

**ANALISA MODEL HEPATOSIT-ERITROSIT-IMUN PADA *IN-HOST*
MALARIA**

SKRIPSI

**OLEH
ISNA AFIFAH
NIM. 13610119**



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

**ANALISA MODEL HEPATOSIT-ERITROSIT-IMUN PADA *IN-HOST*
MALARIA**

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
ISNA AFIFAH
NIM. 13610119**

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

**ANALISA MODEL HEPATOSIT-ERITROSIT-IMUN PADA *IN-HOST*
MALARIA**

SKRIPSI

**OLEH
ISNA AFIFAH
NIM. 13610119**

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji
Tanggal 14 Juni 2020

Pembimbing I,

Pembimbing II,


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


Dr. Wahyu H. Irawan, M.Pd
NIP. 19710420 200003 1 003

Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika


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

**ANALISA MODEL HEPATOSIT-ERITROSIT-IMUN PADA *IN-HOST*
MALARIA**

SKRIPSI

Oleh
Isna Afifah
NIM. 13610119

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

Tanggal 29 Juni 2020

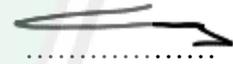
Penguji Utama : Mohammad Jamhuri, M.Si

.....

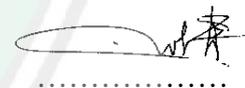

Ketua Penguji : Heni Widayani, M.Si

.....


Sekretaris Penguji : Dr. Usman Pagalay, M.Si

.....


Anggota Penguji : Dr. Wahyu H. Irawan, M.Pd

.....


Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika



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

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Isna Afifah

NIM : 13610119

Jurusan : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Analisa Model Hepatosit-Eritrosit-Imun pada *In-Host* Malaria

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

Malang, 17 Juni 2020
Yang membuat pernyataan,



Isna Afifah
NIM. 13610119

MOTO

إِنَّ اللَّهَ لَا يُغَيِّرُ مَا بِقَوْمٍ حَتَّىٰ يُغَيِّرُوا مَا بِأَنْفُسِهِمْ ۗ ۱۱۱

“Sesungguhnya Allah tidak mengubah keadaan sesuatu kaum sehingga mereka mengubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri” (QS. ar-Ra’d/13:11).



PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan kepada:

Kedua orang tua tercinta, bapak Achmad Achwanuri dan ibu Siti Sholikha,
segenap keluarga penulis yang senantiasa memberikan doa, semangat, dan
motivasi kepada penulis, serta sahabat-sahabat yang senantiasa mendukung
penulis di kala senang dan sedih.



KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillah, puji syukur kepada Allah Swt. yang telah melimpahkan rahmat-Nya, sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi yang berjudul “Analisa Model Hepatosit-Eritrosit-Imun pada *In-Host* Malaria”. Shalawat serta salam selalu terlimpahkan kepada nabi Muhammad Saw. yang telah menuntun manusia ke jalan keselamatan.

Dalam kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah mendukung dan membantu secara langsung maupun tidak langsung dalam penyelesaian skripsi ini, yakni 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 yang telah banyak memberikan arahan, nasihat, dan pengalaman yang berharga kepada penulis.
4. Dr. Wahyu H. Irawan, M.Pd selaku dosen pembimbing II yang telah banyak memberikan arahan dan pengalaman yang berharga kepada penulis.
5. Segenap civitas akademika Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, terutama seluruh dosen, terima kasih untuk segenap ilmu dan bimbingan selama ini.

6. Ayahanda Achmad Achwanuri dan ibunda Siti Sholikha yang selalu memberikan doa dan semangat dalam menyelesaikan penelitian ini.
7. Seluruh teman-teman “*Subset*” angkatan 2013 yang selalu ada di kala senang dan sedih dalam rangka proses penyelesaian penelitian ini.
8. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu yang ikut membantu dalam menyelesaikan skripsi ini baik berupa moril maupun materiil.

Semoga Allah Swt. melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat kepada para pembaca, khususnya bagi penulis secara pribadi.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Malang, 17 Juni 2020



Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	
HALAMAN PERSETUJUAN	
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.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.5 Batasan Penelitian.....	5
1.6 Metode Penelitian	6
1.7 Sistematika Penulisan	7
BAB II KAJIAN PUSTAKA	
2.1 Persamaan Diferensial Biasa	8
2.2 Persamaan Diferensial Biasa Linier dan Tak Linier.....	8
2.3 Analisis Kestabilan	10
2.3.1 Titik Tetap	11
2.3.2 Linierisasi	12
2.3.3 Nilai Eigen.....	13
2.3.4 Kestabilan Titik Tetap	14
2.4 Malaria.....	15
2.4.1 Pengertian Malaria.....	15
2.4.2 Parasit dan Siklus Hidup	16
2.4.3 Gambaran Klinis dan Patogenesis Malaria <i>P. Falciparum</i>	18
2.5 Sistem Imun	19
2.5.1 Respon Imun terhadap Malaria	20
2.5.2 Makrofag	22
2.6 Kajian Agama tentang Sistem Imun	22

BAB III PEMBAHASAN

3.1 Identifikasi Variabel, Parameter dan Interpretasi Model Matematika...	25
3.1.1 Identifikasi Variabel	25
3.1.2 Nilai Awal Variabel dan Parameter pada Model Matematika.....	27
3.1.3 Interpretasi Model Matematika	29
3.2 Analisis Kestabilan	31
3.2.1 Menentukan Titik Tetap	31
3.2.2 Linierisasi	35
3.2.3 Nilai Eigen.....	38
3.2.4 Kestabilan Titik Tetap	40
3.3 Simulasi dan Interpretasi Grafik	48
3.3.1 Grafik $H(t)$, $H_x(t)$, $R(t)$, $R_x(t)$, $Z(t)$, $S(t)$, dan $M(t)$	48
3.3.2 Grafik $R(t)$ dan $R_x(t)$ dengan $\delta_m = 20$, $\delta_m = 40$, $\delta_m = 60$, dan $\delta_m = 80$	50
3.4 Sistem Imun dalam Pandangan Islam.....	52

BAB IV PENUTUP

4.1 Kesimpulan	54
4.2 Saran	54

DAFTAR PUSTAKA	55
-----------------------------	-----------

LAMPIRAN-LAMPIRAN**RIWAYAT HIDUP**

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Nilai Awal Variabel	28
Tabel 3.2	Nilai Parameter	28



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Daur Hidup dari <i>P. Falciparum</i>	17
Gambar 3.1	Skema Dinamika Parasit Malaria pada Sel Hati dan Sel Darah Merah	25
Gambar 3.2	Grafik Perubahan Pertumbuhan Model <i>In-Host</i> Malaria pada Sel Hati	48
Gambar 3.3	Grafik Perubahan Pertumbuhan Model <i>In-Host</i> Malaria pada Sel Darah Merah	49
Gambar 3.4	Grafik Simulasi Sel Darah Merah yang Rentan dengan $\delta_m = 20, \delta_m = 40, \delta_m = 60, \text{ dan } \delta_m = 80$	50
Gambar 3.5	Grafik Simulasi Sel Darah Merah yang Terinfeksi dengan $\delta_m = 20, \delta_m = 40, \delta_m = 60, \text{ dan } \delta_m = 80$	51

ABSTRAK

Afifah, Isna. 2020. **Analisa Model Hepatosit-Eritrosit-Imun pada *In-Host* Malaria**. Skripsi. Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (II) Dr. Wahyu H. Irawan, M.Pd.

Kata Kunci: *in-host* malaria, hepatosit-eritrosit, sel imun.

Model *in-host* malaria pada hepatosit-eritrosit dengan respon sel imun menjelaskan tentang interaksi parasit malaria dalam sel hati dan sel darah merah dengan respon sel imun. Model ini terdiri dari tujuh persamaan dengan masing-masing variabel terikatnya yaitu hepatosit yang rentan, hepatosit yang terinfeksi, sel darah merah yang rentan, sel darah merah yang terinfeksi, sporozoit, merozoit, dan makrofag. Dinamika parasit malaria dimulai pada sel hati kemudian dilanjutkan dalam sel darah merah. Analisis kestabilan diperoleh melalui titik tetap dengan mencari matriks Jacobian, nilai eigen, dan solusi umum dari model yang dilinierkan. Pada hasil analisis kestabilannya diperoleh bahwa model *in-host* malaria hepatosit-eritrosit dengan respon sel imun bersifat stabil karena $\forall \lambda_i < 0$, sehingga dihasilkan hasil perkalian λ_i adalah positif. Selain itu dilakukan simulasi-simulasi sehingga diperoleh grafik yang stabil menuju titik tetapnya. Hasil simulasi dengan perbedaan nilai parameter δ_m atau laju kematian merozoit ini menunjukkan pengaruh sel imun terhadap populasi sel darah merah yang rentan dan sel darah merah yang terinfeksi.

ABSTRACT

Afifah, Isna. 2020. **On the Analysis of Hepatocyte-Erythrocyte-Immune Model in Malaria In-Host**. Thesis. Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology, Maulana Malik Ibrahim Malang State Islamic University. Supervisors: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Sc. (II) Dr. Wahyu H. Irawan, M.Pd.

Keywords: malaria in-host, hepatocytic-erythrocytic, immune cells.

The malaria in-host model of hepatocyte-erythrocyte with immune cell response describes the interaction of malaria parasites in liver cells and red blood cells with immune cell responses. This model consists of seven equations with each dependent variable, namely susceptible hepatocytes, infected hepatocytes, susceptible red blood cells, infected red blood cells, sporozoites, merozoites, and macrophages. The dynamics of the malaria parasite starts in liver cells and then continues in red blood cells. The stability analysis is obtained through a fixed point by looking for the Jacobian matrix, eigenvalues, and general solutions of the linearized model. In the results of the stability analysis, it was found that the in-host model of hepatocyte-erythrocyte malaria with immune cell response was stable because $\forall \lambda_i < 0$, so the result of multiplication λ_i was positive. In addition, simulations are carried out so that a stable graph towards a fixed point is obtained. The simulation results with the difference in the value of the parameter δ_m or the mortality rate of the merozoites show the effect of immune cells on the population of susceptible red blood cells and infected red blood cells.

ملخص

عفيفة ، إتنا. 2020. حول تحليل النموذج المناعي لخلايا الكبد والكريات الحمراء في الملاريا في المضيف. مقال. قسم الرياضيات ، كلية العلوم والتكنولوجيا ، جامعة مالانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية في مالانغ. المستشار: (١) الدكتور عثمان باغالاي، ماجستير (٢) الدكتور وحي حينكي إراوان، ماجستير

الكلمات الرئيسية : الملاريا داخل المضيف , للخلايا الكبدية - كريات الدم الحمراء , الخلايا المناعية

يشرح نموذج الملاريا داخل المضيف لخلايا الدم الحمراء مع استجابة الخلايا المناعية تفاعل طفيليات الملاريا في خلايا الكبد وخلايا الدم الحمراء مع استجابات الخلايا المناعية. يتكون هذا النموذج من سبع معادلات مع كل متغير تابع ، وهي خلايا الكبد الحساسة ، وخلايا الكبد المصابة ، وخلايا الدم الحمراء الحساسة ، وخلايا الدم الحمراء المصابة ، والبوغات ، والميروسويت ، والضامة. تبدأ ديناميات طفيل الملاريا في خلايا الكبد ثم تستمر في خلايا الدم الحمراء. يتم الحصول على تحليل الاستقرار من خلال نقطة ثابتة من خلال البحث عن المصفوفة اليعقوبية والقيم الذاتية والحلول العامة للنموذج الخطي. في نتائج تحليل الثبات ، وجد أن نموذج الملاريا في خلايا الدم الحمراء في العائل مع استجابة الخلايا المناعية كان مستقرًا لأن $0 < \lambda_1$ ، لذلك كانت نتيجة الضرب λ_1 إيجابية. بالإضافة إلى ذلك ، يتم إجراء عمليات المحاكاة بحيث يتم الحصول على رسم بياني ثابت نحو نقطة ثابتة. تظهر نتائج المحاكاة مع اختلاف قيمة المعلمة δ_m أو معدل وفيات الميروسويت تأثير الخلايا المناعية على مجموعة خلايا الدم الحمراء الحساسة وخلايا الدم الحمراء المصابة.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Salah satu cabang pada ilmu matematika adalah model dan pemodelan. Menurut Usman Pagalay (2009), model dan pemodelan telah membantu manusia memahami sistem alam yang kompleks, mulai dari yang mikroskopik sampai yang makroskopik. Model tidak lain adalah representasi suatu realitas dari seorang model. Dengan kata lain, model adalah jembatan antara dunia nyata (*real world*) dengan dunia berpikir (*thinking*) untuk memecahkan suatu masalah. Salah satu bentuk model matematika pada fenomena di dunia ini yaitu model in-host malaria pada tahap hepatosit dan eritrosit.

Saat ini malaria masih tetap menjadi penyakit pembunuh utama di seluruh dunia, dengan hampir setengah (3,2 miliar) populasi dunia berisiko terkena infeksi malaria. Penyakit menular ini endemik di daerah tropis dan subtropis, dengan perkiraan 212 juta kasus baru (kisaran ketidakpastian: 148-304 juta) dan 429.000 kematian terkait malaria (kisaran: 235.000-639.000) pada 2015. Sebanyak 92% kematian dan 90% kasus terjadi di Afrika sub-Sahara. Sekitar 70% dari kematian yang dilaporkan terjadi di antara anak-anak di bawah usia lima tahun. Meskipun ada langkah-langkah pengendalian vektor dan kemajuan luar biasa dalam pengembangan terapi antimalaria disertai dengan penurunan tingkat kejadian di seluruh dunia (turun 21% pada 2015) dan tingkat kematian (turun 29% pada 2015), malaria tetap menjadi salah satu tantangan kesehatan global terbesar sampai saat ini (Titus Okello Orwa dkk, 2017).

Malaria ditularkan melalui nyamuk dari manusia dan hewan lain oleh protozoa parasit. Penyakit protozoa disebabkan oleh parasit dari genus *Plasmodium* yang ditularkan ke manusia dengan gigitan nyamuk *Anopheles* betina. *Plasmodium falciparum*, yang dominan di Afrika sub-Sahara, New Guinea, dan Haiti, merupakan penyebab utama infeksi malaria. Spesies *Plasmodium* lain yang menyebabkan malaria adalah *P.vivax*, *P.ovale*, *P.malariae*, dan *P.knowlesi*. *P.vivax* dan *P.ovale* dapat bersembunyi di hati untuk jangka waktu lama sebagai hipnozoit, menyebabkan kambuhnya malaria berbulan-bulan atau bahkan bertahun-tahun setelah infeksi awal (Mendis K, 2001). *P.vivax* memiliki jangkauan geografis terbesar dari penyakit dan karenanya merupakan kontributor utama morbiditas malaria di seluruh dunia.

Berdasarkan hasil survei di atas penyakit malaria menjadi sangat menakutkan bagi mayoritas penduduk di dunia terutama di daerah tropis. Akan tetapi Allah menciptakan manusia dengan bentuk yang sangat sempurna dengan diciptakannya sistem imun pada tubuh manusia dari berbagai penyakit. Sebagaimana firman Allah di dalam al-Quran surat at-Tin ayat 1-4:

وَالنِّينِ وَالزَّيْتُونِ (1) وَطُورِ سِينِينَ (2) وَهَذَا الْبَلَدِ الْأَمِينِ (3) لَقَدْ خَلَقْنَا الْإِنْسَانَ فِي أَحْسَنِ تَقْوِيمٍ (4)

Dalam Tafsir Ibnu Katsir menjelaskan, “*Demi (buah) tin dan (buah) zaitun.*” Al-Qurtubi mengatakan bahwa tin adalah nama masjid As-habul Kahfi. Sedangkan Sedangkan mengenai zaitun menurut Ka'bul Ahbar, Qatadah, Ibnu Zaid, dan yang lainnya adalah nama sebuah masjid yang terletak di kota Yerussalem (Baitul Maqdis). “*Dan demi bukit Sinai.*” Ka'ab al-Ahbar dan lain-lain mengatakan: yaitu bukit dimana Allah berbicara langsung dengan Nabi Musa as. “*Dan demi kota yang aman.*” Yakni kota Makkah. “*Sesungguhnya Kami menciptakan manusia*

dalam bentuk yang sebaik-baiknya.” Dan inilah subyek sumpahnya, Allah Swt. bersumpah dengan empat tempat yang penting (Tin, Zaitun, Tursina dan Balaadil Amin) bahwa telah menciptakan manusia dalam bentuk yang paling baik dan rupa yang paling sempurna, baik kondisi fisik dan psikis keduanya itu harus dipelihara. Apabila dua kondisi ini dipelihara dan ditumbuhkembangkan maka manusia akan dapat memberikan kemanfaatannya untuk alam, dengan demikianlah manusia akan menjadi makhluk yang mulia.

Kehadiran parasit malaria dalam tubuh manusia memunculkan respon dari banyak sel imun. Sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif masing-masing membentuk garis pertahanan pertama dan kedua (Agustine dkk, 2009). Sistem imun adaptif selanjutnya memberikan perlindungan terhadap paparan patogen malaria di masa depan. Sel imun bawaan seperti DNA *Plasmodium falciparum*, sel pembunuh alami (sel NK), sel dendritik (DC), makrofag, sel T pembunuh alami (NKT), dan sel T terlibat dalam pembersihan parasit yang bersirkulasi, eritrosit yang terinfeksi, dan hepatosit yang terinfeksi. Terkait pada tekanan parasit, sel DC dan NK dapat mendorong atau menahan respon inflamasi. Sel-sel NKT juga membantu mengatur respon DC dan sel T untuk *Plasmodium*. Terlebih lagi, penelitian-penelitian telah menunjukkan bahwa infeksi malaria menginduksi aktivasi TLR yaitu TLR1, TLR2, TLR4 (yang terletak di permukaan sel), dan TLR9 yang tidak diekspresikan pada permukaan sel. TLR2 dan TLR9 juga diaktifkan oleh jangkar glikosilfosfatidilinositol (GPI) malaria dan DNA yang diturunkan parasit yang terikat dengan hemozoin (Franklin dkk, 2009).

Berbeda dengan sel NK, makrofag telah terbukti secara efektif menfagositosis sel darah merah yang terinfeksi malaria selama fase eritrositik.

Sebagian dari kemampuannya adalah untuk menelan seluruh sel darah merah yang terinfeksi, makrofag juga dapat secara selektif mengekstrak parasit malaria dari eritrosit yang baru terinfeksi (Chotivanich dkk, 2002). Karena itu kemampuan ekstraksi parasit makrofag yaitu meninggalkan eritrosit yang masih hidup untuk terus bersirkulasi seperti sel darah merah sehat lainnya.

