

**ANALISIS DINAMIK MODEL MATEMATIKA INFEKSI MALARIA
PADA INANG DENGAN RESPON IMUN**

SKRIPSI

**OLEH
IKKA MEILISA NOVIANI
NIM. 15610086**



**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2019**

**ANALISIS DINAMIK MODEL MATEMATIKA INFEKSI MALARIA
PADA INANG DENGAN RESPON IMUN**

SKRIPSI

**Diajukan Kepada
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)**

**Oleh
Ikka Meilisa Noviani
NIM. 15610086**

**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2019**

**ANALISIS DINAMIK MODEL MATEMATIKA INFEKSI MALARIA
PADA INANG DENGAN RESPON IMUN**


SKRIPSI

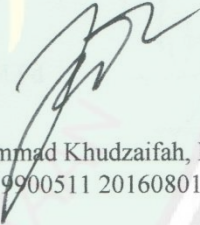
Oleh
Ikka Meilisa Noviani
NIM. 15610086

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji
Tanggal 28 November 2019

Pembimbing I,

Pembimbing II,


Dr. Usman Pagalay, M.Si.
NIP. 19650414 200312 1 001


Muhammad Khudzaifah, M.Si.
NIDT. 19900511 20160801 1 057

Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika



Dr. Usman Pagalay, M.Si.
NIP. 19650414 200312 1 001

**ANALISIS DINAMIK MODEL MATEMATIKA INFEKSI MALARIA
PADA INANG DENGAN RESPON IMUN**

SKRIPSI

Oleh
Ikka Meilisa Noviani
NIM. 15610086

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
dan Dinyatakan Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)

Tanggal 19 Desember 2019

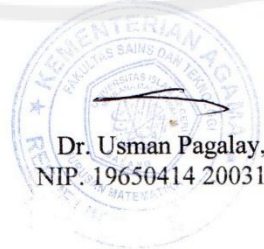
Penguji Utama : Dr. Hairur Rahman, M.Si

Ketua Penguji : Ari Kusumastuti, M.Si.,M.Pd

Sekretaris Penguji : Dr. Usman Pagalay, M.Si

Anggota Penguji : Muhammad Khudzaifah, M.Si

Mengetahui
Ketua Jurusan Matematika



Dr. Usman Pagalay, M.Si
NIP. 19650414 200312 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ikka Meilisa Noviani

NIM : 15610086

Jurusan : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Analisis Dinamik Model Matematika Infeksi Malaria Pada Inang
Dengan Respon Imun

menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan pengambilan data, tulisan, atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar rujukan. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 28 November 2019
Yang membuat pernyataan



Ikka Meilisa Noviani
NIM.15610086

MOTO

“Barang Siapa yang Bersungguh-sungguh Maka Dia Akan Berhasil”



PERSEMBAHAN

Penulis mempersembahkan karya tulis ini kepada:

Orang tua tercinta Ibu Jumiyatun, Bapak Suparto, Adik Ismi Dita Anggraeni dan guru-guru saya selama menuntut ilmu yang senantiasa ikhlas mendoakan, menasehati, memberikan semangat, dan kasih sayang yang tak terbatas.



KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Segala puji bagi Allah SWT atas rahmat, taufik serta hidayah-Nya, sehingga penulis mampu menyelesaikan penyusunan skripsi ini sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana dalam bidang matematika di Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Dalam proses penyusunan skripsi ini, penulis banyak mendapat bimbingan dan arahan dari berbagai pihak. Untuk itu ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya penulis sampaikan terutama kepada:

1. Prof. Dr. H. Abd. Haris, M.Ag, selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Sri Harini, M.Si, selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Usman Pagalay, M.Si, selaku ketua Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. Usman Pagalay, M.Si, selaku dosen pembimbing I yang telah banyak memberikan arahan, nasihat, motivasi, dan berbagi pengalaman yang berharga kepada penulis.
5. Muhammad Khudzaifah, M.Si, selaku dosen pembimbing II yang telah banyak memberikan arahan dan berbagi ilmunya kepada penulis.

6. Dr. Hairur Rahman, M.Si, selaku ketua penguji yang telah memeriksa dan memberikan saran agar penelitian ini menjadi lebih baik dan mudah dipahami untuk pembaca.
7. Seluruh dosen Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang yang telah mendidik, membimbing, mengajarkan dan mencurahkan ilmunya kepada penulis.
8. Saudara-saudara KSR-PMI Unit UIN Malang yang senantiasa memberikan pandangan baru dan berbagai pengalaman yang tak terlupakan sehingga kuliahku terasa lebih berwarna dan bahagia bersama kalian.
9. Seluruh teman-teman Latticers yang telah berjuang bersama selama masa-masa kuliah dan skripsi sehingga beban terasa lebih ringan karena dipikul bersama.
10. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu-satu yang ikut membantu dalam menyelesaikan skripsi ini baik materiil maupun moril.

Semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Akhirnya penulis berharap semoga dengan rahmat dan izin-Nya mudah-mudahan skripsi ini bermanfaat bagi penulis dan bagi pembaca. *Amiin.*

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Malang, November 2019

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	
HALAMAN MOTO	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT	xiv
ملخص	xv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.5 Batasan Masalah.....	4
1.6 Metode Penelitian.....	5
1.7 Sistematika Penulisan.....	6
BAB II KAJIAN TEORI	
2.1 Persamaan Diferensial.....	7
2.2 Persamaan Diferensial Biasa Linier dan Nonlinier.....	8
2.3 Analisis Kestabilan	8
2.3.1 Titik Tetap atau Titik Keseimbangan	9
2.3.2 Linierisasi	10
2.3.3 Nilai Eigen.....	11
2.3.4 Jenis Kestabilan	12
2.4 Malaria 13	
2.6 Sistem Imun	15
2.6.1 Komponen Sistem Imun	17
2.6.2 Mekanisme Efektor Imun	20
2.6.3 Respon Sel Imun Terhadap Infeksi Malaria	23
2.7 Pandangan Islam Tentang Kebersihan dan Kesehatan	26

BAB III PEMBAHASAN

3.1 Model Matematika	29
3.2 Analisis Kestabilan	34
3.2.1 Menentukan Titik Tetap	34
3.2.2 Linierisasi	37
3.2.3 Nilai Eigen.....	46
3.3 Simulasi Model Matematika	48
3.3.1 Grafik $H(t), I(t), M(t)$ dan $E(t)$	48
3.3.2 Grafik $I(t)$ dan $M(t)$ dengan $\delta_2 = 0,009, \delta_2 = 0,09$ dan $\delta_2 = 0,9$	51
3.3.3 Grafik $I(t)$ dan $M(t)$ dengan $k_1 = 1,5 \times 10^{-5}, k_1 = 4,5001 \times 10^{-5}$ dan $k_1 = 9,5 \times 10^{-5}$	53
3.3.4 Grafik $I(t)$ dan $M(t)$ dengan $k_2 = 1,03 \times 10^{-5}, k_2 = 4,69 \times 10^{-5}$ dan $k_2 = 9,5 \times 10^{-5}$	56
3.4 Keseimbangan Dalam Perspektif Islam	59

BAB IV PENUTUP

4.1 Kesimpulan	61
4.2 Saran	62

DAFTAR PUSTAKA	63
-----------------------------	----

LAMPIRAN-LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Jenis-jenis Kestabilan.....	12
Tabel 3.1 Nilai Parameter-parameter pada Model (3.5)	32
Tabel 3.2 Variabel-variabel pada Model (3.5).....	33



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Siklus Hidup Plasmodium.....	14
Gambar 2.2 Fase Respon Imun Humoral Sel B	21
Gambar 2.3 Efektor Imun Selular	22
Gambar 2.4 Mekanisme Pemusnahan Sel yang Terinfeksi oleh CD8+	23
Gambar 3.1 Bagan Hubungan H, I, M dan E	28
Gambar 3.2 Potret Fase Model Matematika Infeksi Malaria pada Inang dengan Respon Imun.....	45
Gambar 3.3 Simulasi Perubahan Populasi H Terhadap Waktu t	46
Gambar 3.4 Simulasi Perubahan Populasi I Terhadap Waktu t	46
Gambar 3.5 Simulasi Perubahan Populasi M Terhadap Waktu t	46
Gambar 3.6 Simulasi Perubahan Populasi E Terhadap Waktu t	46
Gambar 3.7 Grafik Simulasi Perubahan Populasi Sel Darah Merah yang Terinfeksi dengan $\delta_2 = 0,009$, $\delta_2 = 0,09$ dan $\delta_2 = 0,9$	48
Gambar 3.8 Grafik Simulasi Perubahan Populasi Merozoit dengan $\delta_2 = 0,009$, $\delta_2 = 0,09$ dan $\delta_2 = 0,9$	49
Gambar 3.9 Grafik Simulasi Perubahan Populasi Sel Darah Merah yang Terinfeksi dengan $k_1 = 1,5 \times 10^{-5}$, $k_1 = 4,5001 \times 10^{-5}$ dan $k_1 = 9,5 \times 10^{-5}$	51
Gambar 3.10 Grafik Simulasi Perubahan Populasi Merozoit dengan $k_1 = 1,5 \times 10^{-5}$, $k_1 = 4,5001 \times 10^{-5}$ dan $k_1 = 9,5 \times 10^{-5}$	52
Gambar 3.11 Grafik Simulasi Perubahan Populasi Sel Darah Merah yang Terinfeksi dengan $k_2 = 1,03 \times 10^{-5}$, $k_2 = 4,69 \times 10^{-5}$ dan $k_2 = 9,5 \times 10^{-5}$	53
Gambar 3.12 Grafik Simulasi Perubahan Populasi Merozoit dengan $k_2 = 1,03 \times 10^{-5}$, $k_2 = 4,69 \times 10^{-5}$ dan $k_2 = 9,5 \times 10^{-5}$	55

ABSTRAK

Noviani, Ikka Meilisa. 2019. **Analisis Dinamik Model Matematika Infeksi Malaria pada Inang dengan Respon Imun**. Skripsi. Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (2) Muhammad Khudzaifah, M.Si.

Kata Kunci: Malaria, Titik Tetap, Matriks Jacobian, Nilai Eigen, Kestabilan, Respon Imun

Model matematika infeksi malaria pada inang dengan adanya respon imun merupakan model yang mendeskripsikan bagaimana sel-sel imun berinteraksi dengan sel darah merah yang terinfeksi parasit malaria serta merozoit. Terdapat empat variabel dinamis dalam modelnya, yaitu sel darah merah normal, sel darah merah terinfeksi, merozoit dan efektor imun. Model tersebut merupakan sistem persamaan diferensial biasa nonlinier dengan empat persamaan. Dilakukan analisis dinamik dari model tersebut di sekitar titik tetap positif agar dapat diketahui bagaimana arah kepunahan populasi variabel dinamikanya. Penelitian ini menggunakan penelitian kepustakaan dengan menampilkan argumentasi penalaran keilmuan yang memaparkan hasil kajian literatur dan hasil olah pikir peneliti mengenai permasalahan model matematika infeksi malaria pada inang dengan respon imun. Perilaku dari model dapat diketahui setelah mendapatkan nilai eigennya. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa nilai eigen berdasarkan titik tetap yang diperoleh menghasilkan nilai eigen riil negatif dan kompleks dengan bagian riil negatif, sehingga dapat disimpulkan bahwa model tersebut bersifat stabil asimtotik. Hasil simulasi dari beberapa nilai parameter yang diberikan menunjukkan bahwa ada kalanya terjadi osilasi secara periodik pada titik tetap positif.

ABSTRACT

Noviani, Ikka Meilisa. 2019. **Dynamical Analysis of Mathematical Model of Malaria Infection in Hosts with Immune Responses**. Thesis. Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology, Maulana Malik Ibrahim State Islamic University of Malang. Supervisor: (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (2) Muhammad Khudzaifah, M.Si.

Keywords: Malaria, Fixed Point, Jacobian Matrix, Eigenvalue, Stability, Immune Response

The mathematical model of malaria infection in the host with immune response is a model that describes how immune cells interact with infected red blood cells with malaria parasites and merozoites. There are four dynamic variables in the model, namely normal red blood cells, infected red blood cells, merozoites and immunity effectors. The model is a system of nonlinear ordinary differential equations with four equations. A dynamical analysis of the model is carried out to determine the direction of the dynamic variable extinction population around a positive fixed point. This study uses library research by presenting scientific reasoning arguments that describe the results of a literature review and the results of the researchers' thinking about the problem of this mathematical model. The behavior of the model can be known after getting the eigenvalue. The results of this study indicate that the eigenvalue based on the fixed point obtained produces a negative and complex real eigenvalue with a negative real part, so it can be concluded that the model is asymptotically stable. The results of simulation with the given parameter values indicate that sometimes periodic oscillations occur at a positive fixed point.

ملخص

نوفاني ، إيكاميليسا. ٢٠١٩. التحليل الديناميكي للنماذج الرياضية لعدوى الملاريا في مضيفين لديهم استجابات مناعية. بحث جامعي. شعبة الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا الجامعة الإسلامية الحكومية مولانا مالك إبراهيم مالانغ. المشرفون: (١) الدكتور عثمان باجالاي، الماستر، (٢) محمد خوزايفة، الماجستير

الكلمات المفتاحية: الملاريا، النقطة الثابتة، مصفوفة جاكوبيان، القيمة الذاتية، الاستقرار، الاستجابة المناعية

النموذج الرياضي لعدوى الملاريا في المضيف مع استجابة مناعية هو نموذج يصف كيف تتفاعل الخلايا المناعية مع خلايا الدم الحمراء المصابة بطفيليات الملاريا والميروسويت. هناك أربعة متغيرات ديناميكية في النموذج، وهي خلايا الدم الحمراء الطبيعية وخلايا الدم الحمراء المصابة والميروسويت والمؤثرات المناعية. النموذج عبارة عن نظام معادلات تفاضلية غير خطية عادية بها أربع معادلات. يتم إجراء تحليل ديناميكي للنموذج حول نقطة ثابتة موجبة من أجل تحديد اتجاه الانقراض السكاني المتغير الديناميكي. تستخدم هذه الدراسة أبحاث المكتبة من خلال تقديم حجج التفكير العلمي التي تصف نتائج مراجعة الأدب ونتائج تفكير الباحثين في مشكلة النموذج الرياضي لعدوى الملاريا في المضيفين الذين لديهم استجابات مناعية. يمكن معرفة سلوك النموذج بعد الحصول على القيمة الذاتية. تشير نتائج هذه الدراسة إلى أن القيمة الذاتية المستندة إلى النقطة الثابتة التي تم الحصول عليها تنتج قيمة حقيقية حقيقية ومعقدة مع جزء حقيقي سلب، لذلك يمكن أن نخلص إلى أن النموذج مستقر. تشير نتائج المحاكاة لبعض قيم المعلمات المعينة إلى وجود أوقات تحدث فيها التذبذبات بشكل دوري عند نقطة ثابتة موجبة.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Manusia dihadapkan dengan berbagai macam permasalahan dalam kehidupan sehari-harinya. Namun, tidak semua permasalahan dapat diselesaikan secara tepat oleh manusia karena manusia merupakan makhluk yang memiliki banyak keterbatasan dan kekurangan. Seperti firman Allah SWT yang berbunyi

وَأَتَاكُمْ مِنْ كُلِّ مَا سَأَلْتُمُوهُ وَإِنْ تَعُدُّوا نِعْمَتَ اللَّهِ لَا تَحْصُوهَا إِنَّ
الْإِنْسَانَ لَظَلُومٌ كَفَّارٌ ﴿٢٤﴾

“(Dan Dia telah memberikan kepada kalian dari segala apa yang kalian mohonkan kepada-Nya) sesuai dengan keperluan kalian (Dan jika kalian menghitung nikmat Allah) pemberian nikmat-Nya kepada kalian (tidaklah kalian dapat menghitungnya) tidak akan mampu menghitung-hitungnya. (Sesungguhnya manusia itu) yang dimaksud adalah orang kafir (sangat lalim dan sangat ingkar) artinya banyak berbuat aniaya terhadap dirinya dengan cara melakukan maksiat dan banyak ingkar terhadap nikmat Rabbnya.”(Q.S. Ibrahim/14: 34).

Berdasarkan ayat di atas, manusia dapat mengatasi kekurangan-kekurangan yang dimiliki dengan berbagai cara yang efektif, alat yang mendukung dan tentunya usaha yang maksimal. Salah satu alat yang dapat mempermudah manusia untuk menyelesaikan masalahnya yaitu dengan menggunakan persamaan diferensial. Persamaan diferensial adalah suatu persamaan matematika untuk fungsi satu variabel atau lebih, yang menghubungkan nilai fungsi itu sendiri dan turunannya dalam berbagai orde. Menurut Ibnas (2007), persamaan diferensial berperan penting dalam segala bidang keilmuan, diantaranya fisika, biologi, teknik maupun kesehatan. Persamaan diferensial adalah salah satu cabang ilmu matematika yang banyak

digunakan untuk menjelaskan masalah-masalah fisis. Masalah-masalah tersebut dapat dimodelkan dalam bentuk persamaan diferensial (Ibnas, 2017).

Salah satu permasalahan dalam bidang kesehatan yang dapat diselesaikan menggunakan persamaan diferensial yaitu penyakit malaria. Peran matematika dalam penyakit malaria menggunakan persamaan diferensial yaitu dalam hal pemodelan matematika. Malaria adalah salah satu dari tiga penyakit infeksi yang paling berbahaya di dunia, disamping HIV/AIDS dan tuberculosis. Penyakit ini endemik pada daerah tropis dan subtropis seperti Indonesia. Malaria adalah penyakit infeksi akut yang disebabkan oleh protozoa dari genus *Plasmodium*. Parasit ini ditularkan oleh gigitan nyamuk *Anopheles* betina. Sedangkan penyebaran alami parasit malaria disebabkan oleh nyamuk *Anopheles* betina (Puasa, Arfa, 2018).

Selama penyakit malaria menginfeksi tubuh manusia, terdapat fase dimana peningkatan jumlah parasit dalam tubuh menyebabkan gejala penyakit mulai nampak. Saat ini respon oleh sistem imun dalam tubuh beraksi dalam mengendalikan parasit. Pada fase sel darah merah terinfeksi, perlawanan tubuh terhadap parasit *Plasmodium* atau respon imunitas dilakukan oleh beberapa gabungan dari sel imun yang terdiri dari makrofag, sel dendritik, imunitas seluler dan antibodi. Makrofag juga dapat mendukung perbaikan jaringan dan beraksi sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC) yang diperlukan untuk memicu respon imun spesifik. Sel imun diproduksi dalam sumsum tulang dan bermigrasi ke seluruh jaringan tubuh untuk berkembang. Peran dari sel dendritik yaitu sebagai aktivasi sistem imun, untuk mendewasakan limfosit T dan menstimulasi limfosit B. Limfosit adalah sel yang berperan dalam respon imun karena memiliki

kemampuan untuk mengenali antigen melalui reseptor permukaan khusus dan membelah diri menjadi sejumlah sel dengan spesifitas yang identik. Permasalahan tersebut telah diringkas menjadi sebuah model yang berupa sistem persamaan diferensial biasa nonlinier yaitu model matematika infeksi malaria pada inang dengan respon imun (Yunarko, 2014).

Salah satu penelitian yang berkaitan dengan malaria telah dilakukan oleh Yilong Li, dkk. dalam penelitiannya yang berjudul "*The Within-Host Dynamics of Malaria Infection With Immune Response*". Dalam penelitiannya, dilakukan analisis dinamik pada model yang berupa sistem persamaan diferensial biasa nonlinier yang terdiri dari empat persamaan dan empat variabel populasi dinamik (Li, Yilong, 2011). Penelitian serupa telah dilakukan pula oleh Harum Kurniasari dalam skripsinya yang berjudul "*Analisis Dinamik Pada Model Intra-Host Malaria Dengan Respon Imun*". Dalam penelitian tersebut digunakan lima variabel terikat dalam suatu sistem yang terdiri dari lima persamaan diferensial biasa nonlinier dalam analisis dinamikanya (Kurniasari, 2015).

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, penulis berkeinginan untuk mengkaji dan menganalisis perilaku dinamik pada model infeksi malaria pada inang dengan respon imun.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu bagaimana analisis dinamik model matematika infeksi malaria pada inang dengan respon imun?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah tersebut maka tujuan dalam penelitian ini yaitu untuk mengetahui bagaimana analisis dinamik model matematika infeksi malaria pada inang dengan respon imun.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi pada bidang kesehatan, khususnya untuk melihat kestabilan model infeksi malaria dalam tubuh inang dengan adanya respon imun.

1.5 Batasan Masalah

Penulis memberikan batasan masalah pada penggunaan sistem persamaan diferensial biasa nonlinier yang dirumuskan oleh Yilong Li, Shigui Ruan dan Dongmei Xiao dalam jurnalnya yang berjudul “*The Within-Host Dynamics of Malaria Infection With Immune Response*”. Sistem persamaan diferensial biasa nonlinier tersebut merupakan model matematika yang digunakan pada penelitian ini untuk dianalisis dan ditunjukkan simulasi numeriknya. Hanya digunakan satu variabel $E(t)$ untuk mewakili kapasitas total respon imun pada inang yang terinfeksi penyakit malaria. Keempat persamaan diferensial biasa nonlinier tersebut yaitu (Li, Yilong, 2011):

$$\begin{aligned}\frac{dH}{dt} &= \lambda - \delta_1 H - \alpha H M, \\ \frac{dI}{dt} &= \alpha H M - \delta I - \frac{p_1 I E}{1 + \beta I}, \\ \frac{dM}{dt} &= r I - \mu M - \frac{p_2 M E}{1 + \gamma M},\end{aligned}$$

$$\frac{dE}{dt} = -\delta_2 + \frac{k_1IE}{1 + \beta I} + \frac{k_2ME}{1 + \gamma M}$$

1.6 Metode Penelitian

Metode penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

a. Mempelajari, mengkaji dan menelaah buku-buku, jurnal, dan referensi lain yang berhubungan dengan materi mengenai analisis dinamik, persamaan diferensial biasa nonlinier serta bagaimana proses penularan penyakit malaria.

b. Menganalisis

Langkah-langkah yang dilakukan penulis dalam menganalisis model matematika infeksi malaria pada inang dengan respon imun adalah:

- 1) Menjelaskan asal mula model matematika infeksi malaria pada inang dengan respon imun.
- 2) Melakukan analisis dinamik dari model matematika infeksi malaria pada inang dengan respon imun. Tahapan yang dilakukan yaitu:
 - a) Menentukan titik tetap.
 - b) Melakukan linierisasi terhadap model matematika infeksi malaria pada inang dengan respon imun menggunakan deret Taylor.
 - c) Menentukan nilai eigen.
 - d) Melakukan simulasi terhadap model matematika infeksi malaria pada inang dengan respon imun.
 - e) Menginterpretasi hasil simulasi model matematika infeksi malaria pada inang dengan respon imun.

c. Membuat Kesimpulan

1.7 Sistematika Penulisan

Skripsi ini menggunakan sistematika penulisan sebagai berikut:

Bab I Pendahuluan

Pada bab ini diuraikan tentang latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, batasan masalah, metode penelitian dan sistematika penulisan.

Bab II Kajian Pustaka

Bab ini memberikan kajian-kajian yang menjadi landasan masalah yang dibahas, yaitu persamaan diferensial biasa, linierisasi, titik tetap, nilai eigen, analisis kestabilan, malaria, penularan malaria, respon imun terhadap infeksi secara umum, respon imun terhadap infeksi malaria dan kajian agama.

Bab III Pembahasan

Pada bab ini akan dibahas tentang alur pembentukan model, menentukan nilai awal dan parameter, menentukan titik tetap, menentukan sifat kestabilan dan simulasi numerik.

Bab IV Penutup

Bab ini terdiri atas kesimpulan serta saran-saran yang berkaitan dengan permasalahan yang dikaji.

