MODEL DINAMIKA HEPATOSIT-ERITROSIT DIPENGARUHI SPOROZOIT MALARIA

SKRIPSI

OLEH
RIZKA APRIYANTI
NIM. 16610029

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

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

MODEL DINAMIKA HEPATOSIT-ERITROSIT DIPENGARUHI SPOROZOIT 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
Rizka Apriyanti
NIM. 16610029

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

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

MODEL DINAMIKA HEPATOSIT-ERITROSIT DIPENGARUHI SPOROZOIT MALARIA

SKRIPSI

Oleh
Rizka Apriyanti
NIM. 16610029

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji
Tanggal, 16 Juni 2020

Pembimbing I,	Pembimbing II,
Dr. Usman Pagalay, M.Si	Heni Widayani, M.Si
NIP. 19650414 200312 1 001	NIP. 19901006 20180201 2 229

Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika

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

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

MODEL DINAMIKA HEPATOSIT-ERITROSIT DIPENGARUHI SPOROZOIT MALARIA

SKRIPSI

Oleh
Rizka Apriyanti
NIM. 16610029

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
Dan Dinyatakan Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)
Tanggal, 25 Juni 2020

Penguji Utama	: Mohammad Jamhuri, M.Si	……..
Ketua Penguji	: Juhari, S.Pd., M.Si	……..
Sekretaris Penguji	: Dr. Usman Pagalay, M.Si	……..
Anggota Penguji	: Heni Widayani, M.Si	……..

Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika

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

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rizka Apriyanti

NIM : 16610029

Jurusan : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Model Dinamika Hepatosit-Eritrosit Dipengaruhi Sporozoit Malaria

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan pengambilan data, tulisan, atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar rujukan. Apabila 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

Rizka Apriyanti
NIM. 16610029

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

MOTO

"If you never take a risk, you will never know what you can achieve"-LayZhang

"Ujian datang untuk membuatmu lebih baik, jangan menyerah,

tetap berusaha dan berdoa"

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

PERSEMBAHAN

Skripsi ini Penulis Persembahkan untuk:

Ayahanda Bahri dan Ibunda Jumriyah yang senantiasa beristiqomah untuk selalu mendoakan kesuksesan penulis, selalu memberi semangat, nasihat dan kasih sayang yang tek ternilai. Kakak tercinta Erik Meigayanti yang selalu jadi panutan penulis.

Keluarga penulis dan teman-teman yang tidak bisa disebutkan yang membantu memberi semangat kepada penulis.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakaatuh

Alhamdulillah, segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana dalam bidang Matematika di Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Sholawat serta salam senantiasa terlimpahkan kepada Nabi Muhammad SAW yang telah mengantarkan manusia ke jalan kebenaran.

Penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan dan bimbingan dari banyak pihak. Oleh karena itu, dengan segala hormat penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

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

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

terutama seluruh dosen yang telah memberikan bimbingan dalam proses perkuliahan.

7. Bapak dan Ibu serta kakak tercinta yang memberikan do'a, restu, dan motivasi demi keberhasilan penulis.
8. Teman-teman mahasiswa Jurusan Matematika angkatan 2016 yang berjuang bersama-sama untuk menggapai impian serta teman-teman lainya yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan motivasi dan semangat untuk keberhasilan penulis.
9. Semua pihak yang ikut membantu dalam menyelesaikan skripsi ini baik berupa materil maupun moril.

Semoga segala yang telah diberikan kepada penulis, mendapatkan balasan terbaik dari Allah SWT. Selain itu, penulis juga berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat khususnya bagi penulis dan pembaca pada umumnya. Amiiinn.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakaatuh

Malang, 17 Juni 2020

Penulis

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL

HALAMAN PENGAJUAN

HALAMAN PERSETUJUAN

HALAMAN PENGESAHAN

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

HALAMAN MOTO

HALAMAN PERSEMBAHAN

KATA PENGANTAR ..... **viii**

DAFTAR ISI ..... **x**

DAFTAR GAMBAR ..... **xii**

DAFTAR TABEL ..... **xiii**

DAFTAR SIMBOL ..... **xiv**

ABSTAK ..... **xvi**

ABSTRACT ..... **xvii**

ملخص ..... **xviii**

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan Masalah 5
1.3 Tujuan Penelitian 5
1.4 Batasan Penelitian 5
1.5 Manfaat Penelitian 5
1.6 Metode Penelitian 6
1.7 Sistematika Penulisan 6

BAB II KAJIAN PUSTAKA

2.1 Persamaan Differensial 8
2.2 Titik Kestabilan 8
2.3 Bilangan Reproduksi Dasar 10

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2.4 Matriks Metzler 11
2.5 Penyakit Malaria 14
2.6 Siklus Malaria dalam Al-Qur'an 18

BAB III PEMBAHASAN

3.1 Alur Formulasi Model 20
3.2 Analisis Dinamik 24
3.2.1 Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit 24
3.2.2 Titik Kesetimbangan Endemik 27
3.2.3 Bilangan Reproduksi Dasar 31
3.2.4 Titik Kesetimbangan Lokal Bebas Penyakit 35
3.2.5 Titik Kesetimbangan Global Bebas Penyakit 41
3.3 Simulasi Numerik 44
3.4 Integrasi Model Matematika dalam Al-Qur'an 49

BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN

4.1 Kesimpulan 51
4.2 Saran 51

DAFTAR PUSTAKA 48

LAMPIRAN

RIWAYAT HIDUP

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Siklus Plasmodium Malaria 14

Gambar 3.1 Model Malaria Hepatosit Erotrosit..... 21

Gambar 3.2 Grafik Simulasi Hepatosit yang Rentan dan Hepatosit yang Terinfeksi dari Model Malaria..... 48

Gambar 3.3 Grafik Simulasi Sel Darah Merah yang Rentan dan Sel Darah Merah yang Terinfeksi dari Model Malaria 48

Gambar 3.4 Grafik Simulasi Sporozoit dari Model Malaria..... 49

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Nilai Awal Variabel 46
Tabel 3.2 Nilai Awal dan Deskripsi Parameter..... 46

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

DAFTAR SIMBOL

Simbol-simbol yang digunakan dalam skripsi ini adalah :

$H(t)$: Populasi hepatosit yang rentan pada waktu t

$H_x(t)$: Populasi hepatosit yang terinfeksi pada waktu t

$R(t)$: Populasi sel darah merah (eritrosit) yang rentan pada waktu t

$R_x(t)$: Populasi sel darah merah (eritrosit) yang terinfeksi pada waktu t

$Z(t)$: Kepadatan makrofag dalam tubuh manusia pada waktu t

$S(t)$: Populasi sporozoit pada waktu t

$M(t)$: Populasi merozoit pada waktu t

Λ : Laju total injeksi sporozoit ke dalam hati karena gigitan nyamuk

δ_s : Laju kematian sporozoit

δ_m : Laju kematian merozoit

δ_z : Laju kematian magrofag

λ_h : Laju rekrutmen hepatosit yang rentan dari sumsum tulang

λ_r : Laju rekrutmen sel darah merah yang rentan dari sumsum tulang

λ_z : Laju rekrutmen magrofag yang rentan dari sumsum tulang

μ_1 : Laju kematian alami hepatosit yang rentan

μ_2 : Laju kematian alami hepatosit yang terinfeksi

μ_3 : Laju kematian alami sel darah merah

μ_4 : Laju kematian alami sel darah merah yang terinfeksi

β_s : Laju invasi hepatosit oleh sporozoit

β_r : Laju invasi sel darah merah dari merozoit

η : Laju eliminasi sel darah merah yang terinfeksi oleh makrofag

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

ρ_1 : Laju produksi hepatosit karena adanya hepatosit yang terinfeksi

ρ_2 : Laju produksi sel darah merah karena adanya sel darah merah terinfeksi

ρ_3 : Imunogenisitas sel darah merah terinfeksi

k_1 : Jumlah H_x di mana perekrutan H adalah setengah dari tarif maksimum

k_2 : Jumlah R_x di mana perekrutan R adalah setengah dari tarif maksimum

k_3 : Jumlah R_x di mana perekrutan Z adalah setengah dari tarif maksimum

ζ : Proporsi merozoit yang menyebabkan infeksi sekunder

K : Jumlah rata-rata merozoit yang meledak setiap sel darah

N : Jumlah rata-rata merozoit yang meledak setiap hepatosit yang terinfeksi

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

ABSTRAK

Apriyanti, Rizka. 2020. **Model Dinamika Hepatosit-Eritrosit Dipengaruhi Sporozoit Malaria.** Skripsi. Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (I) Dr. Usman Pagalay M.Si (II) Heni Widayani M.Si

Kata Kunci : Malaria, Model Dinamika, Titik Kesetimbangan.

Malaria disebabkan oleh sporozoit melalui gigitan nyamuk betina anopheles. Model dinamika malaria pada penelitian ini terdiri dari tujuh persamaan dengan tujuh variabel. Model dinamika malaria menggambarkan laju interaksi antara sporozoit yang masuk ke dalam tubuh manusia dengan hepatosit dan sel darah merah yang melibatkan makrofag sebagai antibodi terhadap infeksi malaria. Model dinamika malaria dikembangkan dengan menggunakan analisis dinamik dengan mencari titik kesetimbangan model dan bilangan reproduksi dasar R_0 untuk menentukan titik kesetimbangan bebas penyakit lokal dan global adalah stabil atau tidak stabil asimtotik. Analisis titik kesetimbangan untuk bebas penyakit lokal dengan mencari nilai eigen dan analisis kesetimbangan untuk bebas penyakit global dengan matrik metzler menentukan bahwa hasil dari keduanya adalah stabil asimptotik. Hasil interpretasi grafik menunjukkan bahwa ketika sporozoit turun maka kepadatan hepatosit yang terinfeksi dan sel darah merah yang terinfeksi menurun menuju stabil.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

ABSTRACT

Apriyanti, Rizka. 2020. **Erythrocyte-Hepatocyte Dynamics Model Influenced by Malaria Sporozoite.** Thesis. Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology , Maulana Malik Ibrahim Malang. Advisors: (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si (2) Heni Widayani, M.Si

Key Words: Malaria, Dynamics Model, Equilibrium Point

Malaria is caused by sporozoites through the bite of female anopheles mosquitoes. The malaria dynamics model in this study consists of seven equations with seven variables. The malaria dynamics model illustrates the rate of interaction between sporozoites that enter the human body, and hepatocytes and red blood cells that involve macrophages as antibodies against malaria infection. The malaria dynamics model was developed using dynamic analysis by finding the equilibrium point model and the base reproduction number R0 to determine whether the equilibrium point free of local and global disease is asymptotically stable or unstable. The equilibrium analysis for local disease free by determining the eigenvalues and equilibrium analysis for global disease free with the metzler matrix determine that the results of both are asymptotically stable. The graph interpretation results show that when the sporozoites go down, the density of infected hepatocytes and infected red blood cells decreases toward stable.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

ملخص

أفريانثي، رزقا. 2020. **نموذج ديناميكي لخلايا الدم الحمراء يتأثر ببوغات الملاريا.** البحث العلمي. شعبة الرياضيات. كلية العلوم والتكنولوجيا. جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية بمالانج. المشرف: (1) الدكتور عثمان فاكالاي الماجستير (2) هاني ويداينتي الماجستير.

الكلمات المفتاحية: الملاريا ، نموذج الديناميكيات ، نقطة التوازن

تحدث الملاريا بسبب البويضات من خلال دغة البعوض الأنثوي. يتكون نموذج ديناميكيات الملاريا في هذه الدراسة من سبع معادلات مع سبعة متغيرات. يوضح نموذج ديناميكيات الملاريا معدل التفاعل بين البويضات التي تدخل جسم الإنسان والخلايا الكبدية وخلايا الدم الحمراء التي تنطوي على البلاعم كأضداد ضد عدوى الملاريا. تم تطوير نموذج ديناميكيات الملاريا باستخدام التحليل الديناميكي من خلال إيجاد نموذج نقطة التوازن ورقم التكاثر الأساسي R_0 لتحديد نقطة التوازن الخالية من المرض المحلي والعالمي مستقرة أو مقاربة. إن تحليل التوازن للخلو من الأمراض المحلية من خلال البحث عن القيم الذاتي وتحليل التوازن للخلو من الأمراض العالمية باستخدام مصفوفة ميتزلر يحددان أن نتائج كل منهما مستقرة. تظهر نتائج تفسير الرسم البياني أنه عندما تنخفض البويضات ، تنخفض كثافة خلايا الكبد المصابة وخلايا الدم الحمراء المصابة نحو مستقرة.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sustainable development goal (SDG) tahun 2015 menetapkan malaria menjadi salah satu penyakit yang menjadi target eliminasi epidemi pada tahun 2030, selain tuberkulosis, AIDS dan *neglected tropical disease*. Tahun 2030 SDG menetapkan target untuk mengeliminasi malaria pada minimal 35 negara serta mortalitas dan insedensi untuk menurunkan kasus malaria hingga 90%. *Global Technical Strategy for Malaria* yang ditetapkan oleh *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2016-2030 yaitu strategi pengobatan dan pencegahan untuk mencapai target, dan menetapkan data insiden malaria setiap tahunnya (*annual malaria incidence*/ AMI) sebagai salah satu pengukur yang dapat digunakan untuk evaluasi. Perkiraan untuk tahun 2016 terdapat 216 juta kasus malaria di seluruh dunia akan meningkat hingga 5 juta kasus dibandingkan tahun 2015. Malaria yang disebabkan oleh gigitan nyamuk betina *Anopheles* termasuk salah satu penyakit tetap endemik di beberapa daerah di Indonesia meskipun pemerintah telah melakukan berbagai usaha untuk mengobati dan mencegah malaria (Debora, 2018).

Berdasarkan kasus data penyakit malaria, sesungguhnya didalam ayat Al-Qur'an telah dijelaskan bahwa wabah penyakit akan datang setiap tahunnya. Seperti yang tercantum dalam firman Allah surah At-Taubah/9:126 seperti berikut:

اَوَلَا يَرَوْنَ اَنَّهُمْ يُفْتَنُوْنَ فِيْ كُلِّ عَا مٍ مَّرَّةً اَوْ مَرَّتَيْنِ ثُمَّ لَا يَتُوْبُوْنَ وَلَا هُمْ يَذَّكَّرُوْنَ

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

"Dan tidaklah mereka (orang-orang munafik) memperhatikan bahwa mereka diuji sekali atau dua kali setiap tahun, namun mereka tidak (juga) bertobat dan tidak (pula) mengambil pelajaran"(QS.At-Taubah/6:126).

Penyakit malaria disebabkan oleh parasit dari genus *Plasmodium* yang ditularkan ke manusia oleh gigitan nyamuk *Anopheles* betina. Nyamuk *Anopheles* betina yang terinfeksi menyuntikkan sporozoit milik spesies *Plasmodium falciparum* ke dalam kulit manusia. Sporozoit berjalan melalui pembuluh darah dan memasuki hati inang. Invasi hepatosit disertai dengan pembentukan vakuola *parasitophorous* di sekitar sporozoit. Mereka membentuk skizon *preerythrocytic* dan berkembang biak dengan skizogoni yang berpuncak pada produksi 8–24 merozoit generasi pertama yang dilepaskan ke dalam darah ketika skizon hati pecah terbuka. Merozoit yang dilepaskan menyerang eritrosit yang rentan dan menjalani fase skizogoni lain, yang relatif lebih cepat dibandingkan dengan pada tahap *exoerythrocytic*.

