

**ANALISIS DINAMIK PADA MODEL *WITHIN-HOST* MALARIA DENGAN
RESPON IMUN**

SKRIPSI

**OLEH
LILIS FATMA YUSTIKA
NIM. 16610107**



**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2020**

**ANALISIS DINAMIK PADA MODEL *WITHIN-HOST* MALARIA 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
Lilis Fatma Yustika
NIM. 16610107**

**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2020**

**ANALISIS DINAMIK PADA MODEL *WITHIN-HOST* MALARIA DENGAN
RESPON IMUN**

SKRIPSI

Oleh
Lilis Fatma Yustika
NIM. 16610107

Telah Diperiksa dan Diuji
Tanggal 13 Mei 2020

Pembimbing I,



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

Pembimbing II,



Mohammad Jamhuri, M.Si
NIP. 19810502 200501 1 004

Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika



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

**ANALISIS DINAMIK PADA MODEL *WITHIN-HOST* MALARIA DENGAN
RESPON IMUN**

SKRIPSI

Oleh
Lilis Fatma Yustika
NIM. 16610107

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
Dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)
Tanggal 13 Mei 2020

Penguji Utama : Ari Kusumastuti, S.Si, M.Pd



.....

Ketua Penguji : Heni Widayani, M.Si



.....

Sekretaris Penguji : Dr. Usman Pagalay, M.Si



.....

Anggota Penguji : Mohammad Jamhuri, M.Si



.....

Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika



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

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Lilis Fatma Yustika

NIM : 16610107

Jurusan : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Analisis Dinamik Pada Model *Within-host* Malaria 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, 13 Mei 2020

Yang membuat pernyataan



Lilis Fatma Yustika

NIM. 16610107

MOTTO

" Success is the ability to go from one failure to another with no loss of enthusiasm "

" Kesuksesan adalah kemampuan untuk beranjak dari suatu kegagalan ke kegagalan yang lain tanpa kehilangan keinginan untuk berhasil "



PERSEMBAHAN

Penulis mempersembahkan karya tulis ini kepada:

Orang tua tercinta Alm. Bapak Mulyono dan Ibu Liayah, Kakak Saptiyo Mulyo 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 dosen pembimbing I ketua Jurusan Matematika Fakultas sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang yang telah banyak memberikan arahan, nasihat, motivasi, dan berbagi pengalaman yang berharga kepada penulis.
4. Mohammad Jamhuri, M.Si, selaku dosen pembimbing II yang telah banyak memberikan arahan dan berbagi ilmunya kepada penulis.
5. Segenap sivitas akademika Jurusan Matematika, Fakultas sains dan teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang terutama seluruh dosen, terima kasih atas segala ilmu dan bimbingannya.
6. Bapak dan Ibu serta kakak tercinta yang selalu memberikan doa, semangat, serta motivasi kepada penulis sampai saat ini.
7. Sahabat-sahabat terbaik penulis, yang selalu menemani, membantu , dan memberikan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

8. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini baik moril maupun materiil.

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. *Aamiin.*

Wassalamu"alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Malang, 13 Mei 2020

Penulis



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	
HALAMAN MOTTO	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
ملخص	xvi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Batasan Masalah	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
1.6 Metodologi Penelitian	4
1.7 Sistematika Penulisan.....	5
BAB II KAJIAN PUSTAKA	
2.1 Persamaan Diferensial	7
2.1.1 Persamaan Diferensial Biasa Linier.....	7
2.1.2 Persamaan Diferensial Biasa Nonlinier	7
2.2 Analisis Kestabilan.....	7
2.2.1 Titik Tetap (Titik Keseimbangan)	8
2.2.2 Linierisasi	8
2.2.3 Nilai Eigen	9
2.2.4 Kestabilan Titik Keseimbangan.....	10

2.3	Pemodelan Matematika	11
2.3.1	Penyakit Menular.....	11
2.3.2	Malaria.....	12
2.3.3	Etiologi dan Penularan Malaria	14
2.3.4	Respon Sel Imun Terhadap Infeksi Malaria	15
2.4	Model Infeksi Penyakit Malaria dengan Respon Imun	17
2.5	Kebersihan dan Kesehatan dalam Perspektif Islam.....	19
 BAB III PEMBAHASAN		
3.1	Alur Pembentukan Model	21
3.2	Analisis Kestabilan	25
3.2.1	Menentukan Titik kesetimbangan.....	25
3.2.2	Linierisasi.....	30
3.2.3	Nilai Eigen	35
3.3	Simulasi Model Matematika	36
3.3.1	Grafik $X(t)$, $Y(t)$, $M(t)$ dan $T(t)$	36
3.4	Keseimbangan dalam Perspektif Islam.....	38
 BAB IV PENUTUP		
4.1	Kesimpulan.....	40
4.2	Saran	41
DAFTAR PUSTAKA		42
 LAMPIRAN-LAMPIRAN		
RIWAYAT HIDUP		

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Jenis-jenis kestabilan.....	11
Tabel 3.1	Nilai variabel model <i>Within-host</i> malaria dengan respon imun.....	24
Tabel 3.2	Nilai Parameter	24



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Siklus Hidup <i>Plasmodium</i>	13
Gambar 2.2	Model Infeksi Penyakit Malaria dengan Respon Imun.....	14
Gambar 2.3	Model Infeksi Penyakit Malaria dengan Respon Imun.....	18
Gambar 3.1	Alur Pembentukan Model X, Y, M dan T	21
Gambar 3.2	Simulasi jumlah populasi X terhadap waktu t	36
Gambar 3.3	Simulasi jumlah populasi Y terhadap waktu t	36
Gambar 3.4	Simulasi jumlah populasi M terhadap waktu t	37
Gambar 3.5	Simulasi jumlah populasi T terhadap waktu t	37



ABSTRAK

Yustika, Lilis Fatma. 2020. **Analisis Dinamik Pada Model *Within-host* Malaria 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) Mohammad Jamhuri, M.Si.

Kata Kunci: Malaria, *Within-host*, Analisis Dinamik, Respon Imun

Penelitian ini membahas tentang model matematika penyakit 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 sel 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 penyakit 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. Berdasarkan simulasi numerik yang dihasilkan ini menggunakan ODE 45. Dinamika pada model host-in malaria dengan respon sel imun menunjukkan adanya pengaruh penekanan sel imun terhadap populasi sel darah merah yang terinfeksi, dan populasi merozoit.

ABSTRACT

Yustika, Lilis Fatma. 2020. **Dynamical Analysis of Mathematical Model of Malaria Within-host with Immune**. 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) Mohammad Jamhuri, M.Si.

Keywords: Malaria, Within-host, Dynamic Analysis, Immune Response

The mathematical model of malaria disease in the host with immune response is a model that describes how immune cells interact with infected red blood cells with malaria parasites and merozoite. There are four dynamic variables in the model, namely normal red blood cells, infected red blood cells, merozoites, and immune cells. 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 of malaria disease in the host with immune response. 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. Based on these generated numerical simulations using ODE 45, the dynamics of host-in models with an immune cell response showed suppression of immune cells against the effects of the red blood cell population, and the population is infected with merozoites.

ملخص

يصطك ، لليس فطمة. ٢٠٢٠ . التحليل الديناميكي لنموذج الملاريا داخل المضيف مع الاستجابة المناعية . أطروحة . بحث جامعي .
شعبة الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا الجامعة الاسلاميه الحكوميه مولانا مالك إبراهيم مالانغ .المشرفون:(١) الدكتور عثمان
باجالاي، الما جستي، (٢) محمد جمهوري، الما جستي

الكلمات الدالة: ملاريا , داخل المضيف, تحليل ديناميكي ، استجابة مناعية

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 سلبي ، لذلك يمكن أن نخلص إلى أن النموذج مستقر. بناءً على المحاكاة العددية الناتجة باستخدام ODE45. تظهر ديناميكيات نموذج مضيف الملاريا مع استجابات الخلايا المناعية تأثير كبت الخلايا المناعية على سكان خلايا الدم الحمراء المصابة ومجموعات الميروسويت

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Model matematika adalah suatu representasi dari suatu persamaan atau sekumpulan persamaan yang mengungkapkan perilaku suatu sistem. Model matematika merupakan suatu proses yang melalui tiga tahap yaitu perumusan model matematika, penyelesaian dan analisis model matematika serta menginterpretasikan hasil ke situasi nyata.

Pemodelan matematika merupakan salah satu cara untuk menyelesaikan permasalahan yang terjadi dalam kehidupan sehari-hari dan dapat diselesaikan menggunakan penerapan ilmu matematika. Model matematika ialah model yang digambarkan dalam suatu persamaan matematika yang sifatnya abstrak dan menggunakan simbol matematika untuk menunjukkan komponen-komponen dan korelasinya, seperti nilai konstanta, variabel, fungsi persamaan dan ketidaksamaan. Persamaan tersebut merupakan pendekatan terhadap suatu fenomena, salah satu persamaan yang biasa digunakan adalah persamaan diferensial. Kita dapat menggunakan model matematika untuk menggambarkan suatu fenomena sehingga menjadi lebih jelas dalam memahaminya (Fitria, 2011).

Pemodelan matematika juga dapat dikatakan sebagai alat yang dapat mempermudah penyelesaian masalah dalam kehidupan sehari-hari. Telah diketahui bahwa pemodelan matematika telah banyak digunakan dalam berbagai fenomena yang terjadi salah satu bentuk fenomena yang dapat dimodelkan adalah penyakit malaria pada *Host* atau inang dengan adanya respon imun.

Malaria merupakan masalah kesehatan terutama di daerah tropis, dengan jumlah kematian satu juta pertahunnya (Skarbinski, 2004). Daerah tropis yang sering terjangkit malaria salah satunya adalah Indonesia. Malaria mudah menyebar pada beberapa penduduk, terutama penduduk yang bertempat tinggal di daerah persawahan, perkebunan, hutan maupun pesisir pantai. Malaria adalah suatu penyakit akut maupun kronik disebabkan oleh protozoa genus *Plasmodium* dengan manifestasi berupa demam, anemia dan pembesaran limpa. Sedangkan menurut ahli

lain malaria merupakan suatu penyakit infeksi akut maupun kronik yang disebabkan oleh infeksi *Plasmodium* yang menyerang eritrosit dan ditandai dengan ditemukannya bentuk aseksual dalam darah, dengan gejala demam, menggigil, anemia, dan pembesaran limpa (Harijanto, 2006).

Berdasarkan pernyataan di atas tentunya hal ini sangat menakutkan bagi mayoritas penduduk terutama di daerah tropis. Tetapi sesungguhnya Allah Swt menciptakan manusia sebagai makhluk yang paling sempurna dengan meletakkan sistem kekebalan tubuh yang disebut dengan sistem imunologi agar manusia terhindar dari penyakit. Sistem imunologi tersebut dihasilkan oleh makrofag yang telah Allah Swt ciptakan di dalam tubuh manusia sebagai sistem kekebalan tubuh dari berbagai penyakit. Seperti yang tercantum dalam firman Allah Swt dalam surat As Sajdah: 7 sebagai berikut:

الَّذِي أَحْسَنَ كُلَّ شَيْءٍ خَلَقَهُ وَبَدَأَ خَلْقَ الْإِنْسَانِ مِنْ طِينٍ (٤)

“Yang membuat sesuatu yang Dia ciptakan sebaik-baiknya dan Yang memulai penciptaan manusia dari tanah”. (Qs. As Sajdah: 7)

Pada ayat di atas telah dijelaskan bahwa setiap penyakit ada obatnya dengan izin Allah SWT. Seperti halnya penelitian membuktikan bahwa respon sel imun tubuh terhadap infeksi malaria juga berkontribusi pada patofisiologi malaria pada manusia (Blomberg, 1999). Sistem imun manusia terdiri dari sistem imun spesifik dan nonspesifik. Sistem imun spesifik meliputi sistem produksi antibodi oleh sel B dan sistem imunitas seluler oleh sel T. Sel imun nonspesifik terdiri dari kulit dan membran mukosam, sel-sel fagosit, komplemen, lisozim, interferon, dan berbagai faktor humoral lain. Dalam tubuh, sistem imun spesifik dan nonspesifik bekerjasama untuk melenyapkan infeksi. Respon imun ditengahi oleh berbagai sel dan molekul larut yang disekresi oleh sel-sel tersebut. Sel utama yang terlibat dalam reaksi imun adalah limfosit (sel T, sel B, dan sel NK), fagosit (neutrofil, eosinofil, monosit dan makrofag), sel asesori (bisofil, sel mast, dan trombosit), sel jaringan dan lainnya (Wahab dan Julia, 2002:2). Mereka akan saling bekerja sama untuk melawan zat-zat berbahaya tersebut itulah sebabnya sistem memiliki peran yang amat penting dalam tubuh manusia.

Dalam infeksi penyakit malaria terhadap tubuh manusia, terdapat fase dimana peningkatan jumlah parasit dalam tubuh sehingga menyebabkan gejala penyakit nampak. Disinilah respon oleh sistem imun tubuh mengendalikan parasit. Pada fase eritrosit terinfeksi perlawanan tubuh terhadap parasit *Plasmodium* atau respon imunitas dilakukan oleh beberapa gabungan dari sel imun yang terdiri dari makrofag, sel denditrik, imunitas seluler, dan antibodi. Makrofag mampu membunuh parasit atau benda asing yang masuk ke dalam tubuh secara ekstraseluler. Makrofag juga mampu mendukung perbaikan jaringan dan beraksi sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC) yang diperlukan untuk memicu respon imun spesifik. Sel denditrik diproduksi di sumsum tulang dan bermigrasi ke seluruh jaringan tubuh untuk berkembang. Peran sel denditrik adalah sebagai aktivitas sistem imun untuk mendewasakan limfosit T dan menstimulasi limfosit B. Imunitas seluler yaitu limfosit T dan dilakukan oleh imunitas melalui limfosit B. Limfosit T dibedakan menjadi *Lymphocytes T Helper* ($CD4^+$) dan sitotoksik ($CD8^+$). Limfosit adalah sel yang cukup berperan dalam respon imun karena mempunyai kemampuan untuk mengenali antigen melalui reseptor permukaan khusus dan membelah diri menjadi sejumlah sel dengan spesifitas yang identik, dengan masa hidup limfosit yang panjang menjadikan sel yang ideal untuk respons adaptif (Yunarko, 2014). Dalam hal ini, bentuk permasalahan ini telah diringkas menjadi sebuah model yang berupa sistem persamaan diferensial biasa nonlinier yaitu model *Within-host* malaria dengan respon imun.

