berkurangan. Sebagai contohnya, CD4+T kehilangan kekosongan untuk menghasilkan interleukin2 (IL-2). IL-2 adalah sitokin yang mengaruhi penghasilan sel T yang lain dan membantu untuk merangsang tindak balas sel terhadap penceroboh.

Sel terjangkit biasanya mempunyai reseptor IL-2 yang rendah yang akan mengurangkan keupayaan sel menerima isyarat daripada sel yang lain. Kebanjiran HIV di FDC akan menyebabkan fungsi FDC terhalang dan semakin banyak virus yang berjaya memasuki saluran darah. Pemusnahan struktur nodus limfa kelihatan pada fasa akhir dalam jangkitan HIV mungkin akan menyebabkan kelemahan sistem pertahanan bukan sahaja terhadap virus HIV malah terhadap patogen yang lain juga. Pada waktu inilah penyakit-penyakit oportunistik dan kanser berkesempatan untuk menyerang sistem kekebalan badan yang dikenali sebagai AIDS.

Tugas sel CD8+ adalah penting dalam gerak balas kekebalan terhadap HIV semasa peringkat akut dan peringkat latent iaitu tersembunyi atau tak kelihatan secara klinikalnya. Sel-sel ini menyerang dan memusnahkan sel yang menghasilkan virus HIV. CD8+ juga merembeskan faktor terlarutkan yang menghalang replikasi HIV. 3 daripada molekul-molekul ini – RANTES, MIP-1alpha dan MIP-1beta – menghalang penggandaan HIV dengan menduduki tempat reseptor CCR-5 yang berfungsi untuk memasukkan beberapa subset virus HIV ke dalam sel sasaran.

### **1.3 Rawatan Dan Jangkitan HIV**

Pengembangan dalam terapi HIV dan dalam kemampuan teknologi memantau dinamik virus telah menyebabkan perubahan besar umum mengenai terapi HIV. Beberapa panel telah bersidang untuk mempertimbangkan semula strategi-strategi rawatan yang terbaik untuk menghadapi jangkitan HIV pada masa kini. Apabila seseorang pesakit HIV dikenalpasti, 2 ujian yang efektif untuk dijadikan garis panduan dalam menentukan terapi adalah:

- (i) paras plasma RNA HIV ( muatan virus )
- (ii) jumlah sel T (CD4+ )

Kedua-dua ujian ini harus dijalankan pada waktu pengesahan. Muatan virus harus diuji setiap 3 hingga 4 bulan manakala jumlah sel CD4+T pula dikira setiap 3 hingga 6 bulan. Paras plasma RNA boleh dipengaruhi secara mendadak oleh

rangsangan sistem kekebalan yang menggunakan polimerase tindak balas rantai untuk mengesan kehadiran HIV, dan p24 ujian antigen, yang mengesan sebuah protein virus dan menunjukkan pereplikaan virus yang berterusan .

Oleh itu, adalah tidak disarankan untuk mengambil bacaannya dalam masa 4 minggu selepas rawatan jangkitan intercurrent (penyakit lain yang wujud semasa berlakunya penyakit yang lain), resolusi tanda-tanda penyakit simptomatik atau pelalian.

Terdapat perbezaan dalam pengiraan muatan virus RNA; taksiran-taksiran muatan RNA diperolehi dengan cabang teknologi DNA adalah secara umumnya sebanyak satu setengah daripada magnitud yang diperolehi dengan teknologi tindak balas polimer transkriptase membalik (RT- PCR). Untuk itu, ujian harus diselaraskan untuk semua pesakit. Idealnya, keputusan untuk menentukan masa rawatan perlu dibuat berdasarkan dua ukuran iaitu muatan virus dan jumlah sel T CD4+. Selain itu, sejarah pesakit dan pemeriksaan fizikal, jumlah sel darah yang lengkap serta profil kimia adalah penting sebelum memulakan sebarang rawatan. Kita akan menumpukan perhatian terhadap terapi antiretrovirus.

### **1.3.1 Pertimbangan Untuk Memulakan Terapi Antiretrovirus**

Keputusan untuk memulakan terapi antiretrovirus adalah penting dan hanya wajar dimulakan atas kaunseling yang teliti. Jelas kelihatan bahawa terapi antiretrovirus memberikan manfaat terhadap pesakit HIV dan mengawal kekebalan. Untuk pesakit HIV yang berada dalam fasa asimptomatik, iaitu di mana tiada perubahan dalam paras virus, harus dirawat secara individual berpandukan pertimbangan terhadap status penyakit pesakit dan kesesuaian rawatan. Dalam konteks ini, potensi faedah pencegahan kemaraan penyakit, risiko-risiko keracunan ubat yang digunakan, kesulitan rejimen rawatan dan risiko pemilihan virus perintang.

Rejimen dadah yang tidak tepat boleh mewujudkan tempoh di mana penindasan HIV tidak lengkap dan mempercepatkan kemunculan virus perintang. Kedua-duanya menghalang keberkesanan rawatan terkini dan mengurangkan pilihan-pilihan terapeutik pada masa akan datang. Oleh sebab itu, satu faktor yang mustahak dalam membuat keputusan untuk memulakan terapi antiretrovirus adalah kepatuhan pesakit dalam mengikuti rejimen yang telah disediakan selepas rundingan dan pendidikan terhadap rawatan.

Terdapat dua pendekatan umum untuk permulaan terapi dalam pesakit asimptomatik dengan jangkitan HIV yang mantap. Pendekatan yang lebih agresif berdasarkan prinsip-prinsip terapi yang diperbincangkan terdahulu dan menawarkan terapi untuk semua pesakit yang sel-sel CD4+T adalah kurang daripada 500 per mm padu atau dengan 20,000 HIV virus per ml. Pendekatan yang lebih konservatif adalah dituju kepada pesakit-pesakit yang bacaan CD4+T per mm padu adalah antara 350 sehingga 500 dan kurang daripada 20,000 virus per mL. Walaupun pendekatan agresif semakin popular, pemilihan terapi masih bergantung kepada keputusan muktamad pesakit berdasarkan keadaan klinikalnya sendiri.

Sebilangan daripada pesakit HIV yang mengalami sindrom akut retrovirus iaitu tanda jangkitan seperti demam, berpeluh, limfadenopati, faringitis dan myalgias. Oleh itu, ujian makmal yang sesuai harus dijalankan seperti plasma RNA HIV. Merawat pesakit-pesakit ini berpotensi untuk mengurangkan merebaknya HIV, menurunkan muatan virus dalam tempoh asimptomatik selepas jangkitan akut, dan berpotensi untuk mengurangkan kadar mutasi virus. Pesakit HIV dalam jangkitan yang akut biasanya dicadangkan untuk menjalani terapi antiretrovirus. Adalah disyorkan bahawa terapi antiretrovirus ini dijalankan sekurang-kurangnya 1 tahun tetapi terdapat pakar yang meneruskannya tanpa had masa.



### 1.3.2 Rejimen Untuk Memulakan Terapi Antiretrovirus

Matlamat terapi adalah untuk menindas replikasi HIV kepada tahap-tahap yang tidak dapat dikesan. Ini akan memberi perlindungan terhadap kemusnahan kekebalan yang lanjut dan membenarkan pembentukan semula kekebalan secara beransur-ansur. Untuk mencapai matlamat tersebut, rejimen kuat harus digunakan dengan ubat yang digunakan dalam dos yang maximum jikalau keadaan mengizinkan. Ini adalah penting apabila memulakan terapi buat pertama kalinya. Permulaan terapi membekalkan peluang terbaik untuk mencapai penindasan replikasi HIV dalam tempoh yang lebih lama iaitu sekurang-kurangnya di bawah paras yang boleh dikesan dan justeru menangguhkan atau menghentikan sama sekali kewujudan virus perintang. Jikalau virus perintang terhasil pada rejimen pertama, adalah sukar untuk mengawal replikasi HIV secara efektif pada rejimen yang seterusnya kerana virus-virus ini telah kebal terhadap ubat yang digunakan dalam rawatan. Ini menjadikan permulaan rejimen begitu penting dalam memastikan penindasan sepenuhnya dan memaksimumkan kerjasama pesakit dalam mengikuti setiap langkah rejimen dengan penuh kesabaran serta berjaga-jaga.