BAB II

KAJIAN TEORI

2.1 Persamaan Diferensial

Persamaan diferensial adalah persamaan matematika untuk fungsi satu variabel atau lebih yang menghubungkan nilai fungsi itu sendiri dan turunannya dalam berbagai orde. Persamaan diferensial merupakan gabungan dari fungsi yang tidak diketahui dengan turunannya. Persamaan diferensial dibedakan menjadi beberapa kategori, kategori pertama adalah persamaan diferensial biasa dan yang kedua adalah persamaan diferensial parsial (Ibnas, 2017).

Persamaan diferensial biasa adalah persamaan diferensial yang memuat derivatif-derivatif dari variabel tak bebas terhadap satu variabel bebas. Persamaan diferensial biasa dapat dilihat dari persamaan berikut (Strauss, 2007):

$$\frac{dY(t)}{dt} = \mu_y Y(t) - k_y B(t) Y(t) \quad (2.1)$$

dimana Y dan B berurut-urut menyatakan sel darah normal yang terinfeksi dan sel imun terhadap waktu t . Sedangkan μ_y dan k_y merupakan nilai parameter yang diberikan. Persamaan (2.1) memuat turunan biasa dan disebut persamaan diferensial biasa, karena variabel tak bebas Y hanya bergantung pada variabel bebas t (Strauss, 2007).

Kategori kedua adalah persamaan diferensial parsial, persamaan diferensial parsial merupakan persamaan diferensial yang mempunyai lebih dari satu peubah bebas dan memuat turunan-turunan parsial (Alfionita dan Zulakmal, 2012).

Persamaan $\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial u}{\partial t} = 0$ merupakan persamaan diferensial parsial karena variabel

tak bebas u bergantung pada variabel bebas lebih dari satu yaitu x dan t . (Strauss,2007).

2.2 Persamaan Diferensial Biasa Linier dan Nonlinier

Secara umum persamaan diferensial biasa linier dapat diberikan sebagai berikut (Waluya, 2006):

$$a_n(t)y^n + a_{n-1}(t)y^{n-1} + \dots + a_1(t)y' + a_0(t)y = f(t) \quad (2.2)$$

Persamaan (2.2) merupakan persamaan diferensial orde ke- n dikatakan linier jika memiliki ciri-ciri sebagai berikut (Baiduri, 2002):

- a. Variabel terikat dan derivatifnya hanya berderajat satu.
- b. Tidak mengandung bentuk perkalian antara sebuah variabel terikat dengan variabel terikat lainnya, atau turunan yang satu dengan turunan yang lainnya, atau variabel terikat dengan sebuah turunan.
- c. Variabel terikat bukan merupakan fungsi transeden.

Apabila suatu persamaan tidak memenuhi syarat dari ketiga syarat yang menyatakan suatu persamaan tersebut linier maka boleh dikatakan bahwa persamaan tersebut adalah persamaan nonlinier (Baiduri, 2002).

2.3 Analisis Kestabilan

Kestabilan titik tetap dari sistem persamaan diferensial biasa nonlinier ditentukan dengan terlebih dahulu melakukan linierisasi di sekitar titik tetapnya. Salah satu metode yang dapat digunakan adalah deret Taylor. Selanjutnya, kestabilan titik tetap dan jenis kestabilan ditentukan berdasarkan nilai eigen yang dihasilkan dari persamaan (Boyce dan DiPrima, 2000).

Suatu sistem stabil jika ada peralihan yang menurun menuju nol terhadap pertambahan waktu. Ini berarti bahwa untuk mendapatkan sebuah sistem yang stabil, koefisien-koefisien dari suku eksponensial yang terdapat dalam tanggapan peralihan tersebut harus merupakan bilangan-bilangan nyata yang negatif atau bilangan kompleks dengan bagian riil (nyata) adalah negatif. Hal ini menunjukkan bahwa jika nilai eigen yang dihasilkan mempunyai bagian real yang positif, maka mengakibatkan perubahan akan bertambah besar terhadap pertambahan waktu. Dengan kata lain, titik tetap dari suatu sistem persamaan diferensial dikatakan stabil jika semua bagian real dari nilai eigen matriks Jacobian adalah negatif (Tu, 1994).

2.3.1 Titik Tetap atau Titik Keseimbangan

Titik keseimbangan atau titik tetap dari suatu sistem merupakan titik tetap yang membuat sistem tidak mengalami perubahan sepanjang waktu. Misal diberikan persamaan diferensial sebagai berikut (Sulisti, Noviani dan Kusumastuti, 2014):

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f(x, y) \\ \frac{dy}{dt} &= g(x, y),\end{aligned}\tag{2.3}$$

dengan f dan g adalah fungsi kontinu dari x dan y . Titik kritis dari sistem (2.3) adalah titik (x^*, y^*) dari (x, y) sedemikian sehingga $f(x^*, y^*) = g(x^*, y^*) = 0$.

Titik tetap x^* dan y^* diperoleh jika $\frac{dx}{dt} = 0$ dan $\frac{dy}{dt} = 0$. Keadaan yang menyebabkan

$\frac{dx}{dt} = 0$ dan $\frac{dy}{dt} = 0$ disebut keadaan seimbang, sehingga titik kritis tersebut disebut

titik tetap (Edwards dan Penney, 2008).

2.3.2 Linierisasi

Kestabilan titik tetap dari sistem persamaan diferensial biasa nonlinier ditentukan dengan terlebih dahulu melakukan linierisasi disekitar titik tetapnya. Linierisasi merupakan proses pendekatan persamaan differensial non linier dengan persamaan linier. Salah satu metode yang bisa digunakan untuk melinierisasi adalah dengan deret Taylor. Suatu sistem $f(x, y)$ dan $g(x, y)$ adalah sistem nonlinier. Kemudian akan dicari pendekatan sistem linier disekitar titik tetap (x^*, y^*) dengan melakukan ekspansi deret Taylor disekitar (x^*, y^*) dan menghilangkan suku nonliniernya sebagai berikut (Boyce dan DiPrima, 2000):

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f(x^*, y^*) + f_x(x^*, y^*)(x - x^*) + f_y(x^*, y^*)(y - y^*) \\ \frac{dy}{dt} &= g(x^*, y^*) + g_x(x^*, y^*)(x - x^*) + g_y(x^*, y^*)(y - y^*)\end{aligned}\tag{2.4}$$

Pada keadaan setimbang $f(x^*, y^*) = 0, g(x^*, y^*) = 0$ sehingga diperoleh persamaan linier sebagai berikut (Boyce dan DiPrima, 2000):

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f_x(x^*, y^*)(x - x^*) + f_y(x^*, y^*)(y - y^*) \\ \frac{dy}{dt} &= g_x(x^*, y^*)(x - x^*) + g_y(x^*, y^*)(y - y^*)\end{aligned}\tag{2.5}$$

Sistem tersebut dapat ditulis dalam bentuk matriks sebagai berikut:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} = A_0 \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \text{ dimana } A_0 = \begin{bmatrix} f_x & f_y \\ g_x & g_y \end{bmatrix}, \text{ dimana } A_0 \text{ pada } x = x^*, y = y^*.$$

Matriks tersebut disebut matriks Jacobian. Matriks Jacobian merupakan matriks yang elemen-elemennya adalah turunan parsial pertama dari berbagai fungsi. Misalkan terdapat sistem $x' = F(x, y), y' = G(x, y)$ maka matriks Jacobian dari sistem tersebut adalah (Boyce dan DiPrima, 2000):

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial F}{\partial x} & \frac{\partial F}{\partial y} \\ \frac{\partial G}{\partial x} & \frac{\partial G}{\partial y} \end{bmatrix}.$$

2.3.3 Nilai Eigen

Misal A adalah suatu matriks berordo $n \times n$ didalam R^n . Suatu vektor tak nol x disebut vektor Eigen (*Eigen vector*) dari A jika Ax adalah suatu kelipatan skalar dari x yakni $Ax = \lambda x$ untuk sebarang skalar λ . Skalar λ disebut nilai Eigen (*Eigen value*) dari A , dan x disebut sebagai vektor Eigen dari A yang bersesuaian dengan λ . Karena λ adalah nilai Eigen dari A dan x adalah vektor Eigen dari A maka $Ax = \lambda x = \lambda xI$ dimana I adalah matriks identitas, sedemikian sehingga $(A - \lambda I)x = 0$ karena x tidak sama dengan nol maka persamaan diatas harus mempunyai penyelesaian tak-trivial, dan didapatkan (Anton dan Rorres, 2004):

$$\det(A - \lambda I) = 0$$

Atau dengan kata lain,

$$\begin{bmatrix} a_{11} - \lambda & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} - \lambda & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \cdots & a_{nn} - \lambda \end{bmatrix} \quad (2.6)$$

Persamaan $\det(A - \lambda I) = 0$ akan menghasilkan persamaan polinomial dalam variabel λ dan disebut nilai eigen dari matriks A . Skalar-skalar λ yang memenuhi persamaan karakteristik ini tidak lain adalah nilai-nilai Eigen dari matriks A . Polinomial karakteristik $p(\lambda)$ dari sebuah matriks $n \times n$ memiliki bentuk (Anton dan Rorres, 2004):

$$p(\lambda) = \det(A - \lambda I) = \lambda^n + c_1 \lambda^{n-1} + \cdots + c_n \quad (2.7)$$

Berdasarkan teorema dasar aljabar bahwa nilai eigen atau persamaan karakteristik adalah (Anton dan Rorres, 2004):

$$\lambda^n + c_1\lambda^{n-1} + \dots + c_n = 0 \quad (2.8)$$

yang mampu memiliki solusi sebanyak n yang berbeda, sehingga matrik $n \times n$ juga memiliki nilai Eigen sebanyak banyaknya n yang berbeda.

2.3.4 Jenis Kestabilan

Secara umum kestabilan titik tetap terbagi menjadi tiga, yaitu stabil, stabil asimtotik, dan tidak stabil. Berikut ini diberikan definisi mengenai kestabilan titik kesetimbangan (Sulisti, Noviani, 2014):

1. Suatu titik kesetimbangan x^* dari suatu sistem dinamik $\dot{x} = f(x)$ dikatakan stabil jika untuk setiap bilangan $\varepsilon > 0$ terdapat bilangan $\delta > 0$ sedemikian sehingga bila $\|x_0 - x^*\| < \delta$ maka $\|x(t, x_0) - x^*\| < \varepsilon$ untuk semua $t > t_0$.
2. Suatu titik kesetimbangan x^* dari sistem dinamik $\dot{x} = f(x)$ dikatakan stabil asimtotik jika x^* stabil dan terdapat bilangan $\delta_1 > 0$ sedemikian hingga $\lim_{t \rightarrow \infty} \|x(t, x_0) - x^*\| = 0$ dengan syarat $\|x_0 - x^*\| < \delta_1$.
3. Suatu titik kesetimbangan dari sistem dinamik $\dot{x} = f(x)$ dikatakan tak stabil jika x^* tak stabil yaitu poin (1) tidak dipenuhi.

Berikut diberikan tabel untuk mendeskripsikan jenis-jenis kestabilan:

Tabel 2.1 Jenis-jenis Kestabilan

No	Nilai Eigen	Kestabilan	Jenis
	$\lambda_i \lambda_j \in \mathbf{R}$		
1.	$\lambda_1, \lambda_2 > 0$	Tidak Stabil	<i>Node/Simpul</i>
2.	$\lambda_1, \lambda_2 < 0$	Stabil Asimtotik	<i>Node/Simpul</i>
3.	$\lambda_2 < 0 < \lambda_1$	Tidak Stabil	<i>Saddle/Pelana</i>
4.	$\lambda_1 = \lambda_2 > 0$	Tidak Stabil	<i>Node/Simpul</i>
5.	$\lambda_1 = \lambda_2 < 0$	Stabil Asimtotik	<i>Node/Simpul</i>

	$\lambda_{12} = a + bi \in \mathbf{C}$		
6.	$a > 0$	Tidak Stabil	Spiral
7.	$a < 0$	Stabil Asimtotik	Spiral
8.	$a = 0$	Stabil	Terpusat

(Sulisti, Noviani, 2014).

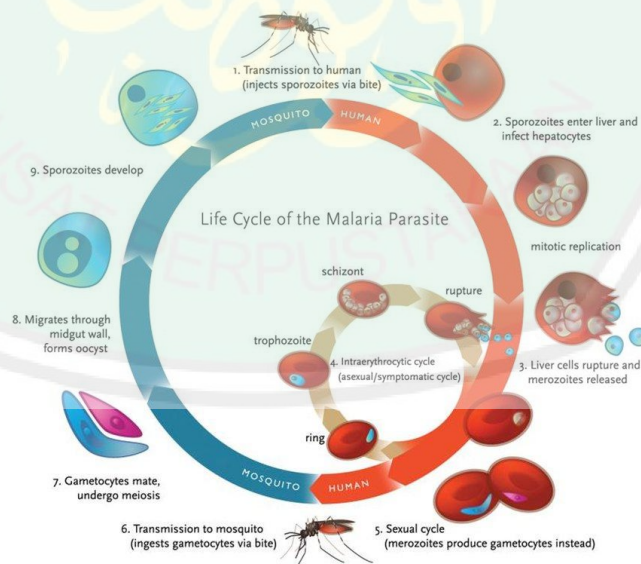
2.4 Malaria

Penyakit malaria pada manusia disebabkan oleh empat jenis *Plasmodium* yang masing-masing spesies berbeda. Jenis malaria itu diantaranya adalah malaria tertiana (paling ringan), yang disebabkan oleh *Plasmodium Vivax* dengan gejala demam yang dapat terjadi setiap dua hari sekali setelah gejala pertama terjadi. Kondisi ini dapat terjadi selama dua minggu pasca infeksi. Demam rimba (*jungle fever*) atau disebut juga malaria tropika, disebabkan oleh *Plasmodium Falciparum*. *Plasmodium* ini merupakan penyebab sebagian besar kematian akibat malaria. Organisme dalam bentuk ini sering menghalangi jalan darah ke otak, menyebabkan koma, mengigau, dan kematian (Harijanto, 2000).

Plasmodium Falciparum adalah spesies yang paling umum di seluruh daerah tropis dan subtropis. *Plasmodium* malaria ditemukan bersama dengan *Plasmodium Falciparum*, sedangkan *Plasmodium Ovale* ditemukan terutama di daerah tropis Afrika, tetapi terkadang juga dijumpai di Pasifik Barat (Gandahusada, 2004). Penyakit malaria memiliki hubungan yang erat, baik yang berelasi dengan kehadiran vektor, iklim, kegiatan manusia, dan lingkungan setempat. Adanya kerusakan dan eksplorasi lingkungan menyebabkan bertambahnya jumlah dan luas tempat perindukan. Lingkungan akan mempengaruhi kapasitas vektor dalam menularkan *Plasmodium* dan menyebarkan

malaria dari satu orang ke orang lain melalui paparan *Anopheles*. Oleh karena itu malaria dianggap sebagai penyakit ekologis (Carter, 2000).

Malaria disebabkan oleh parasit sporozoa *Plasmodium* yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles*. *Plasmodium* akan mengalami dua siklus yaitu siklus aseksual (*skizogoni*) yang terjadi pada tubuh manusia dan siklus seksual (*sporogoni*) yang terjadi pada tubuh nyamuk. Siklus seksual dimulai dengan bersatunya gamet jantan dan gamet betina untuk membentuk ookinet dalam perut nyamuk. Ookinet akan menembus dinding lambung untuk membentuk kista di selaput luar lambung nyamuk waktu yang diperlukan sampai pada proses ini adalah 8-35 hari, tergantung pada situasi lingkungan dan jenis parasitnya. Pada tempat inilah kista akan membentuk ribuan sporozoit yang terlepas dan kemudian tersebar ke seluruh organ nyamuk termasuk kelenjar ludah nyamuk. Pada kelenjar inilah sporozoit menjadi matang dan siap ditularkan jika nyamuk menggigit manusia (Vale, Nuno, 2014).



Gambar 2.1 Siklus Hidup *Plasmodium*

(Sumber: Vale, Nuno, dkk.. 2014. Antimicrobial Peptides: A New Class of Antimalarial Drugs?. *Frontiers in Pharmacology*. Vol.5:275)

Manusia yang tergigit oleh nyamuk infeksi akan mengalami gejala sesuai dengan jumlah sporozoit, kualitas *Plasmodium*, dan daya tahan tubuh manusia tersebut. Sporozoit akan memulai stadium ekso eritrositer dengan masuk ke sel-sel dalam hati. Di hati sporozit matang menjadi skizon yang akan pecah dan melepaskan jaringan merozoit. Merozoit akan memasuki aliran darah dan menginfeksi eritrosit untuk memulai siklus eritrositer. Merozoit dalam eritrosit akan mengalami perubahan morfologi yaitu: merozoit → bentuk cincin → trofozoit → merozoit. Proses perubahan ini memerlukan waktu 2 sampai 3 hari. Diantara merozoit-merozoit tersebut akan ada yang berkembang membentuk gametosit untuk kembali memulai siklus seksual menjadi mikrogamet (jantan) dan makrogamet (betina). Eritrosit yang terinfeksi biasanya pecah yang bermanifestasi pada gejala klinis. Jika ada nyamuk yang menggigit manusia yang terinfeksi ini, maka gametosit yang ada pada darah manusia akan terhisap oleh nyamuk. Dengan demikian, siklus seksual pada nyamuk akan dimulai (Widoyono, 2000).

2.6 Sistem Imun

Sistem imun didefinisikan sebagai respon tubuh terhadap material asing atau antigen. Sistem imun merupakan gabungan sel, molekul dan jaringan yang berperan dalam resistensi terhadap infeksi. Reaksi tersebut dikoordinasi oleh sel-sel, molekul-molekul dan bahan lainnya terhadap mikroba (Farouk, 2005). Sistem imun diperlukan tubuh untuk mempertahankan keutuhannya terhadap bahaya yang dapat ditimbulkan dari berbagai bahan dalam lingkungan hidup manusia (Baratawidjaja dan Rengganis, 2010).

Sistem imun manusia terdiri dari dua subbagian, yaitu sistem imun nonspesifik atau bawaan dan sistem imun spesifik atau adaptif. Sistem imun nonspesifik merupakan imunitas yang diperoleh tanpa perlu didahului oleh kontak dengan antigen. Imunitas ini bersifat nonspesifik yang meliputi pertahanan terhadap berbagai macam agen infeksius, contohnya kulit dan membran mukosa, sel natural *killer*, fagositosis, inflamasi dan berbagai macam faktor nonspesifik lainnya. Hal ini bervariasi menurut usia dan aktivitas hormon atau metabolik (Jawetz, Melnick dan Adelberg's, 2001).

Sistem imun nonspesifik adalah garis pertahanan pertama melawan patogen yang menyerang. Sistem imun ini berupa komponen normal tubuh dan selalu ditemukan pada individu sehat dan siap mencegah mikroba masuk pada tubuh dengan cepat menyingkirkannya. Jumlahnya dapat ditingkatkan oleh infeksi, misalnya sel darah putih meningkat selama fase akut pada banyak penyakit. Disebut nonspesifik karena tidak ditujukan terhadap mikroba tertentu, telah ada dan berfungsi sejak lahir. Mekanismenya tidak menunjukkan spesifitas terhadap bahan asing dan mampu melindungi tubuh terhadap banyak patogen potensial. Sistem tersebut merupakan pertahanan terdepan dalam menghadapi serangan berbagai mikroba dan dapat memberikan respon langsung (Baratawidjaja dan Rengganis, 2010).

Sedangkan imunitas spesifik atau adaptif diperoleh setelah terjadi paparan terhadap antigen, misalnya agen infeksius yang bersifat spesifik dan diperantarai secara baik oleh antibodi maupun sel limfosit. Imunitas ini dapat bersifat pasif atau aktif (Jawetz, Melnick dan Adelberg's, 2001). Berbeda dengan sistem imun nonspesifik, sistem imun spesifik mempunyai kemampuan untuk mengenali

benda-benda yang dianggap asing baginya. Benda asing yang pertama kali terdeteksi oleh tubuh segera dikenali oleh sistem imun spesifik. Proses tersebut mengakibatkan antigen yang sama dan masuk tubuh untuk kedua kalinya akan dikenal lebih cepat dan kemudian dihancurkan. Sistem imun spesifik dapat bekerja tanpa bantuan sistem imun nonspesifik, namun pada umumnya terjalin kerjasama yang baik antara sistem imun nonspesifik dan sistem imun spesifik (Baratawidjaja dan Rengganis, 2010).

2.6.1 Komponen Sistem Imun

Sel-sel sistem imun berasal dari sel prekursor (induk) yang pleuripoten dalam sumsum tulang yang kemudian berdiferensiasi menjadi sel premyeloid, sel limfosit (T dan B) dan sel premonosit yang berdiferensiasi menjadi sel monosit-makrofag. Berikut komponen dan leukosit utama imunitas nonspesifik (Baratawidjaja dan Rengganis, 2010):

a. Monosit

Monosit merupakan fagosit (proses yang memerlukan pengenalan antigen, menelan, mencerna dan degradasi) yang didistribusikan secara luas sekali di organ limfoid dan organ lainnya. Monosit berperan sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC), menganali mikroba, menyerang mikroba, memproduksi sitokin dan mengarahkan pertahanan sebagai respon terhadap infeksi (Baratawidjaja dan Rengganis, 2010).

b. Neutrofil

Neutrofil merupakan sel pertama yang masuk di jaringan rusak. Neutrofil merupakan sebagian besar dari leukosit dalam sirkulasi. Neutrofil dapat

mengenali patogen secara langsung. Neutrofil menghancurkan antigen melalui jalur oksigen independen dan oksigen dependen (Baratawidjaja dan Rengganis, 2010).

c. Makrofag

Makrofag memusnahkan semua benda yang harus dibersihkan, seperti mikroorganisme, kompleks antigen-antibodi dan bahan lain yang berstruktur seperti antigen. Di akhir proses, bahan yang dikelompokkan sebagai antigen akan dicerna sehingga tidak lagi menjadi ancaman bagi tubuh (Baratawidjaja dan Rengganis, 2010).

d. Sel Dendritik

Sel dendritik berasal dari sel asal dalam sumsum tulang atau dari prekursor monosit dalam darah atau dari monosit sendiri. Sel dendritik berfungsi dalam pengenalan antigen, mengikat antigen, mengolah dan mempresentasikan antigen ke sel T atau sel B (Baratawidjaja dan Rengganis, 2010).

e. Sel Natural *Killer* (NK)

Sel NK adalah limfosit granular besar yang membunuh sel sasaran melalui *Antibody Dependent Cell (mediated) Cytotoxicity* (ADCC) atau lisis yang menggunakan mekanisme melalui Fas atau perforin (Baratawidjaja dan Rengganis, 2010).