Beberapa studi tentang pemodelan matematika malaria *in-host* dan dinamika dalam inang manusia telah dilakukan. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Y. Li, S. Ruan, dan D. Xiao (2011), telah memaparkan model dinamik *in-host* malaria dengan respon kekebalan tubuh. Pemodelan ini hanya terbatas pada tahap darah perkembangan *Plasmodium falciparum*, tetapi pada tahap hati tidak dimasukkan dalam model malaria. Pada penelitian ini, model diperluas dengan memasukkan tahap hati pengembangan parasit. Model malaria *in-host* yang dirumuskan oleh Titus Okello Orwa dkk (2017), berfokus pada tahap eritrosit dan hepatosit dan menggambarkan dinamika interaksi antara parasit malaria, hepatosit hati, sel darah merah, dan makrofag (sel sistem kekebalan).

Model malaria hepatosit-eritrosit-imun menggambarkan dinamika parasit *Plasmodium falciparum* selama tahap hepatosit dan eritrosit dan interaksinya dengan sel darah merah inang, hepatosit hati, dan makrofag. Dalam model ini mengasumsikan tujuh populasi yang berinteraksi yaitu sporozoit $S(t)$, hepatosit yang rentan $H(t)$, hepatosit yang terinfeksi $H_x(t)$, sel darah merah yang rentan (RBC) $R(t)$, sel darah merah yang terinfeksi (IRBC) $R_x(t)$, merozoites $M(t)$, dan makrofag $Z(t)$ terhadap waktu t .

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana analisis dinamik pada model *in-host* malaria hepatosit-eritrosit dengan respon sel imun.

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui dinamika model *in-host* malaria hepatosit-eritrosit disertai dengan respon sel imun.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan mampu menambah wawasan peneliti pada bidang kesehatan.

1.5 Batasan Penelitian

Adapun batasan masalah dalam penelitian ini adalah sistem persamaan diferensial biasa nonlinier yang dirumuskan oleh Titus Okello Orwa, Rachel Waema Mbogo, dan Livingstone Serwada Luboobi dalam karya tulis yang berjudul *Mathematical Model for Hepatocytic-Erythrocytic Dynamics of Malaria* (Okella, Titus dkk, 2018). Sistem persamaan diferensial biasa nonlinier tersebut merupakan model matematika yang akan dianalisis serta ditunjukkan simulasi numerik dari model tersebut. Ketujuh persamaan diferensial nonlinier yang akan dikaji oleh penulis adalah sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
\frac{dH(t)}{dt} &= \lambda_h + \frac{\rho_1 H_X(t)}{\kappa_1 + H_X(t)} - \mu_1 H(t) - \beta_s S(t) H(t), \\
\frac{dH_X(t)}{dt} &= \beta_s S(t) H(t) - \mu_2 H_X(t), \\
\frac{dR(t)}{dt} &= \lambda_r + \frac{\rho_2 R_X(t)}{\kappa_2 + R_X(t)} - \mu_3 R(t) - \beta_r R(t) M(t), \\
\frac{dR_X(t)}{dt} &= \beta_r R(t) M(t) - \mu_4 R_X(t) - \eta R_X(t) Z(t), \\
\frac{dZ(t)}{dt} &= \lambda_z + \frac{\rho_3 R_X(t)}{\kappa_3 + R_X(t)} - \delta_z Z(t), \\
\frac{dS(t)}{dt} &= \Lambda - \delta_s S(t) - \beta_s S(t) H(t), \\
\frac{dM(t)}{dt} &= N\mu_2 H_X(t) + K\zeta\mu_4 R_X(t) - \delta_m M(t) - \beta_r R(t) M(t).
\end{aligned} \tag{1.1}$$

Analisis dinamik yang dimaksudkan adalah tentang titik tetap model, analisis kestabilan dan titik tetapnya, dan menginterpretasi dari setiap grafik yang bergantung waktu dengan melihat respon imun terhadap infeksi malaria.

1.6 Metode Penelitian

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah dengan studi literatur dengan mempelajari dan menelaah beberapa buku, jurnal, dan referensi lain yang mendukung penelitian ini. Adapun secara sistematis, yang diimplementasikan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengidentifikasi model dengan menentukan alur dari pembentukan model.
2. Menentukan nilai awal dan parameter model.
3. Menginterpretasikan model yang bersangkutan.

4. Menentukan sifat kestabilan titik tetap yang terdiri dari: menentukan nilai titik tetap, linierisasi, dan nilai eigen.
5. Menunjukkan solusi numerik dan simulasi numerik melalui grafik yang diperoleh serta menginterpretasi grafik untuk menunjukkan dinamika dari model.
6. Membuat kesimpulan.

1.7 Sistematika Penulisan

Hasil penelitian ini akan disusun dalam empat bab, sebagai berikut:

Bab I Pendahuluan

Pada bab ini berisi tentang dasar-dasar untuk pembahasan pada bab selanjutnya, yaitu: latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, dan sistematika penulisan.

Bab II Kajian Pustaka

Pada bab ini membahas tentang kajian pustaka yang akan digunakan penulis sebagai dasar pemikiran dalam pembahasan. Kajian pustaka berisikan tentang persamaan diferensial biasa linier dan nonlinier, analisis kestabilan, malaria, etiologi dan penularan malaria, .

Bab III Pembahasan

Pada bab ini akan menguraikan keseluruhan langkah-langkah yang disebutkan dalam metode penelitian.

Bab IV Penutup

Pada bab ini berisi tentang kesimpulan yang diperoleh dari penelitian yang dilakukan dan saran-saran guna pengembangan penelitian selanjutnya.

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Persamaan Diferensial Biasa

Persamaan diferensial biasa adalah persamaan diferensial yang mengandung turunan biasa dari satu atau lebih variabel tak bebas dengan satu atau dua lebih variabel bebas (Ross, 1984:4). Berikut adalah contoh persamaan diferensial biasa:

$$\frac{dS(t)}{dt} = \Lambda - \delta_s S(t) - \beta_s S(t)H(t) \quad (2.1)$$

dengan S dan H berturut-turut merupakan variabel bebas sedangkan t merupakan variabel terikat. Sedangkan Λ , δ_s dan β_s merupakan nilai parameter yang diberikan. Persamaan (2.1) memuat turunan biasa dan disebut persamaan diferensial biasa, karena variabel bebas S hanya bergantung pada variabel bebas t (Strauss, 2007:1).

Secara umum persamaan diferensial biasa dinyatakan dalam bentuk

$$F\left(x, y, \frac{dy}{dx}, \frac{d^2y}{dx^2}, \dots, \frac{d^ny}{dx^n}\right) = F(x, y, y', y'', \dots, y^n) = 0 \quad (\text{Waluya, 2006:6}).$$

2.2 Persamaan Diferensial Biasa Linier dan Tak Linier

Menurut Waluya (2006:6), persamaan diferensial biasa yang berbentuk $F(x, y, y', y'', \dots, y^n) = 0$ dikatakan linier jika F adalah linier dalam variabel-variabel $x, y, y', y'', \dots, y^n$. Secara umum persamaan diferensial biasa linier dapat diberikan sebagai berikut.

$$a_n(x)y^n + a_{n-1}(x)y^{n-1} + \dots + a_1(x)y' + a_0(x)y = f(x) \quad (2.2)$$

Persamaan (2.2) merupakan persamaan diferensial orde- n dikatakan linier jika memiliki ciri-ciri berikut:

- a. Variabel terikat dan derivatifnya hanya berderajat satu.
- b. Tidak ada perkalian antara variabel terikat dan derivatifnya.
- c. Variabel terikat bukan merupakan fungsi transenden.

Dimisalkan bahwa koefisien-koefisien $a_n(x), a_{n-1}(x), \dots, a_0(x)$ dan fungsi $f(x)$ merupakan fungsi_fungsi yang kontinu. Jika fungsi $f(x) = 0$ maka persamaan (2.2) disebut persamaan linier homogen. Jika fungsi $f(x) \neq 0$ maka persamaan (2.2) disebut persamaan linier nonhomogen. Bila semua koefisien $a_n(x), a_{n-1}(x), \dots, a_0(x)$ adalah suatu konstanta, maka persamaan (2.2) disebut persamaan linier koefisien konstanta, jika semua variabelnya berupa fungsi maka disebut persamaan linier koefisien variabel (Finizio dan Ladas, 1988:58).

Apabila suatu persamaan tidak memenuhi syarat yang telah disebutkan sebagai syarat dinyatakan suatu persamaan linier, maka persamaan tersebut merupakan persamaan tidak linier atau nonlinier. Contoh persamaan diferensial biasa nonlinier sebagai berikut:

$$\frac{dH_X(t)}{dt} = \beta_s S(t)H(t) - \mu_2 H_X(t) \quad (2.3)$$

Persamaan (2.3) merupakan persamaan diferensial tak linier karena terdapat variabel terikat $S(t)$ pada bentuk $\beta_s S(t)H(t)$ yang merupakan perkalian variabel terikat dengan variabel terikat lainnya yaitu $B(t)$.

Suatu sistem persamaan diferensial dikatakan linier apabila sistem tersebut terdiri dari lebih dari satu persamaan linier yang saling terkait. Sedangkan koefisiennya dapat berupa konstanta ataupun fungsi. Sedangkan sistem persamaan

diferensial dikatakan nonlinier atau tak linier apabila sistem tersebut terdiri dari lebih dari satu persamaan nonlinier yang saling terkait (Boyce dan DiPrima, 2000:263).

2.3 Analisis Kestabilan

Menurut Boyce dan DiPrima (2000:487), kestabilan titik tetap dari sistem persamaan diferensial biasa nonlinier ditentukan dengan terlebih dahulu melakukan linierisasi di sekitar titik tetapnya. Salah satu metode yang dapat digunakan untuk pelinieran adalah dengan deret Taylor. Selanjutnya, kestabilan titik tetap dan jenis kestabilan ditentukan berdasarkan nilai eigen yang dihasilkan dari persamaan.

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

Keadaan seimbang pertumbuhan populasi dikenal dengan istilah titik tetap. Kondisi titik tetap mempunyai dua keadaan yaitu stabil dan tidak stabil. Istilah kestabilan sangat umum digunakan untuk menggambarkan keadaan

dinamika suatu sistem yang tidak mengalami gejolak. Perubahan-perubahan yang berlangsung dalam sistem dianggap sangat kecil dan tidak terlihat gejolak-gejolak yang berarti (Darmawangsa,2012).

Jika suatu sistem memiliki titik tetap yang unik (tunggal), maka sering diduga bahwa stabilitas global dan lokal dari suatu sistem adalah ekuivalen. Sebuah sistem dikatakan stabil secara lokal jika sejumlah ukuran gangguan yang sedikit berubah-ubah terhadap titik tetap, sistem tetap di dekat titik tetap, dan dalam suatu *region* yang tertentu. Selanjutnya jika sistem menuju titik tetap, dikatakan bahwa sistem stabil secara lokal dan asimtotikal. Sedangkan secara global terjadi, jika sejumlah ukuran gangguan yang sedikit berubah-ubah terhadap titik tetap, sistem tetap di dekat titik tetap, dan relatif terhadap keseluruhan sistem (Darmawangsa,2012).

2.3.1 Titik Tetap

Misal diberikan sistem persamaan diferensial sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f(x, y) \\ \frac{dy}{dt} &= g(x, y)\end{aligned}\tag{2.4}$$

Dengan f dan g merupakan fungsi kontinu dari x dan y , serta derivatif parsial pertamanya juga kontinu. Titik kritis sistem (2.4) adalah titik (x^*, y^*) dari (x, y) sedemikian hingga $f(x^*, y^*) = g(x^*, y^*) = 0$. Titik tetap x^* dan y^* diperoleh jika $\frac{dx}{dt} = 0$ dan $\frac{dy}{dt} = 0$. Keadaan yang menyebabkan $\frac{dx}{dt} = 0$ dan $\frac{dy}{dt} = 0$ disebut keadaan setimbang, sehingga titik kritis tersebut disebut titik tetap (Edward dan Penney,2008). Titik tetap juga disebut sebagai titik stasioner (tetap) atau suatu

posisi yang mantap (*steady state*) dari variabel, maka (x^*, y^*) adalah titik tetap (Robinson, 2004).

2.3.2 Linierisasi

Linierisasi adalah proses pendekatan persamaan diferensial nonlinier dengan persamaan diferensial linier untuk membantu memahami persamaan diferensial nonlinier. Suatu sistem dimana f dan g adalah nonlinier, selanjutnya akan dicari pendekatan sistem linier disekitar titik tetap (x^*, y^*) dengan melakukan ekspansi menurut deret Taylor di sekitar (x^*, y^*) dan menghilangkan suku nonliniernya sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f(x^*, y^*) + \frac{\partial f}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial f}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*) \\ \frac{dy}{dt} &= g(x^*, y^*) + \frac{\partial g}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial g}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*)\end{aligned}\quad (2.5)$$

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

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \frac{\partial f}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial f}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*) \\ \frac{dy}{dt} &= \frac{\partial g}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial g}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*)\end{aligned}\quad (2.6)$$

Sistem (2.6) tersebut dapat ditulis dalam bentuk matriks sebagai berikut:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} = A_0 \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \text{ dimana } A_0 = \begin{bmatrix} f_x & f_y \\ g_x & g_y \end{bmatrix}\quad (2.7)$$

dimana A_0 pada $x = x^*, y = y^*$. Matriks tersebut disebut matriks *Jacobian* (Boyce dan DiPrima, 2000:117-119).

2.3.3 Nilai Eigen

Jika A adalah matriks $n \times n$, maka sebuah vektor tak nol x di dalam R^n , dinamakan vektor eigen dari A jika Ax adalah kelipatan skalar dari x , yakni

$$Ax = \lambda x \quad (2.8)$$

Untuk suatu skalar λ yang dinamakan nilai eigen dari A . Dalam hal ini dikatakan x adalah vektor eigen yang bersesuaian dengan nilai eigen λ (Anton, 2004:99-101).

Andaikan bahwa λ adalah nilai eigen dari matriks A , dan x adalah vektor eigen yang terkait dengan nilai eigen λ , maka $Ax = \lambda x = \lambda Ix$ dimana I adalah matriks identitas $n \times n$, sedemikian hingga $(A - \lambda I)x = 0$ karena $x \in R^n$ tidak nol, sehingga diperoleh hasil sebagai berikut:

$$\det(A - \lambda I) = 0 \quad (2.9)$$

atau dengan kata lain

$$A = \begin{bmatrix} a_{11} - \lambda & a_{12} & \dots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} - \lambda & \dots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \dots & a_{nn} - \lambda \end{bmatrix} \quad (2.10)$$

Persamaan (2.9) disebut persamaan karakteristik matriks A . Skalar-skalar yang memenuhi persamaan ini adalah nilai eigen dari A . Apabila diperluas lagi, determinan $(A - \lambda I)$ adalah sebuah polinomial p dalam variabel λ yang disebut sebagai polinomial karakteristik matriks A . Persamaan (2.10) adalah persamaan polinomial. Untuk menyelesaikan persamaan tersebut, diberikan nilai eigen dari matriks A . Atau sebarang nilai eigen λ dari matriks A , himpunan $\{x \in R^n: (A - \lambda I)x = 0\}$ adalah ruang nol dari matriks $(A - \lambda I)$.

2.3.4 Kestabilan Titik Tetap

Penentuan kestabilan titik tetap dapat diperoleh dengan melihat nilai-nilai eigennya, yaitu $\lambda_i, i = 1, 2, 3, \dots, n$ yang diperoleh dari persamaan karakteristik dari \mathbf{A} , yaitu $(\mathbf{A} - \lambda \mathbf{I}) = 0$. Secara umum kestabilan titik tetap mempunyai tiga perilaku sebagai berikut:

1. Stabil

Suatu titik tetap x^* stabil jika:

- a. Setiap nilai eigen *real* adalah negatif ($\lambda_i < 0, i = 1, 2, \dots, n$).
- b. Setiap komponen nilai eigen kompleks, bagian *realnya* lebih kecil atau sama dengan nol, $Re(\lambda_i < 0$, untuk setiap i).

2. Tidak stabil

Suatu titik tetap x^* tidak stabil jika:

- a. Setiap nilai eigen *real* adalah positif ($\lambda_i > 0$, untuk setiap i).
- b. Setiap komponen eigen kompleks, bagian *realnya* lebih besar atau sama dengan nol, $Re(\lambda_i > 0$, untuk setiap i).

3. Pelana

Suatu titik tetap x^* dari suatu sistem otonomus adalah pelana jika perkalian dua nilai eigen *real* adalah negatif ($\lambda_i, \lambda_j < 0$, untuk setiap i dan j sebarang) (Finizio dan Ladas, 1988:21).

Secara umum x^* merupakan titik tetap dari sistem kontinu $x' = f(x)$.

Karena x^* merupakan titik tetap maka $f(x^*) = 0$. Pertama, dimisalkan $f'(x^*) > 0$. Karena f' sistem kontinu untuk semua nilai x mendekati x^* . Sehingga di sekitar x^* , f merupakan fungsi yang akan semakin bertambah. Karena $f(x^*) = 0$, dan terdapat $x < x^*$ maka diperoleh $f(x) < 0$, dan saat

$x > x^*$ maka diperoleh $f(x) > 0$. Dalam hal ini berarti bahwa untuk x di bawah x^* maka diperoleh $x' = f(x) < 0$, sehingga sistem menurun dan menjauh dari x^* . Dan demikian pula, untuk x di atas x^* maka diperoleh $x' = f(x) > 0$, sehingga sistem ini meningkat dan menjauh dari x^* . Jadi titik tetap x^* merupakan titik tetap tidak stabil. Kedua, dimisalkan $f'(x^*) < 0$. Karena f' sistem kontinu untuk semua nilai x mendekati x^* . Sehingga di sekitar x^* , f merupakan fungsi yang akan semakin berkurang. Kemudian untuk $x < \bar{x}$ maka diperoleh $x' = f(x) > 0$, dan untuk $x > x^*$ maka diperoleh $x' = f(x) < 0$. Hal ini berarti bahwa untuk x di sekitar x^* yang semakin mendekati x^* , maka x^* merupakan titik tetap yang stabil (Scheinerman, 2000:81).