Dalam jangka waktu dua hari, sel darah merah yang terinfeksi pecah untuk melepaskan sekitar 16 anak merozoit. Sebagian besar merozoit yang dilepaskan dengan cepat menyerang eritrosit yang rentan, mengarah ke siklus infeksi lainnya. Gelombang eritrosit yang meledak dan invasi eritrosit segar oleh merozoit yang baru dirilis meningkatkan parasitemia dan menghasilkan gejala khas malaria. Dengan tidak adanya respon imun protektif yang memadai atau terapi antimalaria, inang cenderung menderita anemia berat atau bahkan mati. Sisanya, anak merozoit berkembang menjadi bentuk seksual yang disebut gametosit. Gametosit ini kemudian diambil oleh nyamuk *Anopheles* betina lainnya selama menyusui. Ini menandai awal dari siklus sporogenik yang terjadi dalam vektor nyamuk (Orwa,2019).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Kehadiran parasit malaria dalam tubuh manusia memunculkan respons dari banyak sel imun. Sistem bawaan dan sistem adaptif masing-masing membentuk garis pertahanan pertama dan kedua. Sistem imun adaptif selanjutnya memberikan perlindungan terhadap paparan patogen malaria di masa depan. Sel imun bawaan seperti *Plasmodium falciparum* DNA, sel pembunuh alami, sel dendritik, makrofag, sel T pembunuh alami, dan sel T terlibat dalam pembersihan parasit yang bersirkulasi, eritrosit yang terinfeksi, dan hepatosit yang terinfeksi (Orwa, 2019).

Berdasarkan penjelasan siklus malaria diatas, penelitian ini akan membahas tentang model dinamika malaria yang dikembangkan dari penelitian (Orwa, et al., 2018). Pemodelan sistem dinamik adalah metodologi yang digunakan untuk mengembangkan model yang didasarkan pada data historis dan hubungan dinamis antara variabel penting untuk tujuan menggambarkan dan memodelkan perilaku sistem yang kompleks dari waktu ke waktu. Ini biasanya digunakan ketika model analitis formal tidak ada tetapi simulasi dapat dikembangkan dengan menghubungkan sejumlah proses, yaitu mengembangkan struktur sistem (Park, 2014). Penelitian (Orwa, et al., 2018) juga dikembangkan dari beberapa penelitian sebelumnya yaitu pada penelitian (Selemani, et al., 2017) dan (Tumwiine, et al., 2008) yang membahas tentang pemodelan matematika malaria dan dinamikanya. Penelitian (Tumwiine, et al., 2008) membahas tentang dampak respon imun dan pengobatan, pemodelan hanya terbatas pada perkembangan *Plasmodium falciparum* ditahap darah. Penelitian (Selemani, et al., 2017) membahas tentang malaria tahap hati dengan sel kekebalan tubuh berperan aktif dalam infeksi malaria. Sehingga penelitian (Orwa, et al., 2018) membahas tentang model

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

malaria yang berfokus pada tahap eritrosit dan hepatosit dan menggambarkan dinamika interaksi antara parasit malaria, hati hepatosit, sel darah merah dan makrofag sebagai sel kekebalan tubuh. Melalui hasil numerik penelitian (Orwa, et al., 2018) menjelaskan bahwa sel makrofag memiliki dampak besar dalam membersihkan sel darah merah yang terinfeksi. Dalam hal ini penulis akan mengembangkan model dinamika malaria pada tahap hati hepatosit dan eritrosit dengan menambahkan pengaruh sporozoit (parasit malaria) terhadap sel darah merah dan hepatosit. Namun, dampak makrofag sebagai sel kekebalan tubuh juga tetap dibahas dalam penelitian ini terhadap pengaruh sel darah merah yang terinfeksi. Penelitian ini dilakukan dengan analisis kesetimbangan model dan mengetahui interpretasi grafik dari hasil numerik. Penelitian ini melibatkan organisme kecil dalam tubuh manusia yang terdiri dari hepatosit, sel darah merah, merozoit, sporozoit dan makrofag yang memiliki peranan penting dalam siklus malaria. Sebagaimana dalam firman Allah dalam surah Al-Baqarah/2:26:

إِنَّ اللهَ لَا يَسْتَحْيِۦٓ اَنْ يَّضْرِبَ مَثَلًا مَّا بَعُوْضَةً فَمَا فَوْقَهَا ۗ

"Sesungguhnya Allah tidak segan membuat perumpamaan seekor nyamuk atau yang lebih kecil dari itu" (QS:Al-Baqarah/2:26)

Ayat diatas menunjukkan bahwa Allah SWT kuasa untuk menciptakan apa saja baik besar maupun kecil. Seperti halnya organisme dalam siklus malaria, mereka memiliki ukuran kecil namun memiliki fungsi masing-masing dalam kehidupan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dari latar belakang diatas rumusan masalah dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

1. Bagaimana konstruksi model dinamik parasit malaria pada hepatosit eritrosit?
2. Bagaimana analisis dinamik untuk menentukan kestabilan lokal dan global dari model dinamik sporozoit malaria pada hepatosit dan eritrosit?
3. Bagaimana simulasi numerik dari banyak eritrosit dan hepatosit setelah dipengaruhi sporozoit malaria?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dikemukakan sebelumnya, maka tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana konstruksi model dinamik parasit malaria pada hepatosit eritrosit?
2. Bagaimana analisis dinamik untuk menentukan kestabilan lokal dan global dari model dinamik sporozoit malaria pada hepatosit dan eritrosit?
3. Bagaimana simulasi numerik dari banyak eritrosit dan hepatosit setelah dipengaruhi sporozoit malaria?

1.4 Batasan Penelitian

Berdasarkan luasnya yang terkait dengan pemodelan Matematika, maka dalam penulisan penelitian akan dibatasi ruang lingkup pembahasannya yaitu analisis model dinamika hanya pada tahap hepatosit dan eritrosit yang melibatkan interaksi dengan parasit malaria atau disebut sporozoit.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa manfaat yaitu memperoleh pengetahuan tentang analisis dinamik yang mencakup titik kesetimbangan, bilangan reproduksi dasar dan simulasi numerik dari model malaria serta dapat dijadikan sebagai

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

bahan atau referensi untuk penelitian selanjutnya dengan mengubah metode penelitiannnya.

1.6 Metode Penelitian

Adapun langkah-langkah metode penelitian ini sebagai berikut :

1. Mengkaji dan mempelajari referensi baik berupa buku-buku atau jurnal-jurnal yang berkaitan dengan pemodelan matematika pada penyakit, titik kesetimbangan, titik tetap, dan yang berkaitan dengan pemrograman untuk digunakan dalam simulasi numerik.
2. Analisis

Adapun langkah-langkah dalam penyelesaian model matematika dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

a. Mengkonstrusksi model matematika penyakit malaria hepatosit-eritrosit
b. Menganalisis titik kesetimbangan penyakit dengan melakukan linierisasi terhadap model
c. Menganalisis bentuk bilangan reproduksi dasar menggunakan matrix metzler
d. Menganalisis titik kesetimbangan lokal dan global asimtotik
e. Melakukan simulasi model menggunakan software Maple

1.7 Sistematika Penulisan

Dalam penelitian dibutuhkan kerangka sistematika penulisan agar dapat dilakukan secara sistematis, maka penelitian ini disusun oleh beberapa sistematika penulisan sebagai berikut:

BAB I PENDAHULUAN

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Bab ini merupakan bab pengantar yang terdiri dari latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, batasan masalah, manfaat penelitian, metode penelitian dan sistematika penulisan.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

Bab ini berisi tentang referensi teoritis dari berbagai sumber dan literatur untuk masalah yang diteliti. Bab ini membahas tentang persamaan differensial, analisis kesetimbangan penyakit, bilangan reproduksi dasar R_0, malaria dan interpretasi agama.

BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN

Bab ini memaparkan hasil penelitian yang meliputi konstruksi pembentukan model malaria hepatosit-eritrosit, titik kesetimbangan penyakit malaria dan hasil interpretasi garfik.

BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN

Bab ini berisi kesimpulan akhir penelitian dan saran untuk pengembangan penelitian selanjutnya.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Persamaan Differensial

Persamaan differensial adalah investigasi terhadap perubahan akan menghasilkan persamaan–persamaan atau ekpresi-eksperi yang memuat turunan-turunan dari suatu fungsi yang belum diketahui. Terdapat dua bentuk persamaan diferensial dengan banyaknya variabel yang terlibat yaitu persamaan diferensial biasa jika terdapat satu variabel bebas dan persamaan diferensial parsial jika terdapat lebih dari satu variabel bebas (Kartono, 2012).

Bentuk umum persamaan differensial biasa (PDB) :

$$F\left(x, y, y', y'', y''', \ldots, y^{(n)}\right) = 0$$

Persamaan diatas menggambarkan perubahan variabel tak bebas y terhadap perubahan hanya satu variabel bebas x.

$\frac{dy}{dx} + 3xy = cosx$ (PDB linier orde 1)

$\frac{d^2y}{dx^2} - 3\frac{dy}{dx} + xy = x^2$ (PDB linier orde 2)

$\frac{d^2y}{dx^2} - y\frac{dy}{dx} + xy = x^2$ (PDB nonlinier orde 2) (Kartono, 2012).

2.2 Titik Kestabilan

Sistem persamaan diferensial adalah suatu sistem yang berbentuk:

$$\dot{x}(t) = f\left(x(t), t\right), x(t_0) = x_0, t \in \mathrm{R} \qquad (2.1)$$

Dimana t disebut variabel bebas dan x disebut variabel tak bebas.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Definisi 2.2.1 – Untuk menentukan suatu titik x^* dikatakan titik kesetimbangan dari sistem (2.1) jika memenuhi $f(x^*)=0$.

Untuk menentuka titik kestabilan dari sistem dapat dilihat dari solusi sistem persamaan diferensialnya, namun tidak semua solusi mudah ditentukan sehingga pelinieran untuk menentukan stabil asimtotik atau tidak dibutuhkan dengan menentukan matriks jacobian dari sistem (Zulakmal & Fadilah, 2016).

Definisi 2.2.2 – misalkan $f:\mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^n$ adalah fungsi yang diferensiabel dan kontinu pada himpunan $D \subset \mathbb{R}^n$ dan . Matriks Jacobian dari f disekitar x^*, ditulis $J_{f(x^*)}$, didefinisikan sebagai

$$J_{f(x^*)} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1(x^*)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1(x^*)}{\partial x_1} & \cdots & \frac{f_1(x^*)}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2(x^*)}{\partial x_2} & \frac{\partial f_2(x^*)}{\partial x_2} & \cdots & \frac{f_1(x^*)}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n(x^*)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n(x^*)}{\partial x_2} & \cdots & \frac{f_n(x^*)}{\partial x_n} \end{bmatrix}$$

Karena sistem persamaan (2.1) sudah linier, maka ditentukan dengan mencari nilai eigen seperti berikut:

$$(J-\lambda I)\,p=0$$

Dengan demikian λ adalah nilai eigen dari matriks J dan p adalah vektor eigen yang bersesuaian dengan nilai eigen λ. Maka kestabilan sistem (2.1) disekitar titik kesetimbangan ditentukan oleh nilai-nilai eigen dari matriks Jacobiannya (Fadilah & Zulakmal, 2016).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Teorema 2.2.1 – Misalkan $x*$ adalah titik kesetimbangan dari persamaan differensial nonlinier (2.1). $x*$ adalah

i. Stabil asimtotik jika bagian riil dari semua nilai eigen matriks jacobian J adalah negative
ii. Tidak Stabil jika ada nilai eigen dari matriks Jacobian yang bagian riilnya adalah positif.

2.3 Bilangan Reproduksi Dasar

Bilangan reproduksi dasar yang dilambangkan R_0 adalah rata-rata banyaknya individu rentan yang terinfeksi secara langsung oleh individu lain yang telah terinfeksi. (Watmough, 2002)

Model penularan penyakit terdiri dari kondisi awal non-negatif bersama dengan sistem persamaan berikut:

$$\dot{x}_i = f_i(x) = F_i(x) - V_i(x), \quad i = 1, ..., n \tag{1}$$

Karena masing-masing fungsi mewakili transfer individu yang diarahkan, semuanya tidak negatif. Jadi,

(A1) jika $x_i \geq 0$, maka $F_i, V_i^+, V_i^- \geq 0$ untuk $i = 1, ..., n$

(A2) jika $x_i = 0$, maka $V_i^- = 0$

(A3) $F_i = 0$ jika $i > m$

(A4) jika $x \in X$ maka $F_i(x) = 0$ dan $V_i^+(x) = 0$ untuk $i = 1, ..., m$

(A5) jika $F(x)$ adalah himpunan kosong maka semua nilai eigen di $Df(x_0)$ mempunyai bagian real negatif.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Lemma 1 – jika x_0 adalah titik bebas penyakit dari persamaan (1) dan $f_i(x)$ memenuhi (A1)-(A5), maka turunan dari $Df(x_0)$ dan $DV(x_0)$ dibentuk seperti berikut:

$$Df(x_0)=\begin{pmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix},\ DV(x_0)=\begin{pmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{pmatrix}$$

Dimana F dan V adalah matriks $m\times m$ yang didefinisikan oleh

$$F=\left[\frac{\partial F_i}{\partial x_j}(x_0)\right] \text{ dan } V=\left[\frac{\partial V_i}{\partial x_j}(x_0)\right] \text{dengan } 1\le i,j\le m$$

Maka F adalah nonnegatif, V adalah nonsingular matriks M dan semua nilai eigen dari J_4 adalah real positif. Dengan demikian mengintegralkan $F\psi(t)$ dari nol ke tak terhingga memberikan jumlah yang diharapkan dari infeksi baru yang dihasilkan oleh individu yang awalnya terinfeksi sebagai vektor $FV^{-1}\psi(0)$ (Watmough, 2001). FV^{-1} disebut matriks next generation dari persamaan $R_0=\rho(FV^{-1})$ dimana ρ(A) dinotasikan sebagai srektal radius dari matriks A.

Teorema 2.3.1 – jika model transmisi penyakit (1) dengan $f(x)$ yang memenuhi kondisi (A1)-(A5). Jika x_0 adalah titik bebas penyakit, maka x_0 stabil local asimtotik jika $R_0<1$ tetapi tidak stabil jika $R_0>1$.

2.4 Matriks Metzler

Menurut Kamgang,2008 sistem persamaan dalam epidemilogi yang tidak terinfeksi seperti berikut:

$$\begin{cases} \dot{X}_1=A_1(X)(X_1-X_1^*)+A_2(X)X_2 \\ \dot{X}_2=A_3(X)X_2 \end{cases} \tag{2.2}$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Vektor nonnegatif X_1 dapat dianggap sebagai vektor yang mewakili keadaan kompartemen yang berbeda dari non transmisi individu misalnya individu yang rentan, dikarantina dan imun, vektor X_2 dapat diartikan sebagai keadaan kompartemen yang berbeda dari transmisi individu. $A_2(X)$ adalah matriks Metzler untuk setiap $X \in \Omega$. Sistem dari persamaan $\dot{X}_1 = A_1(X_1, 0)(X_1 - X_1^*)$ adalah stabil global asimtotik.