Penelitian ini merujuk pada jurnal *The within-host cellular dynamics of bloodstage malaria: Theoretical and experimental studies* yang telah dilakukan oleh C. Hetzel dan R.M Anderson (2015). Pada penelitiannya dilakukan analisis dinamik pada model yang berupa sistem persamaan diferensial biasa nonlinier yang terdiri dari empat persamaan dan empat variabel populasi dinamik (C. Hetzel dan R.M Anderson, 2015).

Berdasarkan pada latar belakang yang telah dipaparkan diatas, penulis akan menganalisis perilaku dinamik pada model penyakit malaria dengan respon imun.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah, maka telah didapatkan beberapa rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana analisis dinamik model matematika *Within-host* malaria dengan respon imun.
2. Bagaimana simulasi numerik model matematika *Within-host* malaria dengan respon imun.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui analisis dinamik pada model matematika *Within-host* malaria dengan respon imun.
2. Mengetahui simulasi numerik model matematika *Within-host* malaria dengan respon imun.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diperoleh pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Dapat mengetahui analisis dinamik model matematika pada *Within-host* malaria dengan respon imun.
2. Dapat memberikan hasil simulasi numerik pada *Within-host* malaria dengan respon imun.

1.5 Batasan Masalah

Untuk lebih jelas dan lebih terarah pada sasaran yang diharapkan dalam pembahasan, maka diperlukan adanya pembahasan masalah yang akan dibahas.

1. Dalam Penelitian ini, penulis memberikan batasan masalah pada penggunaan sistem persamaan diferensial biasa nonlinier. Sistem persamaan diferensial biasa nonlinier tersebut merupakan model matematika yang digunakan pada penelitian ini dan akan dianalisis serta ditunjukkan simulasi numerik dari model tersebut.
2. Analisis dinamik yang dimaksudkan adalah tentang titik tetap (titik kesetimbangan) model, linierisasi, nilai eigen, dan menginterpretasi grafik yang

bergantung waktu dengan melihat respon sel imun terhadap infeksi penyakit malaria.

1.6 Metodologi Penelitian

Metode penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

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

Langkah-langkah yang dilakukan penulis dalam menganalisis model matematika penyakit malaria pada *Host* atau inang dengan adanya respon imun adalah:

- 1) Menjelaskan asal mula model matematika penyakit malaria pada *Host* atau inang dengan adanya respon imun.
- 2) Menjelaskan analisis dinamik dari model matematika penyakit malaria pada *Host* atau inang dengan adanya respon imun. Tahapan yang dilakukan yaitu:
 - a) Menentukan titik tetap (titik kesetimbangan).
 - b) Melakukan linierisasi terhadap model matematika penyakit malaria pada *Host* atau inang dengan adanya respon imun menggunakan deret Taylor.
 - c) Menentukan nilai eigen.
 - d) Melakukan simulasi terhadap model matematika penyakit malaria pada *Host* atau inang dengan adanya respon imun.
 - e) Menginterpretasi hasil simulasi model matematika penyakit malaria pada *Host* atau inang dengan adanya respon imun.
 - f) Membuat kesimpulan.

1.7 Sistematika Penulisan

Sistematika penulisan penelitian ini terdiri dari empat bab dengan uraiannya sebagai berikut:

Bab I Pendahuluan

Pendahuluan terdiri dari latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, batasan masalah, metode penelitian, dan sistematika penulisan.

Bab II Kajian Pustaka

Kajian pustaka berisi tentang konsep-konsep atau teori-teori pendukung untuk bagian pembahasan. Konsep-konsep tersebut antara lain berisi tentang dasar-dasar teori sebagai acuan dalam penulisan hasil penelitian ini.

Bab III Pembahasan

Pembahasan berisi hasil penelitian yang dibahas secara rinci dan jelas. Pembahasan tersebut diantaranya membahas tentang cara menganalisis dinamik serta menentukan simulasi numerik pada model penyakit malaria pada *Host* atau inang dengan adanya respon imun.

Bab IV Penutup

Bab penutup ini telah didapatkan kesimpulan dan saran dari hasil penelitian ini.

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Persamaan Diferensial

Persamaan differensial adalah persamaan matematika untuk fungsi satu variabel atau lebih, yang menghubungkan nilai fungsi itu sendiri dan turunannya dalam berbagai orde. Pada dasarnya persamaan diferensial dibagi menjadi dua, yaitu Persamaan Diferensial Biasa (PDB) dan Persamaan Diferensial Parsial (PDP). Persamaan Diferensial Biasa (PDB) merupakan persamaan diferensial yang memiliki satu variabel bebas. Turunannya dilambangkan dengan $\frac{dy}{dx}$ atau $f'(x)$ atau y' . Sedangkan fungsi yang tidak diketahui dilambangkan dengan keberadaan variabel terkaitnya. Sebagai contoh:

$$\frac{dy}{dx} = x + y \quad (2.1)$$

dengan x adalah variabel bebas dan y sebagai variabel terikat (Sihombing & Dahlia, 2018).

2.1.1 Persamaan Diferensial Biasa Linier

Bentuk umum persamaan diferensial biasa linier orde satu biasanya didefinisikan seperti:

$$\frac{dy}{dt} = -ay + b \quad (2.2)$$

a dan b merupakan koefisien konstanta (Boyce & DipPrima, 2009).

2.1.2 Persamaan Diferensial NonLinier

Bentuk umum sistem n persamaan diferensial biasa nonlinier orde pertama adalah yang berbentuk $F(x, y, y', y'', \dots, y^{(n)}) = 0$ dikatakan linier jika F adalah linier dalam variable-variabel $x, y, y', y'', \dots, y^{(n)}$ (Waluyo, 2006). Secara umum persamaan diferensial non linier dapat diberikan sebagai berikut:

$$\frac{dy}{dt} = x^2 + 4y + 7xy \quad (2.3)$$

Persamaan (2.3) merupakan persamaan diferensial biasa nonlinier karena terdapat perkalian variabel terikat (t) pada bentuk $7xy$ dengan variabel terikat lain yaitu (t).

2.2 Analisis Kestabilan

2.2.1 Titik Tetap (Titik kesetimbangan)

Menurut Iswanto (2012), langkah pertama adalah menentukan titik kesetimbangan dari model. Setelah itu, metode linierisasi dengan mengevaluasi nilai eigen dari matriks jacobii.

Titik kesetimbangan dari suatu sistem adalah solusi konstan dari sistem yang menjadikan sistem tidak berubah disepanjang waktu (Sulisti, dkk, 2012).

Misalkan diberikan suatu persamaan diferensial:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= F(x, y) \\ \frac{dy}{dt} &= G(x, y)\end{aligned}\quad (2.4)$$

dengan F dan G adalah fungsi kontinu terhadap x dan y . Titik kritis dari sistem (2.4) adalah titik (x^*, y^*) sedemikian sehingga $F(x^*, y^*) = G(x^*, y^*) = 0$. Titik kesetimbangan x^* dan y^* diperoleh ketika terjadi keadaan setimbang, atau dinyatakan secara matematis sebagai $\frac{dx}{dt} = 0$ dan $\frac{dy}{dt} = 0$ (Edwards & Penney, 2008).

2.2.2 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):

$$\frac{dx}{dt} = f(x^*, y^*) + f_x(x^*, y^*)(x - x^*) + f_y(x^*, y^*)(y - y^*)$$

$$\frac{dy}{dt} = g(x^*, y^*) + g_x(x^*, y^*)(x - x^*) + g_y(x^*, y^*)(y - y^*) \quad (2.5)$$

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

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= f_x(x^*, y^*)(x - x^*) + f_y(x^*, y^*)(y - y^*) \\ \frac{dy}{dt} &= g_x(x^*, y^*)(x - x^*) + g_y(x^*, y^*)(y - y^*) \end{aligned} \quad (2.6)$$

Sistem tersebut dapat ditulis dalam bentuk matriks sebagai berikut:

$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} = \mathbf{A}_0 \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}$ dimana $\mathbf{A}_0 = \begin{bmatrix} f_x & f_y \\ g_x & g_y \end{bmatrix}$, dimana \mathbf{A}_0 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):

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

2.2.3 Nilai Eigen

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

Jika \mathbf{A} merupakan suatu matriks, maka λ nilai eigen dari \mathbf{A} jika dan hanya jika memenuhi persamaan sebagai berikut

$$\det(\lambda \mathbf{I} - \mathbf{A}) = 0$$

persamaan ini disebut dengan persamaan karakteristik dari A (Anton & Rorres, 2010).

Contoh 2.1

Terdapat persamaan sebagai berikut dengan vektor eigen $\mathbf{u} = \begin{bmatrix} -3 \\ 1 \end{bmatrix}$ dan $\mathbf{v} = \begin{bmatrix} -1 \\ 1 \end{bmatrix}$ yaitu:

$$\frac{dx}{dt} = 2x - 3y$$

$$\frac{dy}{dt} = y - 2x$$

Maka dapat dibuat suatu matriks

$$A = \begin{bmatrix} 2 & -3 \\ 1 & -2 \end{bmatrix}$$

Sehingga

$$|\lambda I - A| = 0$$

$$\lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 2 & -3 \\ 1 & -2 \end{bmatrix} = 0$$

$$\begin{bmatrix} \lambda - 2 & -3 \\ 1 & \lambda + 2 \end{bmatrix} = 0$$

Didapatkan,

$$\lambda^2 = 1$$

Nilai eigen yang di dapat dari persamaan di atas adalah $\lambda_1 = 1$ atau $\lambda_2 = -1$

2.2.4 Kestabilan Titik Keseimbangan

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

1. Suatu titik keseimbangan 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 $\|x_0 - x^*\| < \delta_1$.
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).

2.3 Pemodelan Matematika

2.3.1 Penyakit Menular

Menurut beberapa para ahli mendefinisikan penyakit sebagai berikut (Irwan, 2017):

- a. Penyakit adalah kegagalan suatu organisme dari mekanisme yang beradaptasi dan dapat bereaksi secara tepat terhadap rangsangan ataupun tekanan, sehingga berakibat menurunnya kekebalan tubuh yang akan menimbulkan gangguan.
- b. Penyakit merupakan suatu keadaan dimana proses berlangsungnya kehidupan tidak teratur pertumbuhannya.
- c. Penyakit berupa kelainan yang tampak dari luar dan keadaan yang dapat terganggu dari keteraturan fungsifungsi pada tubuh.

Keadaan dimana terjadinya ketidakseimbangan fungsi normal pada tubuh manusia dengan sejumlah sistem biologis serta kondisi penyesuaiannya disebut sakit. Seorang dikatakan sakit jika munculnya gejala, mengenali keadaan yang dirasakan, dan menurunnya kemampuan dalam beraktivitas sehari-hari.

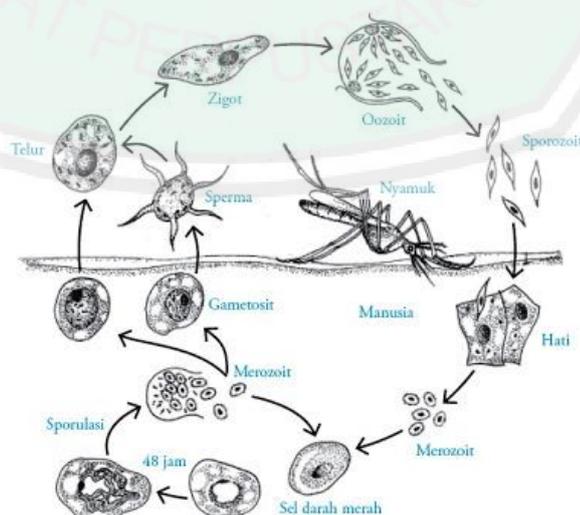
Penyakit menular merupakan penyakit yang ditularkan atau berpindahya dari individu ke individu yang lain baik secara langsung maupun melalui perantara. Suatu penyakit dapat menular dari individu ke individu yang lain dipengaruhi oleh tiga faktor yaitu faktor *Agen*, faktor *Host* (manusia), dan faktor *Route of Transmission*. Faktor *Agen* dikelompokkan menjadi beberapa golongan diantaranya golongan virus (berupa influenza, cacar, dan lainnya), golongan riketsia (berupa typhus), golongan bakteri (berupa disentri), golongan protozoa (berupa malaria, filarial, dan lainnya). Faktor *Host* berkaitan dengan daya tahan tubuh, misalnya imunitas seseorang, makin lemahnya seseorang maka sangat mudah terinfeksi. Sedangkan faktor *route of Transmission* berdasarkan potensi yang ditularkan, misalnya infeksi tersebut berpotensi wabah atau tidak. Penyakit menular berpindah dari tempat ke tempat yang lain terjadi sangat cepat sehingga berkembang menjadi wabah atau endemis pada daerah tertentu. Perpindahan penyakit menular terjadi secara langsung dan melalui perantara. Penularan secara langsung misalnya penularan melalui percikan-percikan halus yang dihasilkan oleh manusia yang sakit seperti bersin, ludah pada penyakit TBC sedangkan dengan melalui perantara seperti bakteri, serangga, serta bisa dari kotoran pada penyakit disentri, kolera, dan demam berdarah dengue (Irwan, 2017).