Sedangkan pada respon imun spesifik, limfosit naif yang berasal dari sumsum tulang atau timus bermigrasi ke organ limfoid sekunder tempat diaktifkan oleh antigen, berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel efektor, sel memori

dan beberapa diantaranya bermigrasi ke jaringan limfosit naif efektor dan memori. Adapun limfosit yang berperan dalam respon imun spesifik yaitu (Baratawidjaja dan Rengganis, 2010):

a. Sel B

Imunitas humoral (sel B) memproduksi antibodi yang menetralkan patogen dan toksin. Sel B berkembang dalam sumsum tulang. Aktivasi dan diferensiasinya diinduksi antigen di perifer. Sel B yang diaktifkan dapat berkembang menjadi sel plasma yang memproduksi dan mensekresi antibodi atau sel B memori (Baratawidjaja dan Rengganis, 2010).

b. Sel T

Sel T terlibat dalam regulasi respon imun dan imunitas selular. Sel T umumnya berperan dalam inflamasi, aktivasi fagositosis makrofag, aktivasi dan proliferasi sel B dalam produksi antibodi. Sel T juga berperan dalam pengenalan dan penghancuran sel yang terinfeksi virus (Baratawidjaja dan Rengganis, 2010).

c. Sel T Helper

Sel T helper merupakan bagian sel T yang mengaktifkan makrofag untuk membunuh antigen dan sel *Cytotoxic T Lymphocyte* (CTL) yang membunuh sel terinfeksi mikroba atau virus dan menyingkirkan sumber infeksi (Baratawidjaja dan Rengganis, 2010).

d. Subset Sel T

Sel T terdiri atas sel CD4+, CD8+, sel T naif, *Natural Killer Cell T* (NKT) dan Tr/Treg/Ts/Th3. Sel T yang mengekspresikan CD4 mengenal antigen

yang berhubungan dengan MHC-II dan umumnya bekerja sebagai Th. Sel T yang mengekspresikan CD8 mengenal antigen yang diikat MHC-I dan pada umumnya berfungsi sebagai *T Cytotoxic*. Sel T naif adalah sel dalam keadaan istirahat yang tidak terpapar antigen. Treg atau Tr/Ts/Th3 berperan dalam toleransi oral, regulasi imunitas mukosa, melepas TGF dan IL-10 yang merupakan pertanda supresi (Baratawidjaja dan Rengganis, 2010).

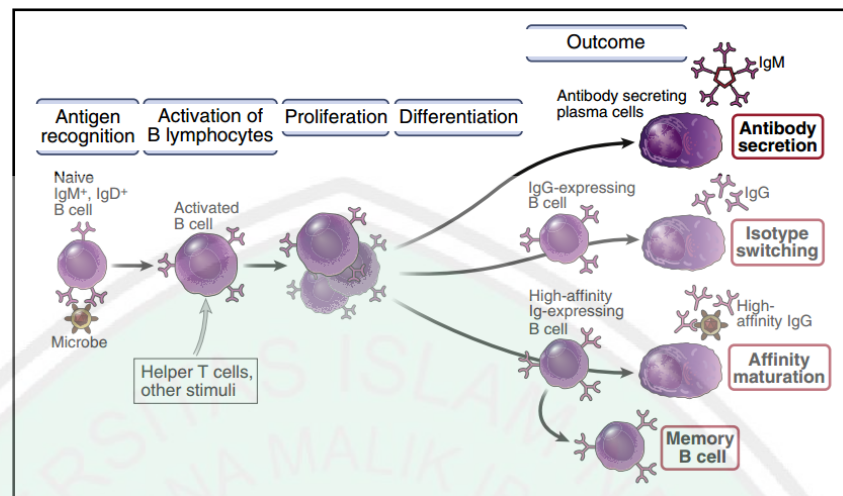
2.6.2 Mekanisme Efektor Imun

Sel efektor berperan untuk menemukan dan menyingkirkan sel yang mengandung patogen. Efektor imun dibagi dalam efektor humoral dan selular. Antibodi dan sel B merupakan komponen penting yang berperan dalam efektor humoral. Sel efektor selular terdiri atas sel efektor spesifik seperti sel CD8+ (*T Cytotoxic* dan *Cytotoxic T Lymphocyte*) dan sel CD4+ Th (Th1 dan Th2) (Baratawidjaja dan Rengganis, 2010). Berikut merupakan mekanisme beberapa respon imun:

a. Mekanisme efektor humoral

Sel B pada respon humoral mengenal antigen yang dipresentasikan oleh sel T melalui molekul MHC, berdiferensiasi menjadi sel plasma yang melepas antibodi dan sel memori. Antibodi yang dilepas berikatan dengan antigen dan memudahkan pembersihannya dari tubuh. Fungsi efektor antibodi adalah netralisasi dan eliminasi mikroba yang menimbulkan infeksi. Antibodi terhadap mikroba dan toksinnya menetralkan agen tersebut, membantu opsonisasi untuk fagosit, berperan pada AADC dan mengaktifkan sistem

komplemen. Fungsi efektor yang bermacam-macam itu diperrankan berbagai jenis antibodi (Baratawidjaja dan Rengganis, 2010).



Gambar 2.2 Fase Respon Imun Humoral Sel B

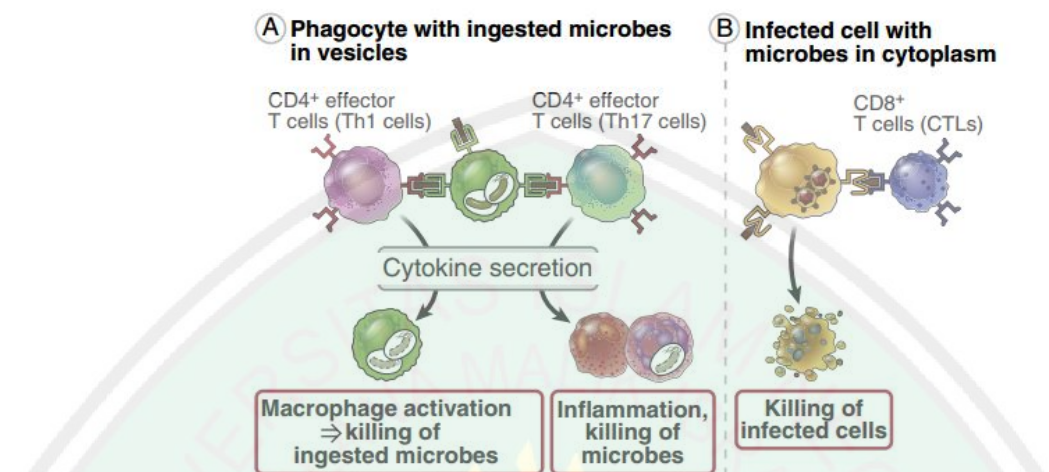
(Sumber: Abbas, Abul K., dkk. 2016. *Basic Immunology: Functions And Disorders of The Immune System, Fifth Edition*. San Francisco: ELSEVIER)

b. Mekanisme efektor selular

Dua jenis utama respon imun yang dimediasi sel dalam menghilangkan berbagai jenis mikroba yaitu sel T helper CD4⁺ dan limfosit T sitotoksik (CTL) CD8⁺. Secara umum, Sel T CD4⁺ mengenali antigen mikroba dalam vesikula fagositik dan mensekresi sitokin yang merekrut dan mengaktifkan leukosit yang membunuh mikroba, sedangkan sel CD8⁺ mengenali antigen mikroba yang ada dalam sitosol dan menghancurkan sel yang terinfeksi (Abbas, Abul K., 2016). Sel T helper CD4⁺ mewakili 60-70% dari sel T dalam darah dan dalam organ limfoid sekunder. Mereka mengenali peptida eksogen yang muncul dalam celah molekul MHC-II (Farouk, 2005).

Aktivasi yang diperlukan sel-sel T tidak sama. Sel T dalam berbagai fase diferensiasi memberikan respon dengan efisiensi yang berbeda terhadap sinyal TCR sehingga sering diperlukan sinyal kostimulator. Sebaliknya, sel

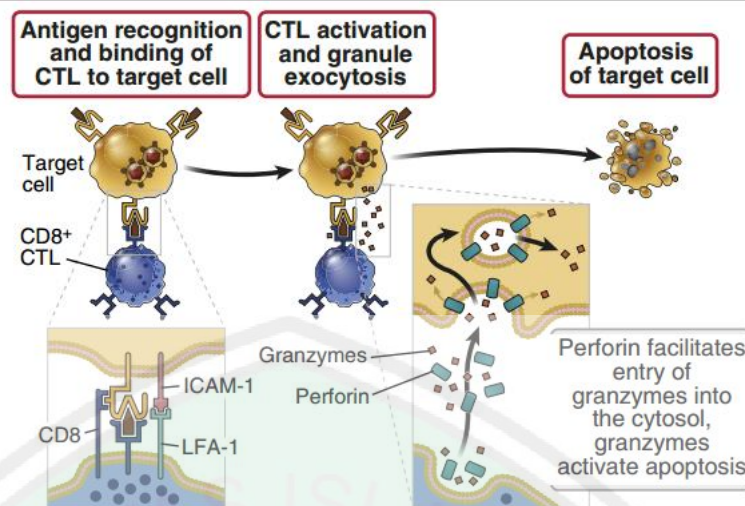
efektor yang sudah menyerang antigen untuk beberapa kali dan sel memori dapat memberikan respon sinyal TCR hanya dengan sedikit bantuan kostimulator (Baratawidjaja dan Rengganis, 2010).



Gambar 2.3 Efektor Imun Selular

(Sumber: Abbas, Abul K., dkk. 2016. *Basic Immunology: Functions And Disorders of The Immune System, Fifth Edition*. San Francisco: ELSEVIER)

Mekanisme efektor CD8+ dalam membunuh sel dimulai dari fase efektor CTL yang melibatkan urutan kejadian yang diatur dan dimulai dengan ikatan sel sasaran dengan sel yang menyerang. CD8+/CTL/Tc mengenal peptida mikroba dalam sel terinfeksi melalui MHC-I. Molekul adhesi seperti integrin, menstabilkan ikatan CTL dengan sel terinfeksi. CTL diaktifkan dan melepas isi granul dan menimbulkan *lethal hit* sel sasaran. Isi granul berupa perforin membentuk lubang-lubang kecil di membran sel sasaran dan granzim dari CTL masuk sel sasaran. CTL juga melepas TNF yang menekan sintesis protein. Aktifasi CTL akan meningkatkan ekspresi FasL pada permukaan sel terinfeksi. Protein FasL pada membran sel sasaran yang menginisiasi apoptosis (Baratawidjaja dan Rengganis, 2010).



Gambar 2.4 Mekanisme Pemusnahan Sel yang Terinfeksi oleh CD8+
 (Sumber: Abbas, Abul K., dkk. 2016. *Basic Immunology: Functions And Disorders of The Immune System, Fifth Edition*. San Francisco: ELSEVIER)

2.6.3 Respon Sel Imun Terhadap Infeksi Malaria

Infeksi penyakit malaria memicu sistem imun bawaan dan adaptif. Kekebalan pada malaria merupakan keadaan kebal terhadap infeksi yang berhubungan dengan penghancuran parasit dan perkembangbiakan parasit tersebut. Imunitas terhadap malaria sangat kompleks, melibatkan hampir seluruh komponen sel imun baik nonspesifik maupun spesifik. Sel imun nonspesifik seperti sel pembunuh alami dan dendritik terlibat dalam pembersihan dari sirkulasi parasit yang menginfeksi sel darah merah. Sel imun spesifik seperti CD4+ dan CD8+ penting untuk perlindungan terhadap parasit malaria dan respon sel B diinduksi oleh infeksi *Plasmodium* (Li, Yilong, 2011).

Sistem imun memiliki komponen seluler dan humoral yang digunakan sebagai pembawa fungsi pelindung mereka. Komponen utama sistem imun adalah leukosit atau sel darah putih. Berdasarkan granula pada plasma, leukosit dibedakan menjadi leukosit granulosit dan leukosit agranulosit. Leukosit granulosit adalah leukosit yang plasmanya bergranula, seperti neutrofil, esonofil

dan basofil. Leukosit agranulosit adalah leukosit yang plasmanya tidak bergranula, seperti monosit, limfosit B dan limfosit T (Yunarko, 2014).

Antibodi dalam tubuh manusia mulai diproduksi oleh sistem imun saat tubuh manusia pertama kali terinfeksi parasit malaria. Level atau kadar antibodi semakin meningkat dengan adanya paparan infeksi dan menjadi lebih efektif dalam membunuh parasit. Antibodi mengeluarkan langsung atau bekerja sama dengan bagian sistem imun yang lain untuk mengenali molekul antigen yang terdapat pada permukaan parasit untuk membunuh parasit malaria. Sel imun memiliki memori untuk pembentukan antibodi sehingga respon imun dapat bertindak lebih cepat untuk infeksi selanjutnya (Yunarko, 2014).

Perlawanan tubuh terhadap *Plasmodium* atau respon imunitas dilakukan oleh beberapa gabungan dari sel imun yang terdiri dari makrofag, sel dendritik, imunitas selular dan antibodi. Makrofag mampu membunuh parasit atau benda asing yang masuk dalam tubuh secara ekstraselular. Makrofag juga mampu mendukung perbaikan jaringan dan beraktsisebagai *Antigen Presenting Cell* (APC) yang diperlukan untuk memicu respon imun spesifik. Peran sel dendritik adalah sebagai aktivasi sistem imun, untuk mendewasakan limfosit T dan menstimulasi limfosit B (Yunarko, 2014).

Imunitas seluler seperti limfosit T dibedakan menjadi *Lymphocytes T Helper* (CD4+) dan sitotoksik (CD8+). Limfosit T mengeluarkan protein untuk bertindak langsung melawan patogen dan merangsang CD8+ yang melindungi sel inang oleh proses lisis sel yang terinfeksi parasit dan mengurangi produksi merozoit serta gametosit. Imunitas humoral adalah perlindungan kekebalan yang dimediasi oleh Limfosit B yang diaktifkan oleh merozoit dalam darah dan

mengeluarkan antibodi ke dalam sirkulasi infeksi saat sel darah merah mengeluarkan merozoit (Li, Yilong, 2011).

Sel darah merah yang terinfeksi parasit malaria akan ditangkap oleh APC dan dibawa ke sitoplasma sel dan terbentuk fagosom yang akan bersatu dengan lisosom sehingga terbentuk fagolisosom. Fagolisosom mengeluarkan mediator yang akan mendegradasi antigen *Plasmodium* menjadi peptida-peptida yang akan berasosiasi dengan molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC-II) dan dipresentasikan ke sel T CD4+. Saat proses tersebut berlangsung, APC mengeluarkan interleukin-12 (IL-12) yang akan mempengaruhi proliferasi sel T sehingga menyebabkan aktivasi dan perkembangan sel T. Berdasarkan sitokin yang dihasilkan dapat dibedakan menjadi dua bagian yaitu Th1 dan Th2. Th1 menghasilkan IFN γ dan TNF α yang mengaktifkan komponen imunitas seluler seperti makrofag, monosit dan sel NK. Bagian kedua yaitu Th2 yang menghasilkan IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10. Sel T CD4+ berfungsi sebagai regulator dengan membantu produksi antibodi dan aktivasi fagosit-fagosit lain, sedangkan sel T CD8+ berperan sebagai efektor langsung untuk fagositosis parasit dan menghambat perkembangan parasit dengan menghasilkan IFN γ . Apabila *Plasmodium* masuk ke dalam sel-sel tubuh dan mulai dianggap asing oleh tubuh maka epitop-epitop antigen dari parasit malaria akan berikatan dengan reseptor limfosit B yang berperan sebagai sel penyaji antigen kepada sel limfosit T, pada saat ini sel T CD4+ kemudian berkembang menjadi sel Th1 dan Th2. Sel Th2 akan menghasilkan IL-4 dan IL-5 yang memicu pembentukan imunoglobulin (Ig) oleh limfosit B. Ig meningkatkan kemampuan fagositosis makrofag (Yunarko, 2014).

2.7 Pandangan Islam Tentang Kebersihan dan Kesehatan

Islam adalah rahmat bagi seluruh alam. Islam diturunkan untuk kepentingan, keselamatan, kebahagiaan dan kesejahteraan umat manusia. Islam memberikan petunjuk dan pedoman hidup kepada manusia melalui Al-Quran dan Hadis. Petunjuk dan pedoman tersebut dapat mencakup seluruh aspek permasalahan manusia baik di dunia maupun akhirat, termasuk di dalamnya masalah kesehatan diri maupun lingkungan.

Kesehatan merupakan rahmat dan karunia Allah SWT yang wajib kita syukuri dengan cara menjaga, merawat, memelihara dan dimanfaatkan sebaik-baiknya di jalan yang benar. Menjaga kesehatan dapat dilakukan dengan menjaga kebersihan diri maupun kebersihan lingkungan. Suatu pepatah menyebutkan “lebih baik mencegah daripada mengobati”. Banyak dari kita malas untuk mencegah datangnya suatu penyakit dengan rajin olahraga maupun mengkonsumsi makanan yang sehat, padahal setelah kita sakit, biaya pengobatan bisa jadi sangat mahal. Hendaklah kita mencegah datangnya penyakit daripada mengobati suatu penyakit.

Islam menaruh perhatiannya dalam masalah kesehatan dalam beberapa ayat Al-Quran dan beberapa Hadis yang shahih. Sebagaimana disebutkan dalam Al-Quran sebagai berikut:

الَّذِي جَعَلَ لَكُمُ الْأَرْضَ فِرَاشًا وَالسَّمَاءَ بِنَاءً وَأَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجَ بِهِ

مِنَ الثَّمَرَاتِ رِزْقًا لَّكُمْ ۖ فَلَا تَجْعَلُوا لِلَّهِ أُنْدَادًا وَأَنْتُمْ تَعْلَمُونَ ﴿٢٢٢﴾

“*Sesungguhnya Allah menyukai orang-orang yang taubat dan menyukai orang-orang yang menyucikan diri.*” (Q.S. Al-Baqarah/02:222).

Telah dijelaskan bahwa Allah itu baik dan tidak akan menerima apapun kecuali yang suci dan baik. Suci dan baik identik dengan kebersihan. Kebersihan dan kesucian adalah bagian dari sempurnanya nikmat yang Allah berikan kepada umatnya, karena bersih adalah modal awal dan utama dari pola hidup sehat dan kesehatan merupakan nikmat yang tidak ternilai harganya (An-Najar, 2011). Sebagaimana disebutkan pula dalam Al-Quran berikut:

مَا يُرِيدُ اللَّهُ لِيَجْعَلَ عَلَيْكُمْ مِنْ حَرَجٍ وَلَكِنْ يُرِيدُ لِيُطَهِّرَكُمْ وَلِيُتِمَّ نِعْمَتَهُ
عَلَيْكُمْ لَعَلَّكُمْ تَشْكُرُونَ ﴿٥٦﴾

“Allah tidak hendak menyulitkan kamu, Dia hendak membersihkan kamu dan hendak menyempurnakan nikmat-Nya kepadamu, supaya kamu bersyukur.” (Q.S. Al-Maidah/05:06).

Menjaga kesehatan dan kebersihan merupakan salah satu cara mensyukuri nikmat yang telah Allah berikan. Hendaklah manusia menjaga kebersihan lingkungannya agar tidak terkena hama penyakit, sebagaimana sabda Rasulullah SAW yang artinya: *“Maka bersihkanlah pekaranganmu dan ruang tempat tinggalmu, dan janganlah kamu seperti orang yahudi yang menumpuk-numpuk sampah di rumah”* (HR. Al-Bazzar) (An-Najar, 2011).

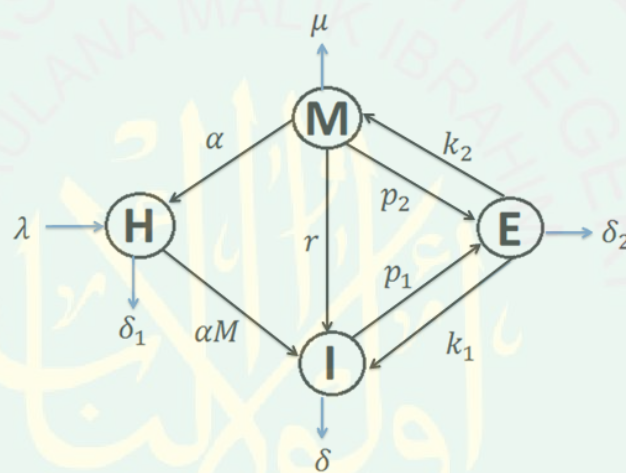
Hadis tersebut merupakan sebuah peringatan dan anjuran bagi manusia untuk selalu menjaga lingkungannya dari sampah karena sampah merupakan sumber penyakit. Sebagaimana penyakit malaria yang sering dijumpai di Indonesia. Malaria merupakan penyakit yang disebarkan oleh nyamuk *Anopheles*. Nyamuk tersebut berkembang biak dengan bertelur pada genangan-genangan air. Genangan-genangan tersebut biasanya berasal dari sampah yang tidak tertutup. Itulah salah satu alasan mengapa kita harus selalu menjaga kebersihan.



BAB III PEMBAHASAN

3.1 Model Matematika

Interpretasi model dilakukan dengan menyederhanakan penulisan variabel waktu (t) dalam $H(t), I(t), M(t)$ dan $E(t)$ ditulis sebagai H, I, M, E . Dalam penulisan ini tidak berpengaruh pada lainnya. Adapun bagan yang menunjukkan hubungan antara H, I, M dan E yaitu:



Gambar 3.1 Bagan Hubungan H, I, M dan E

Perubahan populasi sel darah merah yang tidak terinfeksi parasit malaria terhadap waktu dipengaruhi oleh laju produksi sel darah merah (λ) secara alami dalam sumsum tulang. Populasi sel darah merah tersebut berkurang karena laju kematian sel darah merah secara alami (δ_1). Adapun populasi dari sel darah merah yang bersih dari segala infeksi memenuhi persamaan $\frac{dH}{dt} = \lambda - \delta_1 H$ yang mendekati kondisi stabil $\frac{\lambda}{\delta_1}$ (McQueen dan McKenzie, 2004 dalam Li, Yilong, 2011). Populasi sel darah merah tersebut dapat berkurang karena laju infeksi merozoit pada sel darah merah (αMH). Dari uraian tersebut didapatkan model

dinamika sel darah merah yang tidak terinfeksi parasit malaria terhadap waktu sebagai berikut (Li, Yilong, 2011):

$$\frac{dH}{dt} = \lambda - \delta_1 H - \alpha HM. \quad (3.1)$$

Perubahan populasi sel darah merah yang terinfeksi parasit malaria terhadap waktu dipengaruhi oleh perpindahan sel darah merah normal menjadi sel darah merah terinfeksi dengan laju α . Kemudian berkurang karena laju kematian sel darah merah yang terinfeksi secara alami yaitu δ_R per hari (Anderson, 1989 dalam Li, Yilong, 2011). Populasi $I(t)$ dapat berkurang pula karena adanya perlawanan sel darah merah yang terinfeksi I oleh efektor imun E yang memenuhi persamaan logistik $p_1 IE / (1 + \beta)$. Dari uraian tersebut didapatkan model dinamika sel darah merah yang terinfeksi parasit malaria terhadap waktu sebagai berikut (Li, Yilong, 2011):

$$\frac{dI}{dt} = \alpha HM - \delta I - \frac{p_1 IE}{1 + \beta I}. \quad (3.2)$$

Perubahan populasi parasit malaria terhadap waktu dipengaruhi oleh laju produksi parasit malaria dari merozoit yang bereplikasi pada lajur dalam sel darah merah yang terinfeksi. Kemudian populasinya berkurang karena laju kematian parasit malaria secara alami yaitu μ . Diasumsikan juga bahwa serangan antibodi yang diarahkan langsung pada merozoit yang bebas dalam sistem darah $\frac{p_2 ME}{1 + \gamma M}$ dapat mengurangi populasi parasit malaria (Anderson, 1989 dalam Li, Yilong, 2011). Dari uraian tersebut didapatkan model dinamika populasi parasit malaria terhadap waktu sebagai berikut (Li, Yilong, 2011):

$$\frac{dM}{dt} = rI - \mu M - \frac{p_2 ME}{1 + \gamma M}. \quad (3.3)$$

Perubahan populasi efektor imun terhadap waktu berkurang karena kematian secara alami dengan laju efektor imun δ_2 dan bertambah karena laju proliferasi sel-sel imun $\left(\frac{k_1IE}{1+\beta I}\right)$, dimana k_1 adalah laju proliferasi limfosit. Populasi tersebut dapat bertambah pula karena laju produksi antibodi merozoit yang spesifik $\left(\frac{k_2ME}{1+\gamma M}\right)$, dimana k_2 adalah laju kemungkinan keberhasilan untuk membasmi merozoit M oleh efektor imun (Anderson, 1989 dalam Li, Yilong, 2011). Dari uraian tersebut didapatkan model dinamika sel-sel imun yang beraksi akibat infeksi parasit malaria terhadap waktu sebagai berikut (Li, Yilong, 2011):

$$\frac{dE}{dt} = -\delta_2 E + \frac{k_1 I E}{1 + \beta I} + \frac{k_2 M E}{1 + \gamma M} \quad (3.4)$$

Model matematika infeksi malaria pada inang dengan adanya respon imun menggunakan beberapa variabel dan parameter sebagai berikut:

$H(t)$ = Jumlah populasi sel darah merah yang tidak terinfeksi parasit malaria pada waktu t

$I(t)$ = Jumlah populasi sel darah merah yang terinfeksi parasit malaria pada waktu t

$M(t)$ = Jumlah populasi parasit malaria yang bebas dalam darah pada waktu t

$E(t)$ = Jumlah populasi efektor imun dalam inang pada waktu t

λ = Laju produksi alami sel darah merah

δ_1 = Laju kematian alami sel darah merah

μ = Laju kematian alami parasit malaria

δ_2 = Laju kematian alami efektor imun

α = Laju infeksi sel darah merah oleh parasit malaria

- δ =Laju kematian alami $I(t)$
 r =Laju produksi alami parasit malaria
 p_1 =Laju perlawanan $I(t)$ oleh sistem imun
 p_2 =Laju perlawanan $M(t)$ oleh sistem imun
 k_1 =Laju proliferasi $E(t)$ oleh $I(t)$
 k_2 =Laju proliferasi $E(t)$ oleh $M(t)$
 β = $1/\beta$ setengah saturasi konstan untuk $I(t)$
 γ = $1/\gamma$ setengah saturasi konstan untuk $M(t)$

(Li, Yilong, 2011).