Muatan virus harus didapatkan serta-merta sebelum memulakan terapi antiretrovirus, antara 4 hingga 8 minggu selepas permulaan terapi dan setiap 3 hingga 4 bulan selepas itu. Rejimen yang kuat biasanya memperlihatkan penurunan muatan virus sebanyak 0.5 hingga 0.75 log<sub>10</sub> pada minggu ke-4 dan kira-kira 1 log<sub>10</sub> pada minggu ke-8. Setelah terapi dimulakan, plasma RNA bagi HIV seharusnya tidak dapat dikesan lagi pada 4 hingga 6 bulan walaupun menggunakan ujian yang paling sensitif. Kegagalan untuk memenuhi mana-mana norma tersebut menunjukkan bahawa terapi yang digunakan tidak memberikan kesan yang optimum dan pertimbangan untuk menukar rejimen harus diberi perhatian.

Faktor-faktor lain yang menunjukkan perlunya perubahan rejimen adalah seperti :

- (i) kemunculan semula plasma RNA bagi HIV yang dapat dikesan selepas ditahan pada paras yang tidak dapat dikesan sebelum ini (terutama jika melebihi 5000 salinan per mL)
- (ii) penambahan berkesan dalam muatan virus yang tidak dapat dijelaskan oleh jangkitan intercurrent (3 kali ganda atau lebih)
- (iii) penurunan sel CD4+ secara berterusan

Terdapat beberapa jenis enzim yang lazim digunakan dalam terapi antiretrovirus iaitu perencat protease (PI) dan perencat transkriptase membalik (RTI). PI berfungsi untuk menghentikan peranan salah satu daripada enzim yang digunakan oleh HIV dalam penggandaan virus. Enzim protease yang terdapat dalam sel yang dijangkit HIV memotong rantai protein dalam ukuran yang sesuai untuk penghasilan virus baru. Peranan PI pula adalah menghasilkan virus HIV yang cacat dan justeru itu tidak dapat menjangkiti sel badan yang lain. Enzim transkriptase membalik pula berfungsi untuk menukarkan genom RNA daripada HIV kepada DNA ke dalam sel yang akan diintegrasikan kepada genom perumah. RTI pula akan menghalang penembusan virus ke dalam sel CD4+. Pada kebiasaannya, sejenis ubat tidak mencukupi untuk menyingkirkan virus HIV malah akan menyebabkan HIV menghasilkan kekebalan terhadap ubat antivirus ini dengan mengubah bahan genetiknya. HIV akan membentuk kekebalan terhadap semua ubat antivirus tunggal tersebut dengan cepat . Oleh itu, kombinasi ubat-ubatan adalah lebih efektif.

Walaupun ubat-ubatan yang digunakan ini mampu mengurangkan ketumpatan virus HIV tetapi ubat-ubatan tersebut juga akan menyebabkan kesan-kesan sampingan terhadap pesakit HIV seperti cirit-birit, muntah, penyakit kulit dan sebagainya.

## **1.4      Penyataan Masalah**

Keberkesanan sesuatu rejimen (rancangan sistematik untuk terapi) perlu ditentukan secara objektif. Salah satu caranya adalah dengan membina satu fungsi kos yang mengambil kira jumlah sel CD4+ yang bebas daripada jangkitan dan dos ubat yang diberikan dalam terapi. Jumlah sel CD4+ menunjukkan keberkesanan terapi dan dos ubat pula merujuk kepada keamatan kesan sampingan.

Apabila satu sistem model dan fungsi kos dipilih, pelbagai teknik pengoptimuman boleh digunakan untuk mendapatkan regimen yang terbaik. Teori kawalan optimum boleh digunakan untuk meminimumkan kesan sampingan bagi terapi untuk jangka masa pendek tetapi adalah sukar untuk mengoptimumkannya untuk jangka masa panjang. Masalah untuk kajian ini adalah pengoptimuman dos ubat dalam terapi AIDS untuk mendapatkan satu keseimbangan di antara tindakbalas terapi dengan kesan sampingannya.

## **1.5      Objektif Kajian**

Menganggarkan dos ubat yang sesuai dan yang akan memberikan kesan sampingan yang lebih ringan terhadap pesakit di samping mengimbangkan keberkesanan terapi menggunakan kaedah LQR (Linear quadratic regulator) untuk jangka masa panjang.



## BAB 2

### SOROTON KAJIAN

Model dinamik limfosit CD4+ pertama kalinya diutarakan oleh Hraba & Dolezal pada tahun 1989 berupaya simulasikan 3 fasa iaitu :

- (a) permulaan penurunan sel CD4+ sejeurus selepas jangkitan.
- (b) jumlah sel tersebut yang telah berkurangan mengalami penurunan lagi pada kadar yang lambat.
- (c) penurunan sel CD4+ secara mendadak sebelum HIV bertukar kepada AIDS.

Berikut adalah persamaan dalam model yang diketengahkan:

$$\frac{dT}{dt} = \lambda - dT - kVT \quad (2.1)$$

$$\frac{dT^*}{dt} = gVT - \delta T^* \quad (2.2)$$

$$\frac{dV}{dt} = pT^* - cV \quad (2.3)$$

Perhatikan bahawa persamaan-persamaan tersebut mewakili proses biologi yang berlainan. Persamaan (2.1) menunjukkan dinamik kepekatan sel CD4+ yang sihat ( $T$ );  $\lambda$  adalah pembolehubah malar yang menunjukkan kadar penghasilan sel CD4+ yang baru. Kadar kematian sel yang sihat ditandakan  $d$ . Dalam jangkitan HIV yang aktif, kepekatan sel yang sihat menurun secara berkadar terus dengan  $kVT$  dimana  $k$  mewakili pekali yang bergantung kepada pelbagai faktor termasuk kelajuan

penembusan virus ke dalam sel dan frekuensi pertemuan antara sel yang sihat dengan virus. Dalam persamaan (2.2) pula menunjukkan dinamik kepekatan sel CD4+ yang terjangkit;  $g$  adalah kadar jangkitan dan  $\delta$  adalah kadar kematian sel terjangkit.

Persamaan yang terakhir iaitu (2.3) pula mewakili kepekatan virus yang bebas yang dihasilkan pada kadar  $p$ , dan  $c$  adalah kadar kematian virus.

Apabila idea mekanisma homeostatik pengawalan jumlah sel T dijumpai oleh Adleman pada tahun 1988 dan kemudiannya diubahsuai oleh Adleman & Wofsy pada tahun 1993, model ini telah digabungkan dengan model yang diutarakan oleh Hraba & Dolezal. Model ini dianggap tidak akan mendiskriminasi antara sel limfosit CD4+ dan CD8+.

Dalam jangkitan HIV, sel CD8+ akan meningkat dan secara tidak langsung seterusnya akan menghalang penghasilan sel CD4+. Menggunakan model yang telah diubahsuai ini, satu simulasi dinamik yang memuaskan antara sel limfosit CD4+ dan CD8+ dalam jangkitan HIV telah diperolehi Hraba lagi pada tahun 1990 dan konfrontasi kuantitatif antara data yang dijana dengan data yang didapati secara klinikal yang dijumpai oleh Lang pada tahun 1989. Selepas itu, gabungan daripada kedua-dua idea tersebut menghasilkan satu model yang lebih tepat (Dolezal & Hraba, 1991).

Oleh kerana jumlah limfosit CD4+ adalah penanda yang bagus dalam peringkat jangkitan HIV, model Dolezal & Hraba telah digunakan untuk mengesan keberkesanan terapi dalam individual yang dijangkiti HIV. Dalam model ini, bukan sahaja sel CD4+ yang matang dan limfosit CD8+ yang dipertimbangkan tetapi juga sel yang tidak matang. Berikut merupakan persamaan-persamaan bagi model ini:

$$\frac{dP'(t)}{dt} = I_p + f[(P_0 - P(t)) + (R_0 - R(t))] - \tau'_p P'(t) - c'_p a(t)C(t)P'(t) \quad (2.4)$$

$, P(0) = P_0$

$$\frac{dP(t)}{dt} = \tau'_p P'(t) - \tau_p P(t) - c_p a(t)C(t)P(t), \quad P(0) = P_0 \quad (2.5)$$

$$\frac{dR'(t)}{dt} = I_R + f[(P_0 - P(t)) + (R_0 - R(t))] - \tau'_R R'(t), \quad R'(0) = R'_0 \quad (2.6)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \tau'_R R'(t) - (\tau_R + \rho_R)R(t), \quad R(0) = R_0 \quad (2.7)$$

$$\frac{da(t)}{dt} = a(t)[k\theta - \zeta - \gamma C(t)], \quad a(0) = a_0 \quad (2.8)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = \lambda a(t)[\epsilon I_c + \alpha C(t)] \left( \frac{P(t)}{P_0} \right)^v - (\tau_C + \rho_C)C(t), \quad C(0) = C_0 \quad (2.9)$$