2.4 Malaria

2.4.1 Pengertian Malaria

Malaria merupakan penyakit yang menyerang manusia, burung, kera, hewan melata, dan hewan pengerat yang disebabkan oleh infeksi protozoa dari genus *Plasmodium*. Malaria telah diketahui sejak zaman Yunani. Gejala penyakit malaria sangat khas dan mudah dikenal karena demam yang naik turun dan teratur disertai menggigil. Selain itu terdapat kelainan pada limpa (*splenomegali*) yaitu limpa membesar dan menjadi keras. Malaria adalah suatu istilah yang diperkenalkan oleh Dr. Francisco Torti pada abad ke 17, malaria berasal dari bahasa Itali yaitu *Mal* artinya kotor, sedangkan *Aria* artinya udara sehingga arti secara keseluruhan adalah udara yang kotor (Prasetyo, 2006).

Malaria sampai saat ini masih tetap menjadi masalah kesehatan masyarakat utama di banyak negara berkembang. Di seluruh dunia, diperkirakan

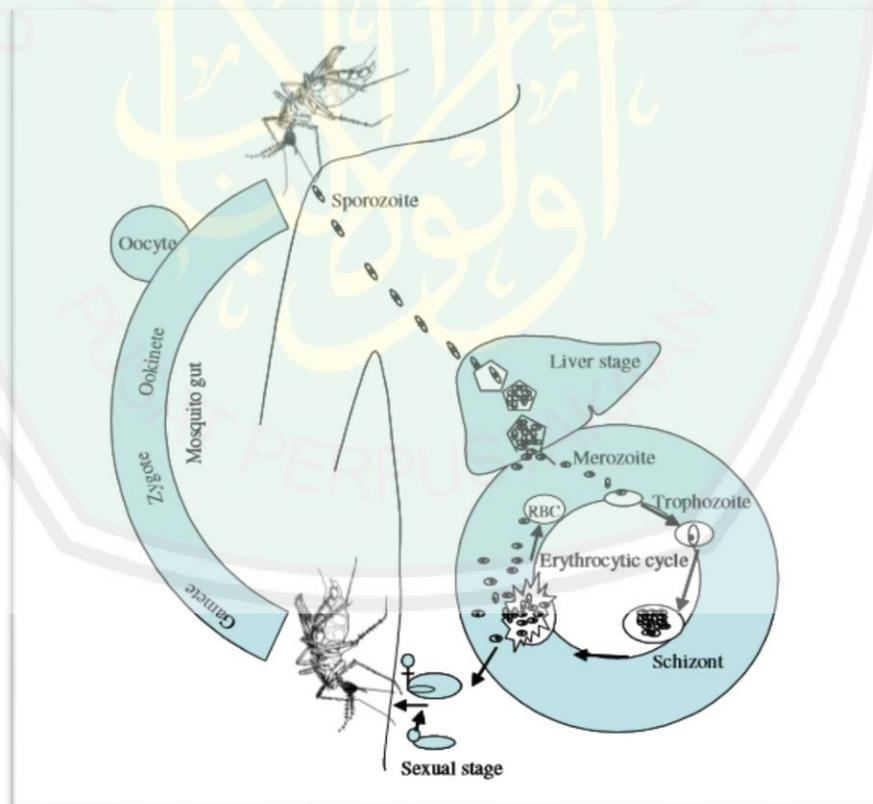
300-500 juta terjadi kontrak malaria setiap tahun, yang mengakibatkan 1,5-2,7 juta kematian setiap tahun (Muentener dkk,1999). Lebih dari 90% kasus malaria terjadi di seluruh dunia dan kematian terjadi di Afrika sub-Sahara (Sachs, 1990). Di antara spesies *Plasmodium*, genus penyebab malaria, *P. falciparum* adalah spesies yang sangat mematikan dan menyebabkan malaria serebral.

2.4.2 Parasit dan Siklus Hidup

Penyakit malaria pada manusia disebabkan oleh parasit protozoa dari genus *Plasmodium* yang terdiri dari empat spesies yaitu *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* dan *P. malariae*. *P. falciparum* adalah bentuk paling mematikan dari empat spesies yang menyebabkan penyakit parah pada manusia. Siklus hidup parasit *P. falciparum* terjadi dalam dua inang, yaitu dalam tubuh manusia dan nyamuk *Anopheles betina* (Gambar 2.1). Siklus hidup parasit meliputi reproduksi aseksual pada inang manusia dan reproduksi seksual pada nyamuk. Parasit ini bereproduksi secara aseksual di dalam tubuh manusia melalui tahapan pra-eritrositik (di hati) dan eritrositik (dalam sel darah merah). Bentuk seksual parasit, gametosit, muncul sebagai hasil dari reproduksi aseksual. Gametosit ini diambil oleh nyamuk dari individu yang terinfeksi sebagai bagian dari makanan darah. Pada nyamuk, gametosit mengalami reproduksi seksual yang akhirnya menghasilkan sporozoit, yang dapat disimpan di kelenjar ludahnya (Salah Eldin Farouk, 2005:19).

Sporozoit disuntik dalam inang manusia melalui gigitan nyamuk yang terinfeksi. Sporozoit yang bersirkulasi memasuki hepatosit segera setelah tersuntik ke dalam aliran darah. Sporozoit intrahepatosit berkembang menjadi skizon pra-erythrocytic, masing-masing mengandung 1×10^3 merozoit. Merozoit

yang dilepaskan setelah pecahnya skizon pra-eritrosit ini memasuki sirkulasi dan menyerang sel darah merah (RBC), dimana siklus aseksual eritrositik dimulai. Siklus intra-eritrositik termasuk pengembangan merozoit menjadi cincin, trofozoit dan skizon yang pecah dalam waktu sekitar 48 jam melepaskan merozoit (15 hingga 30/skizon) yang dapat menginfeksi RBC lainnya. Beberapa merozoit berkembang menjadi bentuk seksual (gametosit), yang dapat diambil oleh nyamuk *Anopheles* untuk memulai siklus lain. Pertumbuhan eksponensial parasit intra-eritrositik, yaitu modifikasi sel darah merah yang terinfeksi (ekspresi protein parasit pada permukaannya) dan respon imun yang bersamaan dengan parasit, adalah penentu utama manifestasi penyakit dari malaria klinis (Salah Eldin Farouk, 2005:19).



Gambar 2.1 Daur Hidup dari *P. falciparum*

(Salah Eldin Farouk, 2005:19)

2.4.3 Gambaran Klinis dan Patogenesis Malaria *P. Falciparum*

Demam siklik pada ciri khas malaria akan timbul dengan segera atau pada saat sel darah merah yang terinfeksi pecah, yang mana terjadi setiap 48 jam dalam kasus infeksi parasit *P. falciparum*. Demam hebat ini disertai oleh mual, sakit kepala, dan nyeri otot serta gejala non-spesifik lainnya dari respon sitokin pro-inflamasi sistemik, yang diyakini berasal dari sel-sel sistem kekebalan tubuh bawaan (Miller dkk, 2002). Gagal ginjal, hipoglikemia, disfungsi hati, anemia berat, edema paru, kejang dan syok adalah komplikasi pada malaria berat. Frekuensi presentase malaria berat yang sering terjadi adalah malaria serebral, yang telah dikaitkan dengan kemampuan parasit untuk memodulasi permukaan sel darah merah yang terinfeksi sehingga mereka mengikat permukaan endotel, sehingga menyebabkan penyumbatan aliran darah otak (Dondorp dkk, 2000).

Laporan lebih lanjut menunjukkan bahwa sitokin pro-inflamasi dan oksida nitrat yang diinduksi oleh bahan parasit juga berkontribusi terhadap patogenesis malaria serebral (Clark, 2000). Malaria dapat mempersulit kehamilan dan menyebabkan keguguran, kematian janin, berat bayi yang baru lahir rendah dan kelahiran prematur. Pada anak-anak, anemia malaria berat adalah penentu paling penting untuk bertahan hidup yang mengarah langsung pada sindrom gangguan pernapasan, yang sebagian besar disebabkan oleh asidosis laktat. Asidosis laktat ini disebabkan oleh peningkatan produksi asam laktat oleh parasit (melalui stimulasi langsung oleh sitokin), penurunan pembersihan hati dan efek gabungan dari faktor-faktor lain yang mengurangi pasokan oksigen jaringan (M English dkk, 1997). Mediator inflamasi, yang dihasilkan dari respon imun bersamaan dengan parasit telah terlibat dalam keparahan penyakit (N.H Hunt dkk, 2003). Ini

telah mengarah pada hipotesis bahwa malaria yang parah adalah penyakit yang dimediasi oleh kekebalan. Parasitemia darah meningkat secara eksponensial sehingga hampir semua sel darah merah terinfeksi menyebabkan kematian yang tak terelakkan, kecuali dikendalikan oleh obat anti-malaria atau oleh sistem kekebalan tubuh. Mekanisme efektor imun bawaan atau adaptif dapat membatasi puncak parasitemia dan mencegah patologi parah (Salah, 2005).

2.5 Sistem Imun

Sistem imun secara klasik didefinisikan sebagai respons tubuh terhadap bahan asing (antigen). Sistem imun adalah jaringan kompleks sel dan organ khusus yang berfungsi secara harmonis untuk mencapai perlindungan terhadap bahan asing (Salah, 2005:8). Reaksi yang dikoordinasi sel-sel, molekul-molekul, dan bahan lainnya terhadap mikroba disebut respon imun. Sistem imun diperlukan tubuh untuk mempertahankan keutuhannya terhadap bahaya yang dapat timbul dari berbagai bahan dalam lingkungan hidup (Baratawidjaja dan Rengganis, 2009:29).

Respon imun dibagi menjadi dua bagian, yaitu respon imun bawaan dan adaptif. Respon imun bawaan mencakup hambatan fisik, kimia, dan mikrobiologis serta unsur-unsur sistem imun seperti neutrofil, monosit, makrofag, faktor komplemen, sitokin, dan protein fase akut yang memberikan pertahanan inang langsung. Respon imun bawaan akan cepat dan dapat merusak jaringan normal karena kurangnya spesifitas, sedangkan respon adaptif membutuhkan beberapa hari atau minggu untuk berkembang. Respon adaptif ini ditandai oleh spesifitas dan memori yang memberikan perlindungan jangka panjang terhadap antigen spesifik (Salah, 2005:8).

Sistem imun manusia terdiri atas populasi sel-sel limfosit yang secara kolektif mampu merespon dan membedakan makromolekul-makromolekul yang berasal dari diri sendiri maupun dari antigen. Antigen adalah molekul yang dapat menimbulkan respon imun di dalam inang berinteraksi dengan reseptor spesifik antigen pada membran limfosit inang. Karena sistem imun merupakan bagian penting dalam resistensi terhadap infeksi (Kresno, 2003).

2.5.1 Respon Imun terhadap Malaria

Makrofag, DC, NK, $\gamma\delta$, sel NKT adalah efektor penting dari kekebalan bawaan terhadap malaria. Sel NK telah terbukti menjadi sel pertama yang merespon infeksi *P. falciparum* dengan meningkatkan jumlah dan kemampuan untuk melisis sel darah merah yang terinfeksi secara *in vitro*. Produksi IL-12 dan IL-18 oleh monosit /makrofag dan DC sebagai respons terhadap banyak agen yang terinfeksi, mengaktifkan sel NK. Dalam kasus aktivasi sel NK oleh *P. falciparum*, IL-12 dan IL-18 diperlukan tetapi tidak cukup untuk produksi IFN- γ yang optimal, kecuali kontak langsung antara sel NK dan RBC yang diparasitisi tercapai. Dengan demikian, IFN- γ yang diproduksi oleh sel NK mengaktifkan makrofag untuk menghilangkan sel darah merah yang terinfeksi. Bukti untuk peran makrofag dalam imunitas bawaan adalah kemampuan mereka untuk melakukan fagositosis eritrosit yang terinfeksi tanpa adanya antibodi spesifik malaria, dan dengan demikian menjadi kontribusi pada pengurangan parasitemia awal. Bukti untuk peran sel NKT telah muncul dari kapasitasnya untuk menghambat replikasi parasit tahap hati dalam model murine *in vitro*. Peran yang mungkin dari sel-sel NKT dalam malaria manusia dapat berspekulasi dari

produksi simultan mereka tingkat tinggi baik IFN- γ dan IL-4 pada stimulasi TCR primer seperti yang ditunjukkan dalam sistem lain (Salah, 2005:21-22).

Aktivasi DC dan makrofag mungkin merupakan salah satu peristiwa paling awal dalam respon bawaan terhadap malaria. Sel dendritik *Plasmacytoid* (PDC), bagian unik dari DC, sebelumnya telah terbukti memiliki peran kunci dalam kekebalan bawaan karena kemampuan mereka untuk menghasilkan tingkat tinggi IFN- α dalam menanggapi virus atau DNA mikroba atau stimulasi DNA CpG. Relevansi PDC tersebut menunjukkan bahwa produk larut dari tahap akhir parasit dapat mengaktifkan PDC dengan cara yang bergantung pada TLR-9. Dengan demikian, IFN- α yang dihasilkan dari PDC aktif dapat mengaktifkan sel $\gamma\delta$ T. Peningkatan dalam sel-sel T yang bersirkulasi sangat menunjukkan keterlibatan mereka dalam respon imun bawaan terhadap malaria. Ini telah ditunjukkan oleh kapasitas sel $\gamma\delta$ T yang secara langsung menghambat pertumbuhan parasit tahap darah secara *in vitro*. Peningkatan ini mungkin disebabkan oleh aktivasi sel $\gamma\delta$ T yang diinduksi oleh PDC dan/atau komponen nonprotein dari gugus fosfat yang mengandung *schizont lysate*. Secara bersamaan, respon imun bawaan dapat berfungsi untuk membatasi fase awal parasitemia. Namun, mekanisme adaptif yang didapat diperlukan untuk eliminasi parasit lengkap (Salah, 2005:22).

Respon imun adaptif yang didapat secara alami untuk malaria membutuhkan paparan selama 10-15 tahun untuk berkembang. Namun, kekebalan yang didapat ini tidak steril, dan spesifik untuk spesies, tahap, strain, dan varian. Penduduk di daerah endemis malaria sering memiliki premunisi (parasitemia dan

antibodi tanpa gejala). Imunitas yang didapat untuk malaria melibatkan imunitas yang diperantarai antibodi dan yang diperantarai sel (Salah, 2005:22).

2.5.2 Makrofag

Makrofag adalah salah satu tipe dari sel darah putih yang merupakan fagosit profesional yang terpenting. Sel ini diproduksi di sumsum tulang melalui stadium promonosit. Sel yang belum berkembang sempurna ini kemudian masuk ke dalam aliran darah sebagai monosit dan apabila sel itu meninggalkan sirkulasi dan sampai di jaringan, sel ini mengalami berbagai perubahan tambahan dan menjadi sel matang kemudian menetap di jaringan sebagai makrofag. Sel-sel yang terdapat di paru-paru sebagai makrofag alveolar. Beberapa diantaranya berdiferensiasi menjadi sel lain misalnya sel denditrik (Kresno, 2003:34).

Makrofag mempunyai peran penting dalam respon imun. Fungsi utama makrofag dalam imunitas bawaan adalah makrofag memfagositosis partikel asing seperti mikroorganisme. Makromolekul termasuk antigen bahkan sel atau jaringan sendiri yang mengalami kerusakan atau mati (Kresno, 2003:34).

2.6 Kajian Agama tentang Sistem Imun

Pada zaman modern ini sudah banyak penemuan-penemuan mengenai mekanisme kerja sistem imunitas dalam tubuh manusia. Hal ini menunjukkan anugerah yang besar dari Allah Swt. untuk keberlangsungan hidup manusia. Sistem imun yang bekerja dengan sangat rapi melawan penyakit-penyakit yang datang ke tubuh manusia, menunjukkan akan kekuasaan Allah Swt. Semua itu tidak mungkin bisa bergerak dengan sendirinya kecuali sudah diatur oleh Allah Swt. Dengan bertambahnya ilmu tentang sistem imun ini, akan bisa membuat

keimanan dan keyakinan kepada Allah Swt. semakin meningkat. Sebagaimana firman Allah Swt:

يَا أَيُّهَا النَّاسُ اعْبُدُوا رَبَّكُمُ الَّذِي خَلَقَكُمْ وَالَّذِينَ مِنْ قَبْلِكُمْ لَعَلَّكُمْ تَتَّقُونَ

“Hai manusia, sembahlah Tuhanmu yang telah menciptakanmu dan orang-orang yang sebelummu, agar kamu bertakwa” (Q.S. Al-Baqarah:21).

Berdasarkan Surat Al Baqarah ayat 21, Allah Swt. menjelaskan tentang sifat uluhiyyah-Nya Yang Maha Esa, bahwa Dialah yang memberi nikmat kepada hamba-hamba-Nya dengan menciptakan mereka dari tiada ke alam wujud, lalu melimpahkan kepada mereka segala macam nikmat lahir dan batin (Tafsir Ibnu Katsir). Dijelaskan juga di dalam tafsir jalalain, yang dimaksud dengan *“agar kamu bertakwa”* adalah terpelihara dari siksa dan azab-Nya yakni dengan jalan beribadah kepada-Nya. Pada asalnya *'la`alla'* mengungkapkan harapan, tetapi pada firman Allah berarti menyatakan kepastian.

Sistem imun merupakan salah satu penyempurnaan Allah Swt. terhadap bentuk fisik (kejadian) manusia. Sistem imun dikaruniakan oleh Allah Swt. kepada manusia sebagai kekebalan alami dari berbagai zat yang menyerang tubuh. Sebagaimana yang disebutkan dalam firman Allah Swt:

وَفِي الْأَرْضِ آيَاتٌ لِلْمُوقِنِينَ وَفِي أَنْفُسِكُمْ أَفَلَا تُبْصِرُونَ

“Dan di bumi itu terdapat tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi orang-orang yang yakin Dan (juga) pada dirimu sendiri. Maka apakah kamu tidak memperhatikan?” (Q.S. Adz-Dzariyat: 20-21).

Ayat di atas dijelaskan dalam Tafsir Ibnu Katsir, yakni di bumi banyak terdapat tanda-tanda yang menunjukkan kebesaran penciptanya dan kekuasaan-Nya yang mengagumkan. Yaitu melalui apa yang telah disebar oleh-Nya di bumi ini berupa berbagai macam tumbuhan dan hewan-hewan, serta bumi yang menghampar, gunung-gunung, hutan belukar, sungai-sungai, beraneka ragam

warna kulit manusia dan bahasa mereka. Juga pembawaan yang telah diciptakan di dalam diri manusia berupa berbagai kehendak dan kekuatan, serta perbedaan yang ada pada mereka dalam hal akal, pemahaman, gerakan, kebahagiaan, dan kecelakaan. Pada susunan tubuh mereka banyak pula mengandung hikmah karena Allah telah meletakkan tiap-tiap anggota tubuh pada mereka di tempat-tempat yang tepat dan diperlukan. Karena itulah maka disebutkan dalam firman-Nya: *“dan (juga) pada dirimu sendiri. Maka apakah kamu tiada memperhatikan?”* (Adz-Dzariyat: 21). Qatadah mengatakan bahwa barang siapa yang memikirkan penciptaan dirinya, niscaya dia akan mengetahui bahwa sesungguhnya dirinya dan sendi-sendi tulang-tulangnya diciptakan hanyalah untuk beribadah.