Teorema (2.4.1) global stabil asimtotik dari persamaan differensial – Jika $G \subset U = \mathbb{R}_+^{n_1} \times \mathbb{R}_+^{n_2}$ adalah himpunan yang dibatasi dengan interior tidak kosong. Jika persamaan (2.2) adalah persamaan yang seharusnya menjadi kelas C^1 yang didefinisikan terhadap U. Jika

1) G adalah relative invariant terhadap persamaan (2.2).
2) Sistem persamaan (2.2) direduksi menjadi *sub-manifold* bebas penyakit $G \cap \left(\mathbb{R}_+^{n_1} \times \{0\}\right): \dot{X}_1 = A_1(X_1, 0)(X_1 - X_1^*)$ adalah global stabil asimtotik terhadap X_1^*.
3) Untuk setiap $X \in \bar{G}$, matriks $A_2(X)$ adalah Metzler yang tidak dapat direduksi.
4) Terdapat matriks $\bar{A}_2$, yang merupakan batas atas himpunan $M = \{A_2(X) \in M_{n_2}(\mathbb{R}) / X \in \bar{G}\}$ jika $A_2(X) \in M$ untuk setiap $X \in \bar{G}$, seperti $A_2(X) = A_2$ dan $\bar{X} \in R^{n_1} \times \{0\}$.
5) Stabilitas modulo dari A_2 memenuhi $\alpha(A_2) \leq 0$.

Maka, persamaan diferensial $(X_1^*, 0)$ adalah stabil global asimtotik di $\bar{G}$.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Corollary 2.4.1 – Dengan notasi dan hipotesis yang sama dari teorema (2.4.1), jika $A_2 = A_2(X_1^*, 0)$, maka persamaan diferensial adalah global stabil asimtotik jika dan hanya jika $R_0 \leq 1$.

Untuk pembuktiannya dengan menggunakan matriks jacobian berikut:

$$J = \begin{pmatrix} A_1\left(X_1^*, 0\right) & A_{12}\left(X_1^*, 0\right) \\ 0 & A_2\left(X_1^*, 0\right) \end{pmatrix}$$

Maka, $\alpha\left(\bar{A}_2 \leq 0\right)$ adalah kondisi yang diperlukan, ini ekuivalen dengan $R_0 \leq 1$.

Proposisi 2.4.1 – Misalkan M adalah matriks metzler yang dikomposisi

$$M = \begin{pmatrix} A & B \\ C & D \end{pmatrix}$$

Dimana A dan D adalah matriks persegi, maka M adalah Metzler Stabil jika dan hanya jika A dan $D - CA^{-1}B$ adalah metzler stabil (Kamgang,2008).

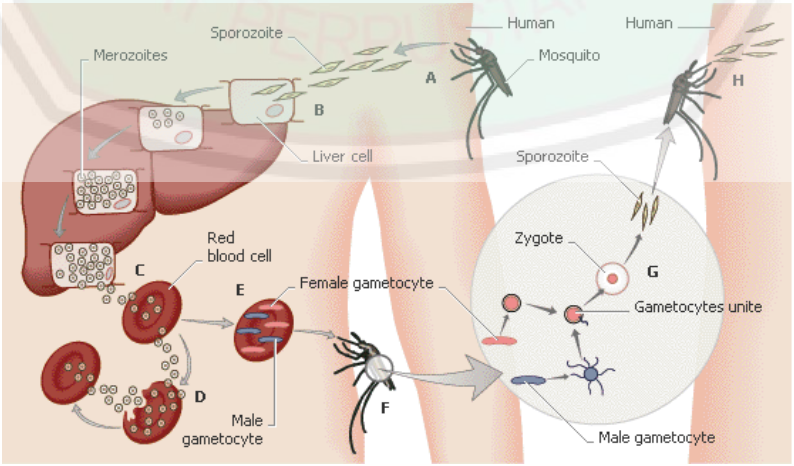
Buktikan kondisi perlu dari proposisi tersebut. Setiap sub-matriks utama dari matriks stabil Metzler juga stabil Metzler maka untuk A dan D adalah stabil Metzler. Karena M merupakan Metzler stabil, maka ada vektor kolom blok positif $c = (c_1; c_2) \gg 0$ seperti $M.c \ll 0$ yang artinya $Ac_1 + Bc_2 \ll 0$ dan $Cc_1 + Dc_2 \ll 0$. Karena A adalah stabil metzler $-A^{-1} \geq 0$ dan C adalah nonnegatif, kemudian dikalikan terlebih dahulu dengan $-CA^{-1} \geq 0$ untuk mendapatkan $-Cc_1 - CA^{-1}Bc_2 \leq 0$. Sehingga $(D - CA^{-1}B)c_2 \ll 0$ yang membuktikan bahwa $D - CA^{-1}B$ stabil metzler. Sehinga kondisi perlunya terbukti (Kamgang,2008).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2.5 Penyakit Malaria

2.5.1 Malaria

Malaria disebabkan oleh anggota genus Plasmodium. Spesies Plasmodium adalah *apicomplexa* yang menunjukkan siklus hidup *heteroxenous* yang melibatkan inang vertebrata dan vektor arthropoda. Inang vertebrata meliputi: reptil, burung, tikus, kera dan manusia. Spesies Plasmodium umumnya merupakan inang dan vektor khusus karena setiap spesies hanya akan menginfeksi sejumlah inang dan vektor yang terbatas. Empat spesies parasit pada manusia yang terinfeksi yaitu *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* dan *P. malariae*. Keempat spesies parasit manusia berbeda dalam hal morfologi, perincian siklus hidup mereka, dan manifestasi klinisnya. Plasmodium falciparum adalah spesies yang paling umum di daerah tropis dan lebih mudah ditularkan selama musim hujan. Spesies ini adalah yang paling berbahaya, terhitung separuh dari semua kasus klinis malaria dan 90 persen kematian akibat penyakit ini. Daerah yang merupakan tempat yang sesuai dengan kebutuhan nyamuk untuk berkembang resiko untuk terkena gigitan nyamuk malaria lebih besar menanggapi malaria dapat menyerang siapa saja (Tantular,2010).



Gambar 2.1 Siklus Hidup Plasmodium Malaria
(Sumber: Pascal, Zongo. 2009)

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2.5.1.1 Siklus Hidup Aseksual

Siklus hidup aseksual terjadi di tubuh manusia. Sporozoit infektif dari kelenjar ludah nyamuk Anopheles disuntikkan ke dalam inang manusia bersama dengan saliva yang mengandung antikoagulan untuk memastikan darah yang dimakan mengalir merata. Diperkirakan bahwa sporozoit bergerak jauh dari lokasi injeksi, tetapi penelitian terbaru menggunakan spesies parasit hewan pengerat (*Plasmodium yoelii*) sebagai sistem model menunjukkan bahwa, setidaknya dalam kasus ini sebagian besar sporozoit infektif tetap ada di tempat injeksi berjam-jam dengan hanya rilis lambat ke dalam sirkulasi. Setelah berada dalam aliran darah manusia, sporozoit *P. falciparum* mencapai hati dan menembus sel-sel hati (hepatosit) di mana mereka bertahan selama 9-16 hari dan menjalani replikasi aseksual yang dikenal sebagai skizogoni *exoerythrocytic*. Mekanisme penargetan dan menyerang hepatosit belum dipahami dengan baik, tetapi penelitian telah menunjukkan bahwa migrasi sporozoit melalui beberapa hepatosit dalam inang mamalia sangat penting untuk penyelesaian siklus hidup (Tuteja,2007).

2.5.1.2 Siklus Hidup Seksual

Siklus hidup seksual terjadi di dalam tubuh nyamuk. Beberapa parasit eritrositik berdiferensiasi menjadi bentuk seksual yang disebut gametosit. Gametosit matang dan fungsional yang dicerna oleh spesies nyamuk yang sesuai dalam tepung darah distimulasi untuk berubah menjadi tahapan yang membentuk parasit dalam vektornya. Di bawah pengaruh perubahan dalam lingkungan midgut nyamuk, gametosit menjadi ekstraseluler dalam 8-15 menit dari konsumsi. Setelah muncul dari sel darah merah (eksflagelasi) gamet jantan membuahi gamet betina dalam waktu 60 menit setelah konsumsi darah. Makrogamet (zigot) yang dibuahi

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

berdiferensiasi menjadi ookinet motil tunggal selama 10-25 jam berikutnya, yang bermigrasi dari tepung darah melalui dinding midgut untuk membentuk ookista di bawah lamina basal midgut. Setiap ookista menghasilkan ribuan sporozoit invasive selama 7-12 hari. Sporozoit melarikan diri dari ookista dan kemudian menyerang kelenjar ludah, di sini mereka tinggal untuk waktu yang sangat lama sampai disuntikkan ke inang vertebrata lain ketika diambil darah berikutnya (Simonetti,1996).

2.5.2 Sporozoit

Fase seksual yang terjadi dalam tubuh nyamuk anopheles juga disebut fase sprogoni karena mampu menghasilkan sporozoit. Sporozoit adalah bentuk parasit yang dihasilkan dari fase seksual pada nyamuk untuk ditularkan kepada manusia. Sporozoit ditularkan pada saat nyamuk menggigit manusia bersamaan dengan air liur nyamuk. Masuknya sporozoit yaitu bentuk infektif plasmodium ke dalam darah manusia. Jumlah sporozoit dalam kelenjar liur nyamuk ratusan sampai ribuan (Arsin, 2012).

2.5.3 Hepatosit

Hepatosit merupakan bagian dari liver sebagai satu organ besar dan penting pada tubuh manusia. Hepatosit sebagai bagian terbesar dari lobules hati yang tersusun dari cord yang terpisah oleh sinusoid. Cord hepatosit disebut sel parenkim utama pada hati. *Anastomosis plate* sebagai tempat sel parenkim bergabung antara satu sama lain yang dibatasi oleh sinusoid. Sel yang tergabung berjalan dari parifer menuju bagian tengah dan tebalnya hanya satu lapis. Inti sel berbentuk bulat dengan kromatin tersebar dibagian perifer dan nucleoli menonjol (Lumongga,2008).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2.5.4 Merozoit

Merozoit berasal dari skizon hati. Sporozoit yang masuk ke darah manusia melalui gigitan nyamuk anopheles betina akan sampai di sel hati dengan waktu kurang lebih 30 menit. Di dalam sel hati terjadi siklus perubahan sporozoit menjadi skizon muda, tua dan matang. Skizon hati yang matang akan melepaskan merozoit masuk ke dalam sirkulasi (Hakim, 2011).

2.5.5 Sel Darah Merah

Sel darah merah (eritrosit) adalah sel darah manusia yang memiliki komponen paling banyak. Sel darah merah berfungsi untuk mengikat oksigen ke dalam tubuh. Sel darah merah hanya terdiri dari membran dan sitoplasma tanpa inti sel. Sel darah merah yang berukuran lebih besar atau lebih kecil dari inti limfosit masing-masing disebut makroristik dan mikroristik (Setiawan, Suryani & Wiharto, 2014).

2.5.6 Makrofag

Berbagai infeksi parasit menghasilkan antibodi yang merupakan pertahanan tubuh hospes pada stimulasi anti genetik serta menghasilkan pembentukan kompleks imun terhadap infeksi malaria. Mekanisme pertahanan selain antibodi juga memerlukan makrofag dan sel T yang efektif menghancurkan Plasmodium (Mading, 2014). Makrofag merupakan salah satu sel yang berperan penting dalam respon imun, baik perperan sebagai *antigen presenting cells* (APC) dan fungsional dalam fagositosis maupun perannya (Kusmardi, 2007). Sel-sel makrofag berperan penting di dalam sistem pertahanan tubuh karena kemampuan fagositosis bakteri dan menghasilkan berbagai mediator inflamasi (Makiyah, 2016). Makrofag merupakan sel efektor berperan dalam perlindungan terhadap malaria. Makrofag

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

berperan melalui fagositosis langsung terhadap plasmodium, mensekresi berbagai macam sitokin guna mengaktifkan sel-sel imun lainnya. Interleukim-12 (IL-12) yang disekresi makrofag akan mengaktivasi sel *natural killer* (sel NK) untuk menghasilkan Interferon-y (INF-y) dan sel penyaji antigen kepada limfosit T (Arkhaesi, 2016).

Parasit malaria berada dalam darah pada sebagian besar siklus hidupnya sehingga menginduksi perubahan dalam darah. Malaria mempengaruhi hampir seluruh komponen darah sehingga terjadi perubahan jumlah leukosit total yang tidak signifikan pada malaria. Gambaran leukosit pada penderita malaria beragam tergantung dari berbagai faktor seperti lamanya infeksi (akut atau kronis), keparahan penyakit, derajat parasitemia, infeksi campuran, dan status imunitas pejamu. Semua jenis parasit penyebab malaria pada manusia menginfeksi eritrosit (Natalia, 2014).

Infeksi malaria menyebabkan abnormalitas pada struktur dan fungsi trombosit. Kejadian trombosit dapat dijadikan sebagai petunjuk penting malaria parah. Jumlah trombosit dapat menurun yang berkaitan dengan beberapa penyebab yaitu sekuestrasi pada limpa, lisis dimesiasi imun, fagositosis oleh makrofag dan gangguan pada sumsum tulang. Makrofag diduga berperan dalam destruksi trombosit, dimana peningkatan *Macrophage-Colony Stimulating Factor* (M-CSF) berhubungan dengan trombositopenia. Makrofag yang menghailkan trombosit difagosit akan teraktivasi pada hati dan limpa. Malaria berat berhubungan dengan kadar M-CSF plasma yang lebih tinggi dari normal. Kadar M-CSF plasma yang meningkat pada malaria, meningkatkan aktivitas makrofag dapat memediasi destruksi trombosit (Natalia, 2014).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2.6 Siklus Malaria dalam Al-Qur'an

Penyakit malaria disebabkan oleh nyamuk anopheles betina yang menyalurkan sporozoid kedalam tubuh manusia melalui gigitan. Dalam kehidupan terjadi banyak interaksi dan hubungan antara makhluk hidup. Seperti halnya nyamuk dan manusia, melalui gigitan nyamuk pada manusia dapat menyalurkan sporozoit ke dalam darah manusia. Manusia menganggap nyamuk menggigit manusia untuk menghisap darah sebagai makanan padahal nyamuk betina maupun jantan mendapatkan makanannya melalui nektar bunga. Perhatikan ayat al-quran berikut:

اِنَّ اللّٰهَ لَا يَسْتَحْيٖٓ اَنْ يَّضْرِبَ مَثَلًا مَّا بَعُوْضَةً فَمَا فَوْقَهَا ۗ فَاَمَّا الَّذِيْنَ اٰمَنُوْا فَيَعْلَمُوْنَ اَنَّهُ الْحَقُّ مِنْ رَّبِّهِمْ ۚ وَاَمَّا الَّذِيْنَ كَفَرُوْا فَيَقُوْلُوْنَ مَاذَآ اَرَادَ اللّٰهُ بِهٰذَا مَثَلًا ۘ يُضِلُّ بِهٖ كَثِيْرًا وَّيَهْدِيْ بِهٖ كَثِيْرًا ۗ وَمَا يُضِلُّ بِهٖٓ اِلَّا الْفٰسِقِيْنَ ۙ

Artinya: *"sesungguhnya Allah tidak segan membuat perumpamaan seekor nyamuk atau yang lebih kecil dari itu. Adapun orang-orang yang beriman, mereka tahu bahwa itu kebenaran dari tuhan. Tetapi mereka yang kafir berkata, "apa maksud Allah dengan perumpamaan ini?'' dengan (perumpamaan) itu banyak orang yang dibiarkan-nya sesat, dan dengan itu banyak pula orang yang diberinya petunjuk. Tetapi tidak ada yang dia sesatkan dengan (perumpamaan) itu selain orang-orang fasik,"(QS Al-Baqarah/2:26).*

Ayat al-Quran diatas menjelaskan bahwa atas kekuasaan Allah SWT, menciptakan perumpamaan nyamuk sebagai hewan kecil atau bahkan yang lebih kecil dari itu. Dengan perumpamaan hewan kecil tersebut dapat memberikan kesan ikatan yang kuat dengan manusia, semakin kecil ciptaan Allah maka semakin luas pula rahasianya. Nyamuk dalam sains memiliki banyak spesies salah satunya spesies nyamuk anopheles betina yang dapat menyebabkan Malaria.