Maksud simbol-simbol yang digunakan adalah:

$P$  = sel matang CD4+

$R$  = sel matang limfosit CD8+

$P'$  = sel CD4+ yang tidak matang

$R'$  = sel CD8+ yang tidak matang

$a$  = jumlah produk HIV

$C$  = jumlah produk sel sitotoksik

$I_p$  = kebanjiran sel  $P'$ , pembezaan sel  $P'$  daripada sel batang

$\tau'_p$  = kadar kematangan sel  $P'$  kepada sel  $P$

$\tau_p$  = kadar kematian sel  $P$  secara semulajadi

$I_R$  = kebanjiran sel  $R'$ , pembezaan sel  $R'$  daripada sel batang

$\tau'_R$  = kadar kematangan sel  $R'$  kepada sel  $R$

$\tau_R$  = kadar kematian sel  $R$  secara semulajadi

$a_0$  = fungsi kepada dos jangkitan HIV

$\theta$  = kadar pertumbuhan HIV

$\gamma$  = kadar penyahaktifan produk HIV yang dirangsangkan oleh sel sitotoksik

$I_c$  = kebanjiran sel sitotoksik yang tidak matang

$\varepsilon$  = kadar kematangan sel sitotoksik

$\alpha$  = kadar merebaknya sel sitotoksik atas simulasi keantigenan HIV

$\tau_c$  = kematian sel sitotoksik secara semulajadi

$\left( \frac{P(t)}{P_0} \right)$  = kesan kematangan dan penularan sel sitotoksik

Dalam model tersebut pula, persamaan (2.4) hingga ke (2.7) masing-masing mewakili jumlah sel-sel yang terlibat iaitu  $P$ ,  $R$ ,  $P'$  dan  $R'$  dalam jangka masa  $t$ .

Dalam persamaan (2.8) memberikan jumlah produk HIV ( $a$ ) pada masa  $t$  dan persamaan (2.9) pula menunjukkan jumlah sel sitotoksik ( $C$ ) khusus HIV pada masa  $t$ ; sel-sel ini akan menghadkan perebakan HIV (dalam persamaan (v)) dan membantu dalam kemusnahan sel CD4+ (persamaan (2.4) dan (2.5)).

Selain itu,  $f$  meluaskan pekali bagi kesan suap balik sel  $P$  dan/atau pengurangan sel  $R$  atas kebanjiran sel  $P'$  dan sel  $R'$  pada masa  $t$ . Kuantiti  $c_p a(t)C(t)$  adalah kadar penyingkiran sel  $P'$  disebabkan jumlah produk HIV  $a(t)$  dan jumlah sel sitotoksik  $C(t)$  khusus untuk antigen HIV pada masa  $t$ . Secara analoginya,  $c_p a(t)C(t)$  adalah kadar penyingkiran sel  $P$ .

Semua model-model ini boleh digunakan untuk mengoptimumkan dos ubat yang diperlukan dalam terapi antiretrovirus. Model yang digunakan dalam kajian ini adalah model oleh Tan dan Wu (Tan and Wu 1998) di mana parameter model ini dimuatkan dengan data klinikal sebenar diperolehi melalui Potensilli et al (1999). Model ini terdiri daripada empat persamaan pembezaan yang mewakili sel T (CD4+) yang bebas daripada jangkitan, sel T (CD4+) terjangkit yang terpendam, sel T (CD4+) terjangkit yang aktif dan virus bebas. Berikut merupakan persamaan pembezaan yang menggambarkan dinamik penyakit HIV ini:

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1 &= S(x_4) + \lambda(x_1, x_2, x_3)x_1 - x_1\{\mu_1 + k_1(m_1)x_4\} \\
 \dot{x}_2 &= \omega k_1(m_1)x_4x_1 - x_2\{\mu_2 + k_2(m_2)\} \\
 \dot{x}_3 &= (1 - \omega)k_1(m_1)x_4x_1 + k_2(m_2)x_2 - \mu_3x_3 \\
 \dot{x}_4 &= N(t)\mu_3x_3 - x_4\{k_1(m_1)x_1 + \mu_v\}
 \end{aligned} \tag{2.10}$$

dengan  $x$  mewakili pembezaan terhadap masa  $\frac{dx}{dt}$ ,

$$S(x_4) = \frac{s\theta}{\theta + x_4} \tag{2.11}$$

$$\lambda(x_1, x_2, x_3) = r \left( 1 - \frac{x_1 + x_2 + x_3}{T_{\max}} \right) \tag{2.12}$$

$$N(t) = \beta_2(\beta_2 - N_0)e^{-\beta_1 t} \tag{2.13}$$

Maksud-maksud simbol-simbol yang digunakan adalah:

$x_1$  = sel T (CD4+) yang bebas daripada jangkitan HIV

$x_2$  = sel T (CD4+) terjangkit yang tidak aktif

$x_3$  = sel T (CD4+) terjangkit yang aktif

$x_4$  = virus HIV bebas

$s$  = kadar penghasilan  $x_1$

$r$  = kadar rangsangan kematangan  $x_1$

$T_{\max}$  = tahap maksimum populasi sel T

$\mu_1$  = kadar kematian  $x_1$

$\mu_2$  = kadar kematian  $x_2$

$\mu_3$  = kadar kematian  $x_3$

$\mu_v$  = kadar kematian  $x_4$

$k_1$  = kadar jangkitan daripada  $x_1$  kepada  $x_2$  melalui virus

$k_2$  = kadar peralihan daripada  $x_2$  kepada  $x_3$

$N$  = jumlah virus berjangkit yang dihasilkan oleh  $x_3$

$\theta$  = kepekatan virus diperlukan untuk mengurangkan kadar penghasilan  $x_1$

Pendarab  $k_1$  and  $k_2$  adalah fungsi dos ubat :

$$k_1(m_1) = k_{10}e^{-\alpha_1 m_1} \quad (2.14)$$

$$k_2(m_2) = k_{20}e^{-\alpha_2 m_2} \quad (2.15)$$

di mana  $k_{10}$ ,  $k_{20}$ ,  $\alpha_1$  dan  $\alpha_2$  adalah pemalar.

Kebiasaannya,  $x_1$  dirangsangkan untuk memulakan proses lisis pada kadar  $\lambda(x_1, x_2, x_3)$  dengan kehadiran antigen dan HIV (persamaan 2.12). Tanpa kehadiran virus HIV, kadar penghasilan  $x_1$  adalah  $S(x_4)$  (persamaan 2.11). Dalam kehadiran virus HIV bebas pula,  $x_1$  boleh bertukar kepada bentuk  $x_2$  atau  $x_3$  bergantung kepada kebarangkalian sel-sel tersebut dijangkiti ke dalam bentuk aktif atau tidak aktif pada kadar  $\omega$ . Kadar pengaktifan  $x_2$  kepada  $x_3$  adalah  $k_2$ . Sel  $x_3$  mempunyai tempoh hayat yang pendek dan akan mati apabila diaktifkan pada kadar  $\mu_3$ . Sel-sel  $x_1$ ,  $x_2$  dan virus bebas  $x_4$  mempunyai tempoh hayat yang terhad dan kadar kematian masing-masing dalam model ini adalah  $\mu_1$ ,  $\mu_2$  dan  $\mu_v$ . Apabila sel  $x_3$  mati, virus bebas akan dilepaskan pada kadar  $N(t)$ . Ubat-ubatan seperti perencat transkriptase membalik (zidovudine dan lamivudine) serta perencat protease (saquinavir, indinavir dan ritonavir) mempengaruhi dinamik melalui parameter  $k_1$  dan  $k_2$ .

## BAB 3

### PENGKAEDAHAN

Dinamik antara jangkitan virus dan sistem keimunan melibatkan pelbagai komponen yang berlainan. Dalam keadaan ini, prinsip kawalan dinamik dan kesan jangkitan tidak dapat dijelaskan hanya menggunakan perkataan dan graf semata-mata. Model bermatematik membekalkan alat-alat yang perlu untuk mendapatkan satu set anggapan dan untuk mengikut kesimpulan logiknya yang tepat. Ini membolehkan hipotesis baru dijana, mencadangkan eksperimen dan mengukur parameter yang penting.