2.3.2 Malaria

Malaria adalah penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh parasit dari genus *Plasmodium*. Malaria ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* dengan gambaran penyakit berupa demam periodik, *anemia*, pembesaran limpa dan berbagai kumpulan gejala penyakit lainnya. Parasit penyebab malaria terdiri dari empat jenis, yaitu: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malarie*, dan *Plasmodium ovale*. Dari keempat jenis *plasmodium* tersebut, *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* merupakan jenis *Plasmodium* yang paling sering dijumpai pada kasus penyebaran penyakit malaria pada sel darah merah (Adi, 2012). *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).



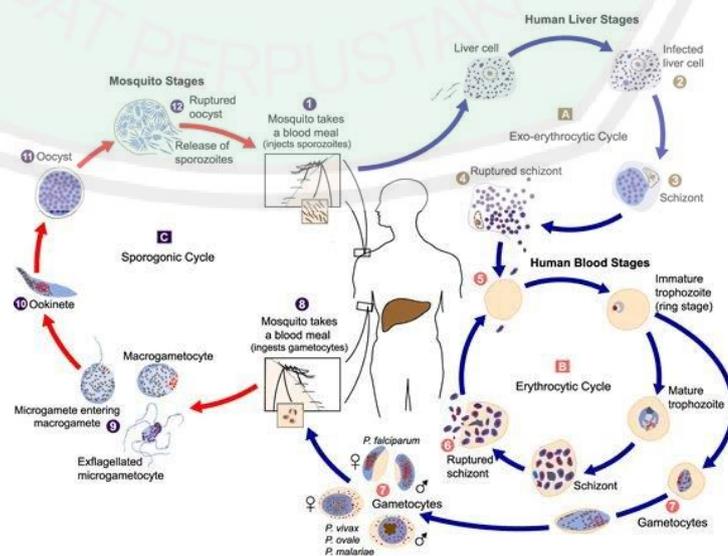
Gambar 2.1 Siklus Hidup *Plasmodium*

(Sumber: Widayati, dkk. 2009. Biologi : SMA dan MA Kelas X. Pusat Perbukuan, Departemen Pendidikan Nasional, Jakarta, p. 290)

2.3.3 Etiologi dan Penularan Malaria

Malaria adalah infeksi oleh parasit malaria suatu protozoa darah yang termasuk dalam family *Plasmodiidae* dan genus *Plasmodium*. Ciri famili *Plasmodiidae* adalah adanya 2 siklus hidup yaitu siklus hidup aseksual pada vertebrata yang berlangsung dalam eritrosit dan organ lainnya, serta siklus seksual yang dimulai pada vertebrata yang kemudian berlanjut pada nyamuk. Siklus hidup semua spesies parasit malaria pada manusia adalah sama yaitu mengalami stadium yang berpindah dari vektor nyamuk ke manusia dan kembali ke nyamuk. Terdiri dari siklus seksual (*sporogoni*) yang berlangsung pada nyamuk *anopheles* dan siklus aseksual yang berlangsung pada manusia yang terdiri dari stadium eritrosit (*erythrocyt schizogony*) dan stadium yang berlangsung di dalam parenkim hepar (*exo- erythrocyt schizogony*) (Titiek Hidayati, 2005).

Infeksi malaria dimulai dari disuntikannya plasmodium dalam bentuk sporogoni yang tinggal di dalam ludah nyamuk betina anopheles ke dalam tubuh penderita. sporogoni yang masuk dalam tubuh penderita dalam waktu beberapa menit sampai beberapa jam kemudian berusaha untuk masuk ke dalam jaringan hepar agar bias bertahan hidup ataupun untuk melakukan proses multiplikasi (penggandaan diri) (Titiek Hidayati, 2005).



Gambar 2.2 Siklus Penularan Penyakit Malaria

(Sumber: Centers for Disease Control and Prevention [CDC],2004).

Bekerjanya sistem imun tak spesifik yang melibatkan komponen humoral dan seluler, baik sistem komplemen maupun fagosit, berusaha menghancurkan atau mengeluarkan parasit dan mencegahnya masuk ke dalam sel hepar. Parasit yang lolos dari sistem pertahanan awal dan selamat sampai di hepar kemudian berusaha menginvasi hepatosit untuk kemudian melakukan penggandaan diri di dalamnya (siklus aseksual ekso-eritrosit). Skizon yang matang kemudian pecah dan dikeluarkan dari hepatosit masuk ke dalam peredaran sistemik sebagai merozoit. Merozoit berusaha masuk ke dalam eritrosit agar bisa melakukan penggandaan diri dari bentuk trophozoit menjadi skizon (siklus aseksual eritrosit) dan sebagian merozoit lainnya berusaha masuk ke dalam eritrosit untuk menjalankan siklus seksual menjadi gamet. Skizon yang matang kemudian pecah dan kembali masuk ke dalam peredaran darah dan berusaha untuk kembali melakukan invasi ke dalam eritrosit. Gametosit intraeritrosit yang beruntung akan terhisap oleh nyamuk anopheles betina. Kemudian di dalam tubuh nyamuk, sporogoni yang beruntung akan dikeluarkan kepada calon penderita berikutnya melalui gigitan nyamuk anopheles betina (Titiek Hidayati, 2005).

2.3.4 Respon Sel Imun Terhadap Penyakit Malaria Pada *Host* atau Inang

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 non spesifik 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, Young, 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 neutrophil, eosinofil dan basophil. Leukosit agranulosit adalah leukosit yang plasmanya bergranula seperti monosit, limfosit B dan limfosit T (Yunarko, 2014).

Antibodi dalam tubuh manusia mulai diproduksi oleh sistem imun saat semakin meningkat dengan adanya paparan infeksi dan menjadi lebih efektif dengan bagian sistem imun yang lain untuk mengenali molekul antigen yang 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 seluler dan antibody. Makrofag mampu membunuh parasit atau benda asing yang masuk dalam tubuh secara ekstraseluler. Makrofag juga mampu mendukung perbaikan jaringan dan beraksi sebagai *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 (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 antibody ke dalam sirkulasi infeksi saat sel darah merah mengeluarkan merozoit (Li, Young, 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 antibody 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 epitope-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 Sel 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).

2.4 Model Infeksi Penyakit Malaria dengan Respon Imun

Menurut Iswanto (2012) model matematika dibuat untuk memberikan deskripsi dengan persamaan atau dengan logika secara fisik terhadap fenomena yang terkadang kompleks. Umumnya model matematika dikembangkan berdasarkan metode yang mengatur terhadap simulasi dengan efektif tanpa observasi dan eksperimen. Model matematika ini dirancang untuk menggambarkan perubahan variabel sebagai langkah untuk mendeskripsikan sistem tersebut.

Pada jurnal C. Hetzel dan R.M Anderson (2015) menganalisis model matematika pada penyakit malaria dengan respon imun. Di dalam jurnal tersebut terdapat empat persamaan sebagai berikut: Populasi sel darah merah yang tidak terinfeksi parasit malaria pada waktu t ($X(t)$), Populasi sel darah merah yang terinfeksi ($Y(t)$), Jumlah populasi parasit malaria terhadap waktu t ($M(t)$), Jumlah populasi efektor imun dalam inang pada waktu ($T(t)$). Keempat model tersebut dirancang untuk mendeskripsikan model penyakit malaria tersebut. Persamaan model matematika yang didapatkan tersebut dituliskan dalam persamaan berikut:

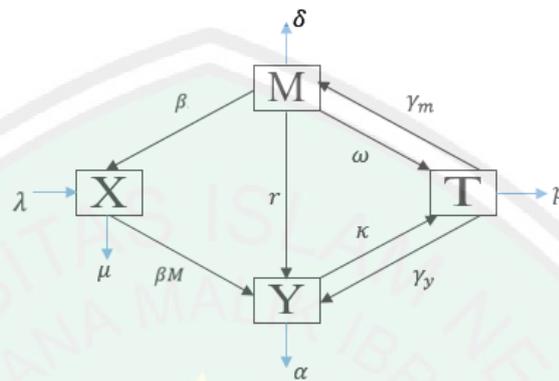
$$\frac{dX}{dt} = \lambda - \mu X - \beta XM$$

$$\frac{dY}{dt} = \beta XM - \alpha Y - \kappa YT$$

$$\frac{dM}{dt} = \alpha r Y - \delta M - \beta(X + Y)M - \omega MT$$

$$\frac{dT}{dt} = \gamma_m M + \gamma_y Y + p T - b T^2 \quad (2.8)$$

Sehingga model matematika tersebut dapat digambarkan dalam diagram sebagai berikut:



Gambar 2.3 Model Infeksi Penyakit Malaria dengan Respon Imun

Perubahan populasi sel darah merah yang tidak terinfeksi parasit malaria terhadap waktu dipengaruhi oleh laju produksi sel darah merah (λ) secara alami dalam sum-sum tulang. Populasi sel darah merah tersebut berkurang karena laju kematian sel darah merah secara alami (μ). Adapun populasi sel darah merah yang bersih dari segala infeksi memenuhi persamaan $\frac{dX}{dt} = \lambda - \mu X - \beta XM$ yang mendekati kondisi stabil $\frac{\lambda}{\mu}$ (C Hetzel dan R.M Anderson, 2015). Populasi sel darah merah tersebut dapat berkurang karena laju infeksi merozoit pada sel darah merah (βXM). Dari uraian tersebut didapatkan model dinamika sel darah merah yang tidak terinfeksi parasit malaria terhadap waktu sebagai berikut (C Hetzel dan R.M Anderson, 2015):

$$\frac{dX}{dt} = \lambda - \mu X - \beta XM \quad (2.9)$$

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 (β). Kemudian berkurang karena laju kematian sel darah merah yang terinfeksi secara alami yaitu (α) per hari. Populasi $Y(t)$ dapat berkurang pula karena adanya perlawanan sel darah merah yang terinfeksi Y oleh efektor imun T yaitu κ . Dari uraian tersebut didapatkan model dinamika sel darah

merah yang terinfeksi parasit malaria terhadap waktu sebagai berikut (C Hetzel dan R.M Anderson, 2015):

$$\frac{dY}{dt} = \beta XM - \alpha Y - \kappa YT \quad (2.10)$$

Perubahan populasi laju kematian sel darah merah yang terinfeksi secara alami yaitu (α). Adapun populasi parasit malaria terhadap waktu dipengaruhi oleh laju produksi parasit malaria dari merozoit yang bereplikasi pada laju r dalam sel darah merah yang terinfeksi. Kemudian populasinya berkurang karena laju kematian parasit malaria secara alami yaitu (δ). Diasumsikan juga bahwa serangan antibodi yang diarahkan langsung pada merozoit yang bebas dalam sistem darah $\beta(X + Y)M$ dapat mengurangi populasi parasit malaria. Dari uraian tersebut didapatkan model dinamika populasi parasit malaria terhadap waktu sebagai berikut (C Hetzel dan R.M Anderson, 2015):

$$\frac{dM}{dt} = \alpha r Y - \delta M - \beta(X + Y)M - \omega MT \quad (2.11)$$

Perubahan populasi laju kemungkinan keberhasilan untuk membasmi merozoit M oleh efaktor imun yaitu γ_m dan bertambah karena laju proliferasi sel-sel imun dimana γ_y adalah laju proliferasi limfosit. Populasi jumlah kematian alami dari sel imun dengan laju p dan berkurangnya populasi sel imun tubuh dipengaruhi pasokan sel imun dari tubuh dengan laju b . Dari uraian tersebut didapatkan model dinamika sel-sel imun yang beraksi akibat infeksi parasit malaria terhadap waktu sebagai berikut (C Hetzel dan R.M Anderson, 2015):

$$\frac{dT}{dt} = \gamma_m M + \gamma_y Y + \rho T - bT^2 \quad (2.12)$$

2.5 Kebersihan dan Kesehatan dalam Perspektif Islam

Islam sebagai sebuah ajaran tidak hanya mengatur hubungan manusia dengan Tuhannya, namun juga mengatur bagaimana hubungan manusia dengan sesama manusia yang mencakup berbagai aspek kehidupan. Aspek kehidupan yang termasuk di dalamnya yaitu permasalahan tentang kesehatan. Dalam doktrin Islam, menjaga kesehatan lebih baik daripada menanggulangi/mengobati penyakit. Pelestarian kesehatan harus menjadi tujuan utama kedokteran yang diemban oleh dokter dan semua petugas dan pelayan kesehatan. Sepanjang sejarah peradaban Islam, tugas utama sistem medis adalah untuk mempertahankan kesehatan daripada menyembuhkan penyakit. Tugas itu sejalan dengan tujuan hukum Islam yang

menyatakan bahwa menjaga kesehatan lebih baik daripada menanggulangi penyakit. Dengan kata lain tujuan penting ilmu kedokteran adalah untuk menyelamatkan hidup manusia dan mengurangi penderitaan makhluk hidup.