Ayat al-quran diatas berhubungan dengan nyamuk betina yang hanya bisa menggigit manusia. Ayat الْبَعُوْضَةً pada ayat al-quran diatas merujuk pada nyamuk betina. Menurut (Rifki, 2017) dalam penelitiannya menjelaskan bahwa Al-Quran

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

telah menggunakan ayat البَعُوْضَة dalam bentuk muannah (feminism) yaitu merujuk pada nyamuk betina. Begitu juga penggunaan kata ـه dalam ayat فَمَا فَوْقَهَا yang digunakan merujuk kepada البَعُوْضَة menunjukkan bahwa ia adalah muannasth. Unsur I'jaz yang yang terdapat pada ayat ini memiliki pemilihan ayat yang sesuai dengan nyamuk betina, karena hanya nyamuk betina yang menghisap darah manusia. Seperti halnya nyamuk anopheles betina yang menggigit dan menghisap darah manusia untuk menyalurkan sporozoit.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

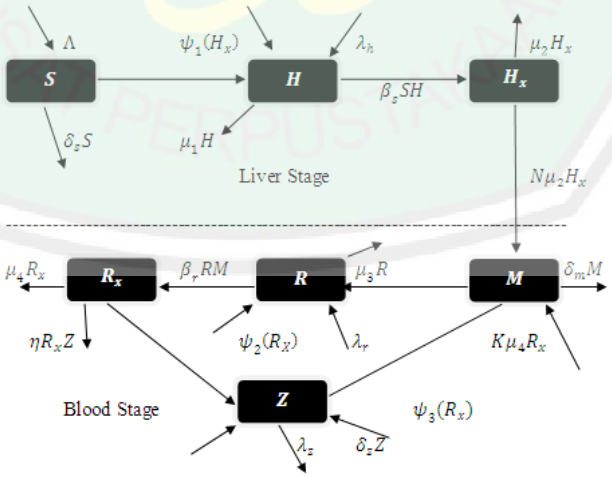
BAB III

PEMBAHASAN

Bab III akan menjelaskan tentang bagaimana konstruksi model malaria dan menghitung dan menjelaskan model bilangan reproduksi pada malaria. Penyelesaian titik kesetimbangan dengan mencari titik bebas penyakit dan titik kesetimbang endemik. Simulasi numerik sebagai solusi dari model malaria dengan kondisi yang berbeda dari parameter dan bilangan reproduksi dasar.

3.1 Alur Formulasi Model

Model malaria Hepatosit-Eritrosit menggambarkan dinamika parasit *plasmodium falciparum* selama tahap hepatosit dan eritrosit dan interaksinya dengan sel inang darah merah, hepatosit hati, dan makrofag. Model kompartemen mengasumsikan tujuh populasi yang berinteraksi dari sporozoit $S(t)$, hepatosit yang rentan $H(t)$, hepatosis yang terinfeksi $Hx(t)$, sel darah merah yang rentan $R(t)$, sel darah merah yang terinfeksi $Rx(t)$, merozoit $M(t)$, dan magrofag $Z(t)$ di setiap waktu t.



Gambar 3.1 Model Malaria Hepatosit-Eritrosit

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Gambar diatas menunjukkan proses masuknya parasit malaria yang disebut sporozoit ke tubuh manusia melalui gigitan nyamuk betina anopheles. Sporozoit (S) adalah bentuk plasmodium yang masuk ke dalam tubuh manusia melalui gigitan nyamuk anopheles. Sporozoit meranggas melalui aliran darah dan mencapai hati, di mana mereka menyerang hepatosit pada laju β_s. Sporozoit ini juga dapat mati secara alami pada laju δ_s. Dari uraian tersebut didapatkan model dinamika sporozoit yang masuk ke tubuh manusia melalui nyamuk betina anopheles terhadap waktu adalah berikut:

$$\frac{dS(t)}{dt} = \Lambda - \delta_s S(t) - \beta_s S(t) H(t) \tag{3.1}$$

Hepatosit adalah sel parenkimal utama pada hati yang berperan dalam banyak lintasan metabolisme. Sumber utama hepatosit hati adalah sumsung tulang. Rekrutmen dari sumsung tulang terjadi pada laju λ_h. Selama infeksi malaria yang parah, tingkat pembentukan hepatosit yang sehat akan meningkat pesat sebanding dengan konsentrasi sel-sel hati yang terinfeksi $\frac{\rho_1 H_x(t)}{k_1 + H_x(t)} = \psi_1(H_x)$ (Fausto,2006). Karena invansi hepatosit oleh sporozoit pada laju β_s, maka hepatosit yang rentan akan berkembang menjadi populasi hepatosit yang terinfeksi $H_x(t)$. Hepatosit juga dapat mati secara alami pada laju μ_1. Dari uraian di atas didapatkan model hepatosit yang rentan terhadap waktu adalah berikut:

$$\frac{dH(t)}{dt} = \lambda_h + \frac{\rho_1 H_x(t)}{k_1 + H_x(t)} - \mu_1 H(t) - \beta_s S(t) H(t) \tag{3.2}$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Hepatosit yang terinfeksi matang menjadi skizon tahap hati. Skizon berasal dari sporozoit yang berkembang menjadi tropozoit hati. Skizon yang terbentuk akan meledak mengeluarkan merozoit sekitar 2000-40.000 ke dalam aliran darah. Invansi hepatosit oleh sporozoit pada laju $\beta_s S(t)H(t)$. Hepatosit yang terinfeksi dapat mati secara alami pada laju $\mu_2 H_x(t)$. Dari uraian tersebut model hepatosit yang terinfeksi terhadap waktu adalah sebagai berikut:

$$\frac{dH_x(t)}{dt} = \beta_s S(t)H(t) - \mu_2 H_x(t) \tag{3.3}$$

Jumlah rata-rata merozoit yang meledak setiap hepatosit yang terinfeksi N dengan Hepatosit yang terinfeksi dapat mati secara alami pada $\mu_2 H_x$. K Rata-rata merozoit yang meledak setiap sel darah merah terinfeksi. Di dalam sel darah merah, merozoit matang menjadi gametosit tidak berinti atau menjadi skizon tahap eritrositik yang mengandung 10–36 merozoit. Setelah sekitar 48-72 jam, skizon tahap eritrosit pecah, melepaskan lebih banyak merozoit ke dalam aliran darah untuk menyebabkan invasi sel darah merah yang sehat. Proporsi ζ dari merozoit berkontribusi terhadap invasi sekunder dari sel darah merah yang rentan. Sisa merozoit (1 - ζ) berubah menjadi gametosit yang kemudian diambil oleh nyamuk *Anopheles* betina selama menyusui. Merozoit dapat mati alami pada laju δ_m dan menyerang sel darah merah yang rentan β_r. Maka model untuk populasi merozoit pada waktu (t) adalah sebagai berikut:

$$\frac{dM(t)}{dt} = N\mu_2 H_x(t) + K\zeta\mu_4 R_x(t) - \delta_m M(t) - \beta_r R(t)M(t) \tag{3.4}$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Sel darah merah (eritrosit) adalah jenis sel darah yang paling banyak dan berfungsi mengikat oksigen yang diperlukan untuk oksidasi. λ_r adalah laju konstan sel darah merah yang direkrut dari sumsung tulang. Selama produksi infeksi sel darah merah dipercepat pada laju ρ_2. Peningkatan ini dilambangkan dengan istilah $\frac{\rho_2 R_x}{k_2 + R_x} = \psi_2(R_x)$ di mana κ_2 menunjukkan angka atau konsentrasi sel darah merah. Tingkat invasi sel darah merah yang berhasil oleh malaria merozoit pada laju β_r. Sel darah merah yang rentan mati secara alami pada laju μ_3. Jadi, dari uraian diatas model populasi sel darah merah yang rentan terhadap waktu (t) adalah berikut:

$$\frac{dR(t)}{dt} = \lambda_r + \frac{\rho_2 R_x(t)}{k_2 + R_x(t)} - \mu_3 R(t) - \beta_r R(t) M(t) \tag{3.5}$$

Setelah invasi sel darah merah oleh merozoit, sel darah merah yang sehat mengarah ke pembentukan sel darah merah yang terinfeksi R_x. Meskipun sel darah merah yang terinfeksi dapat mati pada laju konstan μ_4 mereka juga dapat dibunuh melalui fagositosis oleh makrofag pada tingkat η. Pada saat jatuh tempo, sel darah merah terinfeksi meledak terbuka, melepaskan merozoit bebas ke dalam darah sistem, menyebabkan invasi sekunder dan perkembangan penyakit. Dari uraian diatas model populasi untuk sel darah merah terinfeksi terhadap waktu sebagai berikut:

$$\frac{dR_x(t)}{dt} = \beta_r R(t) M(t) - \mu_4 R_x(t) - \eta R_x(t) Z(t) \tag{3.6}$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Magrofag adalah sel bawaan sebagai bagian dari respon imun pada infeksi malaria, sel makrofag direkrut dari sumsum tulang belakang dengan laju konstan λ_z. Selain itu, mereka berkembang biak pada laju ρ_3 di lokasi infeksi. Ini diwakili oleh istilah $\frac{\rho_3 R_x(t)}{k_3 + R_x(t)} = \psi_3(R_x)$ di mana k_3 menunjukkan jumlah konsentrasi sel darah merah yang terinfeksi. Mereka dapat mati secara alami pada laju konstan δ_z. Dari uraian tersebut model untuk populasi kepadatan makrofag dalam tubuh manusia pada waktu (t) adalah berikut:

$$\frac{dZ(t)}{dt} = \lambda_z + \frac{\rho_3 R_x(t)}{k_3 + R_x(t)} + \delta_z Z(t) \tag{3.7}$$

3.2 Analisis Dinamik

3.2.1 Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit

Titik kesetimbangan bebas penyakit E_0 adalah laju bebas infeksi malaria terhadap manusia. Terdapat laju rekruitmen sporozoit $\Lambda = 0$, parasit dan kompartemen yang terinfeksi memiliki nilai 0 pada E_0 $\frac{dS(t)}{dt} = \frac{dM(t)}{dt} = \frac{dH_x(t)}{dt} = \frac{dR_x(t)}{dt} = 0$. Titik kesetimbangan dapat dicari jika persamaan (3.1)-(3.7) memenuhi $\frac{dS(t)}{dt} = 0$, $\frac{dH(t)}{dt} = 0$, $\frac{dH_x(t)}{dt} = 0$, $\frac{dM(t)}{dt} = 0$, $\frac{dR(t)}{dt} = 0$, $\frac{dR_x(t)}{dt} = 0$, $\frac{dZ(t)}{dt} = 0$ sehingga persamaan (3.1)-(3.7) menjadi seperti berikut:

$$\Lambda - \delta_s S(t) - \beta_s S(t) H(t) = 0 \tag{3.8}$$

$$\lambda_h + \frac{\rho_1 H_x(t)}{k_1 + H_x(t)} - \mu_1 H(t) - \beta_s S(t) H(t) = 0 \tag{3.9}$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$\beta_s S(t)H(t) - \mu_2 H_x(t) = 0 \tag{3.10}$$

$$N\mu_2 H_x(t) + K\zeta\mu_4 R_x(t) - \delta_m M(t) - \beta_r R(t)M(t) = 0 \tag{3.11}$$

$$\lambda_r + \frac{\rho_2 R_x(t)}{k_2 + R_x(t)} - \mu_3 R(t) - \beta_r R(t)M(t) = 0 \tag{3.12}$$

$$\beta_r R(t)M(t) - \mu_4 R_x(t) - \eta R_x(t)Z(t) = 0 \tag{3.13}$$

$$\lambda_z + \frac{\rho_3 R_x(t)}{k_3 + R_x(t)} - \delta_z Z(t) = 0 \tag{3.14}$$

Kemudian nilai 0 dari kompartemen yang terinfeksi $S_0 = M_0 = R_{x_0} = H_{x0} = 0$ disubstitusikan terhadap persamaan (3.9), (3.12) dan (3.14) seperti berikut:

$$\lambda_h + \frac{\rho_1 H_x(t)}{k_1 + H_x(t)} - \mu_1 H(t) - \beta_s S(t)H(t) = 0$$

$$\lambda_h - \mu_1 H(t) = 0$$

$$H(t) = \frac{\lambda_h}{\mu_1}$$

Persamaan (3.9) dari hasil substitusi nilai 0 kompartemen yang terinfeksi adalah $H_0 = \frac{\lambda_h}{\mu_1}$.

$$\lambda_r + \frac{\rho_2 R_x(t)}{k_2 + R_x(t)} - \mu_3 R(t) - \beta_r R(t)M(t) = 0$$

$$\lambda_r - \mu_3 R(t) = 0$$

$$R(t) = \frac{\lambda_r}{\mu_3}$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Persamaan (3.12) dari hasil substitusi nilai 0 kompartemen yang terinfeksi adalah

$$R_0 = \frac{\lambda_r}{\mu_3}.$$

$$\lambda_z + \frac{\rho_3 R_x(t)}{k_3 + R_x(t)} - \delta_z Z(t) = 0$$

$$\lambda_z - \delta_z Z(t) = 0$$

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

Persamaan (3.14) dari hasil substitusi nilai 0 kompartemen yang terinfeksi adalah

$$Z_0 = \frac{\lambda_z}{\delta_z}.$$

Persamaan (3.8), (3.10), (3.11), dan (3.13) menghasilkan titik tetap bebas penyakit 0 karena nilai 0 kompartemen yang terinfeksi terhadap variabel di dalam persamaan membuat hasil substitusi menjadi 0. Sehingga sesuai definisi titik kesetimbangan $E_0 = \left(H_0, H_{x_0}, R_0, \mathrm{R}_{x_0}, Z_0, S_0, M_0\right)$ maka titik kesetimbangan bebas penyakit dari hasil penjabaran diatas :

$$E_0 = \left(\frac{\lambda_h}{\mu_1}, 0, \frac{\lambda_r}{\mu_3}, 0, \frac{\lambda_z}{\delta_z}, 0, 0\right)$$

Titik kesetimbangan yang telah diperoleh akan diberikan nilai parameter yang terdapat dari jurnal (Orwa, et al., 2018) pada tabel 3.2, sehingga diperoleh titik kesetimbangan bebas penyakit dengan parameter yaitu $E_0 = \left(H_0, H_{x_0}, R_0, \mathrm{R}_{x_0}, Z_0, S_0, M_0\right) \approx E_0 = (H = 8,620688966 \times 10^9, \mathrm{H}_x = 0, M = 0,$ $R = 3,012048193 \times 10^{10}, \mathrm{R}_x = 0, S = 0, Z = 600)$.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