Dalam kajian ini, objektifnya adalah mengoptimumkan dos ubat dalam rawatan AIDS yang mengimbangi keberkesanan rawatan dengan kesan sampingannya. Apabila pesakit berada pada tahap klinikal yang memuaskan, teknik kawalan kuadratik linear (LQR) digunakan untuk menentukan dos ubat yang harus digunakan bagi memuaskan objektif kajian bagi jangka masa yang panjang.

Terdapat dua jenis kawalan yang berbeza iaitu kawalan gelung tertutup dan kawalan gelung terbuka. Sistem yang tidak menggunakan maklum balas dikategorikan sebagai sistem kawalan gelung terbuka yang terdiri dari sebarang fungsi  $m(\cdot) : [0, +\infty) \rightarrow M$ , dan parameter  $M$  adalah set bagi parameter-parameter kawalan yang mana persamaan berikut :



$$\dot{y}(t) = f(y(t), m(t)), \quad t \geq 0, y(0) = x, \quad (3.1)$$

dikatakan mempunyai satu penyelesaian yang tertakrif dengan baik. Manakala kawalan gelung tertutup menggunakan maklum balas untuk membuat keputusan dalam perubahan signal kawalan sistem. Persamaan sistem kawalan gelung tertutup berikut :

$$\dot{y}(t) = f(y(t), k(y(t))), \quad t \geq 0, y(0) = x, \quad (3.2)$$

juga mempunyai satu penyelesaian yang tertakrif dengan baik. Pemetaan  $k : R^n \rightarrow M$  dikenali sebagai maklum balas. Salah satu matlamat utama teori kawalan adalah untuk mendapatkan output setara dengan ciri-ciri yang dijangkakan.

Objektif dalam masalah kawalan optimum yang umum adalah untuk mencari input kawalan  $m(t) = [m_1(t) m_2(t)]^T$  yang meminimumkan fungsi kos ( fungsi dengan pembolehubah yang boleh mewakili sesuatu keadaan )

$$J[m] = h(x(t_f), t_f) + \int_{t_0}^{t_f} g(x(t), m(t), t) dt \quad (3.3)$$

di mana  $t_0$  dan  $t_f$  adalah masa awalan dan akhir yang akan ditentukan. Fungsi  $h$  dan  $g$  hendaklah bernilai positif manakala  $x(\cdot)$  dan  $m(\cdot)$  dikekang oleh persamaan keadaan

$$\dot{x} = f(x(t), m(t), t) \quad (3.4)$$

Untuk masalah pengoptimuman dalam kajian ini,  $x = [x_1, x_2, x_3, x_4]^T$  dan  $m = [m_1 m_2]^T$

Tertakluk kepada

$$f'(x, m, t) = \begin{bmatrix} S(x_4) + \lambda(x_1, x_2, x_3)x_1 - x_1\{\mu_1 + k_1(m_1)x_4\} \\ \omega k_1(m_1)x_4x_1 - x_2\{\mu_2 + k_2(m_2)\} \\ (1 - \omega)k_1(m_1)x_4x_1 + k_2(m_2)x_2 - \mu_3x_3 \\ N(t)\mu_3x_3 - x_4\{k_1(m_1)x_1 + \mu_v\} \end{bmatrix} \quad (3.5)$$

dengan

$$k_1(m_1) = k_{10}e^{-\alpha_1 m_1} \quad (3.6)$$

$$k_2(m_2) = k_{20}e^{-\alpha_2 m_2} \quad (3.7)$$

$$h(x(t_f), t_f) = \frac{\gamma_1}{x_1(t_f)} \quad (3.8)$$

$$\int_{t_0}^{t_f} g(x(t), m(t), t) dt = \phi_1 [1 - \exp(-\varepsilon_1 m_1(t)^2)] + \phi_2 [1 - \exp(-\varepsilon_2 m_2(t)^2)] + \frac{\gamma_2}{x_1(t)} \quad (3.9)$$

dengan  $k_{10}, k_{20}, \alpha_1, \alpha_2, \phi_1, \phi_2, \gamma_1, \gamma_2, \varepsilon_1$  dan  $\varepsilon_2$  adalah pemalar.

Interpretasi biologi fungsi kos bagi sebutan pertama yang dipilih itu mewakili sasaran untuk memaksimumkan sel T(CD4+) yang bebas daripada jangkitan selepas satu tempoh yang ditetapkan. Pendarab  $\phi_1$  dan  $\phi_2$  dalam integrand  $g(x(t), m(t), t)$  adalah pemberat yang menunjukkan kesan sampingan daripada penggunaan 2 jenis ubat ( $m_1$  dan  $m_2$ ) yang perlu diseimbangkan. Sebutan terakhir dalam  $g(x(t), m(t), t)$  dimasukkan untuk memaksa  $x_1$  untuk bertambah dengan rawatan.

### 3.1 Model Bermatematik Linear

Apabila keadaan pesakit mencapai satu tahap yang memuaskan setelah rawatan jangka masa pendek diberikan, dos ubat seterusnya yang akan digunakan ditentukan melalui kaedah LQR sebagai rawatan jangka masa panjang. Persamaan (3.5) adalah tidak linear. Oleh itu, persamaan-persamaan tersebut harus dilinearakan sebelum menyelesaikannya melalui kaedah LQR. Untuk mendapatkan model yang

dilinearkan supaya boleh digunakan dalam rantau yang memuaskan secara klinikal, data seorang pesakit A akan digunakan daripada kajian Potensilli et al (1999).

Untuk pesakit yang lain, data klinikal yang dikumpul sebelum dan semasa rawatan jangka pendek digunakan untuk mendapatkan nilai bagi parameter-parameter dalam model yang dilinearakan tersebut. Penganggaran nilai untuk parameter-parameter bagi pesakit A ditunjukkan dalam jadual dibawah. Untuk rawatan dos tetap pula, dos diselaraskan untuk menyamai rawatan sebenar seperti yang dilaporkan oleh Potensilli, i.e., 900mg perencat transcriptase dan 1200mg perencat protease selama 224 hari.

Jadual 3.1: Parameter model yang digunakan

<b>S</b>	<b>R</b>	$T_{\max}$	$\mu_1$	$\mu_2$	$\mu_3$	$\mu_v$	$k_{10}$	$k_{20}$	$N_0$
10	0.52	1700	0.4	0.5	2.4	2.4	$2.410^{-5}$	$3.10^{-1}$	1400
$\phi_1$	$\phi_2$	$\epsilon_1$	$\epsilon_2$	$\gamma_1$	$\gamma_2$	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\theta$	$\omega$
1	1	$1.10^{-6}$	$1.10^{-6}$	$250.10^3$	$250.10^3$	0.005	0.005	$1.10^6$	1
$\beta_1$	$\beta_2$	$x_1(0)$	$x_2(0)$	$x_3(0)$	$x_4(0)$	$t_f(\text{hari})$			
$1.10^{-1}$	65470	357	10	100	133352	224			

Dengan menganggap  $x_n(t)$  mewakili vektor keadaan nominal yang sepadan dengan dos ubat nominal yang tetap dalam terapi,  $m_n$  :

$$\begin{aligned} \Delta x(t) &= x(t) - x_n(t) \\ \Delta m(t) &= m(t) - m_n \end{aligned} \tag{3.1.1}$$

Persamaan keadaan yang dilinearkan adalah

$$\Delta \dot{x} = \left. \frac{\partial f}{\partial x} \right|_{(x,m)} \Delta x + \left. \frac{\partial f}{\partial m} \right|_{(x,m)} \Delta m \quad (3.1.2)$$

iaitu

$$\frac{d}{dt} \Delta x = A(x_n, m_n) \Delta x + B(x_n, m_n) \Delta m \quad (3.1.3)$$

dengan matriks  $A(x_n, m_n)$  dan  $B(x_n, m_n)$  diberikan sebagai

$$A(x_n, m_n) = \begin{bmatrix} a_{11} & -\frac{r}{T \max} x_1 & -\frac{r}{T \max} x_1 & -\frac{s\theta}{(\theta + x_4)^2} - x_1 k_1 \\ \omega k_1 x_4 & -\mu_2 - k_2 & 0 & \omega k_1 x_1 \\ k_1 x_4 - \omega k_1 x_4 & k_2 & -\mu_3 & k_1 x_1 - \omega k_1 x_1 \\ -x_4 k_1 & 0 & N(t) \mu_3 & -k_1 x_1 - \mu_v \end{bmatrix}_{(x_n, m_n)} \quad (3.1.4)$$

$$B(x_n, m_n) = \begin{bmatrix} \alpha_1 x_1 x_4 k_1 & 0 \\ -\alpha_1 \omega x_1 x_4 k_1 & \alpha_2 x_2 k_2 \\ -(1 - \omega)(\alpha_1 x_1 x_4 k_1) & -\alpha_2 x_2 k_2 \\ \alpha_1 x_1 x_4 k_1 & 0 \end{bmatrix}_{(x_n, m_n)} \quad (3.1.5)$$

dan  $a_{11}$  hanya satu simbol untuk persamaan

$$r \left( 1 - \frac{x_1 + x_2 + x_3}{T_{\max}} \right) - \mu_1 - k_1 x_4 \quad (3.1.6)$$