Berdasarkan penjelasan di atas, jelas sekali bahwa Allah Swt. yang menciptakan manusia dan juga apa yang ada dalam diri manusia. Di dalam tubuh manusia terdapat organ dan sel-sel tubuh yang membuat imunitas yang disebut sistem imun. Sistem ini menghasilkan zat imun baik seluler maupun humoral untuk menangkis dan membunuh beberapa kuman, virus, parasit dan mikroorganisme lainnya. Sistem imun tersebut dihasilkan oleh makrofag yang telah diciptakan oleh Allah Swt. di dalam tubuh manusia sebagai sistem kekebalan tubuh dari berbagai penyakit.

BAB III PEMBAHASAN

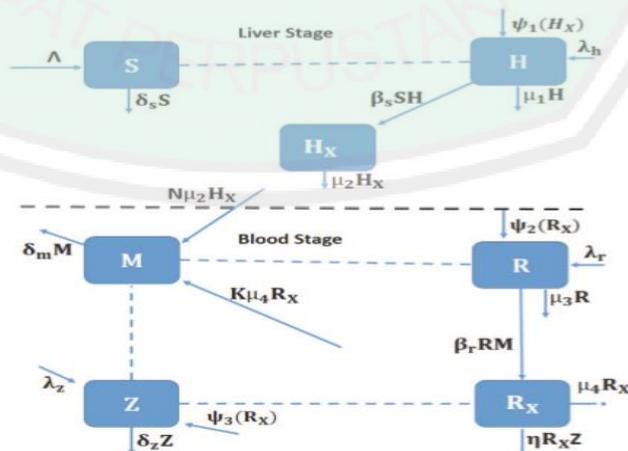
3.1 Identifikasi Variabel, Parameter dan Interpretasi Model Matematika

3.1.1 Identifikasi Variabel

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini merujuk pada penelitian Titus Okello Orwa dkk (2018:4) sebagaimana berikut:

1. Hepatosit yang rentan, pada waktu t disimbolkan $H(t)$.
2. Hepatosit yang terinfeksi, pada waktu t disimbolkan $H_x(t)$.
3. Sel darah merah yang rentan, pada waktu t disimbolkan $R(t)$.
4. Sel darah merah yang terinfeksi, pada waktu t disimbolkan $R_x(t)$.
5. Merozoit, pada waktu t disimbolkan $M(t)$.
6. Sporozoit, pada waktu t disimbolkan $S(t)$.
7. Makrofag, pada waktu t disimbolkan $Z(t)$.

Dinamika parasit *Plasmodium Falciparum* selama dalam sel hati (hepatosit) dan sel darah merah (eritrosit) serta interaksinya dengan makrofag digambarkan pada bagian berikut:



Gambar 3.1 Skema Dinamika Parasit Malaria pada Sel Hati dan Sel Darah Merah

Dinamika parasit *Plasmodium Falciparum* ini terdiri dari dua tahap yaitu tahap hepatosit (hati) dan tahap eritrosit. Pada tahap hepatosit dimulai oleh nyamuk *Anopheles* betina menyuntikkan sporozoit ke dalam tubuh manusia ketika makan darah dengan laju Λ . Selama infeksi berat malaria, tingkat pembentukan hepatosit cenderung meningkat secara luarbiasa sebanding dengan konsentrasi sel hati yang terinfeksi (H_x). Peningkatan ini ditulis dengan $\psi_1(H_x)$ dan bergerak dengan laju λ_h . Karena invasi oleh sporozoit pada laju β_s , hepatosit yang rentan terinfeksi berkembang menjadi hepatosit yang terinfeksi (H_x).

Hepatosit yang terinfeksi matang menjadi skizon pada tahap hati. Skizon-skizon ini kemudian meledak melepaskan 2.000-40.000 merozoit tidak berinti ke dalam aliran darah. $N\mu_2H_x$ adalah total populasi merozoit yang dilepaskan setelah hepatosit yang terinfeksi.

Pada tahap eritrosit, sel darah merah yang rentan direkrut pada laju λ_r dari sumsum tulang. Selama infeksi, produksi sel darah merah dipercepat karena adanya sel darah merah yang terinfeksi. Peningkatan ini ditulis dengan $\psi_2(R_x)$. Sel darah merah yang rentan terinfeksi oleh merozoit pada laju yang sebanding dengan tingkat kepadatannya $\beta_r MR$. Konstanta β_r menjelaskan tingkat invasi yang berhasil oleh merozoit malaria.

Setelah invasi merozoit, sel darah merah sehat yang terinfeksi mengarah pada pembentukan sel darah merah yang terinfeksi (R_x). Kemudian sel darah merah mati pada laju μ_4 dan juga dapat dibunuh melalui fagositosis oleh makrofag pada laju η . Pada saat jatuh tempo, sel darah merah yang terinfeksi meledak terbuka melepaskan merozoit bebas ke dalam sistem peredaran darah yang menyebabkan invasi sekunder dan perkembangan penyakit.

K merupakan rata-rata jumlah merozoit yang dilepaskan oleh setiap sel darah merah terinfeksi yang meledak. Parasit ini kemudian mengalami kematian alami pada laju δ_m dan menyerang sel darah merah yang rentan pada tingkat β_r . Karena adanya eritrosit yang terinfeksi dan parasit malaria sehingga sel makrofag direkrut dengan laju λ_z dari sumsum tulang. Selain itu makrofag berkembang biak pada laju ρ_3 di tempat yang terinfeksi sebanding dengan kepadatan sel darah merah yang terinfeksi atau bisa ditulis dengan $\psi_3(R_x)$.

3.1.2 Nilai Awal Variabel dan Parameter pada Model Matematika

Model yang digunakan dalam skripsi ini adalah sistem persamaan diferensial biasa nonlinier tujuh variabel oleh Titus Okello Orwa dkk (2018:4) dalam *Mathematical Model for Hepatocytic-Erythrocytic Dynamics of Malaria*.

Adapun sistem persamaannya yaitu sebagai berikut:

$$\frac{dH(t)}{dt} = \lambda_h + \frac{\rho_1 H_X(t)}{\kappa_1 + H_X(t)} - \mu_1 H(t) - \beta_s S(t) H(t) \quad (3.1)$$

$$\frac{dH_X(t)}{dt} = \beta_s S(t) H(t) - \mu_2 H_X(t) \quad (3.2)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \lambda_r + \frac{\rho_2 R_X(t)}{\kappa_2 + R_X(t)} - \mu_3 R(t) - \beta_r R(t) M(t) \quad (3.3)$$

$$\frac{dR_X(t)}{dt} = \beta_r R(t) M(t) - \mu_4 R_X(t) - \eta R_X(t) Z(t) \quad (3.4)$$

$$\frac{dZ(t)}{dt} = \lambda_z + \frac{\rho_3 R_X(t)}{\kappa_3 + R_X(t)} - \delta_z Z(t) \quad (3.5)$$

$$\frac{dS(t)}{dt} = \Lambda - \delta_s S(t) - \beta_s S(t) H(t) \quad (3.6)$$

$$\frac{dM(t)}{dt} = N\mu_2 H_X(t) + K\zeta\mu_4 R_X(t) - \delta_m M(t) - \beta_r R(t) M(t) \quad (3.7)$$

Berikut ini merupakan nilai awal dan parameter-parameter yang digunakan pada pembentukan model matematika yang juga diambil dari jurnal Titus Okello Orwa dkk (2018:11) yaitu sebagai berikut:

Tabel 3.1 Nilai Awal Variabel

Variabel	Deskripsi Variabel	Nilai Awal	Satuan
$H(t)$	Populasi hepatosit yang rentan	300000	Sel(μ) ⁻¹
$H_x(t)$	Populasi hepatosit yang terinfeksi	10	Sel(μ) ⁻¹
$R(t)$	Populasi sel darah merah yang rentan	500000	Sel(μ) ⁻¹
$R_x(t)$	Populasi sel darah merah yang terinfeksi	10	Sel(μ) ⁻¹
$M(t)$	Populasi merozoit	10	Sel(μ) ⁻¹
$S(t)$	Populasi sporozoit	2000	Sel(μ) ⁻¹
$Z(t)$	Populasi makrofag	20	Sel(μ) ⁻¹

Tabel 3.2 Nilai Parameter

Simbol	Deskripsi	Nilai	Satuan
δ_z	Laju kematian makrofag	0,05	/hari
δ_s	Laju kematian sporozoit	$1,2 \times 10^{-11}$	/hari
η	Laju eliminasi sel darah merah yang terinfeksi oleh makrofag	10^{-10}	Sel(μ) ⁻¹ /hari
λ_h	Laju perekrutan dari hepatosit	$2,5 \times 10^8$	Sel/(μ) ⁻¹ /hari
ρ_1	Laju produksi dari hepatosit(H) karena hepatosit yang terinfeksi(H_x)	$2,5 \times 10^{-5}$	/hari
μ_1	Laju kematian Hepatosit	0,029	/hari
Λ	Laju injeksi dari sporozoit	20	Sporozoit /hari
ρ_2	Laju produksi dari sel darah merah karena sel darah merah yang terinfeksi	$2,5 \times 10^{-5}$	/hari
β_s	Laju invasi hepatosit	$1,0 \times 10^{-6}$	/Sporozoit /hari
ρ_3	Imunogenisitas dari sel darah merah yang terinfeksi	$2,5 \times 10^{-5}$	/hari
μ_2	Laju kematian hepatosit terinfeksi	0,02	/hari
κ_1	Laju penghambatan	1	Sel/(μ) ⁻¹
λ_r	Laju perekrutan sel darah merah yang terinfeksi	$2,5 \times 10^8$	Sel/(μ) ⁻¹ /hari
ζ	Merozoit yang menyebabkan infeksi sekunder	0,726	-
μ_3	Laju kematian sel darah merah yang sehat	0,0083	/hari
κ_2	Laju penghambatan	1	Sel/(μ) ⁻¹
β_r	Laju invasi sel darah merah	$2,0 \times 10^{-9}$	/merozoit /hari
N	Merozoit per skizon hati	10000	/hari
μ_4	Laju kematian sel darah merah yang terinfeksi	0,025	/hari
κ_3	Laju penghambatan	1	Sel/(μ) ⁻¹

δ_m	Laju kematian merozoit	48	/hari
K	Merozoit per skizon darah	16	-
λ_z	Laju perekrutan makrofag	30	$/(\mu l)^{-1}$ /hari

3.1.3 Interpretasi Model Matematika

Interpretasi pada persamaan model *in-host* malaria ini terdiri dari tujuh populasi yaitu dua populasi sel darah merah, dua populasi hepatosit, populasi merozoit, sporozoit, dan makrofag. Berikut ini merupakan dinamika parasit malaria dan populasi sel inang

$$\frac{dS(t)}{dt} = \Lambda - \delta_s S(t) - \beta_s S(t)H(t)$$

Perubahan populasi sporozoit terhadap waktu dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain laju injeksi sporozoit sebesar Λ dikurangi oleh tingkat kematian sporozoit secara alami dengan laju δ_s dan dikurangi oleh laju invasi hepatosit β_s ketika sprozoit sudah menyebar melalui aliran darah dan mencapai hati dalam waktu sekitar dua jam.

$$\frac{dH(t)}{dt} = \lambda_h + \frac{\rho_1 H_X(t)}{\kappa_1 + H_X(t)} - \mu_1 H(t) - \beta_s S(t)H(t)$$

Perubahan populasi hepatosit yang rentan terhadap waktu dipengaruhi oleh perekrutan hepatosit dari sumsum tulang dengan laju λ_h ditambah dengan bertambahnya laju produksi hepatosit karena hepatosit yang terinfeksi sebesar ρ_1 terhadap laju penghambatan oleh hepatosit yang terinfeksi sebesar κ_1 . Kemudian populasinya berkurang dengan adanya kematian secara alami hepatosit pada laju μ_1 dan karena laju invasi oleh sporozoit sebesar β_s .

$$\frac{dH_X(t)}{dt} = \beta_s S(t)H(t) - \mu_2 H_X(t)$$

Perubahan populasi hepatosit yang terinfeksi terhadap waktu dipengaruhi oleh laju invasi hepatosit sebesar β_s yang terinfeksi oleh sporozoit hingga matang menjadi skizon pada tahap hati kemudian dikurangi oleh laju kematian hepatosit yang terinfeksi sebesar μ_2 .

$$\frac{dR(t)}{dt} = \lambda_r + \frac{\rho_2 R_X(t)}{\kappa_2 + R_X(t)} - \mu_3 R(t) - \beta_r R(t) M(t)$$

Populasi sel darah merah yang rentan dipengaruhi oleh laju perekrutan sel darah merah sebesar λ_r dari sumsum tulang. Kemudian selama terinfeksi produksi sel darah merah dipercepat karena adanya sel darah merah yang terinfeksi pada laju ρ_2 . Peningkatan ini dilambangkan $\frac{R_X(t)}{\kappa_2 + R_X(t)}$ yang mana κ_2 merupakan jumlah konsentrasi sel darah merah yang terinfeksi dimana di mana perekrutan sel darah merah yang rentan adalah setengah dari tingkat maksimum. Populasi berkurang dengan adanya laju kematian alami sebesar μ_3 dan laju invasi sel darah merah yang rentan terinfeksi oleh merozoit sebesar β_r .

$$\frac{dR_X(t)}{dt} = \beta_r R(t) M(t) - \mu_4 R_X(t) - \eta R_X(t) Z(t)$$

Perubahan populasi sel darah merah yang terinfeksi dipengaruhi oleh laju sel darah merah sehat yang terinfeksi sebesar β_r setelah invasi oleh merozoit sehingga membentuk sel darah merah yang terinfeksi dan berkurang dengan adanya kematian secara alami dengan laju μ_4 . Selain itu populasinya juga bisa berkurang karena laju eliminasi sel darah merah yang terinfeksi melalui fagositosis oleh makrofag sebesar η .

$$\frac{dZ(t)}{dt} = \lambda_z + \frac{\rho_3 R_X(t)}{\kappa_3 + R_X(t)} - \delta_z Z(t)$$

Perubahan populasi makrofag terhadap waktu dipengaruhi oleh laju perekrutan makrofag sebesar λ_z dari sumsum tulang, selain itu makrofag juga berkembang biak pada laju ρ_3 di tempat sel darah merah yang terinfeksi. Peningkatan ini dilambangkan dengan $\frac{R_X(t)}{\kappa_3 + R_X(t)}$ yang mana κ_3 menunjukkan konsentrasi sel darah merah yang terinfeksi di mana perekrutan makrofag adalah setengah dari tingkat maksimum. Selanjutnya populasi berkurang karena laju kematian secara alami sebesar δ_z .

$$\frac{dM(t)}{dt} = N\mu_2 H_X(t) + K\zeta\mu_4 R_X(t) - \delta_m M(t) - \beta_r R(t)M(t)$$

Perubahan populasi merozoit terhadap waktu dipengaruhi oleh jumlah rata-rata merozoit yang dilepaskan sebanyak N terhadap laju kematian hepatosit terinfeksi sebesar μ_2 serta jumlah rata-rata merozoit yang dilepaskan sebanyak K pada laju kematian sel darah merah yang terinfeksi sebesar μ_4 . Kemudian populasinya berkurang karena adanya kematian secara alami dengan laju δ_m dan laju invasi sel darah merah sebesar β_r .

3.2 Analisis Kestabilan

3.2.1 Menentukan Titik Tetap

Titik tetap dari persamaan (3.1), (3.2), (3.3), (3.4), (3.5), dan (3.6) diperoleh jika $\frac{dH(t)}{dt} = 0$, $\frac{dH_X(t)}{dt} = 0$, $\frac{dR(t)}{dt} = 0$, $\frac{dR_X(t)}{dt} = 0$, $\frac{dZ(t)}{dt} = 0$, $\frac{dS(t)}{dt} = 0$, dan $\frac{dM(t)}{dt} = 0$. Pada saat titik tetap diperoleh maka laju pertumbuhan dari setiap persamaan akan tetap. Dengan kata lain tidak terdapat perubahan jumlah populasi lagi. Dari semua persamaan tersebut dicari titik tetapnya dengan bantuan program maple sebagaimana terdapat pada lampiran.