Adapun model matematika dari infeksi malaria pada inang terdiri dari empat persamaan diferensial biasa nonlinier, yaitu (Li, Yilong, 2011):

$$\begin{aligned}
 \frac{dH}{dt} &= \lambda - \delta_1 H - \alpha HM, \\
 \frac{dI}{dt} &= \alpha HM - \delta I - \frac{p_1 IE}{1 + \beta I}, \\
 \frac{dM}{dt} &= rI - \mu M - \frac{p_2 ME}{1 + \gamma M}, \\
 \frac{dE}{dt} &= -\delta_2 E + \frac{k_1 IE}{1 + \beta I} + \frac{k_2 ME}{1 + \gamma M}.
 \end{aligned}
 \tag{3.5}$$

Nilai awal dan parameter yang digunakan pada sistem persamaan diferensial dari model infeksi malaria pada inang dengan respon imun bersumber dari karya Li, Ruan dan Dongmei dalam jurnalnya yang berjudul “*The Within-Host Dynamics of Malaria Infection With Immune Response*” dalam bentuk tabel berikut:

Tabel 3.1 Nilai Parameter-parameter pada Model (3.5)

Simbol	Parameter	Nilai Awal
λ	Laju produksi alami sel darah merah	$4,15 \times 10^4$ sel/ μ l/hari
δ_1	Laju kematian alami sel darah merah	$8,3 \times 10^{-3}$ /hari
μ	Laju kematian alami parasit malaria	48/hari
δ_2	Laju kematian alami efektor imun	0,09/hari
α	Laju infeksi sel darah merah oleh parasit malaria	9×10^{-7} μ l/sel/hari
δ	Laju kematian alami $I(t)$	1,0/hari
r	Laju produksi alami parasit malaria	12/hari
p_1	Laju perlawanan $I(t)$ oleh sistem imun	10^{-8} μ l/sel/hari
p_2	Laju perlawanan $M(t)$ oleh sistem imun	10^{-8} μ l/sel/hari
k_1	Laju proliferasi $E(t)$ oleh $I(t)$	$4,5001 \times 10^{-5}$ μ l/sel/hari
k_2	Laju proliferasi $E(t)$ oleh $M(t)$	$4,69 \times 10^{-5}$ μ l/sel/hari
β	$1/\beta$ setengah saturasi konstan untuk $I(t)$	5×10^{-4} μ l/sel
γ	$1/\gamma$ setengah saturasi konstan untuk $M(t)$	$6,67 \times 10^{-4}$ μ l/sel

(Li, Yilong, 2011).

Tabel 3.2 Variabel-variabel pada Model (3.5)

Simbol	Variabel	Nilai Awal
$H(t)$	Jumlah populasi sel darah merah malaria terhadap waktu t	5×10^6 sel/ μ l
$I(t)$	Jumlah populasi sel darah merah yang terinfeksi malaria terhadap waktu t	0
$M(t)$	Jumlah populasi parasit malaria terhadap waktu t	10^4 sel/ μ l

$E(t)$	Jumlah kapasitas total respon imun pada inang terhadap waktu t	10^{-4} sel/ μ l
--------	--	------------------------

(Li, Yilong, 2011).

3.2 Analisis Kestabilan

3.2.1 Menentukan Titik Tetap

Menentukan titik tetap diperlukan untuk menganalisis titik kestabilan. Titik tetap dalam penelitian ini dapat diperoleh jika $\frac{dH}{dt} = 0$, $\frac{dI}{dt} = 0$, $\frac{dM}{dt} = 0$, dan $\frac{dE}{dt} = 0$. Pada saat titik tetap diraih, maka laju pertumbuhan dari setiap persamaan akan tetap. Hal tersebut menunjukkan bahwa tidak ada pertumbuhan populasi pada sel darah merah yang tidak terinfeksi $H(t)$, populasi sel darah merah yang terinfeksi $I(t)$, populasi parasit malaria $M(t)$, dan populasi efektor imun $E(t)$.

Titik tetap dari sistem (3.5) pada R_+^4 adalah solusi nonnegatif dari persamaan berikut:

$$0 = \lambda - \delta_1 H - \alpha H M, \quad (3.6)$$

$$0 = \alpha H M - \delta I - \frac{p_1 I E}{1 + \beta I}, \quad (3.7)$$

$$0 = r I - \mu M - \frac{p_2 M E}{1 + \gamma M}, \quad (3.8)$$

$$0 = -\delta_2 E + \frac{k_1 I E}{1 + \beta I} + \frac{k_2 M E}{1 + \gamma M}. \quad (3.9)$$

Titik tetap nonnegatif $P^* = (H^*, I^*, M^*, E^*)$ dinotasikan sebagai adanya respon imun pada inang saat terinfeksi parasit malaria. Didapatkan H^* dari persamaan (3.6) sebagai berikut:

$$\lambda - \delta_1 H^* - \alpha H^* M^* = 0$$

$$\lambda - (\delta_1 + \alpha M^*)H^* = 0$$

$$(\delta_1 + \alpha M^*)H^* = \lambda$$

$$H^* = \frac{\lambda}{\delta_1 + \alpha M^*} \quad (3.10)$$

sedangkan I^* diperoleh dari persamaan (3.9) sebagai berikut:

$$-\delta_2 E^* + \frac{k_1 I^* E^*}{1 + \beta I^*} + \frac{k_2 M^* E^*}{1 + \gamma M^*} = 0$$

$$\left(-\delta_2 + \frac{k_1 I^*}{1 + \beta I^*} + \frac{k_2 M^*}{1 + \gamma M^*}\right) E^* = 0$$

$$\left(-\delta_2 + \frac{k_1 I^*}{1 + \beta I^*} + \frac{k_2 M^*}{1 + \gamma M^*}\right) = \frac{0}{E^*}$$

$$\left(-\delta_2 + \frac{k_1 I^*}{1 + \beta I^*} + \frac{k_2 M^*}{1 + \gamma M^*}\right) = 0$$

$$\frac{k_1 I^*}{1 + \beta I^*} = \delta_2 - \frac{k_2 M^*}{1 + \gamma M^*}$$

$$k_1 I^* = \left(\delta_2 - \frac{k_2 M^*}{1 + \gamma M^*}\right) (1 + \beta I^*)$$

$$k_1 I^* = \delta_2 + \delta_2 \beta I^* - \frac{k_2 M^*}{1 + \gamma M^*} - \frac{k_2 \beta I^* M^*}{1 + \gamma M^*}$$

$$k_1 I^* + \frac{k_2 \beta I^* M^*}{1 + \gamma M^*} - \delta_2 \beta I^* = \delta_2 - \frac{k_2 M^*}{1 + \gamma M^*}$$

$$\left(k_1 + \frac{k_2 \beta M^*}{1 + \gamma M^*} - \delta_2 \beta\right) I^* = \delta_2 - \frac{k_2 M^*}{1 + \gamma M^*}$$

$$I^* = \frac{\delta_2 - \frac{k_2 M^*}{1 + \gamma M^*}}{k_1 + \frac{k_2 \beta M^*}{1 + \gamma M^*} - \delta_2 \beta}$$

$$I^* = \left(-\frac{k_2 M^*}{1 + \gamma M^*} + \delta_2\right) \left(\frac{1}{\frac{k_1(1 + \gamma M^*) + k_2 \beta M^* - \delta_2 \beta(1 + \gamma M^*)}{1 + \gamma M^*}}\right)$$

$$I^* = \left(-\frac{k_2 M^* + \delta_2 + \delta_2 \gamma M^*}{1 + \gamma M^*}\right) \left(\frac{1 + \gamma M^*}{k_1(1 + \gamma M^*) + k_2 \beta M^* - \delta_2 \beta(1 + \gamma M^*)}\right)$$

$$I^* = \frac{k_2 M^* + \delta_2 + \delta_2 \gamma M^*}{\delta_2 \gamma \beta M^* - k_2 \beta M^* - k_1 \gamma M^* + \beta \delta_2 - k_1} \quad (3.11)$$

Selanjutnya diperoleh E^* dari persamaan (3.8) sebagai berikut:

$$rI^* - \mu M^* - \frac{p_2 M^* E^*}{1 + \gamma M^*} = 0$$

$$\frac{p_2 M^* E^*}{1 + \gamma M^*} = rI^* - \mu M^*$$

$$E^* = \frac{(1 + \gamma M^*)(rI^* - \mu M^*)}{p_2 M^*} \quad (3.12)$$

dilakukan substitusi I^* pada persamaan (3.11) pada persamaan (3.12) sehingga didapatkan:

$$E^* = \frac{(1 + \gamma M^*) \left(r \left(\frac{k_2 M^* + \delta_2 + \delta_2 \gamma M^*}{\delta_2 \gamma \beta M^* - k_2 \beta M^* - k_1 \gamma M^* + \beta \delta_2 - k_1} \right) - \mu M^* \right)}{p_2 M^*}$$

$$E^* = (1 + \gamma M^*) \frac{rk_2 M^* + r\delta_2 + r\delta_2 \gamma M^* - \mu M^* (\delta_2 \gamma \beta M^* - k_2 \beta M^* - k_1 \gamma M^* + \beta \delta_2 - k_1)}{(\delta_2 \gamma \beta M^* - k_2 \beta M^* - k_1 \gamma M^* + \beta \delta_2 - k_1)(p_2 M^2)}$$

$$E^* = (1 + \gamma M^*) \frac{r\delta_2 + (r\delta_2 \gamma - rk_2 - \mu k_1 + \mu \beta \delta_2) M^* - \mu (k_1 \gamma + k_2 \beta - \delta_2 \beta \gamma) M^2}{(k_1 - \beta \delta_2) p_2 M^* + (k_1 \gamma + k_2 \beta - \delta_2 \beta \gamma) p_2 M^2} \quad (3.13)$$

Kemudian untuk menentukan M^* dilakukan substitusi titik-titik pada persamaan (3.10), (3.11) dan (3.12) pada persamaan (3.7) sebagaimana terlampir. Sehingga diperoleh titik M^* yang merupakan faktor positif yang memenuhi polinom berikut:

$$A_4 M^4 + A_3 M^3 + A_2 M^2 + A_1 M + A_0 = 0 \quad (3.14)$$

dimana,

$$A_4 = p_1 \alpha \mu (\gamma \delta_2 - k_2) (\beta \gamma \delta_2 - \beta k_2 - \gamma k_1),$$

$$\begin{aligned}
A_3 = & p_1(\beta\gamma^2\mu\delta_1\delta_2^2 + 2\alpha\beta\gamma\mu\delta_2^2 + \alpha\gamma^2r\delta_2^2 - 2\beta\gamma k_2\mu\delta_1\delta_2 \\
& - \gamma^2 k_1\mu\beta\gamma^2\mu\delta_1\delta_2^2 - 2\alpha\beta k_2\mu\delta_2 - 2\alpha\gamma k_2r\delta_2 + \beta k_2^2\mu\delta_1 \\
& + \alpha k_1 k_2\mu + \alpha k_2^2 r) + \alpha k_1 p_2(\beta\gamma\lambda\delta_2 - \beta k_2\lambda + \delta\gamma\delta_2 \\
& - \gamma k_1\lambda - \delta k_2),
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
A_2 = & p_1(2\beta\gamma\mu\delta_1\delta_2^2 + \gamma^2r\delta_1\delta_2^2 + \alpha\beta\mu\delta_2^2 + 2\alpha\gamma r\delta_2^2 - 2\beta k_2\mu\delta_1\delta_2 \\
& - 2\gamma k_1\mu\delta_1\delta_2 - \alpha k_1\mu\delta_2 - 2\alpha k_2r\delta_2 + k_1 k_2\mu\delta_1 + k_2^2 r\delta_1) \\
& + k_1 p_2(\alpha\beta\lambda\delta_2 + \delta\gamma\delta_1\delta_2 + \alpha\delta\delta_2 - \alpha k_1\lambda - \delta k_2\delta_1),
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
A_1 = & \delta_2(\beta\mu p_1\delta_1\delta_2 + 2\gamma p_1r\delta_1\delta_2 + \alpha p_1r\delta_2 + \delta k_1 p_2\delta_1 - k_1\mu p_1\delta_1 \\
& - 2k_2 p_1r\delta_1),
\end{aligned}$$

$$A_0 = p_1r\delta_1\delta_2^2.$$

Dilakukan substitusi nilai-nilai parameter pada tabel (3.1) dalam (3.10), (3.11), (3.13) dan (3.14) sehingga didapatkan titik tetap $P^* = (4.488135327 \times 10^6, 4208.632791, 1051.779729, 2.938920151 \times 10^6)$ sebagaimana terlampir.

3.2.2 Linierisasi

Sistem persamaan diferensial dari model infeksi malaria pada inang merupakan sistem persamaan diferensial biasa nonlinier sehingga harus dilinierkan terlebih dahulu. Digunakan deret Taylor untuk melinierisasi sistem (3.5) dengan pendekatan di sekitar titik tetapnya, sehingga titik tetap untuk sistem liniernya sama. Dimisalkan persamaan-persamaan dalam sistem (3.5) sebagai berikut (Boyce dan DiPrima, 2000):

$$\begin{aligned}
\frac{dH}{dt} = f_1(H, I, M, E), \quad \frac{dM}{dt} = f_3(H, I, M, E), \quad \frac{dI}{dt} = f_2(H, I, M, E), \quad \frac{dE}{dt} \\
= f_4(H, I, M, E).
\end{aligned}$$

Selanjutnya akan dicari pendekatan sistem linier di sekitar titik tetap P^* dengan menggunakan deret Taylor dan dipotong sampai orde satu, kemudian dilakukan substitusi nilai parameter beserta titik tetapnya sebagai berikut:

a) Linearisasi pada persamaan pertama yaitu:

$$\begin{aligned}
 f_1(H, I, M, E) &= f_1(H^*, I^*, M^*, E^*) \\
 &+ \frac{\partial f_1}{\partial H}(H^*, I^*, M^*, E^*)(H - H^*) \\
 &+ \frac{\partial f_1}{\partial I}(H^*, I^*, M^*, E^*)(I - I^*) \\
 &+ \frac{\partial f_1}{\partial M}(H^*, I^*, M^*, E^*)(M - M^*) \\
 &+ \frac{\partial f_1}{\partial E}(H^*, I^*, M^*, E^*)(E - E^*)
 \end{aligned}$$

- $f_1(H^*, I^*, M^*, E^*) = \lambda - \delta_1 H^* - \alpha H^* M^*$

$$\begin{aligned}
 f_1(H^*, I^*, M^*, E^*) &= 4,15 \times 10^4 \\
 &- (8,3 \times 10^{-3})(4,488135327 \times 10^6) \\
 &- (9 \times 10^{-7})(4,488135327 \\
 &\times 10^6)(1051,779729)
 \end{aligned}$$

$$f_1(H^*, I^*, M^*, E^*) = 0,000008$$

- $\frac{\partial f_1(H, I, M, E)}{\partial H} = \frac{\partial (\lambda - \delta_1 H - \alpha H M)}{\partial H} = -\delta_1 - \alpha M$

$$\frac{\partial f_1(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial H} = -\delta_1 - \alpha M^*$$

$$\frac{\partial f_1(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial H} = -8,3 \times 10^{-3} - (9 \times 10^{-7})(1051,779729)$$

$$\frac{\partial f_1(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial H} = -0,009246601756$$

$$\bullet \frac{\partial f_1(H, I, M, E)}{\partial I} = \frac{\partial(\lambda - \delta_1 H - \alpha HM)}{\partial I} = 0$$

$$\frac{\partial f_1(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial I} = 0$$

$$\bullet \frac{\partial f_1(H, I, M, E)}{\partial M} = \frac{\partial(\lambda - \delta_1 H - \alpha HM)}{\partial M} = -\alpha H$$

$$\frac{\partial f_1(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial M} = -\alpha H^*$$

$$\frac{\partial f_1(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial M} = -(9 \times 10^{-7})(4,488135327 \times 10^6)$$

$$\frac{\partial f_1(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial M} = -4,39321794$$

$$\bullet \frac{\partial f_1(H, I, M, E)}{\partial E} = \frac{\partial(\lambda - \delta_1 H - \alpha HM)}{\partial E} = 0$$

$$\frac{\partial f_1(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial E} = 0$$

Sehingga didapatkan persamaan linear sebagai berikut:

$$\frac{dH}{dt}$$

$$= 0,0000008$$

$$+ -0,009246601756(H - 4,488135327 \times 10^6)$$

$$+ 0(I - 4208,632791)$$

$$+ -4,39321794(M - 1051,779729)$$

$$+ 0(E - 2,938920151 \times 10^6)$$

$$\frac{dH}{dt} = 748,47679 - 0,009246601756H$$

(3.15)

$$- 4,039321794M$$

b) Linearisasi pada persamaan kedua yaitu:

$$\begin{aligned}
f_2(H, I, M, E) &= f_2(H^*, I^*, M^*, E^*) \\
&+ \frac{\partial f_2}{\partial H}(H^*, I^*, M^*, E^*)(H - H^*) \\
&+ \frac{\partial f_2}{\partial I}(H^*, I^*, M^*, E^*)(I - I^*) \\
&+ \frac{\partial f_2}{\partial M}(H^*, I^*, M^*, E^*)(M - M^*) \\
&+ \frac{\partial f_2}{\partial E}(H^*, I^*, M^*, E^*)(E - E^*)
\end{aligned}$$

$$\bullet f_2(H^*, I^*, M^*, E^*) = \alpha H^* M^* - \delta I^* - \frac{p_1 I^* E^*}{1 + \beta I^*}$$

$$\begin{aligned}
f_2(H^*, I^*, M^*, E^*) &= (9 \times 10^{-7})(4,488135327 \times 10^6)(1051,779729) \\
&- 4208,632791
\end{aligned}$$

$$- \frac{10^{-8}(4208,632791)(2,938920151 \times 10^6)}{1 + (5 \times 10^{-4})(4208,632791)}$$

$$f_2(H^*, I^*, M^*, E^*) = -8,6 \times 10^{-7}$$

$$\bullet \frac{\partial f_2(H, I, M, E)}{\partial H} = \frac{\partial(\alpha H M - \delta I - \frac{p_1 I E}{1 + \beta I})}{\partial H} = \alpha M$$

$$\frac{\partial f_2(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial H} = \alpha M^*$$

$$\frac{\partial f_2(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial H} = (9 \times 10^{-7})(1051,779729)$$

$$\frac{\partial f_2(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial H} = 0,0009466017561$$

$$\bullet \frac{\partial f_2(H, I, M, E)}{\partial I} = \frac{\partial(\alpha H M - \delta I - \frac{p_1 I E}{1 + \beta I})}{\partial I} = -\delta - \left(\frac{P_1 E (1 + \beta I) - p_1 I E \beta}{(1 + \beta I)^2} \right)$$

$$\frac{\partial f_2(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial I} = -\delta - \left(\frac{P_1 E^* (1 + \beta I^*) - p_1 I^* E^* \beta}{(1 + \beta I^*)^2} \right)$$

$$\frac{\partial f_2(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial I} = -1 - \left(\frac{0.02938920151}{(1 + (5 \times 10^{-4})(4208,632791))^2} \right)$$

$$\frac{\partial f_2(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial I} = -1,003049691$$

$$\bullet \frac{\partial f_2(H, I, M, E)}{\partial M} = \frac{\partial(\alpha HM - \delta I - \frac{p_1 I E}{1 + \beta I})}{\partial M} = \alpha H$$

$$\frac{\partial f_2(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial M} = \alpha H^*$$

$$\frac{\partial f_2(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial M} = (9 \times 10^{-7})(4,488135327 \times 10^6)$$

$$\frac{\partial f_2(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial M} = 4,039321794$$

$$\bullet \frac{\partial f_2(H, I, M, E)}{\partial E} = \frac{\partial(\alpha HM - \delta I - \frac{p_1 I E}{1 + \beta I})}{\partial E} = \frac{p_1 I}{(1 + \beta I)}$$

$$\frac{\partial f_2(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial E} = \frac{p_1 I^*}{(1 + \beta I^*)}$$

$$\frac{\partial f_2(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial E} = \frac{10^{-8}(4208,632791)}{(1 + (5 \times 10^{-4})(4208,632791))}$$

$$\frac{\partial f_2(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial E} = -0,00001355735774$$

Sehingga didapatkan persamaan linear sebagai berikut:

$$\frac{dI}{dt} = -8,6 \times 10^{-7} + 0,0009466017561(H - 4,488135327 \times 10^6)$$

$$- 1,003049691(I - 4208,632791)$$

$$+ 4,039321794(M - 1051,779729)$$

$$- 0,00001355735774(E - 2,938920151 \times 10^6)$$

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &= 1,634402539 \times 10^5 + 0,00009466017561H \\ &\quad - 1,003049691I + 4,039321794M \\ &\quad - 0,000013557335774E \end{aligned} \quad (3.16)$$

c) Linearisasi pada persamaan ketiga yaitu:

$$\begin{aligned} f_3(H, I, M, E) &= f_3(H^*, I^*, M^*, E^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_3}{\partial H}(H^*, I^*, M^*, E^*)(H - H^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_3}{\partial I}(H^*, I^*, M^*, E^*)(I - I^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_3}{\partial M}(H^*, I^*, M^*, E^*)(M - M^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_3}{\partial E}(H^*, I^*, M^*, E^*)(E - E^*) \end{aligned}$$