Untuk kajian ini, model tersebut adalah:

$$\begin{bmatrix} \Delta x_1 \\ \Delta x_2 \\ \Delta x_3 \\ \Delta x_4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -0.165 & 0 & 0 & -0.0111 \\ 0.0024 & -0.8 & 0 & 0.0111 \\ 0 & 0.3 & -0.03 & 0 \\ -0.0024 & 0 & 42 & -2.4111 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Delta x_1 \\ \Delta x_2 \\ \Delta x_3 \\ \Delta x_4 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0.00008644 & 0 \\ -0.00008644 & 0.00001872 \\ 0 & -0.00001872 \\ 0.00008644 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Delta m_1 \\ \Delta m_2 \end{bmatrix}$$

dan persamaan kawalan dengan menganggap hanya sel CD4+ dan virus bebas yang diambil kira maka:

$$\begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Delta x_1 \\ \Delta x_2 \\ \Delta x_3 \\ \Delta x_4 \end{bmatrix} \quad (3.1.7)$$

Dengan menggunakan parameter bagi Pesakit A dalam Jadual 1 yang menjalani terapi HIV dengan menggunakan gabungan dos-dos ubat yang tetap sehingga satu tahap jumlah sel CD4+ yang stabil, titik-titik keseimbangan dapat diperoleh dengan menyelesaikan persamaan (2.10) setelah menganggap  $dx/dt=0$ . Dalam kajian ini, dos-dos ubat yang ditetapkan adalah  $m^* = (1200, 900)$

### 3.2 Kawalan kudratik linear

Sebelum meneruskan perbincangan mengenai masalah kawalan optimum, konsep bagi bentuk kuadratik akan dijelaskan. Anggap  $S$  sebagai satu matriks simetri  $n \times n$ , di mana  $S = S^T$ . Untuk  $x \in R^n$ , fungsi nilai scalar  $x^T S x$  adalah dalam bentuk kuadratik. Jika setiap bentuk kuadratik  $x^T S x \geq 0$ ,  $S$  adalah *semidefinite positive* maka  $S \geq 0$ . Untuk setiap  $x \neq 0$ , bagi  $x^T S x > 0$ ,  $S$  adalah *positive definite* dan diwakilkan sebagai  $S > 0$ .

Kaedah LQR melibatkan penentuan input yang akan menggunakan sistem linear sementara meminimumkan satu fungsi kos kudratik. Fungsi kos adalah integral masa kepada bentuk kuadratik dalam vektor keadaan  $x$  serta input vektor  $m$  seperti  $\Delta x^T Q \Delta x + \Delta m^T R \Delta m$  di mana  $Q$  adalah satu matriks bukan *negatif definite* dan  $R$  pula merupakan matriks *positif definite*. Untuk suatu sistem linear

$$\Delta \dot{x} = A\Delta x + B\Delta m \quad x(0) = x_0 \quad (3.2.1)$$

$x$  dianggap boleh diperoleh. Satu hukum pengawal  $\Phi$  didefinisikan sebagai  $\Delta m = \phi(x)$  dengan anggapan-anggapan seperti berikut:

- i)  $\phi$  adalah fungsi selanjar
- ii) Sistem gelung tertutup mempunyai penyelesaian yang unik

Hukum kawalan optimum adalah untuk mengurangkan kriteria kos. Salah satu ciri penting dalam teori kawalan linear dan rekabentuk adalah; sekiranya kriteria kos adalah kuadratik dan pengoptimuman adalah tidak terhingga maka hukum kawalan yang optimum ini mempunyai banyak ciri-ciri menarik iaitu termasuk kestabilan gelung tertutup.

Objektif kawalan adalah untuk mendapatkan  $\phi$  yang akan meminimumkan kriteria kos

$$J(x_0, \phi) = \int_0^{\infty} (\Delta x(t)^T Q \Delta x(t) + \Delta m^T(t) R \Delta m(t)) dt \quad (3.2.2)$$

Jika kos optimal wujud, ia diwakili sebagai  $J^*(x_0)$ . Kemudian,

$$J^*(x_0) = \min_{\phi \in \Phi} \int_0^{\infty} [x^T(t) Q x(t) + m^T(t) R m(t)] dt \quad (3.2.3)$$

Hukum kawalan  $m = \phi^*(x)$  adalah optimal jika

$$J^*(x_0) = J(x_0, \phi^*) \quad (3.2.4)$$

Oleh kerana  $Q$  adalah positive semidefinite,  $x^T(t)Qx(t) \geq 0$  dan mewakili penalti yang berlaku pada masa  $t$  untuk trajektori keadaan yang tersisih dari 0.  $R$  pula adalah positive definite,  $u^T(t)Ru(t) > 0$  apabila  $x \neq 0$ . Ia mewakili usaha kawalan pada masa  $t$  untuk membawa  $x(t)$  kepada 0. Kesemua kriteria kos merujuk kepada penalti kumulatif sepanjang ufuk tidak terhingga.

Pilihan matrik pemberat  $Q$  dan  $R$  menunjukkan pertukaran antara syarat-syarat untuk mengatur keadaan ke 0 dan penggunaan tenaga kawalan. Sebagai contohnya, satu matriks pepenjuru

$$Q = \begin{bmatrix} q_1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & q_2 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & \cdot & \dots & 0 \\ \vdots & & \cdot & \cdot & \vdots \\ 0 & \dots & \dots & \dots & q_n \end{bmatrix}$$

memberikan bentuk kuadratik

$$x^T(t)Qx(t) = \sum_{i=1}^n q_i x_i^2(t)$$

Saiz relatif  $q_i$  menunjukkan kepentingan relatif yang pereka anggapkan  $x_i(t)$  berbeza dari 0. Anggapan-anggapan berikut digunakan untuk memastikan masalah kawalan mempunyai penyelesaian yang unik dan bergantung kepada data secara selanjar:

Anggapan 1: (A,B) distabilkan

Dengan penstabilan, maklum balas K seperti dalam sistem gelung tertutup

$$\dot{x} = (A - BK)x \tag{3.2.5}$$



adalah stabil. Hukum maklum balas  $m = -Kx$  dengan jelasnya dapat diterima. Penyelesaian kepada (3.2.5) diberikan oleh

$$x(t) = e^{(A-BK)t} x_0$$

Tambahan pula, kriteria kos kemudiannya ditakrifkan sebagai

$$J(x_0, -Kx) = x_0^T \int_0^{\infty} e^{(A-BK)t} (Q + K^T R K) e^{(A-BK)t} dt x_0$$

yang terhingga. Dengan itu, masalah pengoptimuman adalah bermakna. Untuk menentukan elemen peminimum  $m$

$$\Delta m = -K \Delta x \tag{3.2.6}$$

persamaan

$$K = R^{-1} B^T P \tag{3.2.7}$$

digunakan dan matriks P boleh didapatkan melalui penyelesaian persamaan

$$A^T P + PA - PBR^{-1}B^T P + Q = 0 \tag{3.2.8}$$

Persamaan (3.2.8) ini adalah persamaan algebra Riccati. Penyelesaian Riccati iaitu P digunakan untuk menyelesaikan persamaan (3.2.7) yang akan memenuhi persamaan (3.2.6) dalam mencari peminimuman  $m$ .

Maklum balas  $K$  yang dicari dalam persamaan (3.2.7) adalah sebagai kawalan kepada sesuatu sistem. Sebagai contohnya, jika maklum balas menunjukkan bahawa suhu dalam rumah kita adalah di bawah paras setpoint, termostat akan mengarahkan pemanas untuk meningkatkan suhu sehingga suhu bilik berada pada paras sekurang-kurangnya setpoint itu. Selain itu, jika kereta kita akan bergerak terlalu laju, sistem

kawalan akan mengurangkan jumlah bahan api ke bahagian enjin untuk memastikan halaju kereta tidak melebihi tahap maksimum.