Secara analitik, perhitungan titik tetap dapat diperoleh ketika sistem dalam keadaan setimbang, sehingga

$$0 = \lambda_h + \frac{\rho_1 H_X(t)}{\kappa_1 + H_X(t)} - \mu_1 H(t) - \beta_s S(t) H(t) \quad (3.8a)$$

$$0 = \beta_s S(t) H(t) - \mu_2 H_X(t) \quad (3.8b)$$

$$0 = \lambda_r + \frac{\rho_2 R_X(t)}{\kappa_2 + R_X(t)} - \mu_3 R(t) - \beta_r R(t) M(t) \quad (3.8c)$$

$$0 = \beta_r R(t) M(t) - \mu_4 R_X(t) - \eta R_X(t) Z(t) \quad (3.8d)$$

$$0 = \lambda_z + \frac{\rho_3 R_X(t)}{\kappa_3 + R_X(t)} - \delta_z Z(t) \quad (3.8e)$$

$$0 = \Lambda - \delta_s S(t) - \beta_s S(t) H(t) \quad (3.8f)$$

$$0 = N\mu_2 H_X(t) + K\zeta\mu_4 R_X(t) - \delta_m M(t) - \beta_r R(t) M(t) \quad (3.8g)$$

Dari persamaan di atas dapat ditentukan titik tetap $H(t)$, $H_X(t)$, $R(t)$, $R_X(t)$, $Z(t)$, $S(t)$, dan $M(t)$ sebagai berikut:

$$\frac{dH_X(t)}{dt} = \beta_s S(t) H(t) - \mu_2 H_X(t)$$

$$0 = \beta_s S(t) H(t) - \mu_2 H_X(t)$$

$$\mu_2 H_X(t) = \beta_s S(t) H(t)$$

$$H_X(t) = \frac{\beta_s S(t) H(t)}{\mu_2} \quad (3.9)$$

Dari persamaan (3.8f) diperoleh

$$0 = \Lambda - \delta_s S(t) - \beta_s S(t) H(t)$$

$$\delta_s S(t) - \beta_s S(t) H(t) = \Lambda$$

$$S(t)(\delta_s - \beta_s H(t)) = \Lambda$$

$$S(t) = \frac{\Lambda}{\delta_s - \beta_s H(t)} \quad (3.10)$$

Dari persamaan (3.8a) diperoleh:

$$0 = \lambda_h + \frac{\rho_1 H_X(t)}{\kappa_1 + H_X(t)} - \mu_1 H(t) - \beta_s S(t) H(t)$$

$$\mu_1 H(t) + \beta_s S(t) H(t) = \lambda_h + \frac{\rho_1 H_X(t)}{\kappa_1 + H_X(t)}$$

$$H(t)(\mu_1 + \beta_s S(t)) = \lambda_h + \frac{\rho_1 H_X(t)}{\kappa_1 + H_X(t)}$$

$$H(t) = \frac{\lambda_h + \frac{\rho_1 H_X(t)}{\kappa_1 + H_X(t)}}{\mu_1 + \beta_s S(t)} \quad (3.11)$$

Dari persamaan (3.8c) diperoleh

$$0 = \lambda_r + \frac{\rho_2 R_X(t)}{\kappa_2 + R_X(t)} - \mu_3 R(t) - \beta_r R(t) M(t)$$

$$\mu_3 R(t) + \beta_r R(t) M(t) = \lambda_r + \frac{\rho_2 R_X(t)}{\kappa_2 + R_X(t)}$$

$$R(t)(\mu_3 + \beta_r M(t)) = \lambda_r + \frac{\rho_2 R_X(t)}{\kappa_2 + R_X(t)}$$

$$R(t) = \frac{\lambda_r + \frac{\rho_2 R_X(t)}{\kappa_2 + R_X(t)}}{\mu_3 + \beta_r M(t)} \quad (3.12)$$

Dari persamaan (3.8d) diperoleh

$$0 = \beta_r R(t) M(t) - \mu_4 R_X(t) - \eta R_X(t) Z(t)$$

$$\mu_4 R_X(t) + \eta R_X(t) Z(t) = \beta_r R(t) M(t)$$

$$R_X(t)(\mu_4 + \eta Z(t)) = \beta_r R(t) M(t)$$

$$R_X(t) = \frac{\beta_r R(t) M(t)}{\mu_4 + \eta Z(t)} \quad (3.13)$$

Dari persamaan (3.8e) diperoleh

$$0 = \lambda_z + \frac{\rho_3 R_X(t)}{\kappa_3 + R_X(t)} - \delta_z Z(t)$$

$$\delta_z Z(t) = \lambda_z + \frac{\rho_3 R_X(t)}{\kappa_3 + R_X(t)}$$

$$Z(t) = \frac{\lambda_z + \frac{\rho_3 R_X(t)}{\kappa_3 + R_X(t)}}{\delta_z} \quad (3.14)$$

Dari persamaan (3.8g) diperoleh

$$0 = N\mu_2 H_X(t) + K\zeta\mu_4 R_X(t) - \delta_m M(t) - \beta_r R(t)M(t)$$

$$\delta_m M(t) + R(t)M(t) = N\mu_2 H_X(t) + K\zeta\mu_4 R_X(t)$$

$$M(t)(\delta_m + R(t)) = N\mu_2 H_X(t) + K\zeta\mu_4 R_X(t)$$

$$M(t) = \frac{N\mu_2 H_X(t) + K\zeta\mu_4 R_X(t)}{\delta_m + R(t)} \quad (3.15)$$

Berdasarkan uraian tersebut, dimisalkan $a = \rho_1 H_X(t)$, $b = \kappa_1 + H_X(t)$, $c = \mu_1 + \beta_s S(t)$, $d = \rho_2 R_X(t)$, $e = \kappa_2 + R_X(t)$, $f = \mu_3 + \beta_r M(t)$, $g = \rho_3 R_X(t)$, $h = \kappa_3 + R_X(t)$, $i = N\mu_2 H_X(t)$, $j = K\zeta\mu_4 R_X(t)$, dan $k = \delta_m + R(t)$ maka dihasilkan titik tetap yaitu:

$$H(t) = \frac{\lambda_h b + a}{bc}$$

$$H_X(t) = \frac{\beta_s S(t) H(t)}{\mu_2}$$

$$R(t) = \frac{\lambda_r e + d}{ef}$$

$$R_X(t) = \frac{\beta_r R(t) M(t)}{\mu_4 + \eta Z(t)}$$

$$Z(t) = \frac{\lambda_z h + g}{h\delta_z}$$

$$M(t) = \frac{i+j}{k}$$

$$S(t) = \frac{\Lambda}{\delta_s - \beta_s H(t)}$$

Kemudian persamaan di atas dapat disederhanakan lagi, sehingga dihasilkan titik tetap sebagai berikut:

$$H(t) = \frac{\lambda_h b + a}{bc}$$

$$H_x(t) = \frac{\beta_s \Lambda (\lambda_h b + a)}{\mu_2 (\delta_s bc - \beta_s (\lambda_h b + a))}$$

$$R(t) = \frac{\lambda_r e + d}{ef}$$

$$R_x(t) = \frac{h \delta_z \beta_r (\lambda_r e + d) (i + j)}{efk (\mu_4 h \delta_z + \eta (\lambda_z h + g))}$$

$$Z(t) = \frac{\lambda_z h + g}{h \delta_z}$$

$$M(t) = \frac{i+j}{k}$$

$$S(t) = \frac{\Lambda bc}{\delta_s bc - \beta_s (\lambda_h b + a)}$$

3.2.2 Linierisasi

Bentuk linierisasi pada sistem persamaan diferensial dari model *in-host* malaria hepatosit-eritrosit dengan respon sel imun yaitu dengan menggunakan deret Taylor. Dimisalkan persamaan (3.1), (3.2), (3.3), (3.4), (3.5), (3.6), dan (3.7) sebagai berikut:

$$\frac{dH}{dt} = f_1(H, H_x, R, R_x, Z, S, M)$$

$$\frac{dH_x}{dt} = f_2(H, H_x, R, R_x, Z, S, M)$$

$$\frac{dR}{dt} = f_3(H, H_x, R, R_x, Z, S, M)$$

$$\frac{dR_x}{dt} = f_4(H, H_x, R, R_x, Z, S, M)$$

$$\frac{dZ}{dt} = f_5(H, H_x, R, R_x, Z, S, M)$$

$$\frac{dS}{dt} = f_6(H, H_x, R, R_x, Z, S, M)$$

$$\frac{dM}{dt} = f_7(H, H_x, R, R_x, Z, S, M)$$

Kemudian akan dicari pendekatan sistem linier dengan menggunakan deret Taylor disekitar titik tetap H^* , H_x^* , R^* , R_x^* , Z^* , S^* , dan M^* dipotong sampai orde satu. Sistem tersebut dapat ditulis dalam bentuk matriks *Jacobian* sebagai berikut:

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial H(t)} & \frac{\partial f_1}{\partial H_x(t)} & \frac{\partial f_1}{\partial R(t)} & \frac{\partial f_1}{\partial R_x(t)} & \frac{\partial f_1}{\partial Z(t)} & \frac{\partial f_1}{\partial S(t)} & \frac{\partial f_1}{\partial M(t)} \\ \frac{\partial f_2}{\partial H(t)} & \frac{\partial f_2}{\partial H_x(t)} & \frac{\partial f_2}{\partial R(t)} & \frac{\partial f_2}{\partial R_x(t)} & \frac{\partial f_2}{\partial Z(t)} & \frac{\partial f_2}{\partial S(t)} & \frac{\partial f_2}{\partial M(t)} \\ \frac{\partial f_3}{\partial H(t)} & \frac{\partial f_3}{\partial H_x(t)} & \frac{\partial f_3}{\partial R(t)} & \frac{\partial f_3}{\partial R_x(t)} & \frac{\partial f_3}{\partial Z(t)} & \frac{\partial f_3}{\partial S(t)} & \frac{\partial f_3}{\partial M(t)} \\ \frac{\partial f_4}{\partial H(t)} & \frac{\partial f_4}{\partial H_x(t)} & \frac{\partial f_4}{\partial R(t)} & \frac{\partial f_4}{\partial R_x(t)} & \frac{\partial f_4}{\partial Z(t)} & \frac{\partial f_4}{\partial S(t)} & \frac{\partial f_4}{\partial M(t)} \\ \frac{\partial f_5}{\partial H(t)} & \frac{\partial f_5}{\partial H_x(t)} & \frac{\partial f_5}{\partial R(t)} & \frac{\partial f_5}{\partial R_x(t)} & \frac{\partial f_5}{\partial Z(t)} & \frac{\partial f_5}{\partial S(t)} & \frac{\partial f_5}{\partial M(t)} \\ \frac{\partial f_6}{\partial H(t)} & \frac{\partial f_6}{\partial H_x(t)} & \frac{\partial f_6}{\partial R(t)} & \frac{\partial f_6}{\partial R_x(t)} & \frac{\partial f_6}{\partial Z(t)} & \frac{\partial f_6}{\partial S(t)} & \frac{\partial f_6}{\partial M(t)} \\ \frac{\partial f_7}{\partial H(t)} & \frac{\partial f_7}{\partial H_x(t)} & \frac{\partial f_7}{\partial R(t)} & \frac{\partial f_7}{\partial R_x(t)} & \frac{\partial f_7}{\partial Z(t)} & \frac{\partial f_7}{\partial S(t)} & \frac{\partial f_7}{\partial M(t)} \end{bmatrix}$$

Matriks *Jacobian* baris pertama:

$$\frac{\partial f_1}{\partial H(t)} = -\beta_s S(t) - \mu_1, \quad \frac{\partial f_1}{\partial H_x(t)} = \frac{\rho_1}{\kappa_1 + H_x(t)} - \frac{\rho_1}{(\kappa_1 + H_x(t))^2}, \quad \frac{\partial f_1}{\partial R(t)} = 0, \quad \frac{\partial f_1}{\partial R_x(t)} = 0,$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial Z(t)} = 0, \quad \frac{\partial f_1}{\partial S(t)} = -\beta_s H(t), \quad \frac{\partial f_1}{\partial M(t)} = 0$$

Matriks Jacobian baris kedua:

$$\frac{\partial f_2}{\partial H(t)} = \beta_s S(t), \quad \frac{\partial f_2}{\partial H_x(t)} = -\mu_2, \quad \frac{\partial f_2}{\partial R(t)} = 0, \quad \frac{\partial f_2}{\partial R_x(t)} = 0, \quad \frac{\partial f_2}{\partial Z(t)} = 0, \quad \frac{\partial f_2}{\partial S(t)} = \beta_s H(t),$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial M(t)} = 0.$$

Matriks Jacobian baris ketiga:

$$\frac{\partial f_3}{\partial H(t)} = 0, \quad \frac{\partial f_3}{\partial H_x(t)} = 0, \quad \frac{\partial f_3}{\partial R(t)} = -\beta_r M(t), \quad \frac{\partial f_3}{\partial R_x(t)} = \frac{\rho_2}{\kappa_2 + R_x(t)} - \frac{\rho_2 R_x(t)}{(\kappa_2 + R_x(t))^2} - \mu_3,$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial Z(t)} = 0, \quad \frac{\partial f_3}{\partial S(t)} = 0, \quad \frac{\partial f_3}{\partial M(t)} = -\beta_r R(t).$$

Matriks Jacobian baris keempat:

$$\frac{\partial f_4}{\partial H(t)} = 0, \quad \frac{\partial f_4}{\partial H_x(t)} = 0, \quad \frac{\partial f_4}{\partial R(t)} = \beta_r M(t), \quad \frac{\partial f_4}{\partial R_x(t)} = -\eta Z(t) - \mu_4, \quad \frac{\partial f_4}{\partial Z(t)} = -\eta R_x(t),$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial S(t)} = 0, \quad \frac{\partial f_4}{\partial M(t)} = \beta_r R(t).$$

Matriks Jacobian baris kelima:

$$\frac{\partial f_5}{\partial H(t)} = 0, \quad \frac{\partial f_5}{\partial H_x(t)} = 0, \quad \frac{\partial f_5}{\partial R(t)} = 0, \quad \frac{\partial f_5}{\partial R_x(t)} = \frac{\rho_3}{\kappa_3 + R_x(t)} - \frac{\rho_3 R_x(t)}{(\kappa_3 + R_x(t))^2}, \quad \frac{\partial f_5}{\partial Z(t)} = -\delta_z,$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial S(t)} = 0, \quad \frac{\partial f_5}{\partial M(t)} = 0.$$

Matriks Jacobian baris keenam:

$$\frac{\partial f_6}{\partial H(t)} = -\beta_s S(t), \quad \frac{\partial f_6}{\partial H_x(t)} = 0, \quad \frac{\partial f_6}{\partial R(t)} = 0, \quad \frac{\partial f_6}{\partial R_x(t)} = 0, \quad \frac{\partial f_6}{\partial Z(t)} = 0, \quad \frac{\partial f_6}{\partial S(t)} = -\beta_s H(t) -$$

$$\delta_s, \quad \frac{\partial f_6}{\partial M(t)} = 0.$$

Matriks Jacobian baris ketujuh:

$$\frac{\partial f_7}{\partial H(t)} = 0, \quad \frac{\partial f_7}{\partial H_x(t)} = N\mu_2, \quad \frac{\partial f_7}{\partial R(t)} = \zeta K\mu_4 + \beta_r M(t), \quad \frac{\partial f_7}{\partial R_x(t)} = 0, \quad \frac{\partial f_7}{\partial Z(t)} = 0, \quad \frac{\partial f_7}{\partial S(t)} = 0,$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial M(t)} = -\beta_r R(t) - \delta_m.$$

Sehingga menghasilkan matriks Jacobian sebagai berikut:

$$\begin{array}{ccc}
 2,495008 \times 10^{-11} & 0 & 0 \\
 -0,02 & 0 & 0 \\
 0 & -0.1105920524 & 0 \\
 0 & 0.1105920524 & -0.02500006000 \\
 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 \\
 200 & -0.1105920524 & 0.290400 \\
 \\
 0 & -86206,88966 & 0 \\
 0 & 86206,88966 & 0 \\
 0 & 0 & -4.521120542 \\
 -0.9249471791 & 0 & 4.521120542 \\
 -0,05 & 0 & 0 \\
 0 & -86206,88966 & 0 \\
 0 & 0 & -52.52112054
 \end{array}
 \left. \vphantom{\begin{array}{ccc} 0 & -86206,88966 & 0 \\ 0 & 86206,88966 & 0 \\ 0 & 0 & -4.521120542 \\ -0.9249471791 & 0 & 4.521120542 \\ -0,05 & 0 & 0 \\ 0 & -86206,88966 & 0 \\ 0 & 0 & -52.52112054 \end{array}} \right)$$

$$\det \begin{bmatrix}
 \lambda + 0,02900000232 & 2,495008 \times 10^{-11} & 0 & 0 \\
 2,320000186 \times 10^{-9} & \lambda + 0,02 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & \lambda + 0.1105920524 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0.1105920524 \\
 -2,320000186 \times 10^{-9} & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 200 & 0 & -0.1105920524 \\
 \\
 0 & 0 & -86206,88966 & 0 \\
 0 & 0 & 86206,88966 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 \\
 \lambda + 0,025000006 & -0.9249471791 & 0 & 0 \\
 0 & \lambda + 0,05 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & \lambda + 86206,88966 & 0 \\
 0.290400 & 0 & 0 & 0 \\
 \\
 0 & & & \\
 0 & & & \\
 -4.521120542 & & & \\
 4.521120542 & & & \\
 0 & & & \\
 0 & & & \\
 \lambda + 52.52112054 & & &
 \end{bmatrix} = 0$$

Untuk mencari determinan matriks tersebut, menggunakan bantuan program Maple, maka diperoleh hasil dari determinan matriks sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
 &(\lambda + 0,0290000000004511)(\lambda + 8620,68896600232)(\lambda \\
 &\quad + 52,5549816549684)(\lambda + 0,02)(\lambda \\
 &\quad + 0,0667280307897469)(\lambda + 0,0350029666418186)(\lambda \\
 &\quad + 0,05) = 0
 \end{aligned}$$

$$(\lambda + 0,0290000000004511) = 0$$

$$(\lambda + 8620,68896600232) = 0$$

$$(\lambda + 52,5549816549684) = 0$$

$$(\lambda + 0,02) = 0$$

$$(\lambda + 0,0667280307897469) = 0$$

$$(\lambda + 0,0350029666418186) = 0$$

$$(\lambda + 0,05) = 0$$

Sehingga diperoleh hasil nilai eigen $\lambda_1 = -0,0290000000004511$, $\lambda_2 = -8620,68896600232$, $\lambda_3 = -52,5549816549684$, $\lambda_4 = -0,02$, $\lambda_5 = -0,0667280307897469$, $\lambda_6 = -0,0350029666418186$, dan $\lambda_7 = -0,05$.

3.2.4 Kestabilan Titik Tetap

Berdasarkan teori dari kajian pustaka pada bab sebelumnya maka dapat disimpulkan bahwa pada keadaan titik tetap $H = 8,620688966 \times 10^9$, $H_X = 1000$, $M = 5,114602622 \times 10^7$, $R = 2.260560271 \times 10^9$, $R_X = 9,249471791 \times 10^9$, $S = 0,002320000186$, dan $Z = 600,0005$, dinyatakan stabil karena semua nilai eigennya bernilai negatif. Namun terdapat dasar teori yang menguatkan dasar teori di atas yaitu dengan menunjukkan bentuk solusi umumnya.

Apabila solusi umum dari suatu persamaan mendekati suatu titik (titik tetap) maka persamaan tersebut dinyatakan stabil. Telah dipaparkan pada bab

sebelumnya bagaimana menentukan solusi umum dari suatu sistem persamaan differensial biasa.