Dalam Islam, kebersihan sangat penting sehingga orang yang membersihkan diri dan mengusahakan kebersihan akan disukai Allah SWT. Islam menaruh perhatiannya dalam masalah kesehatan dalam beberapa ayat Al Quran dan beberapa Hadis yang shahih. Sebagaimana disebutkan dalam Al-Quran sebagai berikut:

إِنَّ اللَّهَ يُدِبُّ التَّوَّابِينَ وَيُدِبُّ الْمُتَطَهِّرِينَ

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

Dalil ini menjelaskan bahwa Allah SWT baik dan mencintai perihal tentang kesucian atau kebersihan. Kebersihan adalah bagian dari nikmat paling besar yang telah Allah SWT berikan kepada hamba-Nya, karena kebersihan adalah pokok utama dari pola hidup sehat. Kesehatan inilah yang merupakan anugerah yang tiada harganya yang Allah SWT berikan. Selain itu, dalam sabdanya Rasulullah Saw juga menyampaikan bahwa: *“Sesungguhnya Allah itu baik dan mencintai kebaikan, Bersih (suci) dan mencintai kebersihan, Mulia dan mencintai kemuliaan, bagus dan mencintai kebagusan, bersihkanlah rumahmu”* (H.R.Tirmidzi dari Saad).

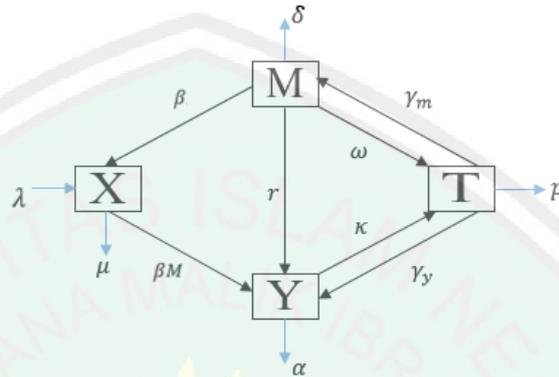
Hadis tersebut merupakan sebuah peringatan dan anjuran bagi manusia untuk selalu menjaga lingkungannya dari sampah karena sampah merupakan sumber penyakit. Sebagaimana penyakit malaria yang sering dijumpai di Indonesia. Malaria merupakan penyakit yang disebarkan oleh nyamuk *Anopheles*. Nyamuk tersebut 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 Alur Pembentukan Model

Mekanisme pembentukan model *Within-host* malaria dengan respon imun.



Gambar 3.1 Alur Pembentukan Model X, Y, M dan T

Perubahan populasi sel darah merah yang tidak terinfeksi parasit malaria terhadap waktu dipengaruhi oleh laju produksi sel darah merah (λ) secara alami dalam sum-sum tulang. Populasi sel darah merah tersebut berkurang karena laju kematian sel darah merah secara alami (μ). Adapun populasi sel darah merah yang bersih dari segala infeksi memenuhi persamaan $\frac{dX}{dt} = \lambda - \mu X - \beta XM$ yang mendekati kondisi stabil $\frac{\lambda}{\mu}$ (C Hetzel dan R.M Anderson, 2015). Populasi sel darah merah tersebut dapat berkurang karena laju infeksi merozoit pada sel darah merah (βXM). Dari uraian tersebut didapatkan model dinamika sel darah merah yang tidak terinfeksi parasit malaria terhadap waktu sebagai berikut (C Hetzel dan R.M Anderson, 2015):

$$\frac{dX}{dt} = \lambda - \mu X - \beta XM \quad (3.1)$$

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 (β). Kemudian berkurang karena laju kematian sel darah merah yang terinfeksi secara alami yaitu (α) per hari. Populasi $Y(t)$ dapat berkurang pula karena adanya perlawanan sel darah merah yang terinfeksi Y oleh efektor imun T yaitu κ . Dari uraian tersebut didapatkan model dinamika sel darah

merah yang terinfeksi parasit malaria terhadap waktu sebagai berikut (C Hetzel dan R.M Anderson, 2015):

$$\frac{dY}{dt} = \beta XM - \alpha Y - \kappa YT \quad (3.2)$$

Perubahan populasi laju kematian sel darah merah yang terinfeksi secara alami yaitu (α). Adapun populasi parasit malaria terhadap waktu dipengaruhi oleh laju produksi parasit malaria dari merozoit yang bereplikasi pada laju r dalam sel darah merah yang terinfeksi. Kemudian populasinya berkurang karena laju kematian parasit malaria secara alami yaitu (δ). Diasumsikan juga bahwa serangan antibodi yang diarahkan langsung pada merozoit yang bebas dalam sistem darah $\beta(X + Y)M$ dapat mengurangi populasi parasit malaria. Dari uraian tersebut didapatkan model dinamika populasi parasit malaria terhadap waktu sebagai berikut (C Hetzel dan R.M Anderson, 2015):

$$\frac{dM}{dt} = \alpha r Y - \delta M - \beta(X + Y)M - \omega MT \quad (3.3)$$

Perubahan populasi laju kemungkinan keberhasilan untuk membasmi merozoit M oleh efaktor imun yaitu γ_m dan bertambah karena laju proliferasi sel-sel imun dimana γ_y adalah laju proliferasi limfosit. Populasi jumlah kematian alami dari sel imun dengan laju p dan berkurangnya populasi sel imun tubuh dipengaruhi pasokan sel imun dari tubuh dengan laju b . Dari uraian tersebut didapatkan model dinamika sel-sel imun yang beraksi akibat infeksi parasit malaria terhadap waktu sebagai berikut (C Hetzel dan R.M Anderson, 2015):

$$\frac{dT}{dt} = \gamma_m M + \gamma_y Y + \rho T - bT^2 \quad (3.4)$$

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

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

$Y(t)$ = 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 efaktor imun dalam inang pada waktu t .

λ = Laju produksi sel darah merah

- μ = Laju kematian sel darah merah yang tidak terinfeksi
 β = Laju infeksi sel darah merah oleh parasit malaria
 α = Laju kematian sel darah merah yang terinfeksi
 r = Laju produksi alami parasit malaria
 δ = Laju kematian parasit malaria
 κ = Laju perlawanan $Y(t)$ oleh sistem imun
 ω = Laju perlawanan $M(t)$ oleh sistem imun
 γ_y = Laju proliferasi $T(t)$ oleh $I(t)$
 γ_m = Laju proliferasi $T(t)$ oleh $M(t)$
 p = Laju kematian sel imun
 b = Laju pasokan sel imun

(C Hetzel dan R.M Anderson, 2015).

Adapun model matematika dari infeksi malaria pada inang terdiri dari empat persamaan diferensial biasa nonlinier, yaitu (C Hetzel dan R.M Anderson, 2015):

$$\frac{dX}{dt} = \lambda - \mu X(t) - \beta X(t)M(t) \quad (3.5)$$

$$\frac{dY}{dt} = \beta X(t)M(t) - \alpha Y(t) - \kappa Y(t)T(t) \quad (3.6)$$

$$\frac{dM}{dt} = \alpha r Y(t) - \delta M(t) - \beta (X(t) + Y(t))M(t) - \omega M(t)T(t) \quad (3.7)$$

$$\frac{dT}{dt} = \gamma_m M(t) + \gamma_y Y(t) + pT(t) - bT(t)^2 \quad (3.8)$$

Nilai awal dari parameter yang digunakan pada sistem persamaan diferensial dari model infeksi malaria dengan respon imun bersumber dari karya C Hetzel dan R.M Anderson dalam jurnalnya yang berjudul "*The within-host cellular dynamics of bloodstage malaria: theoretical and experimental studies*" dalam bentuk tabel berikut:

Tabel 3.1 Nilai variabel model *Within-host* malaria dengan respon imun

No	Variabel	Deskripsi Variabel	Nilai Awal	Satuan

1.	$X(t)$	Populasi sel darah merah yang tidak terinfeksi parasit malaria	3×10^9	Sel / ml
2.	$Y(t)$	Populasi sel darah merah yang terinfeksi	9×10^7	Sel / ml
3.	$M(t)$	Jumlah populasi parasit malaria	10^7	Sel / ml
4.	$T(t)$	Jumlah populasi efektor imun dalam inang	6×10^7	Sel / ml

Tabel 3.2 Nilai Parameter

No	Parameter	Deskripsi Parameter	Nilai Awal	Satuan
1.	Λ	Laju produksi sel darah merah	$2,5 \times 10^8$	Sel / ml hari
2.	μ	Laju kematian sel darah merah yang tidak terinfeksi	0.025	Sel / hari
3.	β	Laju infeksi sel darah merah oleh parasit malaria	2×10^{-9}	Sel / ml hari
4.	α	Laju kematian sel darah merah yang terinfeksi	1	Sel / hari
5.	r	Laju produksi alami parasit malaria	12	Merozoit / ml
6.	δ	Laju kematian parasit malaria	48	Sel / hari
7.	κ	Laju perlawanan $Y(t)$ oleh sistem imun	1×10^{-8}	Sel / ml hari
8.	ω	Laju perlawanan $M(t)$ oleh sistem imun	1×10^{-8}	Sel / ml hari
9.	γ_y	Laju proliferasi $T(t)$ oleh $Y(t)$	0,1	Sel / ml
10.	γ_m	Laju proliferasi $T(t)$ oleh $M(t)$	0,1	Merozoit / ml
11.	p	Laju kematian sel imun	0,1	Sel / hari

12.	b	Laju pasokan sel imun	1×10^{-9}	Sel / ml hari
-----	-----	-----------------------	--------------------	------------------

(C Hetzel dan R.M Anderson, 2015).

3.2 Analisis Kestabilan

3.2.1 Menentukan Titik Kesetimbangan

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

Titik kesetimbangan dari sistem (3.5) sampai (3.6) menjadi sebagai berikut:

$$\lambda - \mu X(t) - \beta X(t)M(t) = 0 \quad (3.9)$$

$$\beta X(t)M - \alpha Y(t) - \kappa Y(t)T(t) = 0 \quad (3.10)$$

$$\alpha r Y(t) - \delta M(t) - \beta (X(t) + Y(t))M(t) - \omega M(t)T(t) = 0 \quad (3.11)$$

$$\gamma_m M(t) + \gamma_y Y(t) + p T(t) - b T(t)^2 = 0 \quad (3.12)$$

Persamaan (3.9) sampai dengan persamaan (3.12) tersebut akan dicari titik kesetimbangan yaitu dengan tanpa parameter dan juga dengan menggunakan parameter. Adapun titik kesetimbangan tersebut yaitu:

Persamaan (3.6) – (3.8) dapat didefinisikan sebagai berikut $\frac{dY(t)}{dt} = 0$, $\frac{dM(t)}{dt} = 0$ dan $\frac{dT(t)}{dt} = 0$ sehingga didapatkan

$$\Lambda - \mu X(t) - \beta X(t)M(t) = 0$$

$$\Lambda - \mu X(t) = 0$$

$$\mu X = \Lambda$$

$$X^* = \frac{\Lambda}{\mu}$$

Maka titik kesetimbangan yang pertama atau bebas penyakit E_0^* yaitu $E_0^*(X_1^*, Y_1^*, M_1^*, T_1^*) = E_0^*\left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0\right)$. Titik bebas penyakit yang telah diperoleh sebelumnya diberikan nilai parameter yang telah dicantumkan dalam jurnal (C. Hatzel dan R.M Anderson, 2015) pada tabel 3.2. Sehingga diperoleh yaitu $E_0^*(X_1^*, Y_1^*, M_1^*, T_1^*) = E_0^*(10^{10}, 0, 0, 0)$.

Kemudian dilakukan linierisasi dengan menggunakan deret Taylor. Proses linierisasi dilakukan dengan pemisalan dan karena titik kesetimbangan maka sama dengan nol sehingga:

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= f_1(X, Y, M, T) \\ \frac{dY}{dt} &= f_2(X, Y, M, T) \\ \frac{dM}{dt} &= f_3(X, Y, M, T) \\ \frac{dT}{dt} &= f_4(X, Y, M, T)\end{aligned}\tag{3.13}$$

Kemudian dicari pendekatan system linier di sekitar titik kesetimbangan dengan menggunakan deret Taylor dan dipotong sampai orde satu. Sehingga, dapat dibuat suatu matriks Jacobi sebagai berikut:

$$J(X, Y, M, T) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial X} & \frac{\partial f_1}{\partial Y} & \frac{\partial f_1}{\partial M} & \frac{\partial f_1}{\partial T} \\ \frac{\partial f_2}{\partial X} & \frac{\partial f_2}{\partial Y} & \frac{\partial f_2}{\partial M} & \frac{\partial f_2}{\partial T} \\ \frac{\partial f_3}{\partial X} & \frac{\partial f_3}{\partial Y} & \frac{\partial f_3}{\partial M} & \frac{\partial f_3}{\partial T} \\ \frac{\partial f_4}{\partial X} & \frac{\partial f_4}{\partial Y} & \frac{\partial f_4}{\partial M} & \frac{\partial f_4}{\partial T} \end{pmatrix}\tag{3.14}$$

Sehingga didapatkan matriks berikut:

$$J(X, Y, M, T) = \begin{bmatrix} -\mu - \beta M & 0 & -\beta X & 0 \\ \beta M & -\alpha - \kappa T & \beta X & -\kappa Y \\ -\beta M & \alpha r - \beta M & -\delta - \beta(X + Y) - \omega T & -\omega M \\ 0 & \gamma_y & \gamma_m & p - 2bT \end{bmatrix}\tag{3.15}$$

Kemudian substitusi titik kesetimbangan $E_0^*(X_1^*, Y_1^*, M_1^*, T_1^*)$ ke matriks (3.15).

Kemudian substitusi titik kesetimbangan $E_0^*(X_1^*, Y_1^*, M_1^*, T_1^*)$ ke matriks (3.15).

$$J(E_0^*) = \begin{pmatrix} -\mu & 0 & \frac{-\beta\lambda}{\mu} & 0 \\ 0 & -\alpha & \frac{\beta\lambda}{\mu} & 0 \\ 0 & \alpha r & -\delta - \frac{\beta\lambda}{\mu} & 0 \\ 0 & \gamma_y & \gamma_m & p \end{pmatrix} \quad (3.16)$$

Maka, hasil dari persamaan karakteristik dari matriks Jacobian (3.16) adalah yang sudah terlampir pada lampiran.