Untuk menjelaskan mengenai sistem kawalan maklumbalas keadaan LQR, anggap persamaan sistem seperti berikut:

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

Maklumbalas keadaan:

$$u(t) = -K(t)x(t)$$

Sistem gelung tertutup menjadi:

$$\begin{aligned}\dot{x}(t) &= A(t)x(t) + Bu(t) \\ &= [A(t) - B(t)K(t)]x(t) \\ &= \alpha(t)x(t)\end{aligned}$$

Di sini,  $\alpha(t) = A(t) - B(t)K(t)$

Penyelesaian bagi persamaan  $\alpha(t) = A(t) - B(t)K(t)$  boleh diberikan sebagai

$$x(t, t_0) = \phi(t, t_0)x(t_0)$$

$x(t, t_0)$  adalah satu matrik perubahan keadaan yang memenuhi persamaan-persamaan berikut:

$$\begin{aligned}\dot{\phi}(t, t_0) &= \alpha(t)\phi(t, t_0) \\ \phi(t_0, t_0) &= I \\ \phi(t, t_0)\phi(t_0, t) &= I\end{aligned}$$

Berpendukan persamaan  $\phi(t_0, t_0)\phi(t_0, t) = I$ ,

$$\dot{\phi}(t, t_0)\phi(t_0, t) = -\dot{\phi}(t, t_0)\phi(t_0, t)$$

Menggunakan persamaan  $\dot{\phi}(t, t_0) = \alpha(t)\phi(t, t_0)$ ,

$$\dot{\phi}(t, t_0)\phi(t_0, t) = -\alpha(t)\phi(t, t_0)\phi(t_0, t)$$

Justeru itu,

$$\alpha(t)\phi(t, t_0)\phi(t_0, t) = -\dot{\phi}(t, t_0)\phi(t_0, t)$$

supaya

$$\alpha(t) = -\dot{\phi}(t, t_0)\phi(t_0, t) \text{ dan } \dot{\phi}(t_0, t) = -\dot{\phi}(t, t_0)^{-1}\alpha(t) = \phi(t_0, t)\alpha(t)$$

Oleh itu,

$$\dot{\phi}(\tau, t) = -\phi(\tau, t)\alpha(t)$$

$$\dot{\phi}(t, \tau) = -\phi(t, \tau)\alpha(\tau)$$

Pertimbangkan satu prestasi untuk sistem kawalan maklumbalas keadaan seperti berikut:

$$J(t, t_1, x(t), u(t)) = x^T(t_1)Q_1x(t_1) + \int_{t_1}^t [x^T(\tau)Qx(\tau) + u^T(\tau)Ru(\tau)]d\tau$$

Oleh sebab itu,

$$u(t) = -K(t)x(t)$$

dan

$$\begin{aligned}
 J(t, t_1, x(t), u(t)) &= J(t, t_1, x(t), K(t)) \\
 &= x^T(t_1)Q_1x(t_1) + \int_{t_1}^t [x^T(\tau)Qx(\tau) + u^T(\tau)Ru(\tau)]d\tau \\
 &= x^T(t_1)Q_1x(t_1) + \int_{t_1}^t [x^T(\tau)\tilde{Q}x(\tau)]d\tau \\
 &= x^T(t)\phi(t_1, t)Q_1\phi(t_1, t)x(t) + \int_{t_1}^t [x^T(\tau, t)\phi^T(\tau, t)\tilde{Q}\phi(\tau, t)x(\tau)]d\tau \\
 &= x^T(t)\{\phi^T(t_1, t)Q_1\phi(t_1, t) + \int_{t_1}^t [\phi^T(\tau, t)Q\phi(\tau, t)]d\tau\}x(t) \\
 &= x^T P(t_1, t, K(t))x(t)
 \end{aligned}$$

Persamaan  $x^T P(t_1, t, K(t))x(t) = \phi^T(t_1, t)Q_1\phi(t_1, t) + \int_{t_1}^t [\phi^T(\tau, t)\tilde{Q}\phi(\tau, t)]d\tau$

Maka,

$$\dot{P}(t_1, t, K) = -Q(t) - A(t)^T P(t_1, t, K(t)) - P(t_1, t, K(t))A(t) + K^T(t)B^T(t)P(t_1, t) + P(t_1, t, K(t))B(t)K(t)$$

dan maklumbalas keadaan yang optimum adalah untuk mencari optimum  $K^*(t)$  seperti:

$$\begin{aligned}
 J^*(t_1, t, x(t), K^*(t)) &= x^T(t)P^*(t_1, t, K^*(t))x(t) \\
 &\leq x^T P(t_1, t, K(t))x(t); \text{ untuk sebarang } x(t)
 \end{aligned}$$

Oleh kerana dapatan maklumbalas  $K^*$  mesti unik, persamaan di atas ditulis semula seperti di bawah:

$$J^*(t_1, t, x(t)) = x^T(t)P^*(t_1, t)x(t) \leq x^T(t)P(t_1, t, K(t))x(t); \text{ untuk sebarang } x(t)$$

Anggapan 2: (A,B) adalah stabil dan (Q,A) dapat dikesan maka wujudnya penyelesaian P, dalam kategori matriks positive semidefinite, terhadap persamaan algebra Riccati. Justeru itu, sistem matrik gelung tertutup  $A - BR^{-1}B^T P$  adalah stabil.

Maka

$$\dot{x} = (A - BR^{-1}B^T P)x$$

dan

$$m(t) = -R^{-1}B^T Px(t)$$

dengan kos optimum  $J^*(x_0) = x_0^T Px_0$

### 3.2.1 Masalah Kawalan Optimum

Kawalan optimum merangkumi mendapatkan tatacara kawalan yang dapat mengoptimumkan suatu sistem. Teori ini menekankan pengendalian satu sistem dinamik pada kos yang minimum. Kes di mana sistem dinamik diwakilkan dalam satu set persamaan perbezaan linear dan fungsi kosnya adalah dalam bentuk fungsi kuadratik digelar sebagai masalah kudratik linear.

Algoritma bermatematik digunakan dalam mengawal mesin atau proses (seperti kapal terbang dan bahan-bahan kimia) untuk meminimumkan satu fungsi kos yang faktor pemberatnya ditentukan oleh manusia (jurutera). Fungsi kos sering disamakan dengan satu jumlah sisihan daripada nilai yang dingini. Justeru itu, algoritma ini akan mencari satu setting pengawal yang meminimumkan sisihan yang tidak dingini tersebut, seperti sisihan daripada suhu proses yang dingini. Pada kebiasaannya, magnitud reaksi kawalan turut dimasukkan dalam jumlah ini supaya dapat memastikan tenaga yang digunakan oleh reaksi kawalan terbatas.

Dalam teori kawalan optimum, elemen-elemen yang penting adalah suatu sistem dinamik dengan suatu fungsi kos yang perlu diminimumkan serta keadaan  $x(t)$  pada masa yang berbeza, input  $u(t)$  yang berbeza pada waktu yang berlainan dan output  $y(t)$  pada masa yang berbeza.

Pembolehkan kawalan iaitu dos ubat adalah untuk meminimumkan indeks prestasi:

$$\text{Minimum } J = \frac{1}{2} \int_0^{\infty} (\Delta x(t)^T Q \Delta x(t) + \Delta m^T(t) R \Delta m(t)) dt \quad (3.2.1.1)$$

$$\text{tertakluk kepada } \dot{\Delta x} = A \Delta x + B \Delta m \quad (3.2.1.2)$$

dengan A, B, Q dan R adalah matrix yang mempunyai dimensi yang sesuai dan R adalah positif definite. Penyelesaian kepada masalah LQR ini dapat diperoleh daripada persamaan:

$$\Delta m(t) = -R^{-1} B^T P \Delta x(t) \quad (3.3.1.3)$$

dan P boleh dikira dengan menyelesaikan persamaan Riccati :

$$A^T P + P A - P B R^{-1} B^T P + Q = 0 \quad (3.2.1.4)$$

Matriks Q adalah pemberat kepada keadaan  $\Delta x$  dan matrik R pula adalah pemberat terhadap pembolehkan kawalan  $\Delta m$ . Nilai bagi Q dan R yang digunakan dalam kajian ini adalah:

$$Q = \begin{bmatrix} 10^{-5} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