1. Titik tetap dari sistem persamaan adalah $H^* = 8,620688966 \times 10^9$, $H_x^* = 1000$, $M^* = 5,114602622 \times 10^7$, $R^* = 2.260560271 \times 10^9$, $R_x^* = 9,249471791 \times 10^9$, $S^* = 0,002320000186$, dan $Z^* = 600,0005$
2. Dimisalkan $x_1(t)$ merupakan solusi umum dari $H(t)$, $x_2(t)$ merupakan solusi umum dari $H_x(t)$, $x_3(t)$ merupakan solusi umum dari $R(t)$, $x_4(t)$ merupakan solusi umum dari $R_x(t)$, $x_5(t)$ merupakan solusi umum dari $Z(t)$, $x_6(t)$ merupakan solusi umum dari $M(t)$, dan $x_7(t)$ merupakan solusi umum dari $S(t)$. x_0 adalah nilai awal dan S adalah matriks dari vektor eigen.
3. Bentuk matriks dari nilai eigen yang diperoleh adalah

$$\lambda = \begin{bmatrix} -0,0290000000004511 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -8620,68896600232 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -52,5549816549684 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ -0,02 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -0,0667280307897469 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0,0350029666418186 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -0,05 \end{bmatrix}$$

4. Bentuk invers matriks dari nilai eigen adalah

$$\lambda^{-1} = \begin{bmatrix} -34,4827586206897 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -0,000116000009273505 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0,0190276919257568 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ -50 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -14,9862057693131 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -28,5690070297424 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -20 \end{bmatrix}$$

5. Bentuk matriks dari vector eigen adalah

$$S = \begin{bmatrix} 0,01 & 1,000003364 \times 10^{-8} & 1,300982828 \times 10^{-25} \\ 2,691209484 \times 10^{-15} & -1 \times 10^{-8} & -6,804620000 \times 10^{-13} \\ 0 & 0 & 6,095818872 \\ 0 & 0 & -6,097756826 \\ 0 & 0 & 0 \\ -2,691209484 \times 10^{-15} & 1 \times 10^{-8} & -3,522681144 \times 10^{-38} \\ 0 & 0 & 70,71067810 \\ 3,920294494 \times 10^{-11} & 1,828878924 \times 10^{-21} & -2,110623062 \times 10^{-19} \\ 0,01414129740 & -2,6 \times 10^{-12} & 5,078 \times 10^{-11} \\ -1,735958383 & 2303,062995 & 341,8790517 \\ -4,062069130 & -3224,777845 & -912,6532100 \\ 0 & 0 & 0 \\ -1,055032271 \times 10^{-23} & -4,921916953 \times 10^{-34} & 5,680132754 \times 10^{-32} \\ 0,0347842700 & -22,34437334 & -5,715911492 \\ 4,193809524 \times 10^{-21} \\ -3,535000000 \times 10^{12} \\ -92,19533631 \\ 190,7801660 \\ 1 \\ -1,128644737 \times 10^{-33} \\ 1,235601791 \end{bmatrix}$$

6. Bentuk invers matriks dari vektor eigen adalah

$$S^{-1} = \begin{bmatrix} 99,999999999731 & -2,77223177578902 \times 10^{-7} & -3,13711759516345 \times 10^{-16} \\ 0,0000269120948399928 & 6,40524046104669 \times 10^{-8} & 3,13596352922741 \times 10^{-10} \\ 0 & -0,0538042536452585 & 0,0000277186301329267 \\ 0 & 70,7148694895741 & 1,17555260989382 \times 10^{-11} \\ 0 & 0,210550439180789 & 0,000913092000670437 \\ 0 & -1,05834174916875 & -0,00322651347023981 \\ 0 & 0 & 0 \\ -1,47839966352793 \times 10^{-17} & -9,79983953257379 \times 10^5 & -100,000336677196 \\ 1,47025594425264 \times 10^{-11} & 2,46941140539761 \times 10^5 & 9,9999999999731 \times 10^7 \\ -0,0000781311076139041 & -1,90198036635989 \times 10^{11} & -0,0538042536452585 \\ 8,33569292567665 \times 10^{-12} & 2,49977063645645 \times 10^{14} & 70,7148694895741 \\ 0,000342351515848614 & 7,44295802504106 \times 10^{11} & 0,210550439180789 \\ -0,00230485263844068 & -3,74123808331138 \times 10^{12} & -1,05834174916875 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} 1,02543069874325 \times 10^{-17} \\ -1,02541009693493 \times 10^{-11} \\ 0,0141330084028217 \\ 3,85925132097605 \times 10^{-13} \\ -0,0000491929543065503 \\ 0,0000793912736208663 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$7. \quad c = S^{-1}b$$

$$c =$$

$$\begin{bmatrix} 99,9999999999731 & -2,77223177578902 \times 10^{-7} & -3,13711759516345 \times 10^{-16} \\ 0,0000269120948399928 & 6,40524046104669 \times 10^{-8} & 3,13596352922741 \times 10^{-10} \\ 0 & -0,0538042536452585 & 0,0000277186301329267 \\ 0 & 70,7148694895741 & 1,17555260989382 \times 10^{-11} \\ 0 & 0,210550439180789 & 0,000913092000670437 \\ 0 & -1,05834174916875 & -0,00322651347023981 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} -1,47839966352793 \times 10^{-17} & -9,79983953257379 \times 10^5 & -100,000336677196 \\ 1,47025594425264 \times 10^{-11} & 2,46941140539761 \times 10^5 & 9,9999999999731 \times 10^7 \\ -0,0000781311076139041 & -1,90198036635989 \times 10^{11} & -0,0538042536452585 \\ 8,33569292567665 \times 10^{-12} & 2,49977063645645 \times 10^{14} & 70,7148694895741 \\ 0,000342351515848614 & 7,44295802504106 \times 10^{11} & 0,210550439180789 \\ -0,00230485263844068 & -3,74123808331138 \times 10^{12} & -1,05834174916875 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} 1,02543069874325 \times 10^{-17} \\ -1,02541009693493 \times 10^{-11} \\ 0,0141330084028217 \\ 3,85925132097605 \times 10^{-13} \\ -0,0000491929543065503 \\ 0,0000793912736208663 \\ 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 2,5 \times 10^{-5} \\ 0 \\ 2,5 \times 10^8 \\ 0 \\ 30 \\ 20 \\ 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -2,94015186019550 \times 10^7 \\ 2,00740823429405 \times 10^9 \\ -5,70594109215108 \times 10^{12} \\ 7,49931190937075 \times 10^{15} \\ 2,23288743034004 \times 10^{13} \\ -1,12237143305991 \times 10^{14} \\ 30 \end{bmatrix}$$

$$8. \quad u_0 = S^{-1}x_0$$

$$u_0 =$$

$$\begin{bmatrix} 99,9999999999731 & -2,77223177578902 \times 10^{-7} & -3,13711759516345 \times 10^{-16} \\ 0,0000269120948399928 & 6,40524046104669 \times 10^{-8} & 3,13596352922741 \times 10^{-10} \\ 0 & -0,0538042536452585 & 0,0000277186301329267 \\ 0 & 70,7148694895741 & 1,17555260989382 \times 10^{-11} \\ 0 & 0,210550439180789 & 0,000913092000670437 \\ 0 & -1,05834174916875 & -0,00322651347023981 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} -1,47839966352793 \times 10^{-17} & -9,79983953257379 \times 10^5 & -100,000336677196 \\ 1,47025594425264 \times 10^{-11} & 2,46941140539761 \times 10^5 & 9,9999999999731 \times 10^7 \\ -0,0000781311076139041 & -1,90198036635989 \times 10^{11} & -0,0538042536452585 \\ 8,33569292567665 \times 10^{-12} & 2,49977063645645 \times 10^{14} & 70,7148694895741 \\ 0,000342351515848614 & 7,44295802504106 \times 10^{11} & 0,210550439180789 \\ -0,00230485263844068 & -3,74123808331138 \times 10^{12} & -1,05834174916875 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} 1,02543069874325 \times 10^{-17} \\ -1,02541009693493 \times 10^{-11} \\ 0,0141330084028217 \\ 3,85925132097605 \times 10^{-13} \\ -0,0000491929543065503 \\ 0,0000793912736208663 \\ 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 300000 \\ 10 \\ 500000 \\ 10 \\ 10 \\ 2000 \\ 20 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 2,00001597940610 \times 10^7 \\ 2,00002469419425 \times 10^{11} \\ -1,90198036645389 \times 10^{12} \\ 2,49977063659858 \times 10^{15} \\ 7,44295802592082 \times 10^{12} \\ -3,74123808368543 \times 10^{13} \\ 10 \end{bmatrix}$$

$$u_1(0) = 2,00001597940610 \times 10^7$$

$$u_2(0) = 2,00002469419425 \times 10^{11}$$

$$u_3(0) = -1,90198036645389 \times 10^{12}$$

$$u_4(0) = 2,49977063659858 \times 10^{15}$$

$$u_5(0) = 7,44295802592082 \times 10^{12}$$

$$u_6(0) = -3,74123808368543 \times 10^{13}$$

$$u_7(0) = 10$$

$$9. \quad u_j(t) = \begin{cases} e^{\lambda_j t} \left(u_j(0) + \frac{c_j}{\lambda_j} \right) - \frac{c_j}{\lambda_j}, & \lambda_j \neq 0 \\ c_j t + u_j(0), & \lambda_j = 0 \end{cases}$$

$$\frac{c_j}{\lambda_j} = [\lambda_j^{-1}][c_j]$$

$$\frac{c_j}{\lambda_j} = \begin{bmatrix} -34,4827586206897 & 0 & 0 \\ 0 & -0,000116000009273505 & 0 \\ 0 & 0 & -0,0190276919257568 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ -50 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -14,9862057693131 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -28,5690070297424 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -20 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -2,94015186019550 \times 10^7 \\ 2,00740823429405 \times 10^9 \\ -5,70594109215108 \times 10^{12} \\ 7,49931190937075 \times 10^{15} \\ 2,23288743034004 \times 10^{13} \\ -1,12237143305991 \times 10^{14} \\ 30 \end{bmatrix}$$

$$\frac{c_j}{\lambda_j} = \begin{bmatrix} -2,18707147624553 \times 10^{19} \\ -1,12182004129086 \times 10^{22} \\ -4,24690805279309 \times 10^{24} \\ 5,58170643286878 \times 10^{27} \\ 1,66192874186417 \times 10^{25} \\ -8,35376349012529 \times 10^{25} \\ 2,23288743034004 \times 10^{13} \end{bmatrix}$$

$$u_1(t) = e^{-0,0290000000004511 t} (2,00001597940610 \times 10^7 - 2,18707147624553 \times 10^{19}) + 2,18707147624553 \times 10^{19}$$

$$u_1(t) = (-2,18707147624353 \times 10^{19}) e^{-0,0290000000004511 t} + 2,18707147624553 \times 10^{19}$$

$$u_2(t) = e^{-8620,68896600232 t} (2,00002469419425 \times 10^{11} - 1,12182004129086 \times 10^{22}) + 1,12182004129086 \times 10^{22}$$

$$u_2(t) = (-1,12182004127086 \times 10^{22}) e^{-8620,68896600232 t} + 1,12182004129086 \times 10^{22}$$

$$u_3(t) = e^{-52,5549816549684 t} (-1,90198036645389 \times 10^{12} - 4,24690805279309 \times 10^{24}) + 4,24690805279309 \times 10^{24}$$

$$u_3(t) = (-4,24690805279499 \times 10^{24}) e^{-52,5549816549684 t} + 4,24690805279309 \times 10^{24}$$

$$u_4(t) = e^{-0,02 t} (2,49977063659858 \times 10^{15} + 5,58170643286878 \times 10^{27}) - 5,58170643286878 \times 10^{27}$$

$$u_4(t) = (5,58170643287128 \times 10^{27}) e^{-0,02 t} - 5,58170643286878 \times 10^{27}$$

$$u_5(t) = e^{-0,0667280307897469 t} (7,44295802592082 \times 10^{12} + 1,66192874186417 \times 10^{25}) - 1,66192874186417 \times 10^{25}$$

$$u_5(t) = (1,66192874186491 \times 10^{25}) e^{-0,0667280307897469 t} - 1,66192874186417 \times 10^{25}$$

$$u_6(t) = e^{-0,0350029666418186 t} (-3,74123808368543 \times 10^{13} - 8,35376349012529 \times 10^{25}) + 8,35376349012529 \times 10^{25}$$

$$u_6(t) = (-8,35376349012903 \times 10^{25}) e^{-0,0350029666418186 t} + 8,35376349012529 \times 10^{25}$$

$$u_7(t) = e^{-0,05 t} (10 + 2,23288743034004 \times 10^{13}) - 2,23288743034004 \times 10^{13}$$

$$u_7(t) = (2,23288743034104 \times 10^{13}) e^{-0,05 t} - 2,23288743034004 \times 10^{13}$$

10. Maka diperoleh solusi umum sistem persamaan dari model *in-host* malaria hepatosit-eritrosit-imun sebagai berikut:

$$x_j(t) = [S][u_j(t)]$$

$$x_j(t) = \begin{bmatrix} 0,01 & 1,000003364 \times 10^{-8} & 1,300982828 \times 10^{-25} \\ 2,691209484 \times 10^{-15} & -1 \times 10^{-8} & -6,804620000 \times 10^{-13} \\ 0 & 0 & 6,095818872 \\ 0 & 0 & -6,097756826 \\ 0 & 0 & 0 \\ -2,691209484 \times 10^{-15} & 1 \times 10^{-8} & -3,522681144 \times 10^{-38} \\ 0 & 0 & 70,71067810 \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} 3,920294494 \times 10^{-11} & 1,828878924 \times 10^{-21} & -2,110623062 \times 10^{-19} \\ 0,01414129740 & -2,6 \times 10^{-12} & 5,078 \times 10^{-11} \\ -1,735958383 & 2303,062995 & 341,8790517 \\ -4,062069130 & -3224,777845 & -912,6532100 \\ 0 & 0 & 0 \\ -1,055032271 \times 10^{-23} & -4,921916953 \times 10^{-34} & 5,680132754 \times 10^{-32} \\ 0,0347842700 & -22,34437334 & -5,715911492 \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} 4,193809524 \times 10^{-21} \\ -3,535000000 \times 10^{12} \\ -92,19533631 \\ 190,7801660 \\ 1 \\ -1,128644737 \times 10^{-33} \\ 1,235601791 \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} (-2,18707147624353 \times 10^{19})e^{-0,0290000000004511 t} + 2,18707147624553 \times 10^{19} \\ (-1,12182004127086 \times 10^{22})e^{-8620,68896600232 t} + 1,12182004129086 \times 10^{22} \\ (-4,24690805279499 \times 10^{24})e^{-52,5549816549684 t} + 4,24690805279309 \times 10^{24} \\ (5,58170643287128 \times 10^{27})e^{-0,02 t} - 5,58170643286878 \times 10^{27} \\ (1,66192874186491 \times 10^{25})e^{-0,0667280307897469 t} - 1,66192874186417 \times 10^{25} \\ (-8,35376349012903 \times 10^{25})e^{-0,0350029666418186 t} + 8,35376349012529 \times 10^{25} \\ (2,23288743034104 \times 10^{13})e^{-0,05 t} - 2,23288743034004 \times 10^{13} \end{bmatrix}$$

$$x_1(t) = (-2,187071476 \times 10^{17})e^{-0,0290000000004511 t} - 1,766204054 \times 10^7 - \\ (1,121823815 \times 10^{14})e^{-8620,68896600232 t} - 0,5525154449 e^{-52,5549816549684 t} + \\ (2,188193300 \times 10^{17})e^{-0,02 t} + 30394,66449 e^{-0,0667280307897469 t} + \\ (1,763164588 \times 10^7)e^{-0,0350029666418186 t} + (9,364304570 \times 10^{-8})e^{-0,05 t}$$

$$x_2(t) = -58858,67498 e^{-0,0290000000004511 t} - 2 \times 10^{16} + (1,121820041 \times \\ 10^{14})e^{-8620,68896600232 t} + (2,889859548 \times 10^{12})e^{-52,5549816549684 t} + \\ (7,893257067 \times 10^{25})e^{-0,02 t} - (4,321014729 \times 10^{13})e^{-0,0667280307897469 t} - \\ (4,242041100 \times 10^{15})e^{-0,0350029666418186 t} - (7,893257065 \times 10^{25})e^{-0,05 t}$$

$$x_3(t) = 2,058618076 \times 10^{15} - (2,588838226 \times 10^{25})e^{-52,5549816549684 t} - \\ (9,689610074 \times 10^{27})e^{-0,02 t} + (3,827526586 \times 10^{28})e^{-0,0667280307897469 t} - \\ (2,855976740 \times 10^{28})e^{-0,0350029666418186 t} - (2,058618076 \times 10^{15})e^{-0,05 t}$$

$$x_4(t) = -4,259906346 \times 10^{15} + (2,589661257 \times 10^{25})e^{-52,5549816549684 t} - \\ (2,267327739 \times 10^{28})e^{-0,02 t} - (5,359350987 \times 10^{28})e^{-0,0667280307897469 t} + \\ (7,624089065 \times 10^{28})e^{-0,0350029666418186 t} + (4,259906346 \times 10^{15})e^{-0,05 t}$$

$$x_5(t) = (2,232887430 \times 10^{13})e^{-0,05 t} - 2,232887430 \times 10^{13}$$

$$\begin{aligned}
x_6(t) &= 58858.67498 e^{-0.0290000000004511 t} + 1.121820041 \times 10^{14} - (1.121820041 \times \\
&\quad 10^{14})e^{-8620.68896600232 t} + (1.496050292 \times 10^{-13})e^{-52.5549816549684 t} - \\
&\quad 58888.80414 e^{-0.02 t} - (8.179875250 \times 10^{-9})e^{-0.0667280307897469 t} - \\
&\quad 0.000004745048562 e^{-0.0350029666418186 t} - (2.520136646 \times 10^{-20})e^{-0.05 t} \\
x_7(t) &= 1.999724104 \times 10^{17} - (3.003017483 \times 10^{26})e^{-52.5549816549684 t} + \\
&\quad (1.941555836 \times 10^{26})e^{-0.02 t} - (3.713475628 \times 10^{26})e^{-0.0667280307897469 t} + \\
&\quad (4.774937273 \times 10^{26})e^{-0.0350029666418186 t} + (2.758959708 \times 10^{13})e^{-0.05 t}
\end{aligned}$$