- $f_3(H^*, I^*, M^*, E^*) = rI^* - \mu M^* - \frac{p_2 M^* E^*}{1 + \gamma M^*}$

$$\begin{aligned} f_3(H^*, I^*, M^*, E^*) &= 12(4208,632791) - 48(1051,779729) \\ &\quad - \frac{10^{-8}(1051,779729)(2,938920151 \times 10^6)}{1 + (6,67 \times 10^{-4})(1051,779729)} \\ f_3(H^*, I^*, M^*, E^*) &= 0,0000408 \end{aligned}$$
- $\frac{\partial f_3(H, I, M, E)}{\partial H} = \frac{\partial(rI - \mu M - \frac{p_2 M E}{1 + \gamma M})}{\partial H} = 0$

$$\frac{\partial f_3(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial H} = 0$$
- $\frac{\partial f_3(H, I, M, E)}{\partial I} = \frac{\partial(rI - \mu M - \frac{p_2 M E}{1 + \gamma M})}{\partial I} = r$

$$\frac{\partial f_3(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial I} = r$$

$$\frac{\partial f_3(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial I} = 12$$

$$\bullet \frac{\partial f_3(H, I, M, E)}{\partial M} = \frac{\partial \left(rI - \mu M - \frac{p_2 M E}{1 + \gamma M} \right)}{\partial M} = -\mu - \left(\frac{P_2 E (1 + \gamma M) - P_2 M E \gamma}{(1 + \gamma M)^2} \right)$$

$$\frac{\partial f_3(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial M} = -\mu - \left(\frac{P_2 E (1 + \gamma M^*) - P_2 M^* E^* \gamma}{(1 + \gamma M^*)^2} \right)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_3(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial M} \\ = -48 - \left(\frac{0,02938920150}{(1 + (6,67 \times 10^{-4})(1051,779729))^2} \right) \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_3(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial M} = -48,01015091$$

$$\bullet \frac{\partial f_3(H, I, M, E)}{\partial E} = \frac{\partial \left(rI - \mu M - \frac{p_2 M E}{1 + \gamma M} \right)}{\partial E} = -\frac{P_2 M}{1 + \gamma M}$$

$$\frac{\partial f_3(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial E} = -\frac{P_2 M^*}{1 + \gamma M^*}$$

$$\frac{\partial f_3(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial E} = -\frac{(10^{-8})(1051,779729)}{1 + (6,67 \times 10^{-4})(1051,779729)}$$

$$\frac{\partial f_3(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial E} = -0,000006181$$

Sehingga didapatkan persamaan linear sebagai berikut:

$$\frac{dM}{dt}$$

$$= 0,00000408 + 0(H - 4,488135327 \times 10^6)$$

$$+ 12(I - 4208,632791)$$

$$- 48,01015091(M - 1051,779729)$$

$$- 0,000006181(E - 2,938920151 \times 10^6)$$

$$\frac{dM}{dt} = 10,67651592 + 12I - 48,01015091M - 0,000006181350627E \quad (3.17)$$

d) Linearisasi pada persamaan keempat yaitu:

$$f_4(H, I, M, E)$$

$$= f_4(H^*, I^*, M^*, E^*)$$

$$+ \frac{\partial f_4}{\partial H}(H^*, I^*, M^*, E^*)(H - H^*)$$

$$+ \frac{\partial f_4}{\partial I}(H^*, I^*, M^*, E^*)(I - I^*)$$

$$+ \frac{\partial f_4}{\partial M}(H^*, I^*, M^*, E^*)(M - M^*)$$

$$+ \frac{\partial f_4}{\partial E}(H^*, I^*, M^*, E^*)(E - E^*)$$

$$\bullet \quad f_4(H^*, I^*, M^*, E^*) = -\delta_2 E^* + \frac{k_1 I^* E^*}{1 + \beta I^*} + \frac{k_2 M^* E^*}{1 + \gamma M^*}$$

$$f_4(H^*, I^*, M^*, E^*) = -(0,09)(2,938920151 \times 10^6)$$

$$+ \frac{1,793019478 \times 10^5}{1 + (5 \times 10^{-4})(4208,632791)}$$

$$+ \frac{85200,86585}{1 + (6,67 \times 10^{-4})(1051,779729)}$$

$$f_4(H^*, I^*, M^*, E^*) = 0,00002938920151$$

$$\bullet \quad \frac{\partial f_4(H, I, M, E)}{\partial H} = \frac{\partial \left(-\delta_2 E + \frac{k_1 I E}{1 + \beta I} + \frac{k_2 M E}{1 + \gamma M} \right)}{\partial H} = 0$$

$$\frac{\partial f_4(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial H} = 0$$

$$\bullet \quad \frac{\partial f_4(H, I, M, E)}{\partial I} = \frac{\partial \left(-\delta_2 E + \frac{k_1 I E}{1 + \beta I} + \frac{k_2 M E}{1 + \gamma M} \right)}{\partial I} = \frac{k_1 E(1 + \beta I) - k_1 I E \beta}{(1 + \beta I)^2}$$

$$\frac{\partial f_4(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial I} = \frac{k_1 E^*(1 + \beta I^*) - k_1 I^* E^* \beta}{(1 + \beta I^*)^2}$$

$$\frac{\partial f_4(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial I} = \frac{132,2543457}{(1 + (5 \times 10^{-4})(4209))^2}$$

$$\frac{\partial f_4(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial I} = 13,72391419$$

- $\frac{\partial f_4(H, I, M, E)}{\partial M} = \frac{\partial(-\delta_2 E + \frac{k_1 I E}{1 + \beta I} + \frac{k_2 M E}{1 + \gamma M})}{\partial M} = \frac{k_2 E(1 + \gamma M) - k_2 M E \gamma}{(1 + \gamma M)^2}$

$$\frac{\partial f_4(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial M} = \frac{k_2 E^*(1 + \gamma M^*) - k_2 M^* E^* \gamma}{(1 + \gamma M^*)^2}$$

$$\frac{\partial f_4(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial M} = \frac{234,5319675 - 96,69661243}{(1 + (6,67 \times 10^{-4})(1051,779729))^2}$$

$$\frac{\partial f_4(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial M} = 47,60776512$$

- $\frac{\partial f_4(H, I, M, E)}{\partial E} = \frac{\partial(-\delta_2 E + \frac{k_1 I E}{1 + \beta I} + \frac{k_2 M E}{1 + \gamma M})}{\partial E} = -\delta_2 + \frac{k_1 I}{1 + \beta I} + \frac{k_2 M}{1 + \gamma M}$

$$\frac{\partial f_4(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial E} = -\delta_2 + \frac{k_1 I^*}{1 + \beta I^*} + \frac{k_2 M^*}{1 + \gamma M^*}$$

$$\frac{\partial f_4(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial E} = -0,09 + 0,06100946557 + 0,02899053444$$

$$\frac{\partial f_4(H^*, I^*, M^*, E^*)}{\partial E} = 1 \times 10^{-11}$$

Sehingga didapatkan persamaan linear sebagai berikut:

$$\frac{dE}{dt}$$

$$= 0,00002938920151$$

$$+ 0(H - 4,488135327 \times 10^6)$$

$$+ 13,72391419(I - 4208,632791)$$

$$- 47,60776512(M - 1051,779729) - 1$$

$$\times 10^{-11}(E - 2,938920151 \times 10^6)$$

$$\frac{dE}{dt} = -1,078317975 + 13,72391419I + 47,60776512M + 10^{-11}E. \quad (3.18)$$

3.2.3 Nilai Eigen

Sistem linier dari persamaan(3.15), (3.16),(3.17) dan (3.18) dapat dituliskan dalam bentuk matriks sebagai berikut:

$$\begin{bmatrix} H' \\ I' \\ M' \\ E' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -0,009246601756 & 0 & -4,39321794 & 0 \\ 0,0009466017561 & -1,003049691 & 4,039321794 & -0,00001355735 \\ 0 & 12 & -48,01015091 & -0,000006181 \\ 0 & 13,72391419 & 47,60776512 & 1 \times 10^{-11} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} H \\ I \\ M \\ E \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 45748,47679 \\ 1,634402539 \times 10^5 \\ 10,67651592 \\ -1,078317975 \end{bmatrix}$$

$$[x]' = J[x] + b$$

dimana J adalah matriks Jacobian setelah dilakukan linierisasi di sekitar titik tetap

$P^* = (H^*, I^*, M^*, E^*)$ sebagai berikut:

$$J(P^*) = \begin{bmatrix} -0,009246601756 & 0 & -4,39321794 & 0 \\ 0,0009466017561 & -1,003049691 & 4,039321794 & -0,00001355735 \\ 0 & 12 & -48,01015091 & -0,000006181 \\ 0 & 13,72391419 & 47,60776512 & 1 \times 10^{-11} \end{bmatrix}$$

Nilai eigen diperoleh dengan cara menyelesaikan $\det(\lambda I - J) = 0$ sebagai

berikut (Anton dan Rorres, 2004):

$$\det \left(\lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} -0,009246601756 & 0 & -4,39321794 & 0 \\ 0,0009466017561 & -1,003049691 & 4,039321794 & -0,00001355735 \\ 0 & 12 & -48,01015091 & -0,000006181 \\ 0 & 13,72391419 & 47,60776512 & 1 \times 10^{-11} \end{bmatrix} \right) = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$\det \begin{pmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} -0,009246601756 & 0 & -4,39321794 & 0 \\ 0,0009466017561 & -1,003049691 & 4,039321794 & -0,00001355735 \\ 0 & 12 & -48,01015091 & -0,000006181 \\ 0 & 13,72391419 & 47,60776512 & 1 \times 10^{-11} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\det \begin{pmatrix} \lambda + 0,009246601756 & 0 & -4,39321794 & 0 \\ 0,0009466017561 & \lambda + 1,003049691 & 4,039321794 & -0,00001355735 \\ 0 & 12 & \lambda + 48,01015091 & -0,000006181 \\ 0 & 13,72391419 & 47,60776512 & \lambda - (1 \times 10^{-11}) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Untuk mencari nilai eigen dari determinan matriks tersebut, penulis menggunakan bantuan program Maple sebagaimana terlampir sebagai berikut:

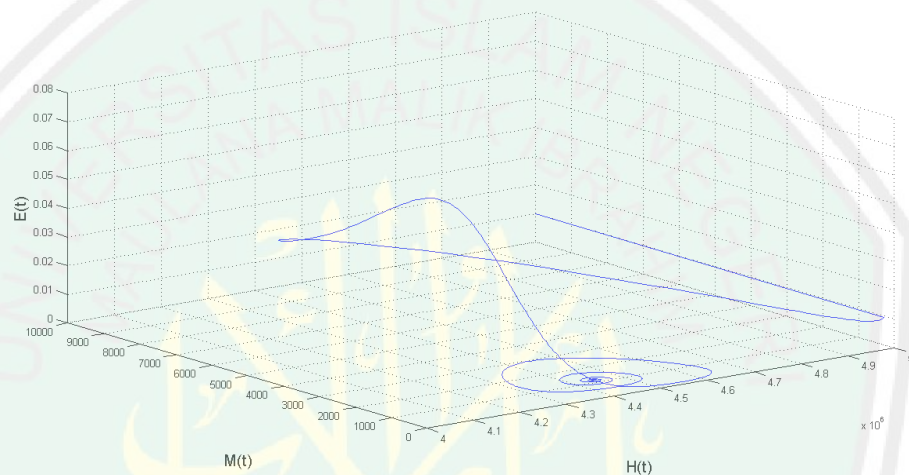
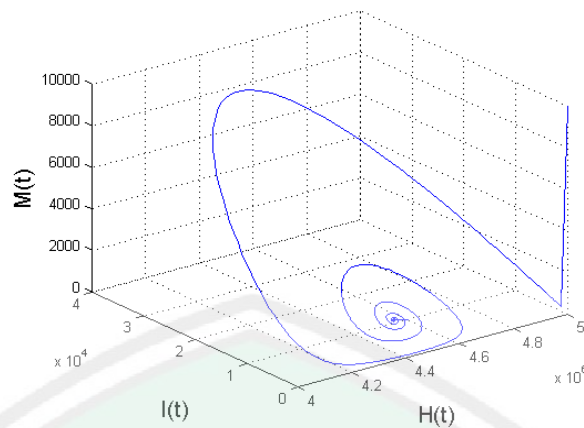
$$\lambda_1 = -0,000073357204831429 + 0,0350631143504521I,$$

$$\lambda_2 = -0,0000733572048314290 - 0,0350631143504521I,$$

$$\lambda_3 = -0,000073357242714249 - 0,0350631143534454I,$$

$$\lambda_4 = -0,00265137941351384.$$

Karena hasil dari nilai eigen tersebut mempunyai bagian real negatif maka titik tetap P^* bersifat stabil. Pada keadaan titik tetap P^* dalam sistem (3.5) akan ditunjukkan stabil dengan grafik berikut:



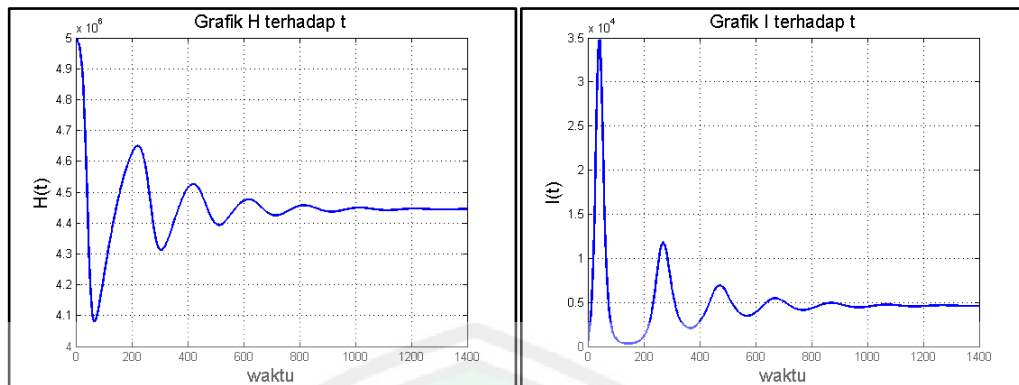
Gambar 3.2 Potret Fase Model Matematika Infeksi Malaria pada Inang dengan Respon Imun

Berdasarkan Gambar 3.2 dapat diketahui bahwa solusi sistem persamaan diferensial biasa nonlinier di atas mendekati titik tetapnya dengan waktu $t \rightarrow \infty$ sehingga dapat disimpulkan bahwa sistem persamaan diferensial biasa tersebut stabil menuju titik tetapnya.

3.3 Simulasi Model Matematika

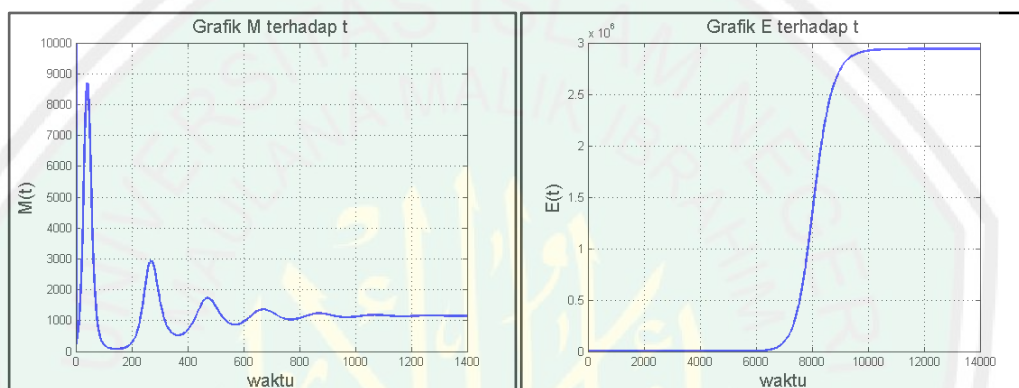
3.3.1 Grafik $H(t)$, $I(t)$, $M(t)$ dan $E(t)$

Simulasi dilakukan menggunakan bantuan software Matlab serta menggunakan fungsi ode-45 sehingga diperoleh grafik sebagai berikut:



Gambar 3.3 Simulasi Perubahan Populasi H Terhadap Waktu t

Gambar 3.4 Simulasi Perubahan Populasi I Terhadap Waktu t



Gambar 3.5 Simulasi Perubahan Populasi M Terhadap Waktu t

Gambar 3.6 Simulasi Perubahan Populasi E Terhadap Waktu t

Gambar 3.3 merupakan simulasi dari perubahan jumlah populasi sel darah merah yang tidak terinfeksi parasit malaria selama 1400 hari. Nilai awal yang diberikan yaitu $5 \times 10^6 \text{ sel}/\mu\text{l}$. Simulasi tersebut menunjukkan bahwa jumlah populasi sel darah merah yang tidak terinfeksi parasit malaria seiring berjalannya waktu mengalami naik dan turun secara terus menerus. Laju pertumbuhan populasi sel darah merah berangsur-angsur menjadi konstan sebesar $4,488135327 \times 10^6 \text{ sel}/\mu\text{l}$ setelah sekitar hari ke-1200. Artinya laju pertumbuhan sel darah merah normal sudah tidak dapat berubah lagi populasinya karena sel darah merah yang bersirkulasi dengan parasit malaria dapat ditekan oleh serangan sel imun dalam tubuh inang.

Gambar 3.4 merupakan simulasi dari perubahan jumlah populasi sel darah merah yang terinfeksi parasit malaria selama 1400 hari. Nilai awal yang diberikan yaitu $0 \text{ sel}/\mu\text{l}$. Simulasi tersebut menunjukkan bahwa jumlah populasi sel darah merah yang terinfeksi parasit malaria seiring berjalannya waktu mengalami naik dan turun secara terus menerus. Selama 200 hari pertama jumlah populasi sel darah merah yang terinfeksi parasit malaria mengalami kenaikan maksimum pada $3,5 \times 10^4 \text{ sel}/\mu\text{l}$. Kemudian laju pertumbuhan populasi sel darah merah tersebut berangsur-angsur menjadi konstan sebesar $4208,632791 \text{ sel}/\mu\text{l}$ setelah sekitar hari ke-1000. Artinya laju pertumbuhan populasi sel darah merah yang terinfeksi parasit malaria sudah tidak dapat berubah karena populasi parasit malaria dapat ditekan oleh serangan sel imun dalam tubuh inang.

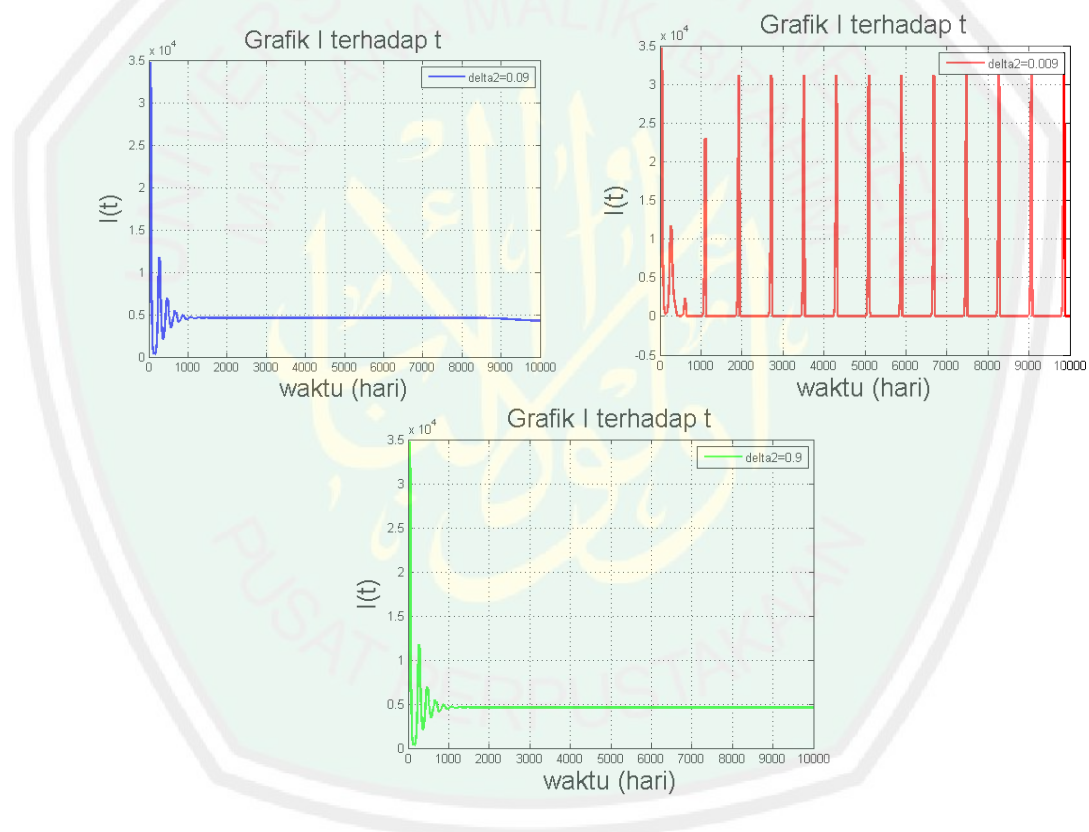
Gambar 3.5 merupakan simulasi dari perubahan jumlah populasi parasit malaria selama 1400 hari. Nilai awal yang diberikan yaitu $10^4 \text{ sel}/\mu\text{l}$. Simulasi tersebut menunjukkan bahwa jumlah populasi parasit malaria seiring berjalannya waktu mengalami naik dan turun secara terus menerus. Selama 200 hari pertama jumlah populasi parasit malaria mengalami kenaikan maksimum pada $8700 \text{ sel}/\mu\text{l}$. Kemudian laju pertumbuhan populasi parasit malaria tersebut berangsur-angsur menjadi konstan sebesar $1051,779729 \text{ sel}/\mu\text{l}$ setelah sekitar hari ke-900. Artinya sudah tidak ada perubahan laju pertumbuhan populasi parasit malaria lagi.

Gambar 3.6 merupakan simulasi dari perubahan jumlah populasi sel imun dalam menekan laju pertumbuhan parasit malaria dan laju pertumbuhan populasi sel darah merah yang terinfeksi parasit malaria selama 14000 hari. Nilai awal yang diberikan yaitu $10^{-4} \text{ sel}/\mu\text{l}$. Simulasi tersebut menunjukkan bahwa jumlah populasi sel imun seiring berjalannya waktu mengalami kenaikan hingga

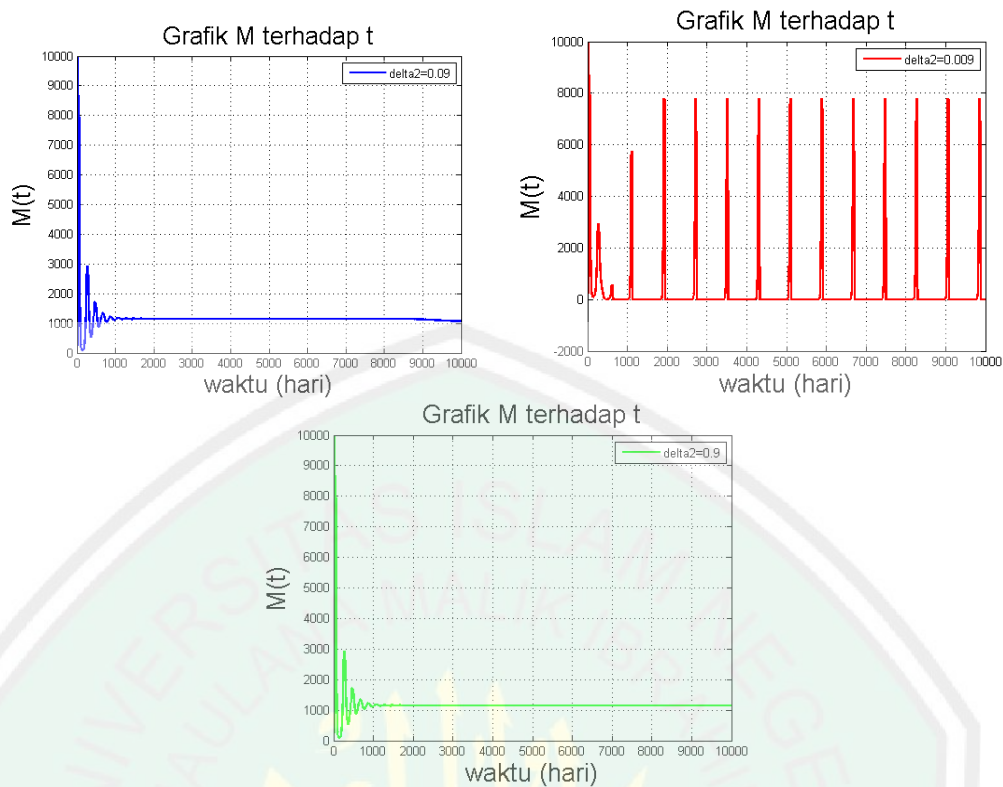
0,075 $sel/\mu l$ dalam 200 hari pertama. Kemudian laju pertumbuhan populasi sel imun tersebut berangsur-angsur menjadi konstan sebesar $2,938920151 \times 10^6$ $sel/\mu l$ setelah sekitar hari ke-11000. Artinya sudah tidak ada perubahan laju pertumbuhan populasi sel imun lagi.