3.2.2 Titik Kesetimbangan Endemik

Titik kesetimbangan endemik dicari dengan memisalkan persamaan (3.1)-(3.7) menjadi 0 yang memenuhi $\frac{dS(t)}{dt}=0$, $\frac{dH(t)}{dt}=0$, $\frac{dH_x(t)}{dt}=0$, $\frac{dM(t)}{dt}=0$, $\frac{dR(t)}{dt}=0$, $\frac{dR_x(t)}{dt}=0$, $\frac{dZ(t)}{dt}=0$. Persamaan $\frac{dR(t)}{dt}=0$, $\frac{dH(t)}{dt}=0$, $\frac{dZ(t)}{dt}=0$, $\frac{dS(t)}{dt}=0$, dan $\frac{dM(t)}{dt}=0$ diselesaikan terlebih dahulu terhadap variabel yang terinfeksi H_x dan R_x dengan mensubstitusi persamaan ke persamaan yang lain. Berikut penyelesaian untuk $\frac{dH(t)}{dt}=0$ dengan menggunakan persamaan (3.1) dan (3.2) :

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

$$\beta_s S(t)H(t)=\mu_2 H_x(t) \tag{3.15}$$

$$S(t)=\frac{\mu_2 H_x(t)}{\beta_s H(t)} \tag{3.16}$$

Kemudian memisalkan persamaan (3.1) menjadi sama dengan 0 seperti berikut:

$$\lambda_h+\frac{\rho_1 H_x(t)}{k_1+H_x(t)}-\mu_1 H(t)-\beta_s S(t)H(t)=0$$

$$\mu_1 H(t)=\lambda_h+\frac{\rho_1 H_x(t)}{k_1+H_x(t)}-\beta_s S(t)H(t)$$

$$H(t)=\frac{1}{\mu_1}\left(\lambda_h+\frac{\rho_1 H_x(t)}{k_1+H_x(t)}-\beta_s S(t)H(t)\right) \tag{3.17}$$

Persamaan (3.15) disubstitusikan ke persamaan (3.17) maka:

$$H(t)=\frac{1}{\mu_1}\left(\lambda_h+\frac{\rho_1 H_x(t)}{k_1+H_x(t)}-\mu_2 H_x(t)\right)$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$H^* = \frac{1}{\mu_1}\left(\lambda_h + \frac{\rho_1 H_x}{k_1 + H_x} - \mu_2 H_x\right) \tag{3.18}$$

Misalkan persamaan (3.4) menjadi sama dengan 0 sehingga:

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

$$\beta_r R(t)M(t) = \mu_4 R_x(t) + \eta R_x(t)Z(t) \tag{3.19}$$

$$R(t)M(t) = \frac{\mu_4 R_x(t) + \eta R_x(t)Z(t)}{\beta_r} \tag{3.20}$$

Misalkan persamaan (3.3) menjadi sama dengan 0 sehingga :

$$\lambda_r + \frac{\rho_2 R_x}{k_2 + R_x} - \mu_3 R - \beta_r RM = 0$$

$$\mu_3 R(t) = \lambda_r + \frac{\rho_2 R_x(t)}{k_2 + R_x(t)} - \beta_r R(t)M(t)$$

$$R(t) = \frac{1}{\mu_3}\left(\lambda_r + \frac{\rho_2 R_x(t)}{k_2 + R_x(t)} - \beta_r R(t)M(t)\right) \tag{3.21}$$

Substitusi persamaan (3.19) ke persamaan (3.21) :

$$R(t) = \frac{1}{\mu_3}\left(\lambda_r + \frac{\rho_2 R_x(t)}{k_2 + R_x(t)} - \mu_4 R_x(t)\right)$$

$$R^* = \frac{1}{\mu_3}\left(\lambda_r + \frac{\rho_2 R_x}{k_2 + R_x} - \mu_4 R_x\right) \tag{3.22}$$

Misalkan persamaan (3.7) menjadi sama dengan 0 sehingga :

$$\lambda_z + \frac{\rho_3 R_x(t)}{k_3 + R_x(t)} - \delta_z Z(t) = 0$$

$$\delta_z Z(t) = \lambda_z + \frac{\rho_3 R_x(t)}{k_3 + R_x(t)}$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$Z(t)=\frac{1}{\delta_z}\left(\lambda_z+\frac{\rho_3 R_x(t)}{k_3+R_x(t)}\right)$$

$$Z^*=\frac{1}{\delta_z}\left(\lambda_z+\frac{\rho_3 R_x}{k_3+R_x}\right) \tag{3.23}$$

Misalkan (3.1) menjadi sama dengan 0 sehingga :

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

$$\Lambda-\delta_s S(t)=\beta_s S(t)H(t) \tag{3.24}$$

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

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

$$S(t)=\frac{-\Lambda+\delta_s S(t)}{\beta_s H(t)} \tag{3.25}$$

Substitusikan persamaan (3.1) dan (3.24) ke persamaan (3.25), maka :

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

$$S(t)=\frac{\beta_s S(t)H(t)}{\beta_s\left(\frac{1}{\mu_1}\left(\lambda_h+\frac{\rho_1 H_x(t)}{k_1+H_x(t)}-\mu_2 H_x(t)\right)\right)} \tag{3.26}$$

Substitusikan persamaan (3.26) ke persamaan (3.15), maka :

$$S(t)=\frac{\mu_1\mu_2 H_x(t)}{\beta_s\left(\lambda_h+\frac{\rho_1 H_x(t)}{k_1+H_x(t)}-\mu_2 H_x(t)\right)}$$

$$S^*=\frac{\mu_1\mu_2 H_x}{\beta_s\left(\lambda_h+\frac{\rho_1 H_x}{k_1+H_x}-\mu_2 H_x\right)} \tag{3.27}$$

Misalkan persamaan (3.4) menjadi sama dengan 0 sehingga ;

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

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

$$N\mu_2 H_x(t) + K\zeta\mu_4 R_x(t) - \delta_m M(t) = \beta_r R(t)M(t) \quad (3.28)$$

$$\mathrm{N}\mu_2 H_x(t) + K\zeta\mu_4 R_x(t) - \delta_m M(t) - \beta_r R(t)M(t) = 0$$

$$\beta_r R(t)M(t) = N\mu_2 H_x(t) + K\zeta\mu_4 R_x(t) - \delta_m M(t) \quad (3.29)$$

$$M(t) = \frac{N\mu_2 H_x(t) + K\zeta\mu_4 R_x(t) - \delta_m M(t)}{\beta_r R(t)} \quad (3.30)$$

Substitusikan persamaan (3.29) ke persamaan (3.30) :

$$M(t) = \frac{\beta_r R(t)M(t)}{\beta_r R(t)} \quad (3.31)$$

Substitusikan persamaan (3.19) ke dalam persamaan (3.31) maka :

$$M(t) = \mu_3\left(\mu_4 R_x(t) + \frac{\eta R_x(t)Z(t)}{\mu_1}\right) \quad (3.32)$$

Substitusikan persamaan (3.4) ke persamaan (3.32), maka:

$$M(t) = \mu_3\left(\mu_4 R_x(t) + \frac{\eta R_x(t)\left(\lambda_z + \rho_3 R_x(t)/k_3 + R_x(t)\right)}{\mu_1}\right)$$

$$M^* = \mu_3\left(\mu_4 R_x + \frac{\eta R_x\left(\lambda_z + \rho_3 R_x/k_3 + R_x\right)}{\mu_1}\right) \quad (3.33)$$

Substitusikan persamaan (3.31) dan (3.27) ke persamaan (3.2) menggunakan program matematika (Maple) sehingga didapatkan persamaan seperti berikut :

$$\alpha_3 H_x^3 + \alpha_2 H_x^2 + \alpha_1 H_x^1 + \alpha_0 = 0$$

Dimana

$$\alpha_3 = -\mu_2^2$$

$$\alpha_2 = \mu_2(\mu_1\delta_s + k_1\mu_2 - \lambda_h - \rho_1 + \wedge)$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$\alpha_1 = \lambda_h(\mathrm{k}_1\,\mu_2 - \wedge) + \wedge(\mathrm{k}_1\,\mu_2 - \rho_1) + \mathrm{k}_1\,\mu_1\mu_2\delta_s$$

$$\alpha_0 = \wedge k_1\lambda_h$$

Substitusikan persamaan (3.35), (3.36) dan (3.46) ke persamaan (3.2) menggunakan program matematika sehingga didapatkan persamaan seperti berikut :

$$R_x(\theta_3 R_x^3 + \theta_2 R_x^2 + \theta_1 R_x^1 + \theta_0) = 0$$

Dimana

$$\theta_3 = -\mu_4\beta_r\left(\mu_1\mu_4 + \eta\left(\lambda_z + \rho_3\right)\right)$$

$$\theta_2 = \eta\rho_3\left(\beta_r\left(k_2\mu_4 - \lambda_r - \rho_2 + \mu_1\right)\right) + \eta\lambda_z\left(\beta_r\left(\left(k_2 + k_3\right)\mu_4 - \lambda_r - \rho_2 + \mu_1\right)\right)$$
$$+\mu_1\mu_4\left(\beta_r\left(\left(k_2 + k_3\right)\mu_4 - \lambda_r - \rho_2 + 1\right)\right)$$

$$\theta_1 = \eta k_2\rho_3\left(-\beta_r\lambda_r + \mu_1\right) + \mu_1\mu_4\left(\beta_r\left(\left(k_2 + k_3\right) + k_3\mu_4 - \rho_3 - \lambda_r + 1\right)\right)$$
$$+\eta\lambda_z\left(\beta_r\left(\left(k_2 + k_3\right)k_2\mu_4 - \lambda_r + \mu_1\right)\right) + k_3\left(-\beta_r\right)\left(\rho_2 + \lambda_r\right)$$

$$\theta_0 = k_2k_3\left(\mu_1\mu_4\left(-\beta_r\lambda_r + 1\right) - \eta\lambda_z\left(\beta_r\lambda_r + \mu_1\right)\right)$$

3.2.3 Bilangan Reproduksi Dasar

Bilangan reproduksi dasar R_0 dari persamaan (3.1)-(3.7) dihitung menggunakan matriks next-generation. Dengan menggunakan persamaan (3.1), (3.3), (3.4) dan (3.6) sebagai parasit kompartemen yang terinfektasi dengan titik kesetimbangan bebas penyakit $E_0 = \left(\frac{\lambda_h}{\mu_1}, 0, \frac{\lambda_r}{\mu_3}, 0, \frac{\lambda_z}{\delta_z}, 0, 0\right)$. Pada bagian ini persamaan dengan parasit kompartemen yang terinfeksi adalah sebagai berikut:

$$\frac{dH_x(t)}{dt} = \beta_s S(t)H(t) - \mu_2 H_x(t)$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

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

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

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

Merujuk pada teori yang dijelaskan pada bab sebelumnya, matriks next generation dapat dihitung dengan menghasilkan matriks nonnegatif F dari infeksi baru dan matriks nonsingular V dari persamaan parasit kompartmen yang terinfeksi sebagai berikut:

$$F = \begin{bmatrix} \beta_s SH \\ \beta_r RM \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \text{ dan } V = \begin{bmatrix} \mu_2 H_x \\ \mu_4 R_x + \eta R_x Z \\ -\Lambda + \delta_s S + \beta_s SH \\ -N\mu_2 H_x - K\zeta\mu_4 R_x + \delta_m M + \beta_r RM \end{bmatrix}$$

Kemudian matriks F dan V dibentuk matriks jacobian seperti berikut:

$$J(\mathrm{F}) = \begin{bmatrix} \frac{\partial FH_x}{\partial H_x} & \frac{\partial FH_x}{\partial R_x} & \frac{\partial FH_x}{\partial S} & \frac{\partial FH_x}{\partial M} \\ \frac{\partial FR_x}{\partial H_x} & \frac{\partial FR_x}{\partial R_x} & \frac{\partial FR_x}{\partial S} & \frac{\partial FR_x}{\partial M} \\ \frac{\partial FS}{\partial H_x} & \frac{\partial FS}{\partial R_x} & \frac{\partial FS}{\partial S} & \frac{\partial FS}{\partial M} \\ \frac{\partial FM}{\partial H_x} & \frac{\partial FM}{\partial R_x} & \frac{\partial FM}{\partial S} & \frac{\partial FM}{\partial M} \end{bmatrix} \text{ dan}$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$J(\mathrm{V}) = \begin{bmatrix} \frac{\partial VH_x}{\partial H_x} & \frac{\partial VH_x}{\partial R_x} & \frac{\partial VH_x}{\partial S} & \frac{\partial VH_x}{\partial M} \\ \frac{\partial VR_x}{\partial H_x} & \frac{\partial VR_x}{\partial R_x} & \frac{\partial VR_x}{\partial S} & \frac{\partial VR_x}{\partial M} \\ \frac{\partial VS}{\partial H_x} & \frac{\partial VS}{\partial R_x} & \frac{\partial VS}{\partial S} & \frac{\partial VS}{\partial M} \\ \frac{\partial VM}{\partial H_x} & \frac{\partial VM}{\partial R_x} & \frac{\partial VM}{\partial S} & \frac{\partial VM}{\partial M} \end{bmatrix}$$

$$F = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \beta_s H & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_r R \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \tag{3.34}$$

$$V = \begin{bmatrix} \mu_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \mu_4 + \eta Z & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \delta_s + \beta_s H & 0 \\ -N\mu_2 & -K\zeta\mu_4 & 0 & \delta_m + \beta_r R \end{bmatrix} \tag{3.35}$$

Kemudian matriks (3.34) dan (3.35) disubstitusikan ke titik kesetimbangan bebas penyakit, sehingga menghasilkan matriks seperti berikut:

$$F = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \beta_s \frac{\lambda_h}{\mu_1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_r \frac{\lambda_r}{\mu_3} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \text{ dan}$$

$$V = \begin{bmatrix} \mu_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \mu_4 + \eta \frac{\lambda_z}{\delta_z} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \delta_s + \beta_s \frac{\lambda_h}{\mu_1} & 0 \\ -N\mu_2 & -K\zeta\mu_4 & 0 & \delta_m + \beta_r \frac{\lambda_r}{\mu_3} \end{bmatrix}$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Dengan membentuk FV^{-1} sebagai matriks next generation maka untuk V^{-1} didapatkan sebagai berikut:

$$V^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{1}{\mu_2} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\delta_z}{\eta\lambda_z + \delta_z\mu_4} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{\delta_s + \beta_s\lambda_h / \mu_1} & 0 \\ \frac{N\mu_2}{\beta_r\lambda_r + \delta_m\mu_3} & \frac{K\zeta\mu_3\mu_4}{(\beta_r\lambda_r + \delta_m\mu_3)(\eta\lambda_z + \delta_z\mu_4)} & 0 & \frac{1}{\delta_m + \beta_r\lambda_r / \mu_3} \end{bmatrix}$$

Misalkan G adalah matriks next generation FV^{-1}, sehingga didapatkan seperti berikut:

$$G = FV^{-1} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \beta_s\frac{\lambda_h}{\mu_1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_r\frac{\lambda_r}{\mu_3} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} \frac{1}{\mu_2} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\delta_z}{\eta\lambda_z + \delta_z\mu_4} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{\delta_s + \beta_s\lambda_h / \mu_1} & 0 \\ \frac{N\mu_2}{\beta_r\lambda_r + \delta_m\mu_3} & \frac{K\zeta\mu_3\mu_4}{(\beta_r\lambda_r + \delta_m\mu_3)(\eta\lambda_z + \delta_z\mu_4)} & 0 & \frac{1}{\delta_m + \beta_r\lambda_r / \mu_3} \end{bmatrix}$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$G=\begin{bmatrix} 0 & 0 & \dfrac{\beta_s\lambda_h}{\beta_s\lambda_h+\delta_s\mu_1} & 0 \\ \dfrac{N\beta_r\lambda_r}{\beta_r\lambda_r+\delta_m\mu_3} & \dfrac{K\zeta\beta_r\delta_z\lambda_r\mu_4}{(\beta_r\lambda_r+\delta_m\mu_3)(\eta\lambda_z+\delta_z\mu_4)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Bilangan reproduksi dasar R_0 adalah radius spektral dari matrix next-generation G. Maka model bilangan reproduksi terbentuk seperti berikut:

$$R_0=\frac{K\beta_r\lambda_r}{(\beta_r\lambda_r+\delta_m\mu_3)}\cdot\frac{\zeta\delta_z\mu_4}{(\eta\lambda_z+\delta_z\mu_4)}$$