$$R = \begin{bmatrix} 4.5 \times 10^2 & 0 \\ 0 & 10^2 \end{bmatrix}$$

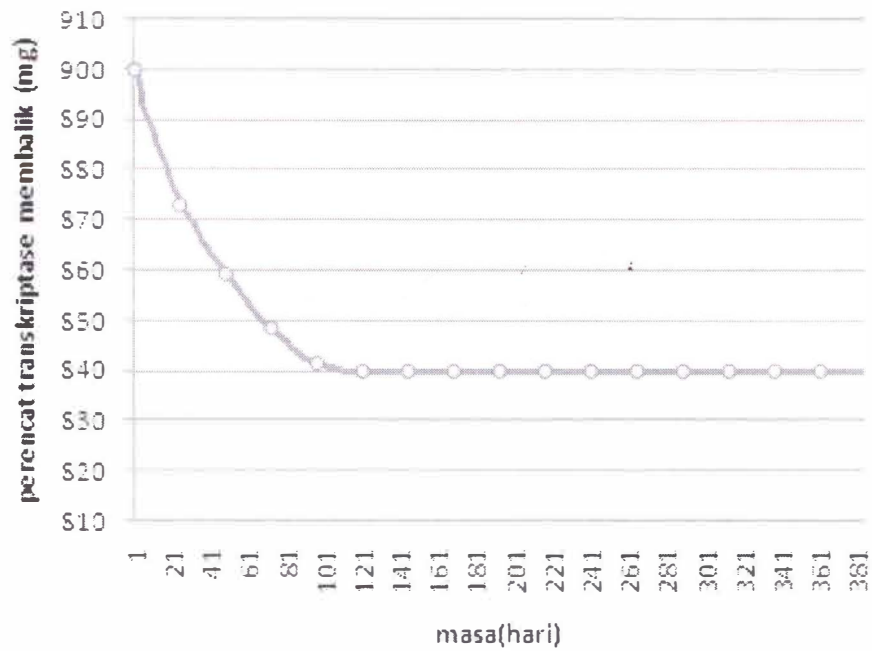
## BAB 4

### KEPUTUSAN DAN PERBINCANGAN

Data klinikal sebenar diambil daripada Pontensilli et al.(1999) dan merujuk kepada seorang pesakit (pesakit A) yang menghadapi penyakit AIDS dan bacaan sel T(CD4+) dia diambil sepanjang 224 hari. Parameter model disesuaikan supaya selaras dengan data yang ada. Parameter ini telah dibincangkan melalui Jadual 1.

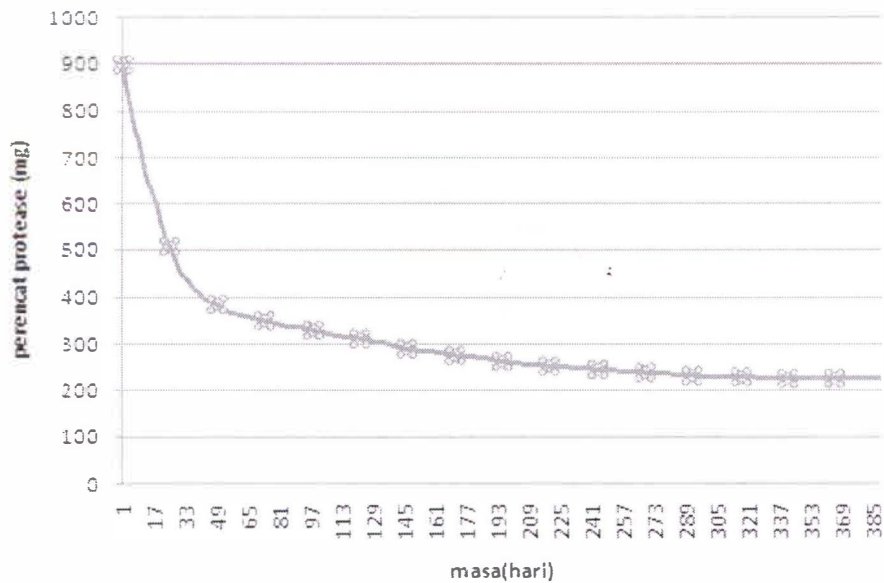
Pembolehkan kawalan dihadkan untuk berada dalam lingkungan  $(300\text{mg}) \ll m_1(t) \ll (900\text{mg})$  untuk perencat transcriptase membalik serta  $(300\text{mg}) \ll m_2(t) \ll (900\text{mg})$  untuk perencat protease.





Rajah 4.1 : Perubahan dos ubat perencat transcriptase membalik

Rajah 4.1 menunjukkan perubahan dos ubat perencat transcriptase membalik ( $mg$ ) dalam terapi menggunakan dos yang dikira melalui kaedah LQR. Pada peringkat awal, terapi dos tetap digunakan untuk memastikan tahap kesihatan pesakit adalah memuaskan sebelum mengoptimumkan dos ubat melalui keadah LQR. Dapat diperhatikan bahawa dos ubat perencat transcriptase membalik menumpu ke satu nilai tetap dengan perubahan yang kecil secara progresif.

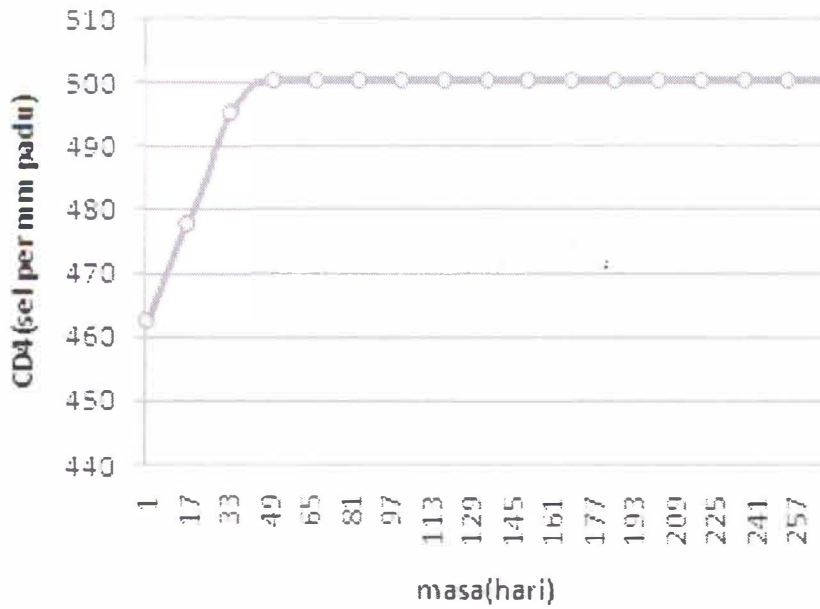


Rajah 4.2: Perubahan dos ubat perencat protease

Dalam Rajah 4.2 pula, perubahan dos ubat perencat protease ( $m_2$ ) jelas kelihatan. Pengurangan dos ubat dalam Rajah 4.1 dan 4.2 menunjukkan pengurangan dalam kesan sampingan dengan penggunaan dos ubat yang semakin ringan.

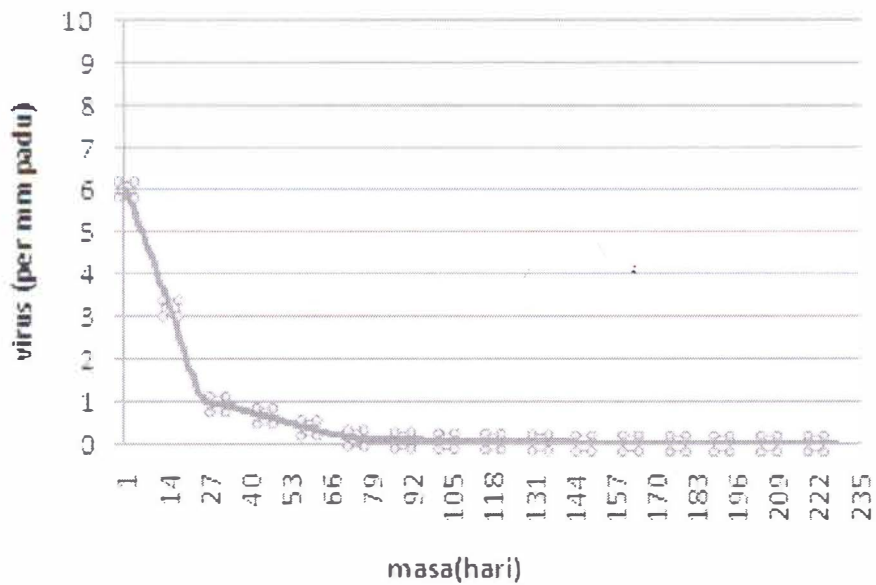
Dos ubat yang dihasilkan adalah semakin berkurangan yang bermaksud pengurangan dalam kesan sampingan yang akan dibawa oleh penggunaan ubat-ubatan tersebut berkurang juga. Secara tidak langsung, kos ubat turut berkurangan.