Titik kesetimbangan kedua atau titik dengan respon sel imun ini dapat dinotasikan (E_1^*) dicari dengan meninjau penyelesaian dari persamaan (3.11) sehingga didapatkan:

$$\begin{aligned} \alpha r Y(t) - \delta M(t) - \beta(X(t) + Y(t))M(t) - \omega M(t)T(t) &= 0 \\ M(t) &= \frac{\alpha r Y(t)}{\delta + \beta(X(t) + Y(t)) + \omega T(t)} \end{aligned} \quad (3.17)$$

Kemudian hasil dari penyelesaian persamaan (3.11) disubstitusikan ke dalam persamaan (3.10) yaitu

$$\begin{aligned} \beta X(t)M(t) - \alpha Y(t) - \kappa Y(t)T(t) &= 0 \\ \beta X(t) \left(\frac{\alpha r Y(t)}{\delta + \beta(X(t) + Y(t)) + \omega T(t)} \right) - \alpha Y(t) - \kappa Y(t)T(t) &= 0 \\ \beta X(t) \left(\frac{\alpha r Y(t)}{\delta + \beta(X(t) + Y(t)) + \omega T(t)} \right) &= Y(t)(\alpha + \kappa T(t)) \\ \alpha r \beta X(t) &= (\alpha + \kappa T(t))(\delta + \beta(X(t) + Y(t)) + \omega T(t)) \\ &= \beta(\alpha + \kappa T(t))X + (\alpha + \kappa T(t))(\delta + \beta Y(t) + \omega T(t)) \\ (\alpha r \beta - \beta \alpha - \kappa \beta T(t))X &= (\alpha + \kappa T(t))(\delta + \beta Y(t) + \omega T(t)) \\ Y(t) &= \frac{\alpha r \beta X(t) - \delta(\alpha + \kappa T(t)) - \beta X(t)(\alpha + \kappa T(t)) - \omega T(t)(\alpha + \kappa T(t))}{\beta(\alpha + \kappa T(t))} \end{aligned} \quad (3.18)$$

Persamaan (3.18) tersebut disubstitusikan ke dalam persamaan (3.17) sehingga dihasilkan

$$\begin{aligned} \alpha r Y(t) - \delta M(t) - \beta(X(t) + Y(t))M(t) - \omega M(t)T(t) &= 0 \\ \alpha r \left(\frac{\beta X(t)M(t)}{\alpha + \kappa T(t)} \right) - \delta M(t) - \beta \left(X(t) + \left(\frac{\beta X(t)M(t)}{\alpha + \kappa T(t)} \right) \right) M(t) - \omega M(t)T(t) &= 0 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \alpha r \left(\frac{\beta X(t)M(t)}{\alpha + \kappa T(t)} \right) &= \delta M(t) - \beta \left(X(t) + \left(\frac{\beta X(t)M(t)}{\alpha + \kappa T(t)} \right) \right) M(t) - \omega M(t)T(t) \\ (\alpha r \beta - \beta \alpha - \kappa \beta T(t))X &= (\alpha + \kappa T(t))(\delta + \beta Y(t) + \omega T(t)) \\ M(t) &= \frac{\alpha r \beta X(t) - \delta(\alpha + \kappa T(t)) - \beta X(t)(\alpha + \kappa T(t)) - \omega T(t)(\alpha + \kappa T(t))}{\beta^2 X(t)} \end{aligned} \quad (3.19)$$

Kemudian hasil dari penyelesaian yaitu pada persamaan (3.18) disubstitusikan pada persamaan 3.9 sehingga

$$\begin{aligned} \lambda - \mu X(t) - \beta X(t)M(t) &= 0 \\ \lambda - \mu X(t) - \beta X(t) \left(\frac{\alpha r \beta X(t) - \delta(\alpha + \kappa T(t)) - \beta X(t)(\alpha + \kappa T(t)) - \omega T(t)(\alpha + \kappa T(t))}{\beta^2 X(t)} \right) &= 0 \\ \lambda - \mu X(t) - \frac{(\alpha r \beta - \beta \alpha - \kappa \beta T(t))X(t) - (\kappa \omega T(t) - \alpha \omega + \delta \kappa)T(t) + \alpha \delta}{\beta X(t)} &= 0 \\ &= \frac{\lambda \beta - \alpha \delta + (\mu \beta - \alpha r \beta - \beta \alpha - \kappa \beta T(t))X(t) - (\kappa \omega T(t) + \alpha \omega + \delta \kappa)T(t)}{\beta} \\ X(t) &= \frac{\lambda \beta - \alpha \delta + (\kappa \omega T(t) + \alpha \omega + \delta \kappa)T(t)}{\beta(\mu - \alpha - \alpha r + \kappa T(t))} \\ &= \frac{\lambda \beta - \alpha \delta + \left(\frac{\kappa \omega p^2}{b^2} + \frac{p \alpha \omega}{b} + \frac{p \delta \kappa}{b} \right)}{\beta \left(\mu - \alpha - \alpha r + \frac{\kappa p}{b} \right)} \\ &= \frac{\lambda \beta b^2 - \alpha \delta b^2 + \alpha \omega b p + \delta \kappa b p + \kappa \omega p^2}{b^2} \\ &= \frac{\lambda \beta b - \delta \kappa b p + \alpha b \delta}{b \beta (\mu b - \alpha b - \alpha r b + \omega p (\alpha + \kappa))} \end{aligned}$$

Sehingga titik kesetimbangan pada persamaan (3.9) yaitu

$$X_2^* = \frac{\lambda \beta b - \delta \kappa b p + \alpha b \delta}{b \beta (\mu b - \alpha b - \alpha r b + \omega p (\alpha + \kappa))} \quad (3.20)$$

Selanjutnya, substitusikan persamaan (3.20) ke dalam persamaan (3.18) yang bergantung terhadap waktu sehingga

$$\begin{aligned} Y(t) &= \frac{\alpha r \beta X(t) - \delta(\alpha + \kappa T(t)) - \beta X(t)(\alpha + \kappa T(t)) - \omega T(t)(\alpha + \kappa T(t))}{\beta(\alpha + \kappa T(t))} \\ &= \frac{(\alpha \beta \lambda r b^2 - \delta(\alpha + \kappa b^2) - \beta \lambda(\alpha + \kappa b p) - \omega(\alpha + \kappa p b)^2}{b^2(\alpha b r - \alpha b + \mu b + \omega p(\alpha + \kappa))^2} \end{aligned}$$

Maka titik kesetimbangan pada persamaan (3.10) yaitu

$$Y_2^* = \frac{(\alpha \beta \lambda r b^2 - \delta(\alpha + \kappa b^2) - \beta \lambda(\alpha + \kappa b p) - \omega(\alpha + \kappa p b)^2}{b^2((\alpha b r + \mu b) + \omega p(\alpha + \kappa))^2} \quad (3.21)$$

Penyelesaian dari persamaan (3.12) adalah

$$\begin{aligned}
\gamma_m M(t) + \gamma_y Y(t) + pT(t) - bT(t)^2 &= 0 \\
p - bT(t) &= \frac{\gamma_m M(t) + \gamma_y Y(t)}{T(t)} \\
-bT(t)^2 &= \gamma_m M(t) + \gamma_y Y(t) \\
T(t) &= b \left(\frac{p^2}{b^2} \right) \gamma_m M(t) + \gamma_y Y(t) \\
&= \frac{p^2 (\gamma_m M(t) + \gamma_y Y(t))}{b} \tag{3.22}
\end{aligned}$$

Selanjutnya substitusikan persamaan (3.21) ke persamaan (3.22)

$$\begin{aligned}
T(t) &= \frac{p^2 (\gamma_m M(t) + \gamma_y Y(t))}{b} \\
&= \frac{\alpha r^2 p^2 \beta + \gamma_m \kappa T(t) - \delta (\alpha + \kappa T(t)) + \beta \omega (\alpha + \kappa T(t))}{b} \\
&= \frac{\alpha r p^2 \beta - \gamma_m \kappa - \delta (\alpha + \kappa T(t)) + \beta \omega (\alpha + \kappa T(t))}{b} \\
&= \frac{\gamma_y p^2 \alpha r \beta - \delta (\alpha + \kappa T(t)) - \delta (\alpha + \kappa T(t)) + \beta \omega (\alpha + \kappa T(t)) T(t)}{b} \\
&= \frac{\gamma_y p^2 \alpha r \beta - \delta (\alpha + \kappa T(t)) - \delta (\alpha + \kappa T(t)) + \beta \omega (\alpha + \kappa T(t)) T(t)}{b} \\
T(t) &= \frac{\alpha r p^2 \beta - \gamma_m \kappa - \delta (\alpha + \kappa T(t)) + \beta \omega (\alpha + \kappa T(t)) T(t) + \gamma_y p^2 \alpha r \beta T(t)}{b (\alpha r \beta + \beta (\alpha + \kappa T(t)))} \\
&= \frac{\alpha r p^2 \beta - \gamma_m \kappa - \delta \alpha - \delta \kappa + \beta \omega \alpha + \gamma_y p^2 \alpha r \beta - \delta \alpha - \delta \kappa + \beta \omega \alpha + \beta \omega \kappa}{b (\beta (\omega \kappa + k^2 + \alpha r) + \delta \kappa)}
\end{aligned}$$

Sehingga titik kesetimbangan dari persamaan (3.12) tersebut adalah sebagai berikut

$$T_2^* = \frac{\alpha r p^2 \beta - \gamma_m \kappa - \delta \alpha - \delta \kappa + \beta \omega \alpha + \gamma_y p^2 \alpha r \beta - \delta \alpha - \delta \kappa + \beta \omega \alpha - \beta \omega \kappa}{b (\beta (\omega \kappa + k^2 + \alpha r) + \delta \kappa)} \tag{3.23}$$

diperoleh titik M_2^* menggunakan bantuan program Maple yang merupakan faktor positif yang memenuhi polinom berikut:

$$A_4 M^4 + A_3 M^3 + A_2 M^2 + A_1 M + A_0 = 0$$

Dimana,

$$\begin{aligned}
A_4 &= \alpha b^2 \beta p r - a b^2 \beta p - a b^2 \delta \mu - a b^2 \delta p - \alpha b^2 \mu p - a b \mu \omega p - a b \omega p^2 - \\
&\quad b^2 \delta \mu p - b \beta \kappa p^2 - b \beta \kappa \mu p - b \delta \kappa p^2 - b \kappa \mu p^2 - b \mu \omega p^2 - \kappa \mu \omega p^2 - \kappa \omega p^3 \\
A_3 &= \mu (\alpha b^2 \beta \mu r - a b^2 \beta p r - a b^2 \beta \mu + a b^2 \beta p - a b^2 \delta \mu - a b^2 \mu^2 + \alpha b^2 \mu p - \\
&\quad a b \mu \omega p - b^2 \beta \mu p - b^2 \delta \mu^2 + b^2 \delta \mu p + b^2 \mu^2 p - b \beta \kappa p^2 - b \delta \kappa \mu p - \\
&\quad b \kappa \mu^2 p - b \delta \kappa \mu p^2 - b \mu^2 \omega p - b \mu \omega p^2 - \kappa \mu \omega p^2) \\
A_2 &= b \mu (a b \beta r - a b \beta - \alpha b \mu - b \beta \mu + b \beta p - b \delta \mu - b \mu^2 + b \mu p - \beta \kappa p - \\
&\quad \kappa \mu p - \mu \omega p)
\end{aligned}$$

$$A_1 = \beta\mu + \mu^2$$

$$A_0 = 0$$

Maka, jika titik kesetimbangan dari (3.9) – (3.12) diberikan nilai parameter sehingga didapatkan hasil sebagai berikut $E_1^*(X_2^*, Y_2^*, M_2^*, T_2^*) \approx (3.931655663 \times 10^9, 9.117586665 \times 10^7, 1.929322166 \times 10^7, 6.639118880 \times 10^7)$

3.2.2 Linierisasi

Sistem persamaan diferensial dari model malaria merupakan sistem persamaan diferensial biasa nonlinier sehingga harus dilinearakan terlebih dahulu. Digunakan deret Taylor untuk melinierisasi sistem (3.5) – (3.8) dengan pendekatan disekitar titik kesetimbangan nya, sehingga titik kesetimbangan untuk sistem liniernya sama. Dimisalkan persamaan-persamaan dalam sistem (3.5) – (3.8) sebagai berikut (Boyce dan DiPrima, 2000):

$$\frac{dX}{dt} = f_1(X, Y, M, T), \frac{dY}{dt} = f_2(X, Y, M, T), \frac{dM}{dt} = f_3(X, Y, M, T), \frac{dT}{dt} = f_4(X, Y, M, T)$$