3.3.2 Grafik $I(t)$ dan $M(t)$ dengan $\delta_2 = 0,009$, $\delta_2 = 0,09$ dan $\delta_2 = 0,9$

Simulasi dilakukan menggunakan bantuan software Matlab serta menggunakan fungsi ode-45 sehingga diperoleh grafik sebagai berikut:



Gambar 3.7 Grafik Simulasi Perubahan Populasi Sel Darah Merah yang Terinfeksi dengan $\delta_2 = 0,009$, $\delta_2 = 0,09$ dan $\delta_2 = 0,9$



Gambar 3.8 Grafik Simulasi Perubahan Populasi Merozoit dengan $\delta_2 = 0,009$, $\delta_2 = 0,09$ dan $\delta_2 = 0,9$

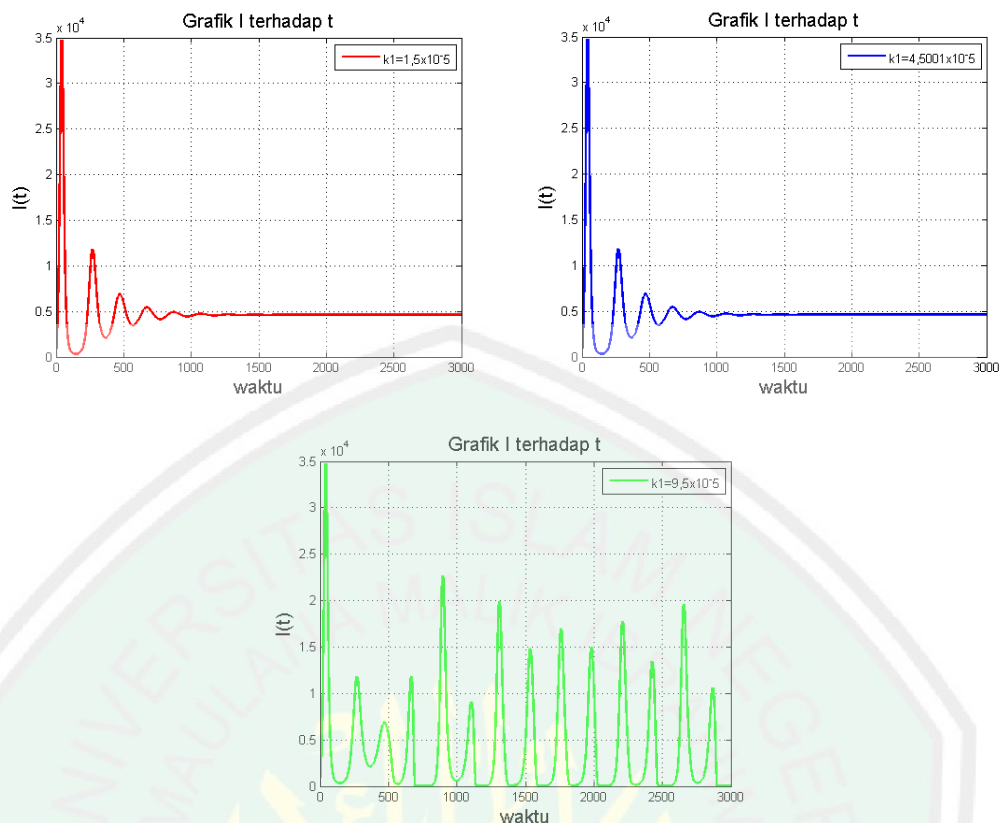
Gambar 3.7 menunjukkan simulasi perubahan populasi sel darah merah yang terinfeksi malaria dengan nilai parameter δ_2 yang berbeda, dimana δ_2 adalah laju kematian alami efektor imun. Berdasarkan grafik tersebut, dapat diketahui bahwa ketika faktor kematian efektor imun meningkat ($\delta_2 = 0,09$ menjadi $\delta_2 = 0,9$) maka pertumbuhan sel darah merah yang terinfeksi parasit malaria tidak jauh berbeda pertumbuhannya sampai akhirnya cenderung bergerak stabil. Hal ini dikarenakan apabila populasi kematian efektor imun meningkat, maka jumlah populasi efektor imun akan menurun sehingga menyebabkan jumlah populasi pada sel darah merah yang terinfeksi ikut meningkat. Berdasarkan grafik tersebut dapat diketahui pula apabila faktor kematian sel imun menurun ($\delta_2 = 0,09$ menjadi $\delta_2 = 0,009$) akan menyebabkan terjadinya osilasi secara periodik.

Simulasi tersebut menunjukkan bahwa dalam perlawanan sel imun terhadap infeksi parasit malaria dapat menyebabkan demam periodik pada tubuh inang.

Gambar 3.8 menunjukkan simulasi perubahan populasi sel parasit malaria dengan nilai parameter δ_2 yang berbeda. Berdasarkan grafik tersebut, dapat diketahui bahwa ketika faktor kematian efektor imun meningkat ($\delta_2 = 0,09$ menjadi $\delta_2 = 0,9$) maka pertumbuhan parasit malaria tidak jauh berbeda pertumbuhannya sampai akhirnya cenderung bergerak stabil. Hal ini dikarenakan apabila populasi kematian efektor imun meningkat, maka jumlah populasi efektor imun akan menurun sehingga menyebabkan jumlah populasi pada parasit malaria ikut meningkat. Berdasarkan grafik tersebut dapat diketahui pula apabila faktor kematian sel imun menurun ($\delta_2 = 0,09$ menjadi $\delta_2 = 0,009$) akan menyebabkan terjadinya osilasi secara periodik. Simulasi tersebut menunjukkan bahwa dalam perlawanan sel imun terhadap infeksi parasit malaria dapat menyebabkan demam periodik pada tubuh inang.

3.3.3 Grafik $I(t)$ dan $M(t)$ dengan $k_1 = 1,5 \times 10^{-5}$, $k_1 = 4,5001 \times 10^{-5}$ dan $k_1 = 9,5 \times 10^{-5}$

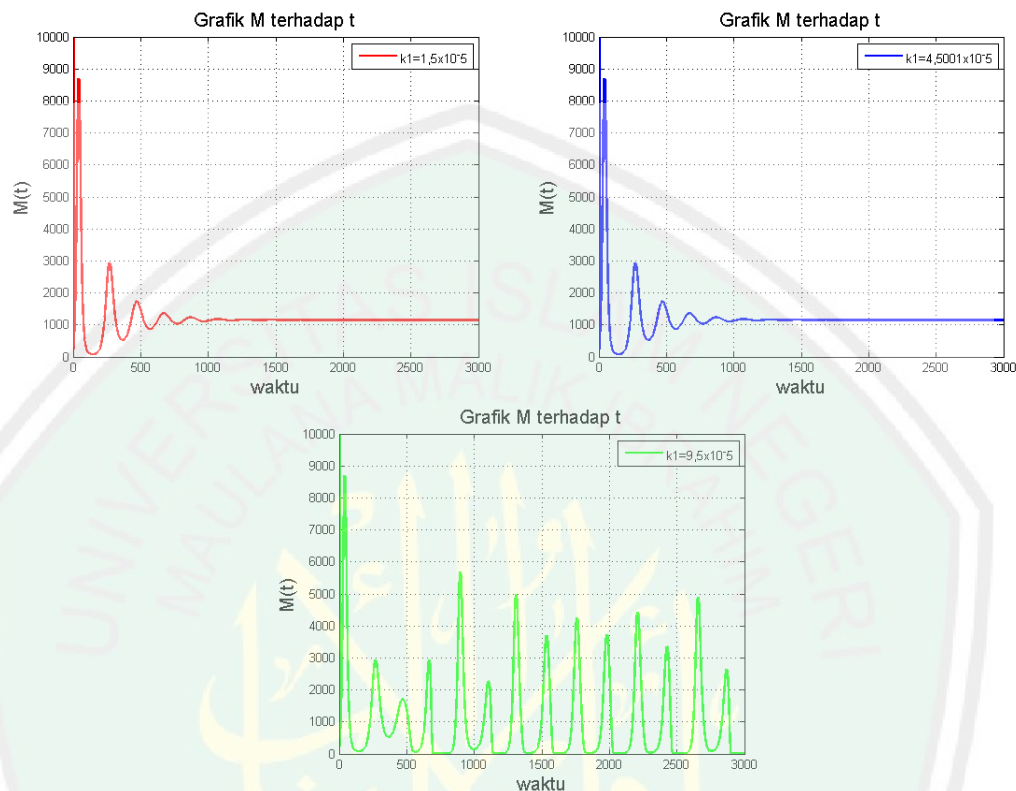
Simulasi dilakukan menggunakan bantuan software Matlab serta menggunakan fungsi ode-45 sehingga diperoleh grafik sebagai berikut:



Gambar 3.9 Grafik Simulasi Perubahan Populasi Sel Darah Merah yang Terinfeksi dengan $k_1 = 1,5 \times 10^{-5}$, $k_1 = 4,5001 \times 10^{-5}$ dan $k_1 = 9,5 \times 10^{-5}$

Gambar 3.9 menunjukkan simulasi perubahan populasi sel darah merah yang terinfeksi malaria dengan nilai parameter k_1 yang berbeda, dimana k_1 adalah laju proliferasi $E(t)$ oleh $I(t)$. Berdasarkan grafik tersebut, dapat diketahui bahwa ketika laju proliferasi $E(t)$ oleh $I(t)$ meningkat ($k_1 = 4,5001 \times 10^{-5}$ menjadi $k_1 = 9,5 \times 10^{-5}$) menjadikan P^* tidak stabil dan terjadi osilasi secara periodik. Hal ini sesuai dengan adanya fase demam pada inang sebagai adanya efek perlawanan sel darah merah yang terinfeksi malaria dengan efektor imun. Berdasarkan grafik tersebut dapat diketahui pula apabila laju proliferasi $E(t)$ oleh $I(t)$ menurun ($k_1 = 4,5001 \times 10^{-5}$ menjadi $k_1 = 1,5 \times 10^{-5}$) maka jumlah populasi sel darah merah yang terinfeksi parasit malaria seiring berjalannya waktu mengalami naik dan turun secara terus menerus dan berangsur-angsur menjadi konstan dan stabil. Artinya laju pertumbuhan sel darah merah yang terinfeksi

parasit malaria sudah tidak dapat berubah lagi populasinya karena sel darah merah yang terinfeksi parasit malaria dapat ditekan perkembangannya oleh serangan sel imun dalam tubuh inang.



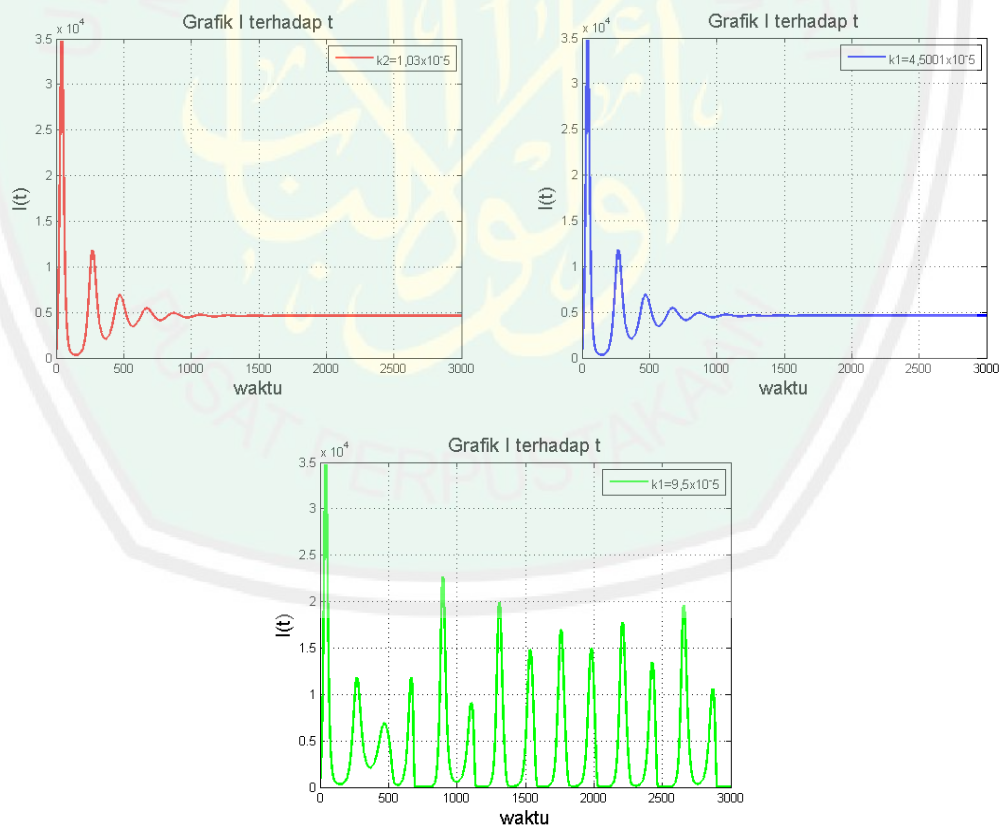
Gambar 3.10 Grafik Simulasi Perubahan Populasi Merozoit dengan $k_1 = 1,5 \times 10^{-5}$, $k_1 = 4,5001 \times 10^{-5}$ dan $k_1 = 9,5 \times 10^{-5}$

Gambar 3.10 menunjukkan simulasi perubahan populasi merozoit dengan nilai parameter k_1 yang berbeda, dimana k_1 adalah laju proliferasi $E(t)$ oleh $I(t)$. Berdasarkan grafik tersebut, dapat diketahui bahwa ketika laju proliferasi $E(t)$ oleh $I(t)$ meningkat ($k_1 = 4,5001 \times 10^{-5}$ menjadi $k_1 = 9,5 \times 10^{-5}$) menjadikan P^* tidak stabil dan terjadi osilasi secara periodik. Hal ini sesuai dengan adanya fase demam pada inang sebagai adanya efek perlawanan sel darah merah yang terinfeksi dengan efektor imun. Sehingga meskipun merozoit berhasil menginfeksi sel darah merah normal, jumlah populasinya dapat berkurang karena proses proliferasi $E(t)$ dengan $I(t)$. Berdasarkan grafik tersebut dapat diketahui

pula apabila laju proliferasi $E(t)$ oleh $I(t)$ menurun ($k_1 = 4,5001 \times 10^{-5}$ menjadi $k_1 = 1,5 \times 10^{-5}$) maka jumlah populasi merozoit seiring berjalannya waktu mengalami naik dan turun secara terus menerus dan berangsur-angsur menjadi konstan dan stabil. Artinya laju pertumbuhan merozoit sudah tidak dapat berubah lagi populasinya karena sel darah merah yang terinfeksi parasit malaria dapat ditekan perkembangannya oleh serangan sel imun dalam tubuh inang.

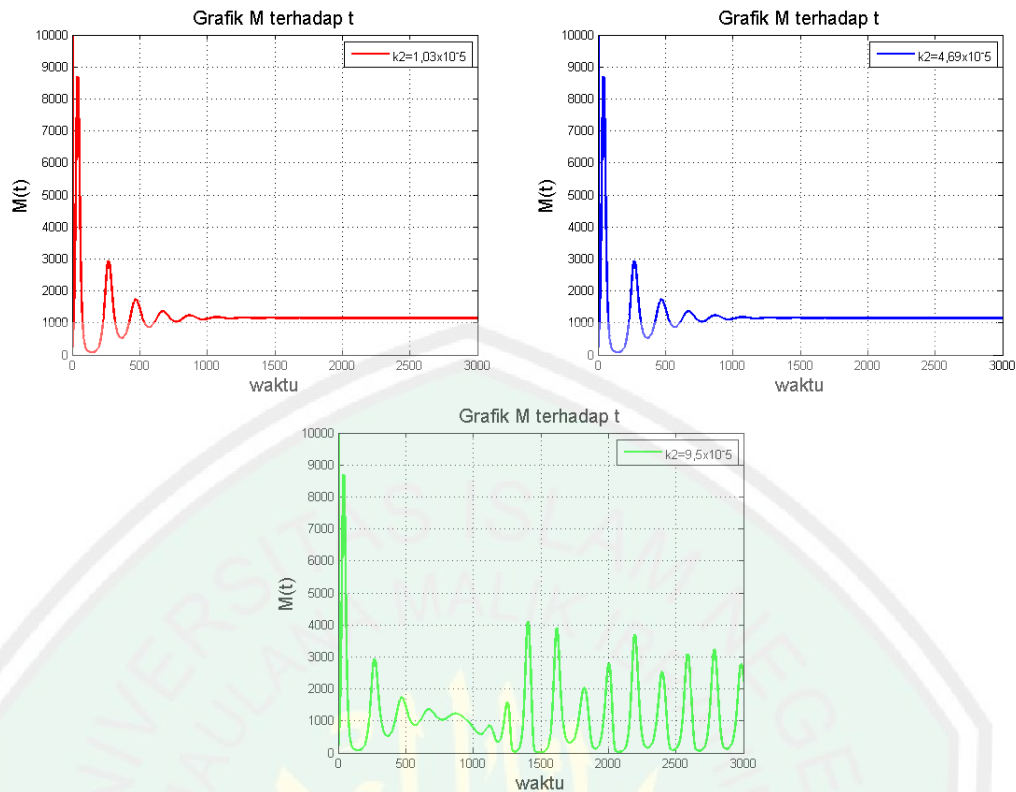
3.3.4 Grafik $I(t)$ dan $M(t)$ dengan $k_2 = 1,03 \times 10^{-5}$, $k_2 = 4,69 \times 10^{-5}$ dan $k_2 = 9,5 \times 10^{-5}$

Simulasi dilakukan menggunakan bantuan software Matlab serta menggunakan fungsi ode-45 sehingga diperoleh grafik sebagai berikut:



Gambar 3.11 Grafik Simulasi Perubahan Populasi Sel Darah Merah yang Terinfeksi dengan $k_2 = 1,03 \times 10^{-5}$, $k_2 = 4,69 \times 10^{-5}$ dan $k_2 = 9,5 \times 10^{-5}$

Gambar 3.11 menunjukkan simulasi perubahan populasi sel darah merah yang terinfeksi malaria dengan nilai parameter k_2 yang berbeda, dimana k_2 adalah laju proliferasi $E(t)$ oleh $M(t)$. Berdasarkan grafik tersebut, dapat diketahui bahwa ketika laju proliferasi $E(t)$ oleh $M(t)$ meningkat ($k_2 = 4,69 \times 10^{-5}$ menjadi $k_1 = 9,5 \times 10^{-5}$) menjadikan P^* tidak stabil dan terjadi osilasi secara periodik. Hal ini sesuai dengan adanya fase demam pada inang sebagai adanya efek perlawanan merozoit dengan efektor imun. Berdasarkan grafik tersebut dapat diketahui pula apabila laju proliferasi $E(t)$ oleh $M(t)$ menurun ($k_2 = 4,69 \times 10^{-5}$ menjadi $k_2 = 1,03 \times 10^{-5}$) maka jumlah populasi sel darah merah yang terinfeksi parasit malaria seiring berjalannya waktu mengalami naik dan turun secara terus menerus dan berangsur-angsur menjadi konstan dan stabil. Artinya laju pertumbuhan sel darah merah yang terinfeksi parasit malaria sudah tidak dapat berubah lagi populasinya karena pertumbuhan merozoit dapat ditekan perkembangannya oleh serangan sel imun dalam tubuh inang.



Gambar 3.12 Grafik Simulasi Perubahan Populasi Merozoit dengan $k_2 = 1,03 \times 10^{-5}$, $k_2 = 4,69 \times 10^{-5}$ dan $k_2 = 9,5 \times 10^{-5}$

Gambar 3.12 menunjukkan simulasi perubahan populasi sel darah merah yang terinfeksi malaria dengan nilai parameter k_2 yang berbeda, dimana k_2 adalah laju proliferasi $E(t)$ oleh $M(t)$. Berdasarkan grafik tersebut, dapat diketahui bahwa ketika laju proliferasi $E(t)$ oleh $M(t)$ meningkat ($k_2 = 4,69 \times 10^{-5}$ menjadi $k_1 = 9,5 \times 10^{-5}$) menjadikan P^* tidak stabil dan terjadi osilasi secara periodik. Hal ini sesuai dengan adanya fase demam pada inang sebagai adanya efek perlawanan merozoit dengan efektor imun. Berdasarkan grafik tersebut dapat diketahui pula apabila laju proliferasi $E(t)$ oleh $M(t)$ menurun ($k_2 = 4,69 \times 10^{-5}$ menjadi $k_2 = 1,03 \times 10^{-5}$) maka jumlah populasi merozoit seiring berjalannya waktu mengalami naik dan turun secara terus menerus dan berangsur-angsur menjadi konstan dan stabil. Artinya laju pertumbuhan

merozoitsudah tidak dapat berubah populasinya karena pertumbuhan merozoit dapat ditekan perkembangannya oleh serangan sel imun dalam tubuh inang.

3.4 Keseimbangan Dalam Perspektif Islam

Islam adalah rahmat bagi seluruh alam. Islam diturunkan untuk kepentingan, keselamatan, kebahagiaan dan kesejahteraan umat manusia. Islam memberikan petunjuk dan pedoman hidup kepada manusia melalui Al-Quran dan Hadis. Petunjuk dan pedoman tersebut dapat mencakup seluruh aspek permasalahan manusia baik di dunia maupun akhirat, termasuk di dalamnya masalah kesehatan diri.

Sistem imun merupakan gabungan sel, molekul dan jaringan yang berperan dalam resistensi terhadap infeksi yang menjangkit tubuh manusia. Sistem imun diperlukan tubuh untuk mempertahankan keutuhannya terhadap bahaya yang dapat ditimbulkan dari berbagai bahan berbahaya dalam lingkungan hidup manusia. Sistem imun ini dapat dipandang sebagai sistem adaptasi bagi tubuh dalam upayanya untuk mempertahankan homeostatis antara lingkungan internal tubuh dan lingkungan eksternal (Joseph, Bellanti, 1993).

AllahSWT. dalam kajian Islam telah mengatur dengan indah keseimbangan antara interaksi lingkungan internal tubuh dan lingkungan eksternal tersebut dalam firman-Nya:

الَّذِي خَلَقَكَ فَسَوَّاكَ فَعَدَلَكَ ﴿٧﴾ فِي أَيِّ صُورَةٍ مَّا شَاءَ رَكَّبَكَ ﴿٨﴾

“yang telah menciptakan kamu lalu menyempurnakan kejadianmu dan menjadikan (susunan tubuh)mu seimbang,dalam bentuk apa saja yang Dia kehendaki, Dia menyusun tubuhmu” (Q.S. AL-Infithaar/82:7-8)

Kata *fa'adalaka* diambil dari kata *'adl* yang artinya adil atau seimbang. Kata ini dapat diartikan pula menjadikan anggota tubuh manusia seimbang, serasi, tampak harmonis dan menjadikanmu memiliki kecenderungan untuk bersikap adil. Sayyid Quthub menyatakan beberapa keistimewaan jasmani manusia. Organ-organ tubuh manusia yang sedemikian hebat boleh jadi dimiliki pula oleh binatang dalam salah satu bentuk, namun manusia memiliki kekhususannya yaitu akal dan jiwanya yang merupakan keistimewaan sebagai anugerah-Nya kepada manusia (Shihab, 2003).