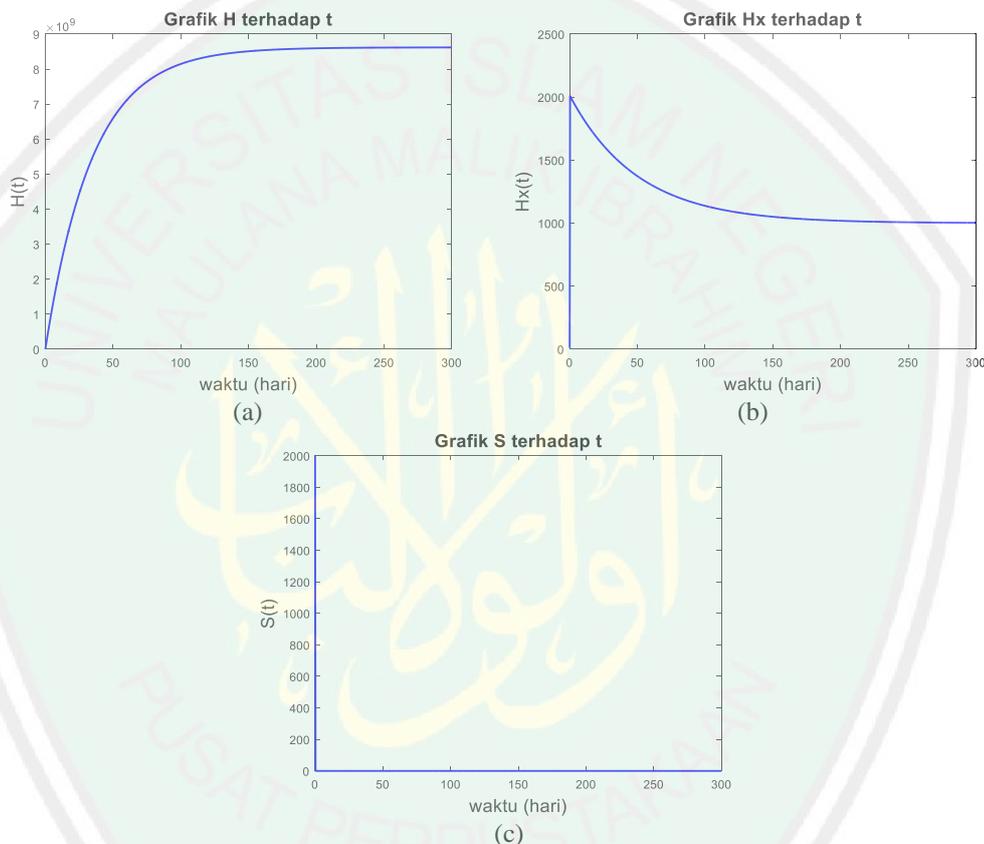
Berdasarkan pemisalan sebelumnya, sehingga solusi sistem pada model *in-host* malaria hepatosit-eritrosit-imun yang telah dilinierkan sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
H(t) &= (-2.187071476 \times 10^{17})e^{-0.0290000000004511 t} - 1.766204054 \times 10^7 - \\
&\quad (1.121823815 \times 10^{14})e^{-8620.68896600232 t} - 0.5525154449 e^{-52.5549816549684 t} + \\
&\quad (2.188193300 \times 10^{17})e^{-0.02 t} + 30394.66449 e^{-0.0667280307897469 t} + \\
&\quad (1.763164588 \times 10^7)e^{-0.0350029666418186 t} + (9.364304570 \times 10^{-8})e^{-0.05 t} \\
H_x(t) &= -58858.67498 e^{-0.0290000000004511 t} - 2 \times 10^{16} + (1.121820041 \times \\
&\quad 10^{14})e^{-8620.68896600232 t} + (2.889859548 \times 10^{12})e^{-52.5549816549684 t} + \\
&\quad (7.893257067 \times 10^{25})e^{-0.02 t} - (4.321014729 \times 10^{13})e^{-0.0667280307897469 t} - \\
&\quad (4.242041100 \times 10^{15})e^{-0.0350029666418186 t} - (7.893257065 \times 10^{25})e^{-0.05 t} \\
R(t) &= 2.058618076 \times 10^{15} - (2.588838226 \times 10^{25})e^{-52.5549816549684 t} \\
&\quad - (9.689610074 \times 10^{27})e^{-0.02 t} + (3.827526586 \times 10^{28})e^{-0.0667280307897469 t} - \\
&\quad (2.855976740 \times 10^{28})e^{-0.0350029666418186 t} - (2.058618076 \times 10^{15})e^{-0.05 t} \\
R_x(t) &= -4.259906346 \times 10^{15} + (2.589661257 \times 10^{25})e^{-52.5549816549684 t} - \\
&\quad (2.267327739 \times 10^{28})e^{-0.02 t} - (5.359350987 \times 10^{28})e^{-0.0667280307897469 t} + \\
&\quad (7.624089065 \times 10^{28})e^{-0.0350029666418186 t} + (4.259906346 \times 10^{15})e^{-0.05 t} \\
Z(t) &= (2.232887430 \times 10^{13})e^{-0.05 t} - 2.232887430 \times 10^{13} \\
S(t) &= 58858.67498 e^{-0.0290000000004511 t} + 1.121820041 \times 10^{14} - (1.121820041 \times \\
&\quad 10^{14})e^{-8620.68896600232 t} + (1.496050292 \times 10^{-13})e^{-52.5549816549684 t} - \\
&\quad 58888.80414 e^{-0.02 t} - (8.179875250 \times 10^{-9})e^{-0.0667280307897469 t} - \\
&\quad 0.000004745048562 e^{-0.0350029666418186 t} - (2.520136646 \times 10^{-20})e^{-0.05 t} \\
M(t) &= 1.999724104 \times 10^{17} - (3.003017483 \times 10^{26})e^{-52.5549816549684 t} + \\
&\quad (1.941555836 \times 10^{26})e^{-0.02 t} - (3.713475628 \times 10^{26})e^{-0.0667280307897469 t} + \\
&\quad (4.774937273 \times 10^{26})e^{-0.0350029666418186 t} + (2.758959708 \times 10^{13})e^{-0.05 t}
\end{aligned}$$

3.3 Simulasi dan Interpretasi Grafik

3.3.1 Grafik $H(t)$, $H_x(t)$, $R(t)$, $R_x(t)$, $Z(t)$, $S(t)$, dan $M(t)$

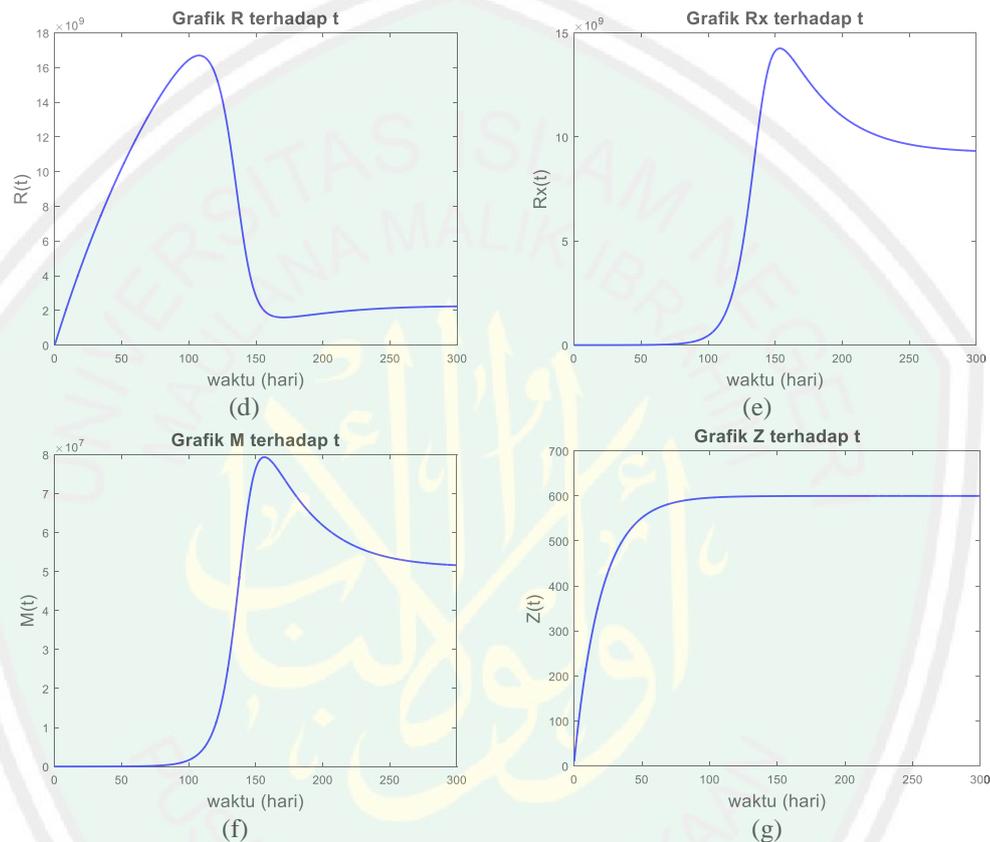
Dengan bantuan *software* Matlab serta dengan fungsi ode-45 dan mensubstitusikan parameter pada tabel 3.1 maka diperoleh hasil grafik dari sistem diferensial pada model *in-host* malaria hepatosit-eritrosit dengan respon sel imun sebagai berikut:



Gambar 3.2 Grafik Perubahan Pertumbuhan Model *In-Host* Malaria pada Sel Hati

Perubahan pertumbuhan hepatosit yang sehat selama infeksi berat malaria ditunjukkan pada gambar (a). Laju pembentukan hepatosit cenderung meningkat karena invansi yang disebabkan oleh sporozoit. Pada gambar (b) menunjukkan pertumbuhan hepatosit yang terinfeksi meningkat tajam pada hari pertama sebanyak 2000 *sel/μl*. Karena adanya sel-sel sistem kekebalan tubuh alami pada tubuh sehingga menyebabkan penurunan hepatosit yang terinfeksi secara

berangsur-angsur dan tetap relatif konstan setelah tiga bulan. Pada tahap ini lebih banyak sel hati yang dihasilkan untuk menggantikan sel yang terinfeksi. Gambar (c) menunjukkan penurunan yang stabil pada populasi sporozoit sejak hari pertama terinfeksi. Ini dikarenakan hepatosit yang telah diinvansi menghasilkan merozoit daripada sporozoit.



Gambar 3.3 Grafik Perubahan Pertumbuhan Model *In-Host* Malaria pada Sel Darah Merah

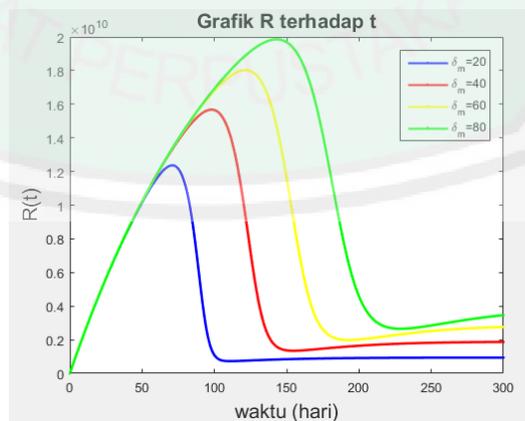
Setelah skizon hati melepaskan merozoit ke dalam aliran darah, populasi sel darah merah yang sehat terus meningkat hingga hari ke-108 sebanyak $16,7 \times 10^9 \text{ sel}/\mu\text{l}$ seperti yang ditunjukkan pada gambar (d). Kemudian pada hari berikutnya produksinya berangsur-angsur menurun hingga bergerak konstan setelah hari ke-162 sebanyak $1,7 \times 10^9 \text{ sel}/\mu\text{l}$. Namun pada gambar (e) menunjukkan kepadatan eritrosit yang terinfeksi meningkat tajam pada hari ke-80

sampai hari ke-152 sebanyak $14,2 \times 10^9 \text{ sel}/\mu\text{l}$. Kemudian berangsur-angsur turun tetapi masih dalam kepadatan yang tinggi yaitu $11 \times 10^9 \text{ sel}/\mu\text{l}$. Gambar (f) menunjukkan bahwa jumlah populasi merozoit mulai meningkat pada hari ke-80 hingga hari ke-156 sebanyak $7,9 \times 10^7 \text{ sel}/\mu\text{l}$. Kemudian berangsur-angsur turun pada hari berikutnya hingga $6,2 \times 10^7 \text{ sel}/\mu\text{l}$. Gambar (g) menunjukkan bahwa populasi makrofag meningkat secara terus menerus hingga sebesar $600 \text{ sel}/\mu\text{l}$ pada hari ke 106. Kemudian pada hari berikutnya populasi makrofag bergerak konstan dan tetap tinggi selama periode infeksi.

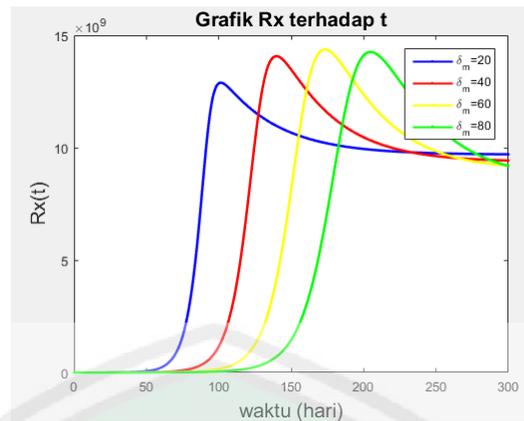
Berdasarkan grafik di atas dapat diamati bahwa pada hari ke-156 populasi merozoit meningkat sehingga mengakibatkan populasi sel darah merah yang sehat menurun dan sel darah merah yang terinfeksi meningkat.

3.2.2 Grafik $R(t)$ dan $R_x(t)$ dengan $\delta_m = 20$, $\delta_m = 40$, $\delta_m = 60$, dan $\delta_m = 80$.

Pada simulasi berikut akan ditunjukkan bagaimana pengaruh laju kematian merozoit (δ_m) dengan parameter yang berbeda terhadap sel darah merah yang rentan dan sel darah merah yang terinfeksi.



Gambar 3.4 Grafik Simulasi Sel Darah Merah yang Rentan dengan $\delta_m = 20$, $\delta_m = 40$, $\delta_m = 60$, dan $\delta_m = 80$.



Gambar 3.5 Grafik Simulasi Sel Darah Merah yang Terinfeksi dengan $\delta_m = 20$, $\delta_m = 40$, $\delta_m = 60$, dan $\delta_m = 80$.

Gambar 3.4 menunjukkan grafik simulasi perubahan populasi sel darah merah yang rentan dengan nilai parameter δ_m yang berbeda. Dari grafik di atas, dapat diketahui bahwa ketika laju kematian merozoit meningkat ($\delta_m = 20$ menjadi $\delta_m = 80$) maka perubahan pertumbuhan sel darah merah yang rentan/sehat juga akan terus meningkat. ketika $\delta_m = 20$ populasi sel darah merah yang rentan akan meningkat hingga hari ke-60 kemudian pertumbuhannya akan kembali menurun hingga 20 hari berikutnya sampai akhirnya cenderung bergerak stabil. Namun, ketika $\delta_m = 80$ maka populasi sel darah merah yang rentan akan terus meningkat lebih lama hingga hari ke 120.

Gambar 3.5 menunjukkan grafik simulasi pertumbuhan sel darah yang terinfeksi dengan nilai parameter δ_m yang berbeda. Dari grafik tersebut, dapat diketahui bahwa meningkatnya nilai laju kematian merozoit mempengaruhi pertumbuhan sel darah merah yang terinfeksi. Ketika $\delta_m = 20$ maka populasi sel darah merah yang terinfeksi akan mulai meningkat pada hari ke-40 dan terus naik hingga sebanyak $11 \times 10^9 \text{ sel}/\mu\text{l}$. Ketika $\delta_m = 80$ maka populasi darah merah yang terinfeksi akan mulai meningkat pada hari ke-87 dan terus naik hingga hari ke-182 sebanyak $13 \times 10^9 \text{ sel}/\mu\text{l}$.

3.4 Sistem Imun dalam Pandangan Islam

Allah Swt. menciptakan sistem imun untuk menyeimbangkan keadaan tubuh manusia ketika diserang oleh virus, bakteri, dan benda-benda asing lainnya. Sistem imun merupakan salah satu penyempurnaan Allah Swt. terhadap bentuk fisik (kejadian) manusia. Dengan adanya sistem imun di dalam tubuh, menjadikan manusia memiliki kekebalan alami dari berbagai zat yang menyerang dan membahayakan bagi tubuh manusia. Mekanisme sistem imun yang ada dalam tubuh manusia bekerja dengan sangat rapi dan sempurna sehingga tercipta suatu keseimbangan mekanisme yang luar biasa. Terjadinya interaksi antara sistem imun dan benda asing yang ada di dalam tubuh manusia menimbulkan respon dari sistem imun tersebut.

Mekanisme kerja sistem imun sangatlah unik dalam menangkal patogen penyebab penyakit, sehingga diperlukan peningkatan imunitas. Bentuk upaya untuk meningkatkan imunitas adalah dengan mengonsumsi bahan makanan sehat yang berasal dari alam dan memiliki pengaruh dalam meningkatkan sistem imun. Madu merupakan salah satu bahan makanan yang disebutkan dalam Al-Quran mempunyai kandungan obat yang menyembuhkan bagi manusia. Allah Swt. berfirman dalam Q.S. An-Nahl ayat 69:

ثُمَّ كُلِي مِنْ كُلِّ الثَّمَرَاتِ فَاسْلُكِي سُبُلَ رَبِّكِ ذُلًّا يَخْرُجُ مِنْ بُطُونِهَا شَرَابٌ مُخْتَلِفٌ أَلْوَانُهُ فِيهِ شِفَاءٌ لِلنَّاسِ
 إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ

“Kemudian makanlah dari tiap-tiap (macam) buah-buahan dan tempuhlah jalan Tuhanmu yang telah dimudahkan (bagimu). Dari perut lebah itu ke luar minuman (madu) yang bermacam-macam warnanya, di dalamnya terdapat obat yang menyembuhkan bagi manusia. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda (kebesaran Tuhan) bagi orang-orang yang memikirkan.”

Dalam ayat di atas dijelaskan bahwa madu merupakan obat (*syifa'*) yang dapat menyembuhkan bagi manusia. Madu mengandung enzim-enzim khusus

yang dapat meningkatkan imunitas tubuh. Madu juga memiliki sifat antibakteri sehingga dapat membuat tubuh terhindar dari kuman penyakit. Madu juga terbukti dapat menghilangkan rasa nyeri 10 kali lipat lebih baik daripada morfin. Dengan meminumnya secara teratur, madu dapat menjadi antibodi yang baik bagi tubuh.



BAB IV

PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil simulasi pada pembahasan, diketahui interaksi sistem tersebut. Ketika pada tahap hepatosit, populasi hepatosit yang rentan akan mengalami kenaikan dan hepatosit yang terinfeksi akan mengalami penurunan setelah meningkat tajam pada hari pertama selama beberapa jam. Sedangkan populasi sporozoit mengalami penurunan stabil pada hari pertama setelah terinfeksi. Ketika pada tahap eritrosit, pertumbuhan populasi sel darah merah yang rentan dan makrofag mengalami peningkatan sejak awal terinfeksi. Sedangkan pertumbuhan populasi sel darah merah yang terinfeksi dan merozoit mengalami peningkatan tajam pada hari ke-80 sampai hari ke-152. Kemudian populasi kembali menurun setelah hari berikutnya.