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

- a. Liniersasi pada persamaan pertama yaitu:

$$f_1(X, Y, M, T) = f_1(X^*, Y^*, M^*, T^*) + \frac{\partial f_1}{\partial X}(X^*, Y^*, M^*, T^*)(X - X^*) +$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial Y}(X^*, Y^*, M^*, T^*)(Y - Y^*) + \frac{\partial f_1}{\partial M}(X^*, Y^*, M^*, T^*)$$

$$(M - M^*) + \frac{\partial f_1}{\partial T}(X^*, Y^*, M^*, T^*)(T - T^*)$$

$$\blacksquare f_1(X^*, Y^*, M^*, T^*) = \lambda - \mu X^* - \beta X^* M^*$$

$$f_1(X^*, Y^*, M^*, T^*) = 2,5 \times 10^8 - (0,025)(3,931655663 \times 10^9) -$$

$$(2 \times 10^{-9})(3,931655663 \times 10^9)(1,929322166 \times 10^7)$$

$$f_1(X^*, Y^*, M^*, T^*) = 1,517086084$$

$$\blacksquare \frac{\partial f_1(X, Y, M, T)}{\partial X} = \frac{\partial(\lambda - \mu X - \beta X M)}{\partial X} = -\mu - \beta M$$

$$\frac{\partial f_1(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial X} = -\mu - \beta M^*$$

$$\frac{\partial f_1(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial X} = -(0,025) - (2 \times 10^{-9})(1,929322166 \times 10^7)$$

$$\frac{\partial f_1(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial X} = -0,06358644332$$

$$\blacksquare \frac{\partial f_1(X, Y, M, T)}{\partial Y} = \frac{\partial(\lambda - \mu X - \beta X M)}{\partial Y} = 0$$

$$\frac{\partial f_1(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial Y} = 0$$

$$\blacksquare \frac{\partial f_1(X, Y, M, T)}{\partial M} = \frac{\partial(\lambda - \mu X - \beta X M)}{\partial M} = -\beta X^*$$

$$\frac{\partial f_1(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial M} = -\beta X^*$$

$$\frac{\partial f_1(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial M} = (-2 \times 10^{-9})(3,931655663 \times 10^9)$$

$$\frac{\partial f_1(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial M} = -7,863311326$$

$$\blacksquare \frac{\partial f_1(X, Y, M, T)}{\partial T} = \frac{\partial(\lambda - \mu X - \beta X M)}{\partial T} = 0$$

$$\frac{\partial f_1(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial T} = 0$$

Sehingga didapatkan persamaan linier sebagai berikut:

$$\frac{dX}{dt} = 1,517086084 - 0,06358644332(X - 3,931655663 \times 10^9) +$$

$$0(Y - 9,117586665 \times 10^7) - 7,863311326$$

$$(M - 1,929322166 \times 10^7) + 0(T - 6,639118880 \times 10^7)$$

$$\frac{dX}{dt} = 4,017086099 - 0,06358644332X - 7,863311326M$$

b. Liniersasi pada persamaan kedua yaitu:

$$f_2(X, Y, M, T) = f_2(X^*, Y^*, M^*, T^*) + \frac{\partial f_2}{\partial X}(X^*, Y^*, M^*, T^*)(X - X^*) +$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial Y}(X^*, Y^*, M^*, T^*)(Y - Y^*) + \frac{\partial f_2}{\partial M}(X^*, Y^*, M^*, T^*)$$

$$(M - M^*) + \frac{\partial f_2}{\partial T}(X^*, Y^*, M^*, T^*)(T - T^*)$$

$$\blacksquare f_2(X^*, Y^*, M^*, T^*) = \beta X^* M^* - \alpha Y^* - \kappa Y^* T^*$$

$$f_2(X^*, Y^*, M^*, T^*) = (2 \times 10^{-9})(3,931655663 \times 10^9)$$

$$(1,929322166 \times 10^7) - 1(9,117586665 \times 10^7) -$$

$$(1 \times 10^{-8})(9,117586665 \times 10^7)(6,639118880 \times 10^7)$$

$$f_2(X^*, Y^*, M^*, T^*) = -9,117586665$$

$$\blacksquare \frac{\partial f_2(X, Y, M, T)}{\partial X} = \frac{\partial(\beta X M - \alpha Y - \kappa Y T)}{\partial X} = \beta M$$

$$\frac{\partial f_2(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial X} = \beta M^*$$

$$\frac{\partial f_2(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial X} = (2 \times 10^{-9})(1,929322166 \times 10^7)$$

$$\frac{\partial f_2(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial X} = 0,03858644332$$

$$\blacksquare \frac{\partial f_2(X, Y, M, T)}{\partial Y} = \frac{\partial(\beta XM - \alpha Y - \kappa YT)}{\partial Y} = -\alpha - \kappa T$$

$$\frac{\partial f_2(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial Y} = -\alpha - \kappa T^*$$

$$\frac{\partial f_2(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial Y} = (-1) - (1 \times 10^{-8})(6,639118880 \times 10^7)$$

$$\frac{\partial f_2(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial Y} = -1,663911888$$

$$\blacksquare \frac{\partial f_2(X, Y, M, T)}{\partial M} = \frac{\partial(\beta XM - \alpha Y - \kappa YT)}{\partial M} = \beta X^*$$

$$\frac{\partial f_2(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial M} = \beta X^*$$

$$\frac{\partial f_2(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial M} = (2 \times 10^{-9})(3,931655663 \times 10^9)$$

$$\frac{\partial f_2(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial M} = 7,863311326$$

$$\blacksquare \frac{\partial f_2(X, Y, M, T)}{\partial T} = \frac{\partial(\beta XM - \alpha Y - \kappa YT)}{\partial T} = -\kappa Y$$

$$\frac{\partial f_2(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial T} = -\kappa Y^*$$

$$\frac{\partial f_2(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial T} = (-1 \times 10^{-8})(9,117586665 \times 10^7)$$

$$\frac{\partial f_2(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial T} = -0,9117586665$$

Sehingga didapatkan persamaan linier sebagai berikut:

$$\frac{dY}{dt} = -9,117586665 + 0,03858644332(X - 3,931655663 \times 10^9) - 1,663911888(Y - 9,117586665 \times 10^7) + 7,863311326$$

$$(M - 1,929322166 \times 10^7) - 0,9117586665(T - 6,639118880 \times 10^7)$$

$$\frac{dY}{dt} = -9,117587573 + 0,03858644332X + 1,663911888Y +$$

$$7,863311326M - 0,9117586665T$$

c. Liniersasi pada persamaan ketiga yaitu:

$$f_3(X, Y, M, T) = f_3(X^*, Y^*, M^*, T^*) + \frac{\partial f_3}{\partial X}(X^*, Y^*, M^*, T^*)(X - X^*) +$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial Y}(X^*, Y^*, M^*, T^*)(Y - Y^*) + \frac{\partial f_3}{\partial M}(X^*, Y^*, M^*, T^*)$$

$$(M - M^*) + \frac{\partial f_3}{\partial T}(X^*, Y^*, M^*, T^*)(T - T^*)$$

$$\blacksquare f_3(X^*, Y^*, M^*, T^*) = \alpha r Y^* - \delta M^* - \beta(X^* + Y^*)M^* - \omega M^* T^*$$

$$f_3(X^*, Y^*, M^*, T^*) = (1)(12)(9,117586665 \times 10^7) - 48$$

$$(1,929322166 \times 10^7) - (2 \times 10^{-9})$$

$$\left((3,931655663 \times 10^9) + (9,117586665 \times 10^7) \right)$$

$$(1,929322166 \times 10^7) - (1 \times 10^{-8})$$

$$(1,929322166 \times 10^7)(6,639118880 \times 10^7)$$

$$f_3(X^*, Y^*, M^*, T^*) = 2,592116270$$

- $$\frac{\partial f_3(X, Y, M, T)}{\partial X} = \frac{\partial(\alpha r Y - \delta M - \beta(X+Y)M - \omega M T)}{\partial X} = -\beta M$$

$$\frac{\partial f_3(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial X} = -\beta M^*$$

$$\frac{\partial f_3(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial X} = (-2 \times 10^{-9})(1,929322166 \times 10^7)$$

$$\frac{\partial f_3(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial X} = -0,03858644332$$
- $$\frac{\partial f_3(X, Y, M, T)}{\partial Y} = \frac{\partial(\alpha r Y - \delta M - \beta(X+Y)M - \omega M T)}{\partial Y} = \alpha r - \beta M$$

$$\frac{\partial f_3(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial Y} = \alpha r - \beta M^*$$

$$\frac{\partial f_3(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial Y} = (1)(12) - (2 \times 10^{-9})(1,929322166 \times 10^7)$$

$$\frac{\partial f_3(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial Y} = 11,96141356$$
- $$\frac{\partial f_3(X, Y, M, T)}{\partial M} = \frac{\partial(\alpha r Y - \delta M - \beta(X+Y)M - \omega M T)}{\partial M} = -\delta - \beta X - \omega M$$

$$\frac{\partial f_3(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial M} = -\delta - \beta X^* - \omega M^*$$

$$\frac{\partial f_3(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial M} = (-48) - (2 \times 10^{-9})(3,931655663 \times 10^9) - (1 \times 10^{-8})(1,929322166 \times 10^7)$$

$$\frac{\partial f_3(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial M} = -56,70957495$$
- $$\frac{\partial f_3(X, Y, M, T)}{\partial T} = \frac{\partial(\alpha r Y - \delta M - \beta(X+Y)M - \omega M T)}{\partial T} = -\omega M$$

$$\frac{\partial f_3(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial T} = -\omega M^*$$

$$\frac{\partial f_3(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial T} = (-1 \times 10^{-8})(1,929322166 \times 10^7)$$

$$\frac{\partial f_3(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial T} = -0,1929322166$$

Sehingga didapatkan persamaan linier sebagai berikut:

$$\frac{dM}{dt} = 2,592116270 - 0,03858644332(X - 3,931655663 \times 10^9) +$$

$$11,96141356(Y - 9,117586665 \times 10^7) - 56,70957495$$

$$(M - 1,929322166 \times 10^7) - 0,1929322166(T - 6,639118880 \times 10^7)$$

$$\frac{dM}{dt} = 1,680357622 - 0,03858644332X + 11,96141356Y -$$

$$56,70957495M - 0,1929322166T$$

d. Liniersasi pada persamaan keempat yaitu:

$$f_4(X, Y, M, T) = f_4(X^*, Y^*, M^*, T^*) + \frac{\partial f_4}{\partial X}(X^*, Y^*, M^*, T^*)(X - X^*) +$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial Y}(X^*, Y^*, M^*, T^*)(Y - Y^*) + \frac{\partial f_4}{\partial M}(X^*, Y^*, M^*, T^*)$$

$$(M - M^*) + \frac{\partial f_4}{\partial T}(X^*, Y^*, M^*, T^*)(T - T^*)$$

$$\blacksquare f_4(X^*, Y^*, M^*, T^*) = \gamma_m M^* + \gamma_y Y^* + pT^* - bT^{*2}$$

$$f_4(X^*, Y^*, M^*, T^*) = (0,1)(1,929322166 \times 10^7) + (0,1)$$

$$(9,117586665 \times 10^7) + (0,1)$$

$$(6,639118880 \times 10^7) - (1 \times 10^{-9})$$

$$(6,639118880 \times 10^7)^2$$

$$f_4(X^*, Y^*, M^*, T^*) = 1,768602771$$

$$\blacksquare \frac{\partial f_4(X, Y, M, T)}{\partial X} = \frac{\partial (\gamma_m M^* + \gamma_y Y^* + pT^* - bT^{*2})}{\partial X} = 0$$

$$\frac{\partial f_4(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial X} = 0$$

$$\blacksquare \frac{\partial f_4(X, Y, M, T)}{\partial Y} = \frac{\partial (\gamma_m M^* + \gamma_y Y^* + pT^* - bT^{*2})}{\partial Y} = \gamma_y$$

$$\frac{\partial f_4(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial Y} = \gamma_y$$

$$\frac{\partial f_3(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial Y} = 0,1$$

$$\blacksquare \frac{\partial f_4(X, Y, M, T)}{\partial M} = \frac{\partial (\gamma_m M^* + \gamma_y Y^* + pT^* - bT^{*2})}{\partial M} = \gamma_m$$

$$\frac{\partial f_4(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial M} = \gamma_m$$

$$\frac{\partial f_4(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial M} = 0,1$$

$$\blacksquare \frac{\partial f_4(X, Y, M, T)}{\partial T} = \frac{\partial (\gamma_m M^* + \gamma_y Y^* + pT^* - bT^{*2})}{\partial T} = p - b^2$$

$$\frac{\partial f_4(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial T} = p - b^2$$

$$\frac{\partial f_4(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial T} = (0,1) - (1 \times 10^{-9})^2$$

$$\frac{\partial f_4(X^*, Y^*, M^*, T^*)}{\partial T} = -0,2327823776$$

Sehingga didapatkan persamaan linier sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= 1,768602771 + 0(X - 3,931655663 \times 10^9) + \\ &\quad 0,1(Y - 9,117586665 \times 10^7) + 0,1(M - 1,929322166 \times 10^7) \\ &\quad - 0,2327823776(T - 6,639118880 \times 10^7) \\ \frac{dT}{dt} &= 4,40779172 + 0,1Y + 0,1M - 0,2327823776T\end{aligned}$$

3.2.3 Nilai Eigen

Sistem linier dari persamaan (3.5), (3.6), (3.7) dan (3.8) dapat dituliskan dalam bentuk matriks sebagai berikut:

$$\begin{bmatrix} X \\ Y \\ M \\ T \end{bmatrix}' = \begin{bmatrix} -0,06358644332 & 0 & -7,863311326 & 0 \\ 0,03858644332 & -1,663911888 & 7,863311326 & -0,9117586665 \\ -0,03858644332 & 11,96141356 & -56,70957495 & -0,1929322166 \\ 0 & 0,1 & 0,1 & -0,2327823776 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} X \\ Y \\ M \\ T \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 4,017086099 \\ -9,117587573 \\ 1,680357622 \\ 4,40779172 \end{bmatrix}$$