Mekanisme sistem imun yang ada dalam tubuh manusia bekerja sedemikian rapi dan sempurna sehingga terciptalah suatu keseimbangan mekanisme yang luar biasa, dimana terjadi interaksi antara sistem imun dan benda asing yang masuk dalam tubuh. Riset yang telah dilakukan oleh peneliti dalam berbagai bidang ilmu menunjukkan bahwa semua makhluk hidup dan benda mati di bumi dan langit telah diciptakan oleh Allah SWT dengan keagungan yang tak berhingga. Keseimbangan alam semesta telah diatur sedemikian rupa sehingga keberlangsungan kehidupan makhluk-Nya tetap seimbang. Ketika ada hidup, pasti ada mati, ada sehat ada sakit, ada miskin ada kaya, ada sedih ada senang, begitu pula dalam imunologi, ada penyakit ada sistem imun. Dari ayat di atas menunjukkan bahwa sungguh besar kuasa dan keagungan Allah SWT dalam menciptakan segala sesuatu.

BAB IV

PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Model matematika penyakit infeksi malaria pada inang dengan respon imun membentuk sistem persamaan diferensial biasa nonlinier dengan empat variabel terikat yaitu $H(t), I(t), M(t)$ dan $E(t)$. Diperoleh titik tetap dari sistem tersebut dengan adanya respon imun yaitu $P^* = (4.488135327 \times 10^6, 4208.632791, 1051.779729, 2.938920151 \times 10^6)$. Nilai eigen yang diperoleh adalah:

$$\lambda_1 = -0,000073357204831429 + 0,0350631143504521I,$$

$$\lambda_2 = -0,0000733572048314290 - 0,0350631143504521I,$$

$$\lambda_3 = -0,000073357242714249 - 0,0350631143534454I, \text{ dan}$$

$$\lambda_4 = -0,00265137941351384.$$

Berdasarkan nilai eigen pada keadaan titik tetap tersebut, dapat dinyatakan bahwa sistem pada model tersebut stabil menuju titik tetapnya.

Berdasarkan simulasi model dan analisis dinamik dari model, dapat diketahui bahwa efektor imun berpengaruh terhadap penekanan parasit malaria. Hal ini ditunjukkan dengan parameter yang diberikan dan dengan seiring berjalannya waktu, pertumbuhan dari setiap variabel terikat menjadi konstan. Artinya laju pertumbuhan sel darah merah normal, sel darah merah terinfeksi dan parasit malaria sudah tidak dapat berubah lagi populasinya karena dapat ditekan oleh serangan sel imun.

Simulasi selanjutnya menunjukkan bahwa dalam perlawanan sel imun terhadap infeksi parasit malaria, ada kalanya dapat menyebabkan osilasi periodik ketika faktor kematian alami efektor imun menurun. Artinya ada kalanya tubuh inang akan mengalami demam secara periodik sebagai gejala terjangkitnya infeksi malaria.

4.2 Saran

Menindak lanjuti penelitian ini, dapat dikembangkan model dengan menganalisis model infeksi malaria dan respon imun yang memperhitungkan faktor lain seperti terapi, vaksinasi atau lainnya. Selain itu dapat dikembangkan pula penggunaan metode penyelesaian model lain yang lebih akurat dan terbaru.



DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, Abul K., dkk. 2016. *Basic Immunology: Functions And Disorders of The Immune System, Fifth Edition*. San Francisco: ELSEVIER.
- Alfionita, F. dan Zulakmal.(2012). Penyelesaian Persamaan Diferensial Tunda Linier Orde 1 Dengan Metode Karakteristik. *Jurnal Matematika Unand*, 45-49.
- An-Najar, Zaglul. 2011. *Sains Dalam Hadis. Terjemahan oleh Zainal Abidin, dkk. 2011*. Jakarta: Amzah.
- Anderson, R.M, May dan Gupta. 1989. Non-linear Phenomena in Host-parasite Interactions. *Parasitology*. Great Britain: 99.
- Anton, H. dan Rorres, C. 2004. Aljabar Linear Elementer versi Aplikasi Jilid 1. Jakarta: Erlangga.
- Baiduri. 2002. *Persamaan Diferensial dalam Satuan SI Metric*. Jakarta: Erlangga.
- Baratawidjaja, K.G. dan Rengganis, I. 2010. *Imunologi Dasar edisi ke-10*. Jakarta: Fakultas Kedokteran UI.
- Bellanti, Joseph A. 1993. *Immunologi III*. Yogyakarta: UGM Press.
- Boyce, W.E. dan DiPrima, R.C.. 2000. *ODE Architect Companion*. New York: John Willey and sons, Inc.
- Carter. 2000. Malaria Transmission Blocking Vaccines and How Can Their Development Be Supported?. *Nature America*, 6 (3). (Online), (<http://medicine.nature.com>), diakses 26 Agustus 2019.
- Edwards, C., dan Penney, D. 2008. *Differential Equation and Linear Algebra*. New Jersey: Prentice hall Inc.
- Farouk, Salah Edin. 2005. *T Cell and Antibody Responses in Plasmodium Falciparum Malaria and Their Relation to Disease Susceptibility*. Disertasi tidak diterbitkan. Sweden: The Wenner-Gren Institute.
- Gandahusada, S. 2004. *Parasitologi Kedokteran*. Jakarta: FKUI.
- Harijanto, P.N. 2000. *Malaria: Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Penanganan*. Jakarta: EGC.
- Ibnas, R. 2017. Persamaan Differensial Eksak Dengan Faktor Integrasi. *Jurnal Msa*, 91-99.

- Jawetz, Melnick dan Adelberg's. 2001. *Mikrobiologi Kedokteran. Terjemahan oleh Mudihardi, Eddy, dkk.* 2005. Jakarta: Salemba Medika.
- Kurniasari, Harum. 2015. *Analisis Dinamik pada Model Intra-host Malaria Dengan Respon Imun.* Skripsi S1 tidak dipublikasikan. Malang: UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Li, Yilong, dkk. 2011. The Within-Host Dynamics of Malaria Infection With Immune Response. *Mathematical Bioscience and Engineering.* Vol.8,N0. 4.
- McQueen, Philip G. dan McKenzie, F.Ellis. 2004. Age-structured Red Blood Cell Susceptibility and the Dynamics of Malaria Infections. *PNAS.* Princeton: Vol. 101. No. 24.
- Puasa, R., H, A. A., dan Arfa, K. 2018. Identifikasi Plasmodium Malaria di Desa Beringin Jaya Kecamatan Oba Tengah Kota Tidore Kepulauan. *Jurnal Riset Kesehatan.*
- Shihab, M.Q. 2003. *Tafsir Al-Mishbah: Pesan, Kesan dan Keserasian Al-Quran.* Jakarta: Lentera Hati.
- Strauss, W.A. 2007. *Partial Differential Equations an Introduction.* Providence: Brown University.
- Sulisti, H., Noviani, E., dan Kusumastuti, N. 2014. Analisis Kestabilan Model Dinamika Penyebaran Penyakit Flu Burung. *Buletin Ilmiah Math. Stat. Dan Terapannya (Bimaster)*, 235-144.
- Tu, P.N.V.. 1994. *Dynamical System an Introduction with Application in Economicsand Biology.* New York: Springer-verlag.
- Vale, Nuno, dkk.. 2014. Antimicrobial Peptides: A New Class of Antimalarial Drugs?.*Frontiers in Pharmacology.* Vol.5:275.
- Waluya. 2006. *Persamaan Diferensial.* Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Widoyono. 2000. *Penyakit Tropis (Epidemiologi, Penularan, Pencegahan daan Pemberantasannya).* Jakarta: Erlangga.
- Yunarko, R. 2014. Respon Imun Terhadap Infeksi Parasit Malaria. *Jurnal Vektor Penyakit*, 45-52.

LAMPIRAN

Lampiran 1

Menentukan Titik Tetap dari Model Infeksi Malaria dengan Respon Imun pada Inang Berbantuan Program Maple

> restart; with(linalg) : with(LinearAlgebra) :

> unprotect(gamma);

>

$$dH := \text{lambda} - \delta 1 \cdot H - \text{alpha} \cdot H \cdot M :$$

$$dIn := \text{alpha} \cdot H \cdot M - \text{delta} \cdot In - \frac{p1 \cdot In \cdot E}{1 + \text{beta} \cdot In} :$$

$$dM := r \cdot In - \text{mu} \cdot M - \frac{p2 \cdot M \cdot E}{1 + \gamma \cdot M} :$$

$$dE := -\delta 2 \cdot E + \frac{k1 \cdot In \cdot E}{1 + \text{beta} \cdot In} + \frac{k2 \cdot M \cdot E}{1 + \gamma \cdot M} :$$

> titepH := eliminate({dH}, {H});

$$titepH := \left[\left\{ H = \frac{\lambda}{M\alpha + \delta 1} \right\}, \{ \} \right]$$

> titepIn := eliminate({dE}, {In});

$$titepIn := \left[\left\{ In = - \frac{M \delta 2 \gamma - M k 2 + \delta 2}{M \beta \delta 2 \gamma - M \beta k 2 - M \gamma k 1 + \beta \delta 2 - k 1} \right\}, \{ \} \right]$$

> cariE := eliminate({dM}, {E});

$$cariE := \left[\left\{ E = \frac{In M \gamma r - M^2 \gamma \mu + In r - M \mu}{p 2 M} \right\}, \{ \} \right]$$

> factor(In M \gamma r - M^2 \gamma \mu + In r - M \mu);

$$(M \gamma + 1) (In r - M \mu)$$

>

titepE := subs(In = - \frac{M \delta 2 \gamma - M k 2 + \delta 2}{M \beta \delta 2 \gamma - M \beta k 2 - M \gamma k 1 + \beta \delta 2 - k 1}, \frac{(M \gamma + 1) (In r - M \mu)}{M p 2});

$$titepE := \frac{(M \gamma + 1) \left(- \frac{r (M \delta 2 \gamma - M k 2 + \delta 2)}{M \beta \delta 2 \gamma - M \beta k 2 - M \gamma k 1 + \beta \delta 2 - k 1} - \mu M \right)}{M p 2}$$

>

$$\text{subs} \left(H = \frac{\lambda}{M\alpha + \delta l}, In = -\frac{M\delta^2\gamma - Mk_2 + \delta^2}{M\beta\delta^2\gamma - M\beta k_2 - M\gamma k_1 + \beta\delta^2 - k_1}, E \right. \\ \left. = \frac{(M\gamma + 1) \left(-\frac{r(M\delta^2\gamma - Mk_2 + \delta^2)}{M\beta\delta^2\gamma - M\beta k_2 - M\gamma k_1 + \beta\delta^2 - k_1} - \mu M \right)}{Mp_2}, \text{alpha} \cdot H \cdot M - \text{delta} \right. \\ \left. \cdot In - \frac{p_1 \cdot In \cdot E}{1 + \text{beta} \cdot In} \right);$$

$$\frac{\alpha\lambda M}{M\alpha + \delta l} + \frac{\delta(M\delta^2\gamma - Mk_2 + \delta^2)}{M\beta\delta^2\gamma - M\beta k_2 - M\gamma k_1 + \beta\delta^2 - k_1} + \left(p_1(M\delta^2\gamma - Mk_2 + \delta^2)(M\gamma + 1) \right. \\ \left. \left(-\frac{r(M\delta^2\gamma - Mk_2 + \delta^2)}{M\beta\delta^2\gamma - M\beta k_2 - M\gamma k_1 + \beta\delta^2 - k_1} - \mu M \right) \right) / \left((M\beta\delta^2\gamma - M\beta k_2 - M\gamma k_1 + \beta\delta^2 - k_1) Mp_2 \left(-\frac{\beta(M\delta^2\gamma - Mk_2 + \delta^2)}{M\beta\delta^2\gamma - M\beta k_2 - M\gamma k_1 + \beta\delta^2 - k_1} + 1 \right) \right)$$

>

$$a := \left(\frac{\alpha\lambda M}{M\alpha + \delta l} + \frac{\delta(M\delta^2\gamma - Mk_2 + \delta^2)}{M\beta\delta^2\gamma - M\beta k_2 - M\gamma k_1 + \beta\delta^2 - k_1} + \left(p_1(M\delta^2\gamma - Mk_2 + \delta^2)(M\gamma + 1) \right. \right. \\ \left. \left(-\frac{r(M\delta^2\gamma - Mk_2 + \delta^2)}{M\beta\delta^2\gamma - M\beta k_2 - M\gamma k_1 + \beta\delta^2 - k_1} - \mu M \right) \right) / \left((M\beta\delta^2\gamma - M\beta k_2 - M\gamma k_1 + \beta\delta^2 - k_1) Mp_2 \left(-\frac{\beta(M\delta^2\gamma - Mk_2 + \delta^2)}{M\beta\delta^2\gamma - M\beta k_2 - M\gamma k_1 + \beta\delta^2 - k_1} + 1 \right) \right);$$

> $Mm := \text{collect}(\text{collect}(a, M, \text{factor}), M^4, \text{factor});$

$$Mm := \left(\alpha\mu p_1(\delta^2\gamma - k_2)(\beta\delta^2\gamma - \beta k_2 - \gamma k_1)M^4 + (\beta\delta l\delta^2\gamma^2\mu p_1 + 2\alpha\beta\delta^2\gamma\mu p_1 + \alpha\beta\delta^2\gamma k_1\lambda p_2 + \alpha\delta^2\gamma^2 p_1 r - 2\beta\delta l\delta^2\gamma k_2\mu p_1 - \delta l\delta^2\gamma^2 k_1\mu p_1 - 2\alpha\beta\delta^2 k_2\mu p_1 - \alpha\beta k_1 k_2\lambda p_2 + \alpha\delta\delta^2\gamma k_1 p_2 - 2\alpha\delta^2\gamma k_1\mu p_1 - 2\alpha\delta^2\gamma k_2 p_1 r - \alpha\gamma k_1^2\lambda p_2 + \beta\delta l k_2^2\mu p_1 + \delta l\gamma k_1 k_2\mu p_1 - \alpha\delta k_1 k_2 p_2 + \alpha k_1 k_2\mu p_1 + \alpha k_2^2 p_1 r)M^3 + (2\beta\delta l\delta^2\gamma\mu p_1 + \delta l\delta^2\gamma^2 p_1 r + \alpha\beta\delta^2\mu p_1 + \alpha\beta\delta^2 k_1\lambda p_2 + 2\alpha\delta^2\gamma p_1 r - 2\beta\delta l\delta^2 k_2\mu p_1 + \delta\delta l\delta^2\gamma k_1 p_2 - 2\delta l\delta^2\gamma k_1\mu p_1 - 2\delta l\delta^2\gamma k_2 p_1 r + \alpha\delta\delta^2 k_1 p_2 - \alpha\delta^2 k_1\mu p_1 - 2\alpha\delta^2 k_2 p_1 r - \alpha k_1^2\lambda p_2 - \delta\delta l k_1 k_2 p_2 + \delta l k_1 k_2\mu p_1 + \delta l k_2^2 p_1 r)M^2 + \delta^2(\beta\delta l\delta^2\mu p_1 + 2\delta l\delta^2\gamma p_1 r + \alpha\delta^2 p_1 r + \delta\delta l k_1 p_2 - \delta l k_1\mu p_1 - 2\delta l k_2 p_1 r)M + \delta l\delta^2 p_1 r \right) / \left(k_1 p_2 M((\beta\delta^2\gamma - \beta k_2 - \gamma k_1)M + \beta\delta^2 - k_1)(M\alpha + \delta l) \right)$$

> $Mku := \text{collect}(\text{numer}(Mku), M, \text{factor});$

$$\begin{aligned}
Mku := & \alpha \mu p1 (\delta 2 \gamma - k2) (\beta \delta 2 \gamma - \beta k2 - \gamma k1) M^4 + (\beta \delta l \delta 2^2 \gamma^2 \mu p1 + 2 \alpha \beta \delta 2^2 \gamma \mu p1 \\
& + \alpha \beta \delta 2 \gamma k1 \lambda p2 + \alpha \delta 2^2 \gamma^2 p1 r - 2 \beta \delta l \delta 2 \gamma k2 \mu p1 - \delta l \delta 2 \gamma^2 k1 \mu p1 \\
& - 2 \alpha \beta \delta 2 k2 \mu p1 - \alpha \beta k1 k2 \lambda p2 + \alpha \delta \delta 2 \gamma k1 p2 - 2 \alpha \delta 2 \gamma k1 \mu p1 - 2 \alpha \delta 2 \gamma k2 p1 r \\
& - \alpha \gamma k1^2 \lambda p2 + \beta \delta l k2^2 \mu p1 + \delta l \gamma k1 k2 \mu p1 - \alpha \delta k1 k2 p2 + \alpha k1 k2 \mu p1 \\
& + \alpha k2^2 p1 r) M^3 + (2 \beta \delta l \delta 2^2 \gamma \mu p1 + \delta l \delta 2^2 \gamma^2 p1 r + \alpha \beta \delta 2^2 \mu p1 + \alpha \beta \delta 2 k1 \lambda p2 \\
& + 2 \alpha \delta 2^2 \gamma p1 r - 2 \beta \delta l \delta 2 k2 \mu p1 + \delta \delta l \delta 2 \gamma k1 p2 - 2 \delta l \delta 2 \gamma k1 \mu p1 - 2 \delta l \delta 2 \gamma k2 p1 r \\
& + \alpha \delta \delta 2 k1 p2 - \alpha \delta 2 k1 \mu p1 - 2 \alpha \delta 2 k2 p1 r - \alpha k1^2 \lambda p2 - \delta \delta l k1 k2 p2 + \delta l k1 k2 \mu p1 \\
& + \delta l k2^2 p1 r) M^2 + \delta 2 (\beta \delta l \delta 2 \mu p1 + 2 \delta l \delta 2 \gamma p1 r + \alpha \delta 2 p1 r + \delta \delta l k1 p2 \\
& - \delta l k1 \mu p1 - 2 \delta l k2 p1 r) M + \delta l \delta 2^2 p1 r
\end{aligned}$$

$$> A4 := \text{coeff}(Mku, M, 4);$$

$$A4 := \alpha \mu p1 (\delta 2 \gamma - k2) (\beta \delta 2 \gamma - \beta k2 - \gamma k1)$$

$$> A3 := \text{coeff}(Mku, M, 3);$$

$$\begin{aligned}
A3 := & \beta \delta l \delta 2^2 \gamma^2 \mu p1 + 2 \alpha \beta \delta 2^2 \gamma \mu p1 + \alpha \beta \delta 2 \gamma k1 \lambda p2 + \alpha \delta 2^2 \gamma^2 p1 r - 2 \beta \delta l \delta 2 \gamma k2 \mu p1 \\
& - \delta l \delta 2 \gamma^2 k1 \mu p1 - 2 \alpha \beta \delta 2 k2 \mu p1 - \alpha \beta k1 k2 \lambda p2 + \alpha \delta \delta 2 \gamma k1 p2 - 2 \alpha \delta 2 \gamma k1 \mu p1 \\
& - 2 \alpha \delta 2 \gamma k2 p1 r - \alpha \gamma k1^2 \lambda p2 + \beta \delta l k2^2 \mu p1 + \delta l \gamma k1 k2 \mu p1 - \alpha \delta k1 k2 p2 \\
& + \alpha k1 k2 \mu p1 + \alpha k2^2 p1 r
\end{aligned}$$

$$> A2 := \text{coeff}(Mku, M, 2);$$

$$\begin{aligned}
A2 := & 2 \beta \delta l \delta 2^2 \gamma \mu p1 + \delta l \delta 2^2 \gamma^2 p1 r + \alpha \beta \delta 2^2 \mu p1 + \alpha \beta \delta 2 k1 \lambda p2 + 2 \alpha \delta 2^2 \gamma p1 r \\
& - 2 \beta \delta l \delta 2 k2 \mu p1 + \delta \delta l \delta 2 \gamma k1 p2 - 2 \delta l \delta 2 \gamma k1 \mu p1 - 2 \delta l \delta 2 \gamma k2 p1 r + \alpha \delta \delta 2 k1 p2 \\
& - \alpha \delta 2 k1 \mu p1 - 2 \alpha \delta 2 k2 p1 r - \alpha k1^2 \lambda p2 - \delta \delta l k1 k2 p2 + \delta l k1 k2 \mu p1 + \delta l k2^2 p1 r
\end{aligned}$$

$$> A1 := \text{coeff}(Mku, M, 1);$$

$$A1 := \delta 2 (\beta \delta l \delta 2 \mu p1 + 2 \delta l \delta 2 \gamma p1 r + \alpha \delta 2 p1 r + \delta \delta l k1 p2 - \delta l k1 \mu p1 - 2 \delta l k2 p1 r)$$

$$> A0 := \text{coeff}(Mku, M, 0);$$

$$A0 := \delta l \delta 2^2 p1 r$$

>

$$\begin{aligned}
a := & \gamma = 6.67 \cdot 10^{-4}, \text{beta} = 5 \cdot 10^{-4}, k1 = 4.5001 \cdot 10^{-5}, k2 = 4.69 \cdot 10^{-5}, \text{delta} = 1, r = 12, p1 \\
& = 10^{-8}, p[2] = 10^{-8}, \text{alpha} = 9 \cdot 10^{-7}, \delta 2 = 0.09, \mu = 48, \delta l = 8.3 \cdot 10^{-3}, \text{lambda} = 4.15 \\
& \cdot 10^4;
\end{aligned}$$

$$a := \gamma = 0.0006670000000, \beta = \frac{1}{2000}, k1 = 0.00004500100000, k2 = 0.00004690000000, \delta$$

$$= 1, r = 12, p1 = \frac{1}{100000000}, p2 = \frac{1}{100000000}, \alpha = \frac{9}{10000000}, \delta2 = 0.09, \mu = 48, \delta1$$

$$= 0.008300000000, \lambda = 41500.00$$

>

$$Mku := \alpha \mu p1 (\delta2 \gamma - k2) (\beta \delta2 \gamma - \beta k2 - \gamma k1) M^4 + (\beta \delta1 \delta2^2 \gamma^2 \mu p1 + 2 \alpha \beta \delta2^2 \gamma \mu p1$$

$$+ \alpha \beta \delta2 \gamma k1 \lambda p2 + \alpha \delta2^2 \gamma^2 p1 r - 2 \beta \delta1 \delta2 \gamma k2 \mu p1 - \delta1 \delta2 \gamma^2 k1 \mu p1$$

$$- 2 \alpha \beta \delta2 k2 \mu p1 - \alpha \beta k1 k2 \lambda p2 + \alpha \delta \delta2 \gamma k1 p2 - 2 \alpha \delta2 \gamma k1 \mu p1 - 2 \alpha \delta2 \gamma k2 p1 r$$

$$- \alpha \gamma k1^2 \lambda p2 + \beta \delta1 k2^2 \mu p1 + \delta1 \gamma k1 k2 \mu p1 - \alpha \delta k1 k2 p2 + \alpha k1 k2 \mu p1$$

$$+ \alpha k2^2 p1 r) M^3 + (2 \beta \delta1 \delta2^2 \gamma \mu p1 + \delta1 \delta2^2 \gamma^2 p1 r + \alpha \beta \delta2^2 \mu p1 + \alpha \beta \delta2 k1 \lambda p2$$

$$+ 2 \alpha \delta2^2 \gamma p1 r - 2 \beta \delta1 \delta2 k2 \mu p1 + \delta \delta1 \delta2 \gamma k1 p2 - 2 \delta1 \delta2 \gamma k1 \mu p1 - 2 \delta1 \delta2 \gamma k2 p1 r$$

$$+ \alpha \delta \delta2 k1 p2 - \alpha \delta2 k1 \mu p1 - 2 \alpha \delta2 k2 p1 r - \alpha k1^2 \lambda p2 - \delta \delta1 k1 k2 p2 + \delta1 k1 k2 \mu p1$$