3.2.4 Titik Kesetimbangan Lokal Bebas Penyakit

Titik kesetimbangan lokal bebas penyakit dapat dihitung dengan matriks jacobian dengan memisalkan persamaan (3.1)-(3.7) menjadi bentuk persamaan seperti berikut :

$$f_1=\lambda_h+\frac{\rho_1H_x(t)}{k_1+H_x(t)}-\mu_1H(t)-\beta_sS(t)H(t) \tag{3.36}$$

$$f_2=\beta_sS(t)H(t)-\mu_2H_x(t) \tag{3.37}$$

$$f_3=\lambda_r+\frac{\rho_2R_x(t)}{k_2+R_x(t)}-\mu_3R(t)-\beta_rR(t)M(t) \tag{3.38}$$

$$f_4=\beta_rR(t)M(t)-\mu_4R_x(t)-\eta R_x(t)Z(t) \tag{3.39}$$

$$f_5=\lambda_z+\frac{\rho_3R_x(t)}{k_3+R_x(t)}-\delta_zZ(t) \tag{3.40}$$

$$f_6=\Lambda-\delta_sS(t)-\beta_sS(t)H(t) \tag{3.41}$$

$$f_7=N\mu_2H_x(t)+K\zeta\mu_4R_x(t)-\delta_mM(t)-\beta_rR(t)M(t) \tag{3.42}$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Selanjutnya persamaan (3.36)-(3.42) diturunkan terhadap H, H_x, R, R_x, Z, S, M dengan menggunakan matriks Jacobian seperti berikut:

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

Sehingga didapatkan matriks jacobian $\left(H, H_x, R, R_x, Z, S, M\right)$ seperti berikut:

$$J = \begin{bmatrix} -\mu_1 & \frac{\rho_1}{k_1} & 0 & 0 & 0 & -\beta_s H & 0 \\ 0 & -\mu_2 & 0 & 0 & 0 & \beta_s H & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_3 & \frac{\rho_2}{k_2} & 0 & 0 & -\beta_r R \\ 0 & 0 & 0 & -\eta Z - \mu_4 & 0 & 0 & \beta_r R \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\rho_3}{k_3} & -\delta_z & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_s Z - \delta_s & 0 \\ 0 & N\mu_2 & 0 & K\zeta\mu_4 & 0 & 0 & -\beta_r R - \delta_m \end{bmatrix} \quad (3.43)$$

Kemudian mencari nilai eigen untuk titik kesetimbangan lokal dengan menggunakan matriks jacobian (3.42) :

$$\det(J(E_0) - \lambda I) = 0$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$\det\begin{bmatrix} -\mu_1 & \frac{\rho_1}{k_1} & 0 & 0 & 0 & -\beta_s\frac{\lambda_h}{\mu_1} & 0 \\ 0 & -\mu_2 & 0 & 0 & 0 & \beta_s\frac{\lambda_h}{\mu_1} & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_3 & \frac{\rho_2}{k_2} & 0 & 0 & -\beta_r\frac{\lambda_r}{\mu_3} \\ 0 & 0 & 0 & -\eta\frac{\lambda_z}{\delta_z}-\mu_4 & 0 & 0 & \beta_r\frac{\lambda_r}{\mu_3} \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\rho_3}{k_3} & -\delta_z & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_s\frac{\lambda_h}{\mu_1}-\delta_s & 0 \\ 0 & N\mu_2 & 0 & K\zeta\mu_4 & 0 & 0 & -\beta_r\frac{\lambda_r}{\mu_3}-\delta_m \end{bmatrix}$$

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

$$\det\begin{bmatrix} -\mu_1-\lambda & \frac{\rho_1}{k_1} & 0 & 0 & 0 & -\beta_s\frac{\lambda_h}{\mu_1} & 0 \\ 0 & -\mu_2-\lambda & 0 & 0 & 0 & \beta_s\frac{\lambda_h}{\mu_1} & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_3-\lambda & \frac{\rho_2}{k_2} & 0 & 0 & -\beta_r\frac{\lambda_r}{\mu_3} \\ 0 & 0 & 0 & -\eta\frac{\lambda_z}{\delta_z}-\mu_4-\lambda & 0 & 0 & \beta_r\frac{\lambda_r}{\mu_3} \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\rho_3}{k_3} & -\delta_z-\lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_s\frac{\lambda_h}{\mu_1}-\delta_s-\lambda & 0 \\ 0 & N\mu_2 & 0 & K\zeta\mu_4 & 0 & 0 & -\beta_r\frac{\lambda_r}{\mu_3}-\delta_m-\lambda \end{bmatrix} = 0$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Kemudian dengan mereduksi baris dan kolom pertama akan menghasilkan matriks seperti berikut dan dilanjutkan sampai membentuk matriks 2 x 2:

$$\left(-\mu_1-\lambda\left[\begin{array}{cccccc} -\mu_2-\lambda & 0 & 0 & 0 & \beta_s\frac{\lambda_h}{\mu_1} & 0 \\ 0 & -\mu_3-\lambda & \frac{\rho_2}{k_2} & 0 & 0 & -\beta_r\frac{\lambda_r}{\mu_3} \\ 0 & 0 & -\eta\frac{\lambda_z}{\delta_z}-\mu_4-\lambda & 0 & 0 & \beta_r\frac{\lambda_r}{\mu_3} \\ 0 & 0 & \frac{\rho_3}{k_3} & -\delta_z-\lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_s\frac{\lambda_h}{\mu_1}-\delta_s-\lambda & 0 \\ N\mu_2 & 0 & K\zeta\mu_4 & 0 & 0 & -\beta_r\frac{\lambda_r}{\mu_3}-\delta_m-\lambda \end{array}\right]\right)=0$$

Hasil dari reduksi baris dan kolom ketiga:

$$\left(-\mu_1-\lambda\left(\mu_3+\lambda\left[\begin{array}{ccccc} -\mu_2-\lambda & 0 & 0 & \beta_s\frac{\lambda_h}{\mu_1} & 0 \\ 0 & -\eta\frac{\lambda_z}{\delta_z}-\mu_4-\lambda & 0 & 0 & \beta_r\frac{\lambda_r}{\mu_3} \\ 0 & \frac{\rho_3}{k_3} & -\delta_z-\lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\beta_s\frac{\lambda_h}{\mu_1}-\delta_s-\lambda & 0 \\ N\mu_2 & K\zeta\mu_4 & 0 & 0 & -\beta_r\frac{\lambda_r}{\mu_3}-\delta_m-\lambda \end{array}\right]\right)\right)=0$$

Hasil dari reduksi baris dan kolom ketiga:

$$\left(-\mu_1-\lambda\left(\mu_3+\lambda\left(\delta_z+\lambda\left[\begin{array}{cccc} -\mu_2-\lambda & 0 & \beta_s\frac{\lambda_h}{\mu_1} & 0 \\ 0 & -\eta\frac{\lambda_z}{\delta_z}-\mu_4-\lambda & 0 & \beta_r\frac{\lambda_r}{\mu_3} \\ 0 & 0 & -\beta_s\frac{\lambda_h}{\mu_1}-\delta_s-\lambda & 0 \\ N\mu_2 & K\zeta\mu_4 & 0 & -\beta_r\frac{\lambda_r}{\mu_3}-\delta_m-\lambda \end{array}\right]\right)\right)\right)=0$$

Hasil reduksi dari baris dan kolom ketiga:

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$\left(-\mu_1-\lambda\left(\mu_3+\lambda\left(\delta_z+\lambda\left(\beta_s\frac{\lambda_h}{\mu_1}+\delta_s+\lambda\begin{bmatrix}-\mu_2-\lambda & 0 & 0\\ 0 & -\eta\frac{\lambda_z}{\delta_z}-\mu_4-\lambda & \beta_r\frac{\lambda_r}{\mu_3}\\ N\mu_2 & K\zeta\mu_4 & -\beta_r\frac{\lambda_r}{\mu_3}-\delta_m-\lambda\end{bmatrix}\right)\right)\right)\right)=0$$

Hasil dari reduksi baris dan kolom pertama:

$$\left(-\mu_1-\lambda\left(\mu_3+\lambda\left(\delta_z+\lambda\left(\beta_s\frac{\lambda_h}{\mu_1}+\delta_s+\lambda\left(\mu_2+\lambda\begin{bmatrix}-\eta\frac{\lambda_z}{\delta_z}-\mu_4-\lambda & \beta_r\frac{\lambda_r}{\mu_3}\\ K\zeta\mu_4 & -\beta_r\frac{\lambda_r}{\mu_3}-\delta_m-\lambda\end{bmatrix}\right)\right)\right)\right)\right)=0$$

Matriks jacobian (3.43) menghasilkan lima nilai eigen negatif diantaranya:

$-\mu_1-\lambda=0$

$\lambda_1=-\mu_1$

$\mu_3+\lambda$

$\lambda_2=-\mu_3$

$\delta_z+\lambda$

$\lambda_3=-\delta_z$

$\beta_s\frac{\lambda_h}{\mu_1}+\delta_s+\lambda$

$\lambda_4=-\beta_s\frac{\lambda_h}{\mu_1}-\delta_s$

$\mu_2+\lambda$

$\lambda_5=-\mu_2$

Matriks (3.43) menghasilkan bentuk matriks seperti berikut:

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$\det\begin{bmatrix} -\eta\frac{\lambda_z}{\delta_z}-\mu_4-\lambda & \beta_r\frac{\lambda_r}{\mu_3} \\ K\zeta\mu_4 & -\beta_r\frac{\lambda_r}{\mu_3}-\delta_m-\lambda \end{bmatrix}=0$$

$$\left(\left(-\eta\frac{\lambda_z}{\delta_z}-\mu_4-\lambda\right)\left(-\beta_r\frac{\lambda_r}{\mu_3}-\delta_m-\lambda\right)-\beta_r\frac{\lambda_r}{\mu_3}K\zeta\mu_4\right)=0 \qquad (3.44)$$

$$\lambda^2+\left(\eta\frac{\lambda_z}{\delta_z}+\mu_4+\beta_r\frac{\lambda_r}{\mu_3}+\delta_m\right)\lambda+\frac{\eta\lambda_z\beta_r\lambda_r}{\delta_z\mu_3}+\frac{\eta\lambda_z\delta_m}{\delta_z}+\frac{\beta_r\lambda_r\mu_4}{\mu_3}+\mu_4\delta_m-\frac{\beta_r\lambda_rK\zeta\mu_4}{\mu_3}=0$$

Dengan menggunakan variabel λ, Persamaan (3.44) diubah ke bentuk polinom karateristik:

$$p(\lambda)=\lambda^2+A\lambda+B$$

dimana:

$$A=\eta\frac{\lambda_z}{\delta_z}+\mu_4+\beta_r\frac{\lambda_r}{\mu_3}+\delta_m$$

$$B=\frac{\eta\lambda_z\beta_r\lambda_r}{\delta_z\mu_3}+\frac{\eta\lambda_z\delta_m}{\delta_z}+\frac{\beta_r\lambda_r\mu_4}{\mu_3}+\mu_4\delta_m-\frac{\beta_r\lambda_rK\zeta\mu_4}{\mu_3}$$

Polinom karakteristik dari persamaan (3.44) itu memiliki akar negatif (nilai eigen) jika $A>0$ dan $B>0$. Koefisien A positif, maka untuk menunjukkan koefisien B positif jika $R_0<1$. Koefisien B dinyatakan dalam model R_0 seperti berikut:

$$B=\frac{1}{\delta_z\mu_3}\left[\left(\mu_4\delta_z+\eta\lambda_z\right)\left(\beta_r\lambda_r+\mu_3\delta_m\right)-K\zeta\mu_4\beta_r\delta_z\lambda_r\mu_4\right]$$

$$=\frac{1}{\delta_z\mu_3}\left[\left(\mu_4\delta_z+\eta\lambda_z\right)\left(\beta_r\lambda_r+\mu_3\delta_m\right)-K\zeta\mu_4\beta_r\delta_z\lambda_r\mu_4\left[1-\frac{K\beta_r\lambda_r}{\left(\beta_r\lambda_r+\delta_m\mu_3\right)}\cdot\frac{\zeta\delta_z\mu_4}{\left(\eta\lambda_z+\delta_z\mu_4\right)}\right]\right]$$

$$=\frac{\left(\mu_4\delta_z+\eta\lambda_z\right)\left(\beta_r\lambda_r+\mu_3\delta_m\right)}{\delta_z\mu_3}\left[1-R_0\right]$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Dari persamaan diatas dapat dibuktikan jika B adalah positif jika $R_0 < 1$. Sehingga titik kesetimbangan bebas penyakit dapat dikatakan stabil lokal asimtotik jika $R_0 < 1$.