Laju kematian merozoit berpengaruh terhadap pertumbuhan sel darah merah yang rentan dan sel darah merah yang terinfeksi. Jika laju kematian merozoit meningkat maka laju pertumbuhan sel darah merah yang rentan akan semakin tinggi dan laju pertumbuhan sel darah merah terinfeksi akan semakin terhambat.

4.2 Saran

Pada penelitian selanjutnya diharapkan untuk melakukan pengembangan penelitian terhadap analisis *in-host* malaria hepatosit-eritrosit-imun dengan menggunakan metode lain.

DAFTAR PUSTAKA

- A., D. Augustine dkk. 2009. NIAID workshop on immunity to malaria: Addressing immunological challenges. *Nature Immunology*. 10(7): 673–678.
- Abdullah. 2004. *Tafsir Ibnu Katsir Jilid 1*. Bogor: Pustaka Imam asy-Syafi'i.
- Anton, H. Dan Rorres, C. 2004. *Aljabar Linier Elementer versi Aplikasi Jilid I*. Jakarta: Erlangga.
- Asy-Syuyuthi, J., dan Al-Mahalliy, J.M. 2010. *Tafsir Jalalain*. Tasikmalaya: Pesantren Persatuan Islam 91.
- B., S. Franklin dkk. 2009. Malariaprimes the innate immune response due to interferon- γ induced enhancement of toll-like receptor expression and function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 106(14): 5789–5794.
- Baratawidjaja, K.G dan Rengganis, I. 2009. *Imunologi Dasar edisi ke-8*. Jakarta: Fakultas Kedokteran UI.
- Boyce, W.E. dan DiPrima, R.C.. 2000. *ODE Architect Companion*. New York: John Willey and sons, Inc.
- Clark, I. A. dan Schofield, L.. 2000. Pathogenesis of malaria. *Parasitol Today*. 16: 451-454.
- Darmawangsa, T.T.. 2012. *Analisis Model Matematika pada Makrofag yang Terinfeksi Virus HIV*. Skripsi ini tidak dipublikasikan Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi. Bandung: Universitas Sunan Gunung Djati.
- Dondorp, A. M., Kager, P. A., Vreeken, J. dan White, N. J.. 2000. Abnormal blood flow and red blood cell deformability in severe malaria. *Parasitol Today*. 16: 228-232.
- Edwards, C. H. Dan Penney, D. E.. 2008. *Differential Equation and Linier Algebra*. New Jersey: Prentice hall Inc.
- English, M., Sauerwein, R., Waruiru, C., Mosobo, M., Obiero, J., Lowe, B. dan Marsh, K.. 1997. Acidosis in severe childhood malaria. *Qjm*. 90: 263-270.
- English, M., Waruiru, C., Amukoye, E., Murphy, S., Crawley, J., Mwangi, I., Peshu, N. dan Marsh, K.. 1996. Deep breathing in children with severe malaria: indicator of metabolic acidosis and poor outcome. *Am J Trop Med Hyg*. 55: 521-524.

- Farouk, Salah Eldin. 2005. *T Cell and Antibody Responses in Plasmodium Falciparum Malaria and Their Relation to Disease Susceptibility*. Tesis. Stockholm: Stockholm University.
- Finizio dan Ladas. 1988. *Persamaan Diferensial Biasa dengan Penerapan Modern*. Jakarta: Erlangga.
- Hunt, N. H. dan Grau, G. E.. 2003. Cytokines: accelerators and brakes in the pathogenesis of cerebral malaria. *Trends Immunol.* 24: 491-499.
- K. Mendis, B. J. Sina, P. Marchesini, dan R. Carter. 2001. The neglected burden of Plasmodium vivax malaria. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 64(1-2): 97–106.
- K., Chotivanich dkk. 2002. Central role of the spleen in malaria parasite clearance. *The Journal of Infectious Diseases.* 185(10): 1538–1541.
- Kresno, Siti Boedina. 2003. *Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*. Jakarta: FKUI.
- Miller, L. H., Baruch, D. I., Marsh, K. dan Doumbo, O. K.. 2002. The pathogenic basis of malaria. *Nature.* 415: 673-679.
- Muentener, P., Schlagenhauf, P. dan Steffen, R.. 1999. Imported malaria (1985-95): trends and perspectives. *Bull World Health Organ.* 77: 560-566.
- Orwa, T.O., Mbogo, R.W., dan Luboobi, L.S.. 2017. Mathematical Model for Hepatocytic-Erythrocytic Dynamic of Malaria. *International Jurnal of Mathematics and Mathematical Sciences.* Vol 2018: 1-18.
- Pagalay, U.. 2009. *Mathematical Modelling Aplikasi pada Kedokteran, Imunologi, Biologi, Ekonomi, dan Perikanan*. Malang: UIN-Maliki Press. Perpus.
- Robinson, R. C.. 2004. *An Introduction To Dynamical Systems Continuous and Discrete*. New Jersey: Pearson Education Inc.
- Ross, S.L.. 1984. *Differential Equation*. New York: John Willey and Sons, Inc.
- Scheinerman, E.R. 2000. *Invitation to Dynamical Systems*. Baltimore: The Johns Hopkins University.
- Strauss, W.A. 2007. *Partial Differential System an Introduction*. Providence: Brown University.
- Trigg, P. I. dan Kondrachine, A. V.. 1998. Commentary: malaria control in the 1990s. *Bull World Health Organ.* 76: 11-16.

Tu, P.N.V.. 1994. *Dynamical System an Introduction with Application in Economics and Biology*. New York: Springer-verlag.

Waluyo. 2006. *Persamaan Diferensial*. Yogyakarta: Graha Ilmu.

Y. Li, S. Ruan, dan D. Xiao. 2011. The within-host dynamics of malaria infection with immune response. *Mathematical Biosciences and Engineering*. 8(4): 999–1018.



LAMPIRAN-LAMPIRAN

Lampiran 1

Solusi Numerik Grafik Model *In-Host* Malaria Hepatosit-Eritrosit dengan Respon Sel Imun Menggunakan ODE45 dengan bantuan Matlab

```
function fv=kk(T,X)

delZ=0.05;
delS=1.2*10^(-11);
eta=10^(-10);
lamdaH=2.5*10^8;
P1=2.5*10^(-5);
mu1=0.029;
lmb=20;
P2=2.5*10^(-5);
Bs=1*10^(-6);
P3=2.5*10^(-5);
mu2=0.02;
k1=1;
lamdaR=2.5*10^8;
C=0.726;
mu3=0.0083;
k2=1;
Br=2*10^(-9);
N=10000;
mu4=0.025;
k3=1;
delM=48;
K=16;
lamdaZ=30;

fv=zeros(7,1);
fv(1)=lamdaH+((P1*X(2))/(k1+X(2)))-mu1*X(1)-Bs*X(6)*X(1);
fv(2)=Bs*X(6)*X(1)-mu2*X(2);
fv(3)=lamdaR+(P2*X(4)/(k2+X(4)))-mu3*X(3)-Br*X(3)*X(7);
fv(4)=Br*X(3)*X(7)-mu4*X(4)-eta*X(4)*X(5);
fv(5)=lamdaZ+(P3*X(4)/(k3+X(4)))-delZ*X(5);
fv(6)=lmb-delS*X(6)-Bs*X(6)*X(1);
fv(7)=N*mu2*X(2)+K*C*mu4*X(4)-delM*X(7)-Br*X(3)*X(7);

end
clc, clear

T=[0 200];

initial_H=300000;
initial_Hx=10;
initial_R=500000;
initial_Rx=10;
initial_Z=10;
initial_S=2000;
initial_M=10;
```

```
[T, X]=ode45(@kk,T,[initial_H initial_Hx initial_R initial_Rx  
initial_Z initial_S initial_M]);
```

```
figure(1);  
plot(T,X(:,1),'b','LineWidth',1.5);  
title('Grafik H terhadap t','FontSize',15);  
xlabel('waktu (hari)','FontSize',15);  
ylabel('H(t)','FontSize',15);
```

```
figure(2);  
plot(T,X(:,2),'b','LineWidth',1.5);  
title('Grafik Hx terhadap t','FontSize',15);  
xlabel('waktu (hari)','FontSize',15);  
ylabel('Hx(t)','FontSize',15);
```

```
figure(3);  
plot(T,X(:,3),'b','LineWidth',1.5);  
title('Grafik R terhadap t','FontSize',15);  
xlabel('waktu (hari)','FontSize',15);  
ylabel('R(t)','FontSize',15);
```

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

```
figure(5);  
plot(T,X(:,5),'b','LineWidth',1.5);  
title('Grafik Z terhadap t','FontSize',15);  
xlabel('waktu (hari)','FontSize',15);  
ylabel('Z(t)','FontSize',15);
```

```
figure(6);  
plot(T,X(:,6),'b','LineWidth',1.5);  
title('Grafik S terhadap t','FontSize',15);  
xlabel('waktu (hari)','FontSize',15);  
ylabel('S(t)','FontSize',15);
```

```
figure(7);  
plot(T,X(:,7),'b','LineWidth',1.5);  
title('Grafik M terhadap t','FontSize',15);  
xlabel('waktu (hari)','FontSize',15);  
ylabel('M(t)','FontSize',15);
```

Lampiran 2

Simulasi Numerik Grafik Perubahan Populasi $R(t)$ dan $R_x(t)$ dengan $\delta_m = 20$, $\delta_m = 40$, $\delta_m = 60$, dan $\delta_m = 80$.

```
function fv=coba1(T,X)

delZ=0.05;
delS=1.2*10^(-11);
eta=10^(-10);
lamdaH=2.5*10^8;
P1=2.5*10^(-5);
mu1=0.029;
lmb=20;
P2=2.5*10^(-5);
Bs=1*10^(-6);
P3=2.5*10^(-5);
mu2=0.02;
k1=1;
lamdaR=2.5*10^8;
C=0.726;
mu3=0.0083;
k2=1;
Br=2*10^-9;
N=10000;
mu4=0.025;
k3=1;
delM=20;
K=16;
lamdaZ=30;

fv=zeros(7,1);
fv(1)=lamdaH+((P1*X(2))/(k1+X(2)))-mu1*X(1)-Bs*X(6)*X(1);
fv(2)=Bs*X(6)*X(1)-mu2*X(2);
fv(3)=lamdaR+(P2*X(4)/(k2+X(4)))-mu3*X(3)-Br*X(3)*X(7);
fv(4)=Br*X(3)*X(7)-mu4*X(4)-eta*X(4)*X(5);
fv(5)=lamdaZ+(P3*X(4)/(k3+X(4)))-delZ*X(5);
fv(6)=lmb-delS*X(6)-Bs*X(6)*X(1);
fv(7)=N*mu2*X(2)+K*C*mu4*X(4)-delM*X(7)-Br*X(3)*X(7);

end
function fv=coba2(T1,X1)

delZ=0.05;
delS=1.2*10^(-11);
eta=10^(-10);
lamdaH=2.5*10^8;
P1=2.5*10^(-5);
mu1=0.029;
lmb=20;
P2=2.5*10^(-5);
Bs=1*10^(-6);
P3=2.5*10^(-5);
mu2=0.02;
k1=1;
lamdaR=2.5*10^8;
C=0.726;
```

```

mu3=0.0083;
k2=1;
Br=2*10^-9;
N=10000;
mu4=0.025;
k3=1;
delM=40;
K=16;
lamdaZ=30;

fv=zeros(7,1);
fv(1)=lamdaH+((P1*X1(2))/(k1+X1(2)))-mu1*X1(1)-Bs*X1(6)*X1(1);
fv(2)=Bs*X1(6)*X1(1)-mu2*X1(2);
fv(3)=lamdaR+(P2*X1(4)/(k2+X1(4)))-mu3*X1(3)-Br*X1(3)*X1(7);
fv(4)=Br*X1(3)*X1(7)-mu4*X1(4)-eta*X1(4)*X1(5);
fv(5)=lamdaZ+(P3*X1(4)/(k3+X1(4)))-delZ*X1(5);
fv(6)=lmb-delS*X1(6)-Bs*X1(6)*X1(1);
fv(7)=N*mu2*X1(2)+K*C*mu4*X1(4)-delM*X1(7)-Br*X1(3)*X1(7);

end
function fv=coba3(T2,X2)

delZ=0.05;
delS=1.2*10^(-11);
eta=10^(-10);
lamdaH=2.5*10^8;
P1=2.5*10^(-5);
mu1=0.029;
lmb=20;
P2=2.5*10^(-5);
Bs=1*10^(-6);
P3=2.5*10^(-5);
mu2=0.02;
k1=1;
lamdaR=2.5*10^8;
C=0.726;
mu3=0.0083;
k2=1;
Br=2*10^-9;
N=10000;
mu4=0.025;
k3=1;
delM=60;
K=16;
lamdaZ=30;

fv=zeros(7,1);
fv(1)=lamdaH+((P1*X2(2))/(k1+X2(2)))-mu1*X2(1)-Bs*X2(6)*X2(1);
fv(2)=Bs*X2(6)*X2(1)-mu2*X2(2);
fv(3)=lamdaR+(P2*X2(4)/(k2+X2(4)))-mu3*X2(3)-Br*X2(3)*X2(7);
fv(4)=Br*X2(3)*X2(7)-mu4*X2(4)-eta*X2(4)*X2(5);
fv(5)=lamdaZ+(P3*X2(4)/(k3+X2(4)))-delZ*X2(5);
fv(6)=lmb-delS*X2(6)-Bs*X2(6)*X2(1);
fv(7)=N*mu2*X2(2)+K*C*mu4*X2(4)-delM*X2(7)-Br*X2(3)*X2(7);

end
function fv=coba4(T3,X3)

```

```

delZ=0.05;
delS=1.2*10^(-11);
eta=10^(-10);
lamdaH=2.5*10^8;
P1=2.5*10^(-5);
mu1=0.029;
lmb=20;
P2=2.5*10^(-5);
Bs=1*10^(-6);
P3=2.5*10^(-5);
mu2=0.02;
k1=1;
lamdaR=2.5*10^8;
C=0.726;
mu3=0.0083;
k2=1;
Br=2*10^-9;
N=10000;
mu4=0.025;
k3=1;
delM=80;
K=16;
lamdaZ=30;

fv=zeros(7,1);
fv(1)=lamdaH+(P1*X3(2))/(k1+X3(2))-mu1*X3(1)-Bs*X3(6)*X3(1);
fv(2)=Bs*X3(6)*X3(1)-mu2*X3(2);
fv(3)=lamdaR+(P2*X3(4))/(k2+X3(4))-mu3*X3(3)-Br*X3(3)*X3(7);
fv(4)=Br*X3(3)*X3(7)-mu4*X3(4)-eta*X3(4)*X3(5);
fv(5)=lamdaZ+(P3*X3(4))/(k3+X3(4))-delZ*X3(5);
fv(6)=lmb-delS*X3(6)-Bs*X3(6)*X3(1);
fv(7)=N*mu2*X3(2)+K*C*mu4*X3(4)-delM*X3(7)-Br*X3(3)*X3(7);

end
clc, clear

T=0:0.1:200;

initial_H=300000;
initial_Hx=10;
initial_R=500000;
initial_Rx=10;
initial_Z=10;
initial_S=2000;
initial_M=20;

[T, X]=ode45(@coba1,T,[initial_H initial_Hx initial_R initial_Rx
initial_Z initial_S initial_M]');
[T1, X1]=ode45(@coba2,T,[initial_H initial_Hx initial_R initial_Rx
initial_Z initial_S initial_M]');
[T2, X2]=ode45(@coba3,T,[initial_H initial_Hx initial_R initial_Rx
initial_Z initial_S initial_M]');
[T3, X3]=ode45(@coba4,T,[initial_H initial_Hx initial_R initial_Rx
initial_Z initial_S initial_M]');

figure(1);
plot(T,X(:,3),'b.-',T1,X1(:,3),'r.-',T2,X2(:,3),'y.-
',T3,X3(:,3),'gr.-','LineWidth',1.5);

```

```

title('Grafik R terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu (hari)','FontSize',15);
ylabel('R(t)','FontSize',15);
legend('del m=20','del m=40','del m=60','del m=80');

figure(2);
plot(T,X(:,4),'b.-',T1,X1(:,4),'r.-',T2,X2(:,4),'y.-',
',T3,X3(:,4),'gr.-','LineWidth',1.5);
title('Grafik Rx terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu (hari)','FontSize',15);
ylabel('Rx(t)','FontSize',15);
legend('del m=20','del m=40','del m=60','del m=80');

```



RIWAYAT HIDUP



Isna Afifah, lahir di kota Malang pada tanggal 12 Juni 1995, tinggal di Jl. Kolonel Sugiono GG 3B No. 42 Kec. Kedung Kandang Kota Malang. Anak Ke-2 dari Bapak Achmad Achwanuri dan Ibu Siti Sholihah. Pendidikan taman kanak-kanak ditempuh di TK Muslimat NU 07 Mergosono dan ditamatkan pada tahun 2001. Kemudian dilanjutkan ke sekolah dasar Di SDN Mergosono 06 dan lulus pada tahun 2007. Setelah itu, ia melanjutkan sekolahnya ke Madrasah Tsanawiyah di MTs Nurul Ulum dan lulus pada tahun 2010. Kemudian ia meneruskan pendidikan madrasah nya di MA Nurul Ulum dan lulus pada tahun 2013. Setelah lulus dari madrasah, pendidikannya dilanjutkan menempuh kuliah di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi.



**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 : Isna Afifah
NIM : 13610119
Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi/Matematika
Judul Skripsi : Analisa Model Hepatosit-Eritrosit-Imun pada *In-Host* Malaria
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si
Pembimbing II : Dr. Wahyu H. Irawan, M.Pd

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	6 Desember 2019	Konsultasi BAB I dan II	1.
2.	26 Desember 2019	Konsultasi BAB I, II, dan III	2.
3.	9 Januari 2020	Konsultasi Agama BAB I	3.
4.	15 Januari 2020	Konsultasi Agama BAB II	4.
5.	4 Februari 2020	Revisi Agama BAB II	5.
6.	7 Februari 2020	Konsultasi BAB III	6.
7.	10 Februari 2020	ACC untuk Seminar Proposal	7.
8.	11 Februari 2020	ACC untuk Seminar Proposal	8.
9.	11 Maret 2020	Konsultasi BAB III	9.
10.	6 April 2020	Konsultasi BAB III dan IV	10.
11.	5 Mei 2020	Revisi BAB III dan IV	11.
12.	3 Juni 2020	ACC Keseluruhan	12.
13.	17 Juni 2020	Konsultasi Agama	13.
14.	19 Juni 2020	ACC Agama Keseluruhan	14.

Malang, 19 Juni 2020
Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika

Dr. Usman Pagalay, M.Si
NIP. 19770521 200501 2 004