Dos ubat dalam rajah 4.1 adalah lebih tinggi berbanding rajah 4.2 kerana sebahagian daripada objektif kajian adalah untuk meningkatkan jumlah sel CD4+T yang sihat. Oleh itu, dos ubat yang lebih tinggi ini dapat mengurangkan jangkitan sel CD4+T yang baru.



Rajah4. 3: Bacaan sel CD4+T

Rajah 4.3 menunjukkan bacaan sel CD4+T melalui terapi menggunakan dos diperolehi melalui kaedah LQR. Melalui rajah tersebut, kita dapat melihat jumlah sel CD4+T semakin meningkat. Ini memenuhi sebahagian daripada objektif kajian iaitu meningkatkan tahap kesihatan pesakit yang dapat diperhatikan melalui pertambahan sel CD4+T.



Rajah 4.4 : Bacaan jumlah virus

Dalam Rajah 4.4 pula menunjukkan bacaan jumlah virus melalui terapi menggunakan dos diperolehi melalui kaedah LQR. Melalui rajah tersebut, kita dapat melihat jumlah virus semakin berkurangan. Ini menyokong bahawa keadaan tahap pesakit yang semakin stabil dengan penurunan jumlah virus di dalam badan pesakit A.

Walaupun dos ubat yang digunakan adalah semakin berkurangan tetapi keadaan pesakit adalah masih stabil dan jumlah virus yang dapat dikesan adalah menghampiri 0. Ini menunjukkan keberkesanan terapi.

Keputusan-keputusan ini memenuhi objektif kajian iaitu mengimbangi keberkesanan terapi dan mengurangkan kesan sampingan terapi terhadap pesakit yang jelas kelihatan melalui peningkatan dalam sel CD4 dan penurunan jumlah virus yang menggunakan dos ubat yang lebih ringan berbanding terapi dos ubat tetap yang lebih berat. Secara tidak langsung, ini dapat mengurangkan kos ubat pada masa yang sama. Masalah seperti tuberculosis, muntah, cirit-birit, sakit tekak, hepatitis C, pneumonia, demam tinggi dan kesan sampingan yang lain dapat dikurangkan dengan penggunaan dos ubat yang lebih ringan dan efektif.

## **BAB 5**

### **KESIMPULAN DAN CADANGAN**

Kaedah LQR ini dapat membantu dalam mengoptimumkan dos ubat sementara memastikan kesihatan pesakit masih berada dalam tahap yang memuaskan. Walaupun kaedah ini tidak dapat menyingkirkan virus HIV sepenuhnya, tetapi sekurang-kurangnya dapat mengurangkannya. Kaedah LQR memberikan penyelesaian berbentuk maklumbalas keadaan (jumlah sel CD4) yang dianggap dapat diperolehi tetapi dalam keadaan sebenar, sel CD4 yang terjangkit dan yang tidak terjangkit adalah sukar diasingkan dan dikenalpasti. Oleh itu, kaedah pengoptimuman penganggaran parameter keadaan boleh digunakan untuk mendapatkan keputusan yang lebih jitu.

## RUJUKAN

- Caetano, M. A. L. & Yoneyama, T. 1999. Optimal control theory applied to the antiviral treatment of AIDS. Theory and Mathematics in Biology and Medicine Conference. Amsterdam. Netherlands.
- Cannon, M.D., et. al. 1990. *Theory of optimal control and mathematical programming*. McGraw Hill.
- De Souza, J A M Felipe, M A L Caetano & T.Yoneyama .2000. *Numerical optimization applied to the treatment of AIDS in the presence of mutant HIV virus*. 4th IFAC Symp. Modelling and Control. Greifswald. Germany. 91-96.
- Dorato, P., et al. 1995. *Linear-quadratic control an introduction*. Prentice Hall.
- Fortmann, T.F., Hitz, K.L. 1997. *An Introduction to Linear Control Systems*. Marcel Dekker.
- Hraba T, Dolezal J. 1989. *Mathematical model of CD4+ lymphocyte depletion in HIV infection*. 35: 156-63.
- Kwakernaak H and Sivan R. 1972. *Linear optimal control systems*. New York, NY: USA, Wiley-Interscience (Eds). LEWIS FL. 1986. *Optimal Control*. J Wiley & Sons, New York, 362 p.
- Nowak MA, May RM. 2000. *Viral Dynamics: Mathematical Principles of Immunology and Virology*. Oxford University .Press: Oxford, UK.
- Perelson AS, Kirschner DE, De Boer R. 1993. *Dynamics of HIV infection of CD4+ T cells*. Math Biosci. 114: 81-125
- Pontesilli Kerkhhof-Grade S, Pakker Ng, Notermans Dw. Roos Mtl, Kelin and Miedema F. 1999. *Immunology Letters* 66:213-217.
- Tomás Hraba\* and Jaroslav Dolezal†. 1996. *A mathematical model and CD4+ lymphocyte dynamics in HIV infection, emerging infectious disease*. 299-304.
- Wein, L. D., D'Amato, R. M., Perelson, A. S., 1998. *Mathematical analysis of antiretroviral therapy aimed at HIV-1 eradication or maintenance of low viral loads*. J.Theor. Biol. V. 192. 81-98.

Wodarz D, Nowak MA. 1999. *Specific therapy regimes could lead to long-term immunological control of HIV*. Proceedings of the National Academy of Sciences USA;96(25):14,464–14,466



## BIODATA PENULIS

Nama : Sheun Su Sin  
Alamat Tetap : No.23-1B, Jalan BP1, Bukit Pandan,  
Cheras, 56100 Kuala Lumpur.  
Nombor Telefon : 016-9768480  
Email : [doodleprimitive@hotmail.com](mailto:doodleprimitive@hotmail.com)  
Tarikh Lahir : 13 Januari 1986  
Tempat Lahir : Kuala Lumpur, Wilayah Persekutuan  
Kewarganegaraan : Malaysia  
Bangsa : Cina  
Jantina : Perempuan  
Agama : Buddha

Pendidikan : Sekolah Rendah Kebangsaan (P) Pudu (1994-1998)  
Sekolah Menengah Kebangsaan (P) Pudu (1999-2003)  
Sekolah Menengah Kebangsaan Jalan Cochrane (2004-2005)  
Kolej Universiti Sains dan Teknologi Malaysia (2006-2007)  
Universiti Malaysia Terengganu (2007-2009)

Anugerah : Anugerah warna penuh.  
Calon Olahragawati UMT 2009.  
Senarai Kepujian Dekan (Semester 1, 4 ).  
Top 32 dalam F-Secure National Security Tech Quiz  
Championship 2008/2009.  
Tempat ke-4 dalam Majlis Sukan Antara universiti-universiti  
Malaysia 2008, Acara Bola Tampar di Universiti Malaysia  
Sabah.  
Top 16 dalam Majlis Sukan Antara universiti-universiti  
Malaysia 2008, Acara Badminton di Universiti Malaya.  
Johan bagi acara bola tampar pada Sukan Terengganu  
(SUTERA) ke-2, 2007.  
Johan bagi acara bola tampar pada pertandingan MASUKIT.

Lain-lain : Festival sukan UMT 2009 (Johan Bola Tampar).  
Festival sukan UMT 2009 (Johan Badminton).  
Sukarelawan untuk Turtle Research and Rehabilitation Group  
in Pulau Redang.  
Urusetia Kejohanan Sukan Konvokesyen 2007/2008.  
Kapten pasukan bola tampar Sekolah Menengah Kebangsaan  
Cochrane 2005.  
Bendahari Kelab Sport Assistant Board 2005.  
Wakil sekolah dalam acara Bola Tampar MSSKL( Bawah 18  
tahun) Zon Pudu (2001-2003).  
Bendahari Rumah Marywood 2003.  
Wakil Tingkatan Kelab Bola Tampar 2003.  
Pengawas sekolah 2001-2003.  
Pengawas kantin 1999-2000.

Cita-cita : Programmer

Bidang Diminati : Analisis Berangka, Pengoptimuman, Persamaan Pembezaan.

PENGOPTIMUNAN RAWATAN ANTIRETROVIRUS HIV UNTUK JANGKA MASA YANG PANJANG - SHEUN SU SIN