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

Dimana J adalah matriks Jacobian setelah dilakukan linierisasi di sekitar titik kesetimbangan $E_1^*(X_2^*, Y_2^*, M_2^*, T_2^*)$ sebagai berikut:

$$J(E_1^*) = \begin{bmatrix} -0,06358644332 & 0 & -7,863311326 & 0 \\ 0,03858644332 & -1,663911888 & 7,863311326 & -0,9117586665 \\ -0,03858644332 & 11,96141356 & -56,70957495 & -0,1929322166 \\ 0 & 0,1 & 0,1 & -0,2327823776 \end{bmatrix}$$

Nilai eigen diperoleh dengan cara menyelesaikan $\det(\lambda I - J) = 0$ sebagai berikut (Anton dan Rorres, 2004):

$$\det \left(\lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} -0,06358644332 & 0 & -7,863311326 & 0 \\ 0,03858644332 & -1,663911888 & 7,863311326 & -0,9117586665 \\ -0,03858644332 & 11,96141356 & -56,70957495 & -0,1929322166 \\ 0 & 0,1 & 0,1 & -0,2327823776 \end{bmatrix} \right) = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$\det \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} -$$

$$\begin{pmatrix} -0,06358644332 & 0 & -7,863311326 & 0 \\ 0,03858644332 & -1,663911888 & 7,863311326 & -0,9117586665 \\ -0,03858644332 & 11,96141356 & -56,70957495 & -0,1929322166 \\ 0 & 0,1 & 0,1 & -0,2327823776 \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$\det \begin{pmatrix} \lambda + 0,06358644332 & 0 & -7,863311326 & 0 \\ 0,03858644332 & \lambda + 1,663911888 & 7,863311326 & -0,9117586665 \\ -0,03858644332 & 11,96141356 & \lambda + 56,70957495 & -0,1929322166 \\ 0 & 0,1 & 0,1 & \lambda + 0,2327823776 \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

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

$$\lambda_1 = -0,0875708482600768 + 0,387452507455285I,$$

$$\lambda_2 = -0,0875708482600768 - 0,387452507455285I,$$

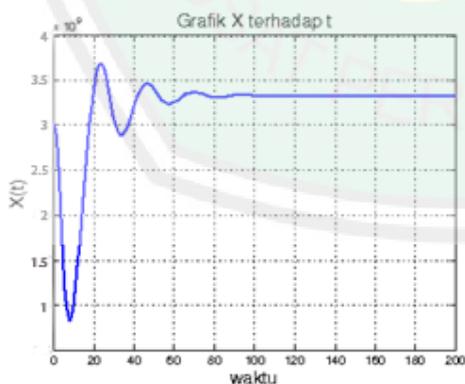
$$\lambda_3 = -0,0875708482600768 - 0,387452507455285I,$$

$$\lambda_4 = -0,120304442674582$$

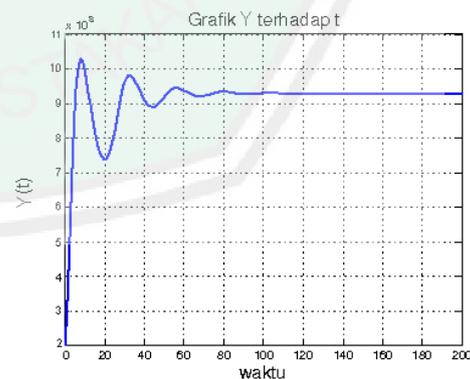
3.3 Simulasi Model Matematika

3.3.1 Grafik $X(t)$, $Y(t)$, $M(t)$ dan $T(t)$

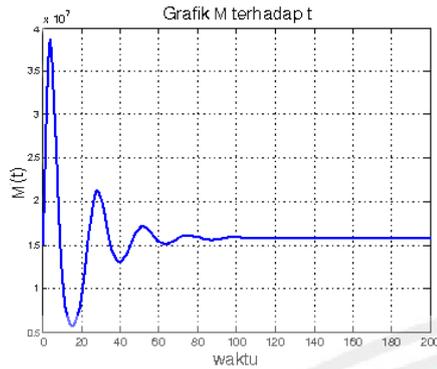
Simulasi dilakukan menggunakan bantuan software Matlab serta menggunakan fungsi ODE 45 sehingga diperlukan grafik sebagai berikut:



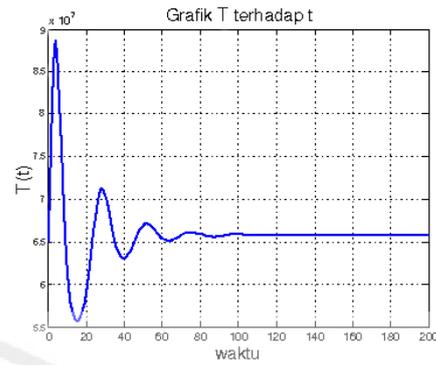
Gambar 3.2 Simulasi perubahan populasi X terhadap waktu t



Gambar 3.3 Simulasi perubahan populasi Y terhadap waktu t



Gambar 3.4 Simulasi perubahan populasi M terhadap waktu t



Gambar 3.5 Simulasi perubahan populasi T terhadap waktu t

Dari Gambar 3.2, 3.3, 3.4 dan 3.5 diperoleh hasil di atas bahwa solusi sistem persamaan diferensial biasa linier yang diperoleh dari model *Within-host* malaria dengan respon sel imun mendekati titik tetap $X_2^* = 3.931655663 \times 10^9$, $Y_2^* = 9.117586665 \times 10^7$, $M_2^* = 1.929322166 \times 10^7$ dan $T_2^* = 6.639118880 \times 10^7$. dari persamaan tersebut dapat disimpulkan bahwa sistem persamaan diferensial biasa tersebut stabil menuju titik tetapnya.

Gambar 3.2 merupakan simulasi dari perubahan jumlah populasi sel darah merah yang tidak terinfeksi parasit malaria selama 200 hari. Nilai awal yang diberikan yaitu $6 \times 10^9 \text{ sel/ml}$. Simulasi tersebut menunjukkan bahwa jumlah populasi sel darah merah yang tidak terinfeksi malaria seiring berjalannya waktu mengalami naik dan turun secara terus menerus. Laju pertumbuhan populasi sel darah merah berangsur-angsur menjadi konstan sebesar $3,931655663 \times 10^9$ setelah sekitar hari ke-120. 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.

Gambar 3.3 merupakan simulasi dari perubahan jumlah populasi sel darah merah yang terinfeksi parasit malaria selama 200 hari. Nilai awal yang diberikan yaitu $4 \times 10^8 \text{ sel/ml}$. Simulasi tersebut menunjukkan bahwa jumlah populasi sel darah merah yang terinfeksi parasit malaria seiring berjalannya waktu mengalami kenaikan $10 \times 10^8 \text{ sel/ml}$ dalam 20 hari pertama. Kemudian laju pertumbuhan populasi sel darah merah tersebut berangsur-angsur menjadi konstan sebesar $9,117586665 \times 10^7$ setelah sekitar hari ke-160. Artinya sudah tidak ada perubahan laju pertumbuhan sel darah merah yang terinfeksi parasit malaria lagi.

Gambar 3.4 merupakan simulasi dari perubahan jumlah populasi parasit malaria selama 200 hari. Nilai awal yang diberikan yaitu $8 \times 10^6 \text{ sel/ml}$. Simulasi tersebut menunjukkan bahwa jumlah populasi sel darah merah yang terinfeksi parasit malaria seiring berjalannya waktu mengalami naik dan turun secara terus menerus. Selama 20 hari pertama jumlah populasi parasit malaria mengalami kenaikan maksimum pada $3,9 \times 10^7 \text{ sel/ml}$. Kemudian laju pertumbuhan populasi parasit malaria tersebut berangsur-angsur menjadi konstan sebesar $1,929322166 \times 10^7$ setelah sekitar hari ke-160. Artinya sudah tidak ada perubahan laju pertumbuhan populasi parasit malaria lagi.

Gambar 3.5 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 200 hari. Nilai awal yang diberikan yaitu 10^8 sel/ml . Simulasi tersebut menunjukkan bahwa jumlah populasi sel imun seiring berjalannya waktu mengalami naik dan turun secara terus menerus. Selama 20 hari pertama jumlah populasi parasit malaria mengalami kenaikan maksimum pada $8,9 \times 10^8 \text{ sel/ml}$. Kemudian laju pertumbuhan populasi sel imun tersebut berangsur-angsur menjadi konstan sebesar $6,639118880 \times 10^7$ setelah sekitar hari ke-160. Artinya sudah tidak ada perubahan laju pertumbuhan populasi sel imun lagi.

3.4 Keseimbangan dalam Perspektif Islam

Islam merupakan agama yang mengatur seluruh aspek kehidupan manusia, begitu juga dalam mengatur tatanan kehidupan di bumi guna menuju kebahagiaan dunia dan akhirat. Salah satu penunjang kebahagiaan tersebut adalah dengan memiliki tubuh yang sehat, sehingga dengannya kita dapat beribadah dengan lebih baik kepada Allah SWT.

Menurut Bellanti, sistem ketahanan tubuh atau sistem imun mencakup semua mekanisme yang membantu individu untuk mengenal berbagai benda asing yang ada di lingkungannya. Mekanisme pertahanan tubuh ini berfungsi untuk menetralkan, menghilangkan, maupun memetabolisasi benda asing agar terhindar dari kerusakan pada sistem jaringan tubuh itu sendiri (Yahya, 2002).

Di dalam kajian Islam Allah juga mengatur dengan indah keseimbangan tersebut seperti firman Allah SWT. Dalam surah Al Baqarah:143 sebagai berikut:

وَكَذَلِكَ جَعَلْنَاكُمْ أُمَّةً وَسَطًا

"Dan demikian (pula) Kami telah menjadikan kamu (umat Islam), umat yang adil dan pilihan agar kamu menjadi saksi atas (perbuatan) manusia dan agar Rasul (Muhammad) menjadi saksi atas (perbuatan) kamu." (Al Baqarah: 143)

Dalam tafsir jalalin, al-Mahalli dan Jalaludin as-Suyuti secara jelas mengatakan bahwa tidak ada satupun makhluk ciptaan Allah SWT yang tidak seimbang. Bahkan Abil Fida' Ismail bin Katsir dalam tafsir Ibnu Katsir mengatakan bahwa pada dasarnya manusia dan seluruh makhluk ciptaan Allah SWT. Layaknya sahabat yang tidak pernah berselisih karena saling membutuhkan (Fitria, 2011:41).

Seperti halnya Allah menciptakan sistem imun,. adanya penemuan mengenai mekanisme kerja sistem kekebalan tubuh manusia menunjukkan anugerah yang besar dari Allah SWT untuk keberlangsungan hidup manusia. Sistem imun yang bekerja dengan sangat rapi ibarat tentara melawan berbagai musuh-musuh yang berdatangan, menunjukkan akan kekuasaan Allah SWT. Tidaklah mungkin semua sistem yang sangat rapi itu bergerak dengan sendirinya, padahal mereka tidak memiliki akal apalagi mempelajarinya sebelumnya. Tidak lain dan tidak bukan, Allah SWT yang mengaturnya. Seharusnya dengan adanya cabang baru dari ilmu kedokteran ini membuat keimanan dan keyakinan kepada Allah SWT semakin meningkat (Yahya, 2002).

BAB IV

PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Model *Within-host* malaria dengan respon imun terhadap waktu yaitu

$$\frac{dX}{dt} = \lambda - \mu X - \beta XM = 0$$

$$\frac{dY}{dt} = \beta XM - \alpha Y - \kappa YT = 0$$

$$\frac{dM}{dt} = \alpha r Y - \delta M - \beta(X + Y)M - \omega MT = 0$$

$$\frac{dT}{dt} = \gamma_m M + \gamma_y Y + pT - bT^2 = 0$$

Titik kesetimbangan dari model *Within-host* malaria dengan respon imun memiliki dua titik kesetimbangan. Titik kesetimbangan yang digunakan adalah titik kesetimbangan yang kedua yaitu berikut $E_1^*(X_2^*, Y_2^*, M_2^*, T_2^*) \approx (3.931655663 \times 10^9, 9.117586665 \times 10^7, 1.929322166 \times 10^7, 6.639118880 \times 10^7)$ dengan berdasarkan nilai parameter pada tabel 3.2. maka dengan analisis dinamik menghasilkan nilai eigen pada keadaan titik kesetimbangan tersebut, dapat dinyatakan bahwa sistem pada model adalah stabil menuju titik kesetimbangannya. Berdasarkan simulasi model dan analisis dinamik dari model, dapat diketahui bahwa sel imun berpengaruh terhadap penekanan parasit malaria atau merozoit.

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 sel imun menurun. Artinya ada kalanya tubuh inang akan mengalami demam secara periodik sebagai gejala terjangkitnya infeksi penyakit malaria.

4.2 Saran

Untuk menindak lanjuti penelitian ini, dapat dikembangkan model dengan menganalisis model penyakit malaria dan respon imun yang memperhitungkan faktor lain seperti terapi, vaksinasi atau lainnya dengan penggunaan metode penyelesaian model lain yang lebih akurat dan terbaru.