3.2.5 Titik Kesetimbangan Global Bebas Penyakit

Titik kesetimbangan bebas penyakit pada malaria adalah stabil global asimtotik jika $R_0 < 1$. Titik kesetimbangan global bebas penyakit akan dihitung menggunakan matriks metzler dengan mengubah sistem persamaan (3.1)-(3.7) ke bentuk *pseudo triangle* sesuai dengan penjelasan yang ada pada tinjauan pustaka, dimana X_1 menunjukkan kompartemen hati dan sel darah yang tidak terinfeksi dan X_2 sebagai sel parasit malaria sebagai berikut:

$$X_1 = (H, R, Z)$$

$$X_2 = (H_x, \mathrm{R}_x, \mathrm{S}, \mathrm{M})$$

Melalui sub sistem X_1 membentuk matriks seperti berikut dengan diturunkan terhadap H,R,Z dan diturunkan terhadap $H_x, \mathrm{R}_x, \mathrm{S}, \mathrm{M}$:

$$A_1(X) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial H} & \frac{\partial f_1}{\partial R} & \frac{\partial f_1}{\partial Z} \\ \frac{\partial f_2}{\partial H} & \frac{\partial f_2}{\partial R} & \frac{\partial f_2}{\partial Z} \\ \frac{\partial f_3}{\partial H} & \frac{\partial f_3}{\partial R} & \frac{\partial f_3}{\partial Z} \end{bmatrix}$$

$$A_1(X) = \begin{bmatrix} -\mu_1 & 0 & 0 \\ 0 & -\mu_3 & 0 \\ 0 & 0 & -\delta_z \end{bmatrix}$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$A_2(\mathrm{X}) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial H_x} & \frac{\partial f_1}{\partial R_x} & \frac{\partial f_1}{\partial S} & \frac{\partial f_1}{\partial M} \\ \frac{\partial f_2}{\partial H_x} & \frac{\partial f_2}{\partial R_x} & \frac{\partial f_2}{\partial S} & \frac{\partial f_2}{\partial M} \\ \frac{\partial f_3}{\partial H_x} & \frac{\partial f_3}{\partial R_x} & \frac{\partial f_3}{\partial S} & \frac{\partial f_3}{\partial M} \end{bmatrix}$$

$$A_2(X) = \begin{bmatrix} \frac{\rho_1}{k_1} & 0 & -\frac{\lambda_h}{\mu_1}\beta_s & 0 \\ 0 & \frac{\rho_2}{k_2} & 0 & -\frac{\lambda_r}{\mu_3}\beta_r \\ 0 & \frac{\rho_3}{k_3} & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Sub sistem X_2 diturunkan terhadap $H_x, \mathrm{R}_x, \mathrm{S}, \mathrm{M}$ sehingga didapat matriks seperti berikut:

$$A_3(X) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial H_x} & \frac{\partial f_1}{\partial R_x} & \frac{\partial f_1}{\partial S} & \frac{\partial f_1}{\partial M} \\ \frac{\partial f_2}{\partial H_x} & \frac{\partial f_2}{\partial R_x} & \frac{\partial f_2}{\partial S} & \frac{\partial f_2}{\partial M} \\ \frac{\partial f_3}{\partial H_x} & \frac{\partial f_3}{\partial R_x} & \frac{\partial f_3}{\partial S} & \frac{\partial f_3}{\partial M} \\ \frac{\partial f_4}{\partial H_x} & \frac{\partial f_4}{\partial R_x} & \frac{\partial f_4}{\partial S} & \frac{\partial f_4}{\partial M} \end{bmatrix}$$

$$A_3(\mathrm{X}) = \begin{bmatrix} -\mu_2 & 0 & \beta_s \frac{\lambda_h}{\mu_1} & 0 \\ 0 & -\left(\eta \frac{\lambda_z}{\delta_z} + \mu_4\right) & 0 & \beta_r \frac{\lambda_r}{\mu_3} \\ 0 & 0 & -\left(\beta_s \frac{\lambda_h}{\mu_1} + \delta_s\right) & 0 \\ N\mu_2 & K\zeta\mu_4 & 0 & -\left(\beta_r \frac{\lambda_r}{\mu_3} + \delta_m\right) \end{bmatrix} \quad (3.45)$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Matriks (3.45) menunjukkan matriks metzler karena semua elemen diagonalnya adalah non negatif. Untuk membuktikan bahwa matriks (3.45) adalah stabil global asimtotik, maka harus dibuktikan matriks (3.45) adalah stabil metzler. Sesuai dengan lemma yang ada pada bab sebelumnya maka matriks (3.45) diubah ke bentuk matriks metzler M seperti berikut:

$$M = \begin{pmatrix} A & B \\ C & D \end{pmatrix}$$

Dimana :

$$A = \begin{pmatrix} -\mu_2 & 0 \\ 0 & -\left(\eta \frac{\lambda_z}{\delta_z} + \mu_4\right) \end{pmatrix}$$

$$B = \begin{pmatrix} \beta_s \frac{\lambda_h}{\mu_1} & 0 \\ 0 & \beta_r \frac{\lambda_r}{\mu_3} \end{pmatrix}$$

$$C = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ N\mu_2 & K\zeta\mu_4 \end{pmatrix}$$

$$D = \begin{pmatrix} -\left(\beta_s \frac{\lambda_h}{\mu_1} + \delta_s\right) & 0 \\ 0 & -\left(\beta_r \frac{\lambda_r}{\mu_3} + \delta_m\right) \end{pmatrix}$$

Matriks M adalah stabil metzler jika dan hanya jika A dan $D - CA^{-1}B$ adalah stabil metzler. Dari hasil perhitungan $D - CA^{-1}B$ menggunakan program maple, didapat hasil sebagai berikut:

$$D - CA^{-1}B = \begin{bmatrix} -\omega_1 & 0 \\ \omega_2 & \omega_3 \end{bmatrix}$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$\omega_1 = \delta_s + \beta_s \frac{\lambda_h}{\mu_1}$$

$$\omega_2 = N\beta_s \frac{\lambda_h}{\mu_1}$$

$$\omega_3 = \delta_m + \left(\frac{\beta_r \lambda_r \eta \lambda_h + (1 - K\zeta)\delta_z \mu_4}{\mu_3 (\eta \lambda_z + \delta_z \mu_4)} \right)$$

Untuk matriks $D - CA^{-1}B$ adalah stabil jika ω_3 nonnegatif.

$$\beta_r \lambda_r \eta \lambda_h + (1 - K\zeta)\delta_z \mu_4 \geq 0 \tag{3.46}$$

Persamaan (3.46) disederhanakan menjadi:

$$K\zeta\beta_r \lambda_r \delta_z \mu_4 \leq \beta_r \lambda_r (\eta \lambda_h + \delta_z \mu_4)$$

$$\left(\frac{\beta_r \lambda_r + \delta_m \mu_3}{\beta_r \lambda_r} \right) \left(\frac{K\zeta\beta_r \lambda_r \delta_z \mu_4}{(\beta_r \lambda_r + \delta_m \mu_3)(\eta \lambda_z + \delta_z \mu_4)} \right) \leq 1$$

$$\left(\frac{\beta_r \lambda_r + \delta_m \mu_3}{\beta_r \lambda_r} \right) R_0 \leq 1$$

$$R_0 \leq \left(\frac{\beta_r \lambda_r + \delta_m \mu_3}{\beta_r \lambda_r} \right) < 1$$

Matriks A adalah stabil metzler. Maka, matriks $D - CA^{-1}B$ adalah stabil metzler jika dan hanya jika $R_0 < 1$. Menurut teorema (2.3.1) menunjukkan bahwa titik kesetimbangan *malaria free disease* dari model adalah stabil global asimtotik jika $R_0 < 1$.

3.3 Simulasi Numerik

Bagian ini membahas tentang beberapa simulasi numerik untuk menggambarkan perilaku sistem model malaria hepatosit-eritrosit. Grafik dari

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

hasil simulasi numerik didapatkan menggunakan software Matlab, dengan menyelidiki pengaruh parameter pada dinamika sel darah merah, makrofag, hepatosit dan parasit malaria dalam kondisi berbeda pada bilangan reproduksi R_0.

Nilai awal untuk variabel dan parameter diperlukan untuk penyelesaian persamaan model malaria. Penyelesaian simulasi numerik ini menggunakan nilai awal yang merujuk pada artikel (Orwa, et al., 2018) dengan judul *Mathematical Model for Hepatocytic-Erythrocytic Dynamics of Malaria* dalam bentuk tabel berikut:

Tabel 3.1 Nilai Awal Variabel

Variabel	Keterangan	Nilai Awal 1	Nilai Awal 2
$H(t)$	Populasi hepatosit yang rentan pada waktu t	300000	300000
$H_x(t)$	Populasi hepatosit yang terinfeksi pada waktu t	20000	10
$R(t)$	Populasi sel darah merah (eritrosit) yang rentan pada waktu t	500000	500000
$R_x(t)$	Populasi sel darah merah (eritrosit) yang terinfeksi pada waktu t	50	10
$Z(t)$	Kepadatan makrofag dalam tubuh manusia pada waktu t	300000	10
$S(t)$	Populasi sporozoit pada waktu t	2000	2000
$M(t)$	Populasi merozoit pada waktu t	70	20

Tabel 3.2 Nilai Awal dan Deskripsi Parameter

Parameter	Deskripsi	Nilai
Λ	Laju total injeksi sporozoit ke dalam hati karena gigitan nyamuk	20/hari
δ_s	Laju kematian sporozoit	1.2×10^{-11} /hari
δ_m	Laju kematian merozoit	48/hari
δ_z	Laju kematian magrofag	0.05/hari

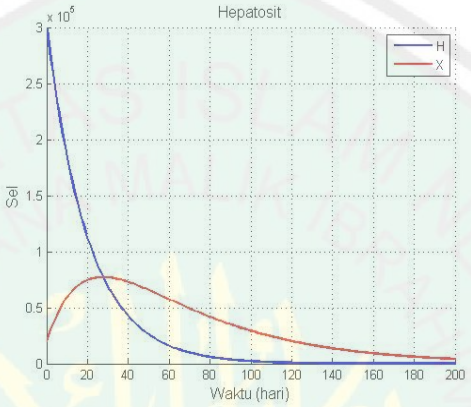
CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

λ_h	Laju rekrutmen hepatosit yang rentan dari sumsum tulang	$2.5 \times 10^8\ sel\ /\ \mu l^{-1}$ /hari
λ_r	Laju rekrutmen sel darah merah yang rentan dari sumsum tulang	$2.5 \times 10^8\ sel\ /\ \mu l^{-1}$ /hari
λ_z	Laju rekrutmen magrofag yang rentan dari sumsum tulang	$30 sel\ /\ \mu l^{-1}$ /hari
μ_1	Laju kematian alami hepatosit yang rentan	0.029/hari
μ_2	Laju kematian alami hepatosit yang terinfeksi	0.02/hari
μ_3	Laju kematian alami sel darah merah	0.0083/hari
μ_4	Laju kematian alami sel darah merah yang terinfeksi	0.025/hari
β_s	Laju invasi hepatosit oleh sporozoit	1.0×10^{-6}/hari
β_r	Laju invasi sel darah merah dari merozoit	2.0×10^{-9}/ hari
η	Laju eliminasi sel darah merah yang terinfeksi oleh makrofag	$10^{-10}\ sel\ /\ \mu l^{-1}$ / hari
ρ_1	Laju produksi hepatosit karena adanya hepatosit yang terinfeksi	2.5×10^{-5}/ hari
ρ_2	Laju produksi sel darah merah karena adanya sel darah merah terinfeksi	2.5×10^{-5}/ hari
ρ_3	Imunogenisitas sel darah merah terinfeksi	2.5×10^{-5}/ hari
k_1	Jumlah H_x di mana perekrutan H adalah setengah dari tarif maksimum	$1\ sel\ /\ \mu l^{-1}$ / hari
k_2	Jumlah R_x di mana perekrutan R adalah setengah dari tarif maksimum	$1\ sel\ /\ \mu l^{-1}$ / hari
k_3	Jumlah R_x di mana perekrutan Z adalah setengah dari tarif maksimum	$1\ sel\ /\ \mu l^{-1}$ / hari
ζ	Proporsi merozoit yang menyebabkan infeksi sekunder	0.726 (tidak terbatas)

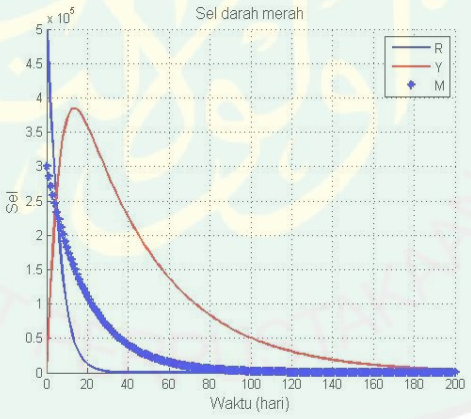
CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

K	Jumlah rata-rata merozoit yang meledak setiap sel darah merah terinfeksi	16
N	Jumlah rata-rata merozoit yang meledak setiap hepatosit yang terinfeksi	10000/ hari

Gambar berikut menunjukkan grafik simulasi dari model hepatosit dan eritrosit malaria (3.1)-(3.7) :

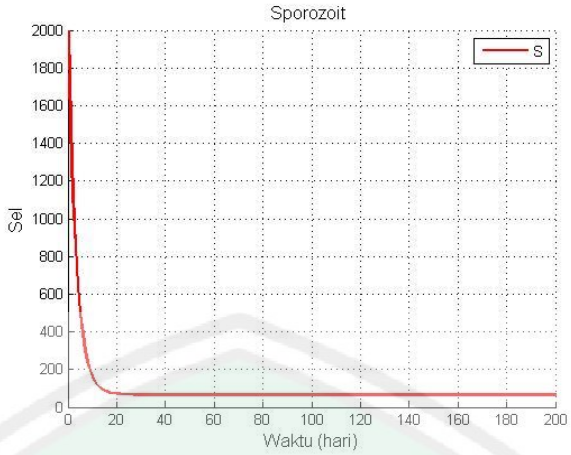


Gambar 3.2 Grafik Simulasi Hepatosit yang Rentan dan Hepatosit yang Terinfeksi dari Model Malaria



Gambar 3.3 Grafik Simulasi Sel Darah Merah yang Rentan, Sel Darah Merah yang Terinfeksi dan Makrofag dari Model Malaria

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG



Gambar 3.4 Grafik Simulasi Sporozoit dari Model Malaria

Gambar diatas menunjukkan simulasi model malaria (3.1)-(3.7) ketika $R_0 < 1$. Kondisi awal yang dipakai berbeda untuk setiap variabel, $H(0) = 300000$, $H_x(0) = 20000$, $R(0) = 500000$, $R_x(0) = 50$, $Z(0) = 300000$, $S(0) = 2000$, dan $M = 70$. Kepadatan hepatosit yang rentan pada awalnya menurun karena kepadatan hepatosit yang terinfeksi meningkat disebabkan oleh invansi dari sporozoit. Gambar (3.2) menunjukkan jumlah populasi hepatosit dan hepatosit yang terinfeksi dalam 200 hari. Awalnya hepatosit naik pada nilai $3\times10^5 sel/\mu l^{-1}$ kemudian turun sampai nilai $0 sel/\mu l^{-1}$. Hepatosit yang terinfeksi juga mengalami kenaikan sampai nilai $0.8\times10^5 sel/\mu l^{-1}$ kemudian turun sampai $0 sel/\mu l^{-1}$. Hal ini disebabkan oleh sistem imun yang merespon invansi sporozoit dengan meningkatkan kepadatan hepatosit yang turun pada titik kesetimbangan bebas penyakit E_0.

Gambar (3.4) menunjukkan kepadatan populasi sporozoid selama 200 hari yang mengalami penurunan populasi maka ketika sporozoit turun mendekati nol maka hepatosit yang terinfeksi menurun dan menjadi stabil pada E_0. Tahap darah pada gambar (3.3) menunjukkan bahwa sel darah merah terinfeksi mengalami

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

kenaikan populasi pada nilai $3.9\times10^{5} sel/\mu l^{-1}$ kemudian turun sampai minimal nilai $0 sel/\mu l^{-1}$. Kepadatan eritrosit yang terinfeksi menurun dengan cara yang mirip dengan merozoit infektif. Kerapatan eritrosit yang terinfeksi dan merozoit stabil asimtotik mendekati E_0.