$$+ \delta1 k2^2 p1 r) M^2 + \delta2 (\beta \delta1 \delta2 \mu p1 + 2 \delta1 \delta2 \gamma p1 r + \alpha \delta2 p1 r + \delta \delta1 k1 p2$$

$$- \delta1 k1 \mu p1 - 2 \delta1 k2 p1 r) M + \delta1 \delta2^2 p1 r = 0 :$$

> $b := \text{subs}(a, Mku);$

$$b := -1.330159353 \cdot 10^{-25} M^4 - 2.508689332 \cdot 10^{-21} M^3 - 7.896132197 \cdot 10^{-18} M^2$$

$$+ 3.564545310 \cdot 10^{-15} M + 8.067600000 \cdot 10^{-12} = 0$$

> $\text{titkM} := \text{factor}(b);$

$$\text{titkM} := -1.330159353 \cdot 10^{-25} (M + 14723.7032189704) (M + 4271.18179491603) (M$$

$$+ 916.960814197851) (M - 1051.77972892120) = 0$$

> $\text{subs}(M = 1051.77972891563, H);$

$$4.488135327 \cdot 10^6$$

> $\text{subs}(M = 1051.77972891563, In);$

$$4208.632790$$

> $\text{subs}(M = 1051.77972891563, E);$

$$2.938919194 \cdot 10^6$$

Lampiran 2

Menentukan Nilai Eigen dari Model Infeksi Malaria dengan Respon Imun pada Inang Berbantuan Program Maple

```

> restart;
lambda := 4.15·104 : dt1 := 8.3·10-3 : mu := 48 : dt2 := 0.09 : alpha := 9·10-7 : r := 12 :
delta := 1 : p[1] := 10-8 : p[2] := 10-8 : k[1] := 4.5001·10-5 : k[2] := 4.69·10-5 : beta
:= 5·10-4 :

gm := 6.67·10-4 :
> dH := lambda - dt1·H - alpha·H·M :
> dIn := alpha·H·M - delta·In -  $\frac{p[1]·In·E}{1 + beta·In}$  :
> dM := r·In - mu·M -  $\frac{p[2]·M·E}{1 + gm·M}$  :
> dE := -dt2·E +  $\frac{k[1]·In·E}{1 + beta·In}$  +  $\frac{k[2]·M·E}{1 + gm·M}$  :
> fixedpoint := solve([dH, dIn, dM, dE], [H, In, M, E]);
fixedpoint := [[H = 5.000000 106, In = 0., M = 0., E = 0.], [H = 4.444444444 106, In
= 4611.111111, M = 1152.777778, E = 0.], [H = 4.488135327 106, In = 4208.632791, M
= 1051.779729, E = 2.938920151 106], [H = 9.313418424 106, In = -338.6483960, M =
-4271.181797, E = 8.698705643 109], [H = -8.381581480 106, In = 299.2421355, M =
-14723.70320, E = 4.255453298 1010], [H = 5.552036094 106, In = -3625.665611, M =
-916.9608143, E = -2.143767315 107]]

> with(linalg) : with(DEtools) : with(LinearAlgebra) :
> jac := Matrix(jacobian([dH, dIn, dM, dE], [H, In, M, E])) :
> fp3 := fixedpoint[3];
fp3 := [H = 4.488135327 106, In = 4208.632791, M = 1051.779729, E = 2.938920151 106]
> jac3 := subs(fp3, jac);
jac3 := 
$$\begin{bmatrix} -0.009246601756 & 0 & -4.039321794 & 0 \\ 0.0009466017561 & -1.003049691 & 4.039321794 & -0.00001355735774 \\ 0 & 12 & -48.01015091 & -0.000006181350627 \\ 0 & 13.72391419 & 47.60776512 & 1.10^{-11} \end{bmatrix}$$

> eigenvals(jac3);
-49.0196491089239, -0.0000733572042714249 + 0.0350631143534454I,
-0.0000733572042714249 - 0.0350631143534454I, -0.00265137941351384

```

Lampiran 3

Solusi Numerik Untuk Menampilkan Grafik Model Matematika Infeksi Malaria Pada Inang dengan Respon Imun Menggunakan ODE 45 Beserta Potret Fasenya Berbantuan Program Matlab

```

function dxdt=dgresponimun(t,x)

lambda=4.15*10^4;
delta1=8.3*10^(-3);
mu=48;
delta2=0.09;
alpha=9*10^(-7);
delta=1;
r=12;
p1=10^(-8);
p2=10^(-8);
k1=4.5001*10^(-5);
k2=4.69*10^(-5);
beta=5*10^(-4);
gm=6.67*10^(-4);

H=x(1);
I=x(2);
M=x(3);
E=x(4);

dxdt_1=lambda-delta1*H-alpha*H*M;
dxdt_2=alpha*H*M-delta*I-(p1*I*E/(1+beta*I));
dxdt_3=r*I-mu*M-p2*M*E/(1+gm*M);
dxdt_4=-delta2*E+(k1*I*E/(1+beta*I))+(k2*M*E/(1+gm*M));

dxdt=[dxdt_1;dxdt_2;dxdt_3;dxdt_4];
end

Plotnya



---


clc; clear all; close all;
%===== P bintang =====

t=0:1:1400;

initial_H=5*10^6;
initial_I=0;
initial_M=10^4;
initial_E=10^(-4);

[t,x]=ode45(@dgresponimun,t,[initial_H;initial_I;initial_M;initial_E]);

H=x(:,1);
I=x(:,2);
M=x(:,3);
E=x(:,4);

```

```

figure(1)
plot(t, (x(:,1)), 'b', 'LineWidth',1.5);
title('Grafik H terhadap t', 'FontSize',15);
xlabel('waktu', 'FontSize',15);
ylabel('H(t)', 'FontSize',15);
grid on;

```

```

figure(2)
plot(t, (x(:,2)), 'b', 'LineWidth',1.5);
title('Grafik I terhadap t', 'FontSize',15);
xlabel('waktu', 'FontSize',15);
ylabel('I(t)', 'FontSize',15);
grid on;

```

```

figure(3)
plot(t, (x(:,3)), 'b', 'LineWidth',1.5);
title('Grafik M terhadap t', 'FontSize',15);
xlabel('waktu', 'FontSize',15);
ylabel('M(t)', 'FontSize',15);
grid on;

```

```

figure(4)
plot(t, (x(:,4)), 'b', 'LineWidth',1.5);
title('Grafik E terhadap t', 'FontSize',15);
xlabel('waktu', 'FontSize',15);
ylabel('E(t)', 'FontSize',15);
grid on;

```

```

figure(5)%potret fase
plot3(H,I,M);
xlabel('H(t)', 'FontSize',15);
ylabel('I(t)', 'FontSize',15);
zlabel('M(t)', 'FontSize',15);
grid on;

```

```

figure(6)%potret fase
plot3(H,M,E);
xlabel('H(t)', 'FontSize',15);
ylabel('M(t)', 'FontSize',15);
zlabel('E(t)', 'FontSize',15);
grid on;

```

Lampiran 4

Solusi Numerik Untuk Menampilkan Grafik Perubahan Populasi Sel Darah Merah yang Terinfeksi $I(t)$ dan Parasit Malaria $M(t)$ dengan $\delta_2 = 0,09$, $\delta_2 = 0,009$ dan $\delta_2 = 0,9$ Menggunakan ODE 45 Berbantuan Program Matlab

```
clc; clear all; close all;
%===== P bintang =====
global lambda delta1 mu delta2 alpha delta r p1 p2 k1 k2 beta gm;

lambda=4.15*10^4;
delta1=8.3*10^(-3);
mu=48;
alpha=9*10^(-7);
delta=1;
r=12;
p1=10^(-8);
p2=10^(-8);
k1=4.5001*10^(-5);
k2=4.69*10^(-5);
beta=5*10^(-4);
gm=6.67*10^(-4);

t=0:1:10000;

initial_H=5*10^6;
initial_I=0;
initial_M=10^4;
initial_E=10^(-4);

delta2=0.09;
[t,x1]=ode45(@dgresponimunnew,t,[initial_H;initial_I;initial_M;initial_E]);
delta2=0.009;%turun
[t,x2]=ode45(@dgresponimunnew,t,[initial_H;initial_I;initial_M;initial_E]);
delta2=0.9;%naik
[t,x3]=ode45(@dgresponimunnew,t,[initial_H;initial_I;initial_M;initial_E]);

figure(1)%=====plot I (1)
plot(t,(x1(:,2)),'b','LineWidth',1.5);
title('Grafik I terhadap t','FontSize',20);
xlabel('waktu (hari)','FontSize',20);
ylabel('I(t)','FontSize',20);
legend('delta2=0.09');
grid on;
figure(2)%=====plot I (2)
plot(t,(x2(:,2)),'r','LineWidth',1.5);
title('Grafik I terhadap t','FontSize',20);
xlabel('waktu (hari)','FontSize',20);
ylabel('I(t)','FontSize',20);
legend('delta2=0.009');
grid on;
```



```

figure(3)%====plot I (3)
plot(t,(x3(:,2)),'g','LineWidth',1.5);
title('Grafik I terhadap t','FontSize',20);
xlabel('waktu (hari)','FontSize',20);
ylabel('I(t)','FontSize',20);
legend('delta2=0.9');
grid on;

```

```

figure(4)%====plot M (1)
plot(t,(x1(:,3)),'b','LineWidth',1.5);
title('Grafik M terhadap t','FontSize',20);
xlabel('waktu (hari)','FontSize',20);
ylabel('M(t)','FontSize',20);
legend('delta2=0.09');
grid on;

```

```

figure(5)%====plot M (2)
plot(t,(x2(:,3)),'r','LineWidth',1.5);
title('Grafik M terhadap t','FontSize',20);
xlabel('waktu (hari)','FontSize',20);
ylabel('M(t)','FontSize',20);
legend('delta2=0.009');
grid on;

```

```

figure(6)%====plot M (3)
plot(t,(x3(:,3)),'g','LineWidth',1.5);
title('Grafik M terhadap t','FontSize',20);
xlabel('waktu (hari)','FontSize',20);
ylabel('M(t)','FontSize',20);
legend('delta2=0.9');
grid on;

```



Lampiran 5

Solusi Numerik Untuk Menampilkan Grafik Perubahan Populasi Sel Darah Merah yang Terinfeksi $I(t)$ dan Parasit Malaria $M(t)$ dengan $k_1 = 1,5 \times 10^{-5}$, $k_1 = 4,5001 \times 10^{-5}$ dan $k_1 = 9,5 \times 10^{-5}$ Menggunakan ODE 45 Berbantuan Program Matlab

```
function dxdt=asli(t,x)

lambda=4.15*10^4;
delta1=8.3*10^(-3);
mu=48;
delta2=0.09;
alpha=9*10^(-7);
delta=1;
r=12;
p1=10^(-8);
p2=10^(-8);
k1=4.5001*10^(-5);
k2=4.69*10^(-5);
beta=5*10^(-4);
gm=6.67*10^(-4);

H=x(1);
I=x(2);
M=x(3);
E=x(4);

dxdt_1=lambda-delta1*H-alpha*H*M;
dxdt_2=alpha*H*M-delta*I-(p1*I*E/(1+beta*I));
dxdt_3=r*I-mu*M-p2*M*E/(1+gm*M);
dxdt_4=-delta2*E+(k1*I*E/(1+beta*I))+(k2*M*E/(1+gm*M));

dxdt=[dxdt_1;dxdt_2;dxdt_3;dxdt_4];
end

clc; clear all; close all;

t=0:1:3000;

initial_H=5*10^6;
initial_I=0;
initial_M=10^4;
initial_E=10^(-4);

[t,x]=ode45(@asli,t,[initial_H;initial_I;initial_M;initial_E]);
H=x(:,1);
I=x(:,2);
M=x(:,3);
E=x(:,4);

figure(1)
plot(t,x(:,2)), 'b', 'LineWidth', 1.5);
title('Grafik I terhadap t', 'FontSize', 15);
```

```

xlabel('waktu','FontSize',15);
ylabel('I(t)','FontSize',15);
legend('k1=4,5001x10^-5','FontSize',8);
grid on;

```

```

figure(2)
plot(t,(x(:,3)),'b','LineWidth',1.5);
title('Grafik M terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu','FontSize',15);
ylabel('M(t)','FontSize',15);
legend('k1=4,5001x10^-5','FontSize',8);
grid on;

```

```

function dxdt=kasatuturun(t,x)

lambda=4.15*10^4;
delta1=8.3*10^(-3);
mu=48;
delta2=0.09;
alpha=9*10^(-7);
delta=1;
r=12;
p1=10^(-8);
p2=10^(-8);
k1=1.5*10^(-5);
k2=4.69*10^(-5);
beta=5*10^(-4);
gm=6.67*10^(-4);

H=x(1);
I=x(2);
M=x(3);
E=x(4);

dxdt_1=lambda-delta1*H-alpha*H*M;
dxdt_2=alpha*H*M-delta*I-(p1*I*E/(1+beta*I));
dxdt_3=r*I-mu*M-p2*M*E/(1+gm*M);
dxdt_4=-delta2*E+(k1*I*E/(1+beta*I))+(k2*M*E/(1+gm*M));

dxdt=[dxdt_1;dxdt_2;dxdt_3;dxdt_4];
end

```

```

clc; clear all; close all;

t=0:1:3000;

initial_H=5*10^6;
initial_I=0;
initial_M=10^4;
initial_E=10^(-4);

[t,x]=ode45(@ksatuturun,t,[initial_H;initial_I;initial_M;initial_E
]);
H=x(:,1);
I=x(:,2);
M=x(:,3);

```

```

E=x(:,4);

figure(1)
plot(t, (x(:,2)), 'b', 'LineWidth',1.5);
title('Grafik I terhadap t', 'FontSize',15);
xlabel('waktu', 'FontSize',15);
ylabel('I(t)', 'FontSize',15);
legend('k1=1,5x10^-5', 'FontSize',8);
grid on;

```

```

figure(2)
plot(t, (x(:,3)), 'b', 'LineWidth',1.5);
title('Grafik M terhadap t', 'FontSize',15);
xlabel('waktu', 'FontSize',15);
ylabel('M(t)', 'FontSize',15);
legend('k1=1,5x10^-5', 'FontSize',8);
grid on;

```

```

function dxdt=kasatuturun(t,x)

lambda=4.15*10^4;
delta1=8.3*10^(-3);
mu=48;
delta2=0.09;
alpha=9*10^(-7);
delta=1;
r=12;
p1=10^(-8);
p2=10^(-8);
k1=9.5*10^(-5);
k2=4.69*10^(-5);
beta=5*10^(-4);
gm=6.67*10^(-4);

H=x(1);
I=x(2);
M=x(3);
E=x(4);

dxdt_1=lambda-delta1*H-alpha*H*M;
dxdt_2=alpha*H*M-delta*I-(p1*I*E/(1+beta*I));
dxdt_3=r*I-mu*M-p2*M*E/(1+gm*M);
dxdt_4=-delta2*E+(k1*I*E/(1+beta*I))+(k2*M*E/(1+gm*M));

dxdt=[dxdt_1;dxdt_2;dxdt_3;dxdt_4];
end

```

```

clc; clear all; close all;

```

```

t=0:1:3000;

initial_H=5*10^6;
initial_I=0;
initial_M=10^4;
initial_E=10^(-4);

```

```
[t,x]=ode45(@ksatunaik,t,[initial_H;initial_I;initial_M;initial_E]
);
H=x(:,1);
I=x(:,2);
M=x(:,3);
E=x(:,4);
```

```
figure(1)
plot(t,(x(:,2)),'b','LineWidth',1.5);
title('Grafik I terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu','FontSize',15);
ylabel('I(t)','FontSize',15);
legend('k1=9,5x10^-5','FontSize',8);
grid on;
```

```
figure(2)
plot(t,(x(:,3)),'b','LineWidth',1.5);
title('Grafik M terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu','FontSize',15);
ylabel('M(t)','FontSize',15);
legend('k1=9,5x10^-5','FontSize',8);
grid on;
```



Lampiran 5

Solusi Numerik Untuk Menampilkan Grafik Perubahan Populasi Sel Darah Merah yang Terinfeksi $I(t)$ dan Parasit Malaria $M(t)$ dengan $k_1 = 1,5 \times 10^{-5}$, $k_1 = 4,5001 \times 10^{-5}$ dan $k_1 = 9,5 \times 10^{-5}$ Menggunakan ODE 45 Berbantuan Program Matlab

```
function dxdt=kduaturun(t,x)

lambda=4.15*10^4;
delta1=8.3*10^(-3);
mu=48;
delta2=0.09;
alpha=9*10^(-7);
delta=1;
r=12;
p1=10^(-8);
p2=10^(-8);
k1=4.5001*10^(-5);
k2=1.03*10^(-5);
beta=5*10^(-4);
gm=6.67*10^(-4);

H=x(1);
I=x(2);
M=x(3);
E=x(4);

dxdt_1=lambda-delta1*H-alpha*H*M;
dxdt_2=alpha*H*M-delta*I-(p1*I*E/(1+beta*I));
dxdt_3=r*I-mu*M-p2*M*E/(1+gm*M);
dxdt_4=-delta2*E+(k1*I*E/(1+beta*I))+(k2*M*E/(1+gm*M));

dxdt=[dxdt_1;dxdt_2;dxdt_3;dxdt_4];
end



---



clc; clear all; close all;

t=0:1:3000;

initial_H=5*10^6;
initial_I=0;
initial_M=10^4;
initial_E=10^(-4);

[t,x]=ode45(@kduaturun,t,[initial_H;initial_I;initial_M;initial_E]
);
H=x(:,1);
I=x(:,2);
M=x(:,3);
E=x(:,4);

figure(1)
```

```

plot(t, (x(:,2)), 'r', 'LineWidth',1.5);
title('Grafik I terhadap t', 'FontSize',15);
xlabel('waktu', 'FontSize',15);
ylabel('I(t)', 'FontSize',15);
legend('k2=1,03x10-5', 'FontSize',5);
grid on;

```

```

figure(2)
plot(t, (x(:,3)), 'r', 'LineWidth',1.5);
title('Grafik M terhadap t', 'FontSize',15);
xlabel('waktu', 'FontSize',15);
ylabel('M(t)', 'FontSize',15);
legend('k2=1,03x10-5', 'FontSize',5);
grid on;

```

```

function dxdt=kduaasli(t,x)

```

```

lambda=4.15*104;
delta1=8.3*10(-3);
mu=48;
delta2=0.09;
alpha=9*10(-7);
delta=1;
r=12;
p1=10(-8);
p2=10(-8);
k1=4.5001*10(-5);
k2=4.69*10(-5);
beta=5*10(-4);
gm=6.67*10(-4);

H=x(1);
I=x(2);
M=x(3);
E=x(4);

dxdt_1=lambda-delta1*H-alpha*H*M;
dxdt_2=alpha*H*M-delta*I-(p1*I*E/(1+beta*I));
dxdt_3=r*I-mu*M-p2*M*E/(1+gm*M);
dxdt_4=-delta2*E+(k1*I*E/(1+beta*I))+(k2*M*E/(1+gm*M));

dxdt=[dxdt_1;dxdt_2;dxdt_3;dxdt_4];
end

```

```

clc; clear all; close all;

```

```

t=0:1:3000;

```

```

initial_H=5*106;
initial_I=0;
initial_M=104;
initial_E=10(-4);

```

```

[t,x]=ode45(@kduaasli,t,[initial_H;initial_I;initial_M;initial_E])
;

```

```
H=x(:,1);
I=x(:,2);
M=x(:,3);
E=x(:,4);
```

```
figure(1)
plot(t, (x(:,2)), 'b', 'LineWidth',1.5);
title('Grafik I terhadap t', 'FontSize',15);
xlabel('waktu', 'FontSize',15);
ylabel('I(t)', 'FontSize',15);
legend('k2=4,69x10^-5');
grid on;
```

```
figure(2)
plot(t, (x(:,3)), 'b', 'LineWidth',1.5);
title('Grafik M terhadap t', 'FontSize',15);
xlabel('waktu', 'FontSize',15);
ylabel('M(t)', 'FontSize',15);
legend('k2=4,69x10^-5');
grid on;
```

```
function dxdt=kduanaik(t,x)

lambda=4.15*10^4;
delta1=8.3*10^(-3);
mu=48;
delta2=0.09;
alpha=9*10^(-7);
delta=1;
r=12;
p1=10^(-8);
p2=10^(-8);
k1=4.5001*10^(-5);
k2=9.5*10^(-5);
beta=5*10^(-4);
gm=6.67*10^(-4);

H=x(1);
I=x(2);
M=x(3);
E=x(4);

dxdt_1=lambda-delta1*H-alpha*H*M;
dxdt_2=alpha*H*M-delta*I-(p1*I*E/(1+beta*I));
dxdt_3=r*I-mu*M-p2*M*E/(1+gm*M);
dxdt_4=-delta2*E+(k1*I*E/(1+beta*I))+(k2*M*E/(1+gm*M));

dxdt=[dxdt_1;dxdt_2;dxdt_3;dxdt_4];
end
```

```
clc; clear all; close all;
```

```
t=0:1:3000;
```



```

initial_H=5*10^6;
initial_I=0;
initial_M=10^4;
initial_E=10^(-4);

[t,x]=ode45(@kduanaik,t,[initial_H;initial_I;initial_M;initial_E])
;
H=x(:,1);
I=x(:,2);
M=x(:,3);
E=x(:,4);

figure(1)
plot(t,(x(:,2)),'g','LineWidth',1.5);
title('Grafik I terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu','FontSize',15);
ylabel('I(t)','FontSize',15);
legend('k2=9,5x10^-5');
grid on;

figure(2)
plot(t,(x(:,3)),'g','LineWidth',1.5);
title('Grafik M terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu','FontSize',15);
ylabel('M(t)','FontSize',15);
legend('k2=9,5x10^-5');
grid on;

```



RIWAYAT HIDUP

Ikka Meilisa Noviani, lahir di Malang pada tanggal 3 Mei 1997, biasa dipanggil Ikka. Anak pertama dari dua bersaudara dari pasangan Bapak Suparto dan Ibu Jumiyatun. Pendidikan dasarnya ditempuh di SDN Balarjo dan lulus pada tahun 2009. Setelah itu melanjutkan sekolah di MTsN. Malang III, lulus pada tahun 2012. Pendidikan selanjutnya ditempuh di MAN 1 Malang dan lulus pada tahun 2015. Selanjutnya pada tahun yang sama melanjutkan kuliah di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang dengan mengambil Jurusan Matematika.





KEMENTERIAN AGAMA RI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
Jl. Gajayana No. 50 Dinoyo Malang Telp./Fax.(0341)558933

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Ikka Meilisa Noviani
NIM : 15610086
Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi/Matematika
Judul Skripsi : Analisis Dinamik Model Matematika Infeksi Malaria
Pada Inang Dengan Respon Imun
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si
Pembimbing II : Muhammad Khudzaifah, M.Si

No	Tanggal	Hal	TandaTangan
1	25 Maret 2019	Konsultasi Bab I & Bab II	1.
2	22 April 2019	Konsultasi Agama Bab I & Bab II	2.
3	28 Mei 2019	Konsultasi Bab III	3.
4	21 Juni 2019	Revisi Agama Bab I dan Bab II	4.
5	12 Juli 2019	ACC Agama Bab I, Bab II & Bab III	5.
6	18 Juli 2019	ACC Bab I, Bab II & Bab III	6.
7	06 November 2019	ACC Bab II & Revisi Bab III	7.
8	14 November 2019	Konsultasi Agama Bab III	8.
9	19 November 2019	Revisi Bab III & Konsultasi Bab IV	9.
10	20 November 2019	Revisi Bab III & Revisi Bab IV	10.
11	28 November 2019	ACC Keseluruhan	11.
12	29 November 2019	ACC Agama Keseluruhan	12.

Malang, 28 November 2019
Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika

Dr. Usman Pagalay, M.Si
NIP. 19650414 200312 1 001