DAFTAR PUSTAKA

- Anton, H. dan Rorres, C. 2004. *Aljabar Linier Elementer versi Aplikasi Jilid 1*. Jakarta: Erlangga.
- Blomberg, T., Weidanz, M., dan Van Der Heyde, H. C. 1999. The role of T cells in immunity to malaria and the pathogenesis of disease. Dalam Walgren, M., dan Perlmann, P. (Eds). *Malaria: Molecular and Clinical Aspects* (hlm 403-438). Amsterdam: Chur Harwood Academic.
- Boyce, W.E dan DiPrima, R.C.. 2000. *ODE Architect Companion*. New York: John Willy and sons, Inc.
- Edwards, C. H. dan Penney, D. E. 2008. *Differential Equation and Linier Algebra*. New Jersey: Prentice hall Inc.
- Fitria, V. A. (2011). Model Matematika Terhadap Penyebaran Penyakit Tuberkulosis di Rumah Sakit Paru Batu. *Jurnal JITIKA*, Vol. 5, No. 2, 60-62.
- Harijanto. P.N. 2006. *Malaria: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid III, edisi IV. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.
- Hetzl, C., dan R. M Anderson. 2015. *The within-host cellular dynamics of bloodstage malaria: the oretical and experimental studies*. Oxford: Oxford University Press.
- Hidayati, Titiek. 2005. Imunitas Seluler Malaria. *Mutiara Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*
- Irwan. (2017). *Epidemiologi Penyakit Menular*. Yogyakarta: Absolute Media.
- Iswanto, R. J. 2012. *Pemodelan Matematika (Aplikasi dan Terapannya)*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Li, Yilong, dkk. 2011. The Within-Host Dynamics of Malaria Infection With Immune Respone. *Mathematical Bioscience and Engineering*. Vol.8,N0.4
- Sihombing, S. C., & Dahlia, A. (2018). Penyelesaian Persamaan Diferensial Linier Orde Satu dan Dua disertai Nilai Awal dengan menggunakan Metode Runge

- Kutta Orde Lima Butcher dan Felhberg (RKF45). *Jurnal Matematika Integratif*, Vol. 14, No. 1, 51-60.
- Skarbinski, Jacek, Eliades, M.J., dan Causer, LM. 2004. *Malaria Surveillance*. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Online, 55 (SS04): 23-37.
- Sulisti, H., Noviani, E., & Kusumastuti, N. 2014. Analisis Kestabilan Model Dinamika Penyebaran Penyakit Flu Burung. *Buletin Imiah Math. Stat. Dan Terapannya (Bimaster)*, 3(3). 235-244.
- Wahab, A. Samik dan Julia, Madarina. 2002. *Sistem Imun, Imunisasi, & Penyakit imun*. Jakarta: Widya Medika.
- Waluyo. (2006). *Persamaan Diferensial*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Widayati, S., S.N. Rochmah dan Zubedi. 2009. Biologi: SMA dan MA kelas X. Pusat perbukuan, Departemen Pendidikan Nasional, Jakarta, p.290
- Yahya, Harun. (2002). *Sistem Kekebalan Tubuh dan Keajaiban di Dalamnya*. Bandung: Dzikra.
- Yunarko, R. 2014. Respon Imun terhadap Infeksi Parasit Malaria. *Jurnal Vektor Penyakit*. 8(2): 45-52.

LAMPIRAN

Lampiran 1 Perhitungan Persamaan Karakteristik Titik Kestimbangan Bebas menggunakan bantuan Program Maple

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

> $dX := \lambda - \mu \cdot X - \beta \cdot X \cdot M;$

$$dX := -MX\beta - X\mu + \lambda$$

> $dY := \beta \cdot X \cdot M - \alpha \cdot Y - \kappa \cdot Y \cdot T;$

$$dY := MX\beta - TY\kappa - Y\alpha$$

> $dM := \alpha \cdot r \cdot Y - \delta \cdot M - \beta \cdot (X + Y) \cdot M - \omega \cdot M \cdot T;$

$$dM := \alpha r Y - \delta M - \beta (X + Y) M - \omega M T$$

> $dT := ym \cdot M + yy \cdot Y + p \cdot T - b \cdot T^2;$

$$dT := -T^2 b + Mym + Tp + Yyy$$

> $TTK := solve(\{dX, dY, dM, dT\}, \{X, Y, M, T\}) :$

> $TTK[1]$

$$\left\{ M=0, T=0, X=\frac{\lambda}{\mu}, Y=0 \right\}$$

> $jacobian([dX, dY, dM, dT], [X, Y, M, T]);$

$$\begin{bmatrix} -M\beta - \mu & 0 & -\beta X & 0 \\ \beta M & -T\kappa - \alpha & \beta X & -\kappa Y \\ -\beta M & -M\beta + \alpha r & -\delta - \beta(X + Y) - \omega T & -\omega M \\ 0 & yy & ym & -2Tb + p \end{bmatrix}$$

> $Jac := Matrix(jacobian([dX, dY, dM, dT], [X, Y, M, T]));$

$$Jac := \begin{bmatrix} -M\beta - \mu & 0 & -\beta X & 0 \\ \beta M & -T\kappa - \alpha & \beta X & -\kappa Y \\ -\beta M & -M\beta + \alpha r & -\delta - \beta(X + Y) - \omega T & -\omega M \\ 0 & yy & ym & -2Tb + p \end{bmatrix}$$

> $Jac1 := subs(TTK[1], Jac);$

$$Jac1 := \begin{bmatrix} -\mu & 0 & -\frac{\beta\lambda}{\mu} & 0 \\ 0 & -\alpha & \frac{\beta\lambda}{\mu} & 0 \\ 0 & \alpha r & -\delta - \frac{\beta\lambda}{\mu} & 0 \\ 0 & yy & ym & p \end{bmatrix}$$

> $eigenvalues(Jac1)$

$$\begin{aligned}
& -\mu, p, \frac{1}{2} \frac{1}{\mu} \left(-\mu\alpha - \beta\lambda - \delta\mu \right. \\
& \quad \left. + \sqrt{4\alpha\beta\lambda\mu r + \alpha^2\mu^2 - 2\alpha\beta\lambda\mu - 2\alpha\delta\mu^2 + \beta^2\lambda^2 + 2\beta\delta\lambda\mu + \delta^2\mu^2} \right), \\
& -\frac{1}{2} \frac{1}{\mu} \left(\mu\alpha + \beta\lambda + \delta\mu \right. \\
& \quad \left. + \sqrt{4\alpha\beta\lambda\mu r + \alpha^2\mu^2 - 2\alpha\beta\lambda\mu - 2\alpha\delta\mu^2 + \beta^2\lambda^2 + 2\beta\delta\lambda\mu + \delta^2\mu^2} \right)
\end{aligned}$$

> $Poli1 := collect(charpoly(Jac1, \lambda), \lambda);$

$$\begin{aligned}
Poli1 := & -\frac{(-\beta - \mu)\lambda^4}{\mu} - \frac{((\mu - p)(-\beta - \mu) + \alpha\beta r - \beta\alpha - \mu\alpha - \delta\mu)\lambda^3}{\mu} \\
& - \frac{(-\mu p(-\beta - \mu) + (\mu - p)(\alpha\beta r - \alpha\beta - \alpha\mu - \delta\mu) - \alpha\delta\mu)\lambda^2}{\mu} \\
& - \frac{(-\mu p(\alpha\beta r - \alpha\beta - \alpha\mu - \delta\mu) - (\mu - p)\alpha\delta\mu)\lambda}{\mu} - \alpha\delta\mu p
\end{aligned}$$

> $A5 := factor(coeff(Poli1, \lambda, 5));$

$$A5 := 0$$

> $A4 := factor(coeff(Poli1, \lambda, 4));$

$$A4 := \frac{\beta + \mu}{\mu}$$

> $A3 := factor(coeff(Poli1, \lambda, 3));$

$$A3 := -\frac{\alpha\beta r - \alpha\beta - \alpha\mu - \beta\mu + \beta p - \delta\mu - \mu^2 + \mu p}{\mu}$$

> $A2 := factor(coeff(Poli1, \lambda, 2));$

$A2 :=$

$$\frac{\alpha\beta\mu r - \alpha\beta p r - \alpha\beta\mu + \alpha\beta p - \alpha\delta\mu - \alpha\mu^2 + \alpha\mu p + \beta\mu p - \delta\mu^2 + \delta\mu p + \mu^2 p}{\mu}$$

> $A1 := factor(coeff(Poli1, \lambda, 1));$

$$A1 := \alpha\beta p r - \alpha\beta p + \alpha\delta\mu - \alpha\delta p - \alpha\mu p - \delta\mu p$$

Lampiran 2

Titik Kesetimbangan dari model *Within-host* Malaria dengan Respon Imun menggunakan bantuan Program Maple

```

> restart;
lambda := 2.5·108 : mu := 0.025 : beta := 2·10-9 : alpha := 1 : r := 12 : delta := 48 : kappa
:= 1·10-8 : omega := 1·10-8 : yy := 0.1 : ym := 0.1 : p := 0.1 : b := 1·10-9 :

> dX := lambda - mu·X - beta·X·M :
> dY := beta·X·M - alpha·Y - kappa·Y·T :
> dM := alpha·r·Y - delta·M - beta·(X + Y)·M - omega·M·T :
> dT := ym·M + yy·Y - p·T - b·T2 :
> fixedpoint := solve([dX, dY, dM, dT], [X, Y, M, T]);
fixedpoint := [[X = 1.000000000 1010, Y = 0., M = 0., T = 0.], [X = 1.000000000 1010, Y = 0., M
= 0., T = -1.000000000 108], [X = 3.931655663 109, Y = 9.117586665 107, M
= 1.929322166 107, T = 6.639118880 107], [X = -6.463913645 1012, Y
= 1.339772785 1010, M = -1.251933813 107, T = 1.108024547 109], [X =
-9.801816285 108 + 2.363673278 109 I, Y = -9.434759198 107 - 1.820859101 108 I, M =
-3.121230588 107 - 4.512406284 107 I, T = -1.359967272 108 + 1.321038488 108 I], [X
= 4.235395788 106, Y = -2.949982613 1010, M = 2.950068041 1010, T =
-1.008471037 108], [X = 5.542500619 105, Y = -5.319900923 106, M
= 2.255174703 1011, T = -4.799075178 109], [X = -9.801816285 108
- 2.363673278 109 I, Y = -9.434759198 107 + 1.820859101 108 I, M = -3.121230588 107
+ 4.512406284 107 I, T = -1.359967272 108 - 1.321038488 108 I]]

> with(linalg) : with(DEtools) : with(LinearAlgebra) :
> jac := Matrix(jacobian([dX, dY, dM, dT], [X, Y, M, T])) :
> fp3 := fixedpoint[3];
fp3 := [X = 3.931655663 109, Y = 9.117586665 107, M = 1.929322166 107, T
= 6.639118880 107]

> jac3 := subs(fp3, jac);
jac3 := 
$$\begin{bmatrix} -0.06358644332 & 0 & -7.863311326 & 0 \\ 0.03858644332 & -1.663911888 & 7.863311326 & -0.9117586665 \\ -0.03858644332 & 11.96141356 & -56.70957495 & -0.1929322166 \\ 0 & 0.1 & 0.1 & -0.2327823776 \end{bmatrix}$$


> eigenvals(jac3);
-58.3744095197253, -0.0875708482600768 + 0.387452507455285 I, -0.0875708482600768
- 0.387452507455285 I, -0.120304442674582

```

Lampiran 3

Solusi Numerik Untuk Menampilkan Grafik Model Matematika Penyakit Malaria pada Inang dengan Respon Imun Menggunakan ODE 45 Berbantuan Program Matlab

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

lambda=2.5*10^8;
mu=0.025;
beta=2*10^(-9);
alpha=1;
r=12;
delta=48;
kappa=1*10^(-8);
omega=1*10^(-8);
ym=0.1;
yy=0.1;
p=0.1;
b=1*10^(-9);

X=x(1);
Y=x(2);
M=x(3);
T=x(4);

dxdt_1=lambda-mu*X-beta*X*M;
dxdt_2=beta*X*M-alpha*Y-kappa*Y*T;
dxdt_3=alpha*r*Y-delta*M-beta*(X+Y)*M-omega*M*T;
dxdt_4=ym*M+yy*Y+p*T-b*T^2;

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

clc; clear all; close all;

t=0:1:200;

initial_X=6*10^9;
initial_Y=4*10^7;
initial_M=8*10^6;
initial_T=1*10^8);

[t,x]=ode45(@dgresponimun,t,[initial_X;initial_Y;initial_M;initial
_T]);

X=x(:,1);
Y=x(:,2);
M=x(:,3);
T=x(:,4);

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

```
xlabel('waktu','FontSize',15);  
ylabel('X(t)','FontSize',15);  
grid on;
```

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

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



RIWAYAT HIDUP



Lilis Fatma Yustika, lahir di Malang pada tanggal 7 Mei 1998, biasa dipanggil Lilis atau Tika. Anak kedua dari dua bersaudara dari pasangan Alm. Bapak Mulyono dan Ibu Liayah. Pendidikan dasarnya ditempuh di SDN Bunulrejo 6 dan lulus pada tahun 2011. Setelah itu melanjutkan sekolah di SMPN 24 Malang, lulus pada tahun 2013. Pendidikan selanjutnya ditempuh di SMKN 5 Malang dan lulus pada tahun 2016. 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 : Lilis Fatma Yustika
NIM : 16610107
Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi/Matematika
Judul Skripsi : Analisis Dinamik Pada Model *Within-Host* Malaria Dengan Respon Imun
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si
Pembimbing II : Mohammad Jamhuri, M.Si

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1	11 November 2019	Konsultasi Bab I & Bab II	1.
2	20 November 2019	Perbaikan Ayat	2.
3	31 Januari 2020	Konsultasi Bab III	3.
4	31 Januari 2020	Revisi Ayat, Bab I & Bab II	4.
5	03 Februari 2020	Perbaikan Bab II	5.
6	10 Februari 2020	ACC untuk diseminarkan	6.
7	13 Maret 2020	Perbaikan Bab III	7.
8	30 Maret 2020	Revisi Bab III (Bimbingan Online)	8.
9	29 April 2020	Revisi Bab I,II dan III (Bimbingan Online)	9.
10	1 Mei 2020	ACC untuk disidangkan	10.

Malang, 1 Mei 2020
Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika

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