3.4 Integrasi Model Matematika dalam Al-Qur'an

Model dinamika malaria pada penelitian ini dibentuk dari siklus sporozoid malaria yang masuk kedalam tubuh manusia melalui gigitan nyamuk betina anopheles. Siklus sporozoid di dalam tubuh manusia berasal dari siklus sporozoid dalam tubuh nyamuk yang kemudian disalurkan ke dalam tubuh manusia. Sporozoid malaria yang masuk ke dalam tubuh akan menuju hepatosit dan sel darah merah. Perhatikan ayat berikut:

إِنَّ اللهَ لَا يَسْتَحْيِۦٓ اَنْ يَّضْرِبَ مَثَلًا مَّا بَعُوْضَةً فَمَا فَوْقَهَا ۗ فَاَ مَّا الَّذِيْنَ اٰمَنُوْا فَيَعْلَمُوْنَ اَنَّهُ الْحَقُّ مِنْ رَّبِّهِمْ ۚ وَاَ مَّا الَّذِيْنَ كَفَرُوْا فَيَقُوْلُوْنَ مَا ذَآ اَرَا دَ اللهُ بِهٰذَا مَثَلًا ۘ يُضِلُّ بِهٖ كَثِيْرًا وَّيَهْدِيْ بِهٖ كَثِيْرًا ۗ وَمَا يُضِلُّ بِهٖٓ اِلَّا الْفٰسِقِيْنَ ۙ

Artinya: *"sesungguhnya Allah tidak segan membuat perumpamaan seekor nyamuk atau yang lebih kecil dari itu. Adapun orang-orang yang beriman, mereka tahu bahwa itu kebenaran dari tuhan. Tetapi mereka yang kafir berkata, "apa maksud Allah dengan perumpamaan ini?'' dengan (perumpamaan) itu banyak orang yang dibiarkan-nya sesat, dan dengan itu banyak pula orang yang diberinya petunjuk. Tetapi tidak ada yang dia sesatkan dengan (perumpamaan) itu selain orang-orang fasik,"(QS Al-Baqarah/2:26).*

Dengan adanya ayat alquran di atas dengan kebesaran Allah menunjukkan kepada manusia bahwa segala sesuatu didunia bisa terjadi atas kehendaknya. Begitu pula dengan suatu kestabilan lokal dan global pada suatu model matematika. Suatu model Matematika memang dapat terbukti lokal dan global asimptotik dengan suatu metode Matematika akan tetapi tanpa adanya suatu

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

kehendak dan kebenaran dari Allah, kestabilan lokal dan global tidak akan terselesaikan.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

BAB IV

KESIMPULAN DAN SARAN

4.1 Kesimpulan

Berdasarkan penjelasan pada bab sebelumnya, didapatkan beberapa kesimpulan yang dirangkum sebagai berikut :

1. Model malaria hepatosit-eritrosit menggambarkan dinamika parasit *plasmodium falciparum* pada siklus malaria tahap eritrosit dan hepatosit dan interaksinya dengan merozoit dan sporozoit. Terdapat tujuh variabel pada model malaria hepatosit-eritrosit diantaranya sporozoit $S(t)$, hepatosit yang rentan $H(t)$, hepatosis yang terinfeksi $Hx(t)$, sel darah merah yang rentan $R(t)$, sel darah merah yang terinfeksi $Rx(t)$, merozoit $M(t)$, dan magrofag $Z(t)$. Sporozoit yang berasal dari nyamuk betina anopheles akan menyalurkannya pada manusia melalui gigitan kemudian sporozoit menyerang hati pada hepatosit yang rentan menjadi hepatosit yang terinfeksi. Pada tahap hati hepatosit akan berkembang dan membentuk merozoit dan akan pecah menuju sel darah merah yang rentan menjadi sel darah merah terinfeksi. pada tahap hepatosit-eritrosit, makrofag berperan sebagai sel imun pada infeksi malaria. Formulasi model terbentuk menjadi tujuh persamaan seperti berikut:

$$\frac{dH(t)}{dt} = \lambda_h + \frac{\rho_1 H_x(t)}{k_1 + H_x(t)} - \mu_1 H(t) - \beta_s S(t) H(t)$$

$$\frac{dH_x(t)}{dt} = \beta_s S(t) H(t) - \mu_2 H_x(t)$$

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

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$\frac{dR(t)}{dt} = \lambda_r + \frac{\rho_2 R_x(t)}{k_2 + R_x(t)} - \mu_3 R(t) - \beta_r R(t) M(t)$$

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

$$\frac{dZ(t)}{dt} = \lambda_z + \frac{\rho_3 R_x(t)}{k_3 + R_x(t)} + \delta_z Z(t)$$

2. Nilai bilangan reproduksi dasar R_0 dihitung dengan menentukan radius spektral dari matriks next generation sehingga didapatkan R_0 sebagai berikut:

$$R_0 = \frac{K\beta_r\lambda_r}{(\beta_r\lambda_r + \delta_m\mu_3)} \cdot \frac{\zeta\delta_z\mu_4}{(\eta\lambda_z + \delta_z\mu_4)}$$

Nilai bilangan reproduksi dasar $R_0<0$ sehingga titik kesetimbangan lokal dan global bebas penyakit stabil asimtotik.

3. Hasil simulasi numerik menunjukkan bahwa kepadatan populasi hepatosit yang terinfeksi dan darah merah yang terinfeksi mengalami penurunan populasi disebabkan oleh sporozoid yang juga mengalami penurunan hingga mendekati nol dan menjadi stabil E_0.

4.2 Saran

Penelitian ini membahas mengenai model dinamika malaria pada tahap hepatosit dan eritrosit. Untuk penelitian selanjutnya pembaca dapat mengembangkan penelitian ini dengan metode kontrol optimal dari model dinamika pada tahap hepatosit eritrosit.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

DAFTAR PUSTAKA

Arkhaesi, Nakhwa. 2016. Korelasi antara Kadar Vitamin A dan IL-12 Serum pada Anak Dengan Malaria Asimptomatik di Daerah Endemis Malaria. *Media Medika* Muda. Volume 1, Nomor 2.

Arsin, Andi Arsunan. 2012. *Malaria di Indonesia : Tinjauan Aspek Epidemiologi*. Makassar: Masagena Press.

Debora, Josephine., Rinonce, Hanggoro Tri., Pudjohartono, Maria Fransiska., Astari, Pritani., Winata, Monica Gisela., & Kasim, Fadli. 2018. Prevalensi Malaria di Asmat, Papua: Gambaran Situasi terkini di Daerah Endemik Tinggi. *Journal of Community Empowerment for Health,* Volume 1(1), 11-19.

Fausto, N., Campbell, J.S., & Riehle, K.J. 2006. Liver Regeneration. *Hepatology*. Volume 43, Nomor 2.

Hakim, Lukman. 2011. Malaria:Epidemiologi dan Diagnosis. *Aspirator*. Volume 3, nomor 2. 107-116

Kamgang, Jean Claude & Sallet, Gauthier. 2008. Computation of Threshold Conditions for Epidemiological Models ang Global Stability of the Disease-free Equilibrium (DFE). *Mathematical Biosciences.* 1-12.

Kartono. 2012. *Persamaan Differensial Biasa*. Yogyakarta:Graha Ilmu.

Kusmardi, Kumala, Shirly & Triana, Enif Esti. 2007. Efek Imunomodulator Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata L.*) terhadap Aktivitas dan Kapasitas Fagositosis Makrofag. Makara Kesehatan. Volume 11, nomor 2. 50-53.

Lumongga, Fitriani. 2008. *Struktur Liver*. Medan: USU Repository.

Mading, Majematang & Yunarko, Rais. 2914. Respon Imun terhadap Infeksi Parasit Malaria. *Jurnal Vektor Penyakit*. Volume 8, Nomor 2. 45-52.

Makiyah, Arfatul., Husin, Usep Abdullah. & Sadeli, Ramlan. 2016. Efek Imunostimulasi Ekstrak Etanol Umbi Iles-iles Terhadap Aktivitas Fagositosis Sel Makrofag pada Tikus Putih Strain Wistar yang Diinokulasi *Staphylococcus aureus. MKR.* Volume 48, Nomor 2.

Mitkowski, W. 2008. Dynamical Properties of Metzler System. *Bulletin of The Polish Academy of Sciences Technical Sciences.* Volume 56, Nomor 4.

Rifki, Muhammad. 2017. Matsal Serangga dalam Al Quran. *UIN Syarif Hidayatullah.* Skripsi.

Setiawan, Andika., Suryani, Esti. & Wiharto. 2014. Segmentasi Citra Sel Darah Merah Berdasarkan Morfologi Sel Untuk Mendeteksi Anemia Difesiensi Besi. Jurnal Itsmart. Volume 3, Nomor 1.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Natalia, Diana. 2014. Peranan Trombosit dalam Patogenesis Malaria. *Jurnal MKA FT UNAND.* Volume 37, Nomor 3.

Orwa, Titus Okello., Mbogo, Rachel Wacma., & Luboobi, Living Serwadda. 2018. Mathematical Model for Hepatocytic-Erythrocytic Dynamics of Malaria. *Hindawi,* 18 hal.

Park, Sung-il., Wang, Ying., Yeo, Gi-tae., & NG, Adolf K. Y. 2014. System Dynamics Modeling for Determining Optimal Ship Sizes and Types in Coastal Liner Services. *The Asian Journal of Shipping and Logistics.* Volume 30, Nomor 1. 031-050.

Selemani, M. A., Luboobi, L. S., & Gyekye, Y. Nkansah. 2017. The in-human host and in-mosquito dynamics of malaria parasites with immune responses. *New Trends in Mathematical Sciences.* Volume 5, Nomor 3.

Simonetti, Amauri Braga. 1996. The Biology of Malarial Parasite in the Mosquito – A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* Volume. 91(5): 519-541.

Tantular, Indah S. 2010. What is Malaria?. *Institute of Tropical Disease and Department of Parasitology, Airlangga University School and Medicine.*Volume 1, Nomor 3.

Tumwiinw, J., Mugisha, J. Y., & Gyekye, Y. Nkansah. 2008. On Global Stability of The intra-host Dynamics of malaria parasites and thr immune system. *Journal of Mathematical Analysis and Applications.* Volume 341, Nomor 2. 855-869.

Tuteja, Renu. 2007. Malaria. *International Centre for Genentic Engineering and Biotechnology.*

Watmough, James & Driessche, P. van den. 2002. Reproduction Numbers and sub-threshold Endemic Equilibria for Compartmental Models of Disease Transmission. *Mathematical Biosciences.* 29-48.

Zulakmal & Fadilah, Faizal Hafiz. 2016. Kajian Perilaku Model Matematika Penularan Penyakit *Tuberculosis. Jurnal Matematika UNAND.* Volume 5, Nomor 2. Hal. 26-32.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

LAMPIRAN

Lampiran 1: M-File untuk menghitung Matriks Metzler M

```
> with(linalg):
> E := matrix([[-μ1, 0], [0, -(η λz/δz + μ4)]]);
```

$$E := \begin{bmatrix} -\mu_1 & 0 \\ 0 & -\frac{\eta\,\lambda_z}{\delta_z} - \mu_4 \end{bmatrix}$$

```
> inverse(E);
```

$$\begin{bmatrix} -\frac{1}{\mu_1} & 0 \\ 0 & -\frac{\delta_z}{\eta\,\lambda_z + \delta_z\,\mu_4} \end{bmatrix}$$

```
> A := matrix([[-1/μ1, 0], [0, -δz/(η λz + δz μ4)]]):
> B := matrix([[βs λh/μ1, 0], [0, βr λr/μ3]]):
> C := matrix([[0, 0], [Nμ2, Kξμ4]]):
> Dn := matrix([[-βs λh/μ1 - δs, 0], [0, -βr λr/μ3 - δm]]):
> evalm(Dn - C.A.B);
```

$$\begin{bmatrix} -\frac{\beta_s\,\lambda_h}{\mu_1} - \delta_s & 0 \\ \frac{N\mu_2\,\beta_s\,\lambda_h}{\mu_1^2} & -\frac{\beta_r\,\lambda_r}{\mu_3} - \delta_m + \frac{\delta_z\,\beta_r\,\lambda_r\,K\xi\,\mu_4}{(\eta\,\lambda_z + \delta_z\,\mu_4)\,\mu_3} \end{bmatrix}$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Lampiran 2 : M-File untuk Menggambarkan Simulasi dari Model Hepatosit yang rentan dan Hepatosit yang terinfeksi dari Model Malaria

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

betas=1.0*10^(-3);
miu2=0.02;
lambdah=2.5*10^(-5);
rho1=2.5*10^(-5);
miu1=0.029;
ki1=1;
S=20;

H=x(1);
X=x(2);

dxdt_1=lambdah+((rho1*X)/(ki1+X))-miu1*H-betas*S*H;
dxdt_2=betas*S*H-miu2*X;


dxdt=[dxdt_1;dxdt_2];
end
clc; clear all; close all;
t=0:200;

initial_H=300000;
initial_X=20000;


[t,x]=ode45(@solusinumerik,t,[initial_H;initial_X]);
figure(1);
grid on
hold on;
plot(t,(x(:,1)),'b','LineWidth',1.5);
plot(t,(x(:,2)),'r','LineWidth',1.5);

title('Hepatosit','Fontsize',12);
xlabel('Waktu (hari)','Fontsize',12);
ylabel('Sel','Fontsize',12);
legend('H','X');
```

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Lampiran 3 : M-File untuk menggambarkan Simulasi dari Model Sel Darah Merah yang rentan, Sel Darah Merah yang terinfeksi dan Merozoit dari Model Malaria

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

lambdar=2.5*10^(-5);
rho2=2.5*10^(-5);
ki2=1;
miu3=0.0083;
betar=2.0*10^(-5);
rho3=2.5*10^(-5);
ki3=1;
deltaz=0.05;
N=10000;
K=16;
zeta=0.726;
deltam=48;
miu2=0.02;
miu4=0.025;
eta=10^(-10);
lambdaz=30;
X=2000;

R=x(1);
Y=x(2);
Z=x(3);
M=x(4);

dxdt_1=lambdar+((rho2*Y)/(ki2+Y))+miu3*R-betar*R*M;
dxdt_2=betar*R*M-miu4*Y-eta*Y*Z;
dxdt_3=lambdaz+((rho3*Y)/(ki3+Y))-deltaz*Z;
dxdt_4=N*miu2*X+K*zeta*miu4*Y-deltam*M-betar*R*M;

dxdt=[dxdt_1;dxdt_2;dxdt_3;dxdt_4];
end
clc; clear all; close all;
t=0:200;

initial_R=500000;
initial_Y=50;
initial_Z=300000;
initial_M=70;

[t,x]=ode45(@darahmerah,t,[initial_R; initial_Y; initial_Z;
initial_M]);
figure(1);
grid on
hold on;
plot(t,(x(:,1)),'b','LineWidth',1.5);
plot(t,(x(:,2)),'r','LineWidth',1.5);
plot(t,(x(:,3)),'*','LineWidth',1.5);
```

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

```
title('Sel darah merah','Fontsize',12);
xlabel('Waktu (hari)','Fontsize',12);
ylabel('Sel','Fontsize',12);
legend('R','Y','M');
```

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Lampiran 4 : M-File untuk Menggambarkan Simulasi dari Model Sporozoit dari Model Malaria

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

lamb=20;
deltas=1.2*10^(-5);
betas=1.0*10^(-6);
H=300000;

S=x(1);

dxdt_1=lamb-deltas*S-betas*S*H;

dxdt=[dxdt_1];

end

clc; clear all; close all;
t=0:200;

initial_S=2000;

[t,x]=ode45(@solusinumerik,t,[initial_S]);

figure(1);
grid on
hold on;
plot(t,(x(:,1)),'r','LineWidth',1.5);

title('Sporozoit ','Fontsize',12);
xlabel('Waktu (hari)','Fontsize',12);
ylabel('Sel','Fontsize',12);
legend('S');
```

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

RIWAYAT HIDUP

Rizka Apriyanti, lahir di Kabupaten Probolinggo pada tanggal 09 April 1998, dan bisa dipanggil Rizka, tinggal di Dusun Krajan RT/RW 006/003 Desa Triwungan Kecamatan Kotaanyar Kabupaten Probolinggo. Anak bungsu dua bersaudara dari Bapak Bahri dan Ibu Jumriyah.

Pendidikan dasarnya di tempuh di SDN Talkandang dan lulus pada tahun 2010, setelah itu melanjutkan ke SMP Nurul Jadid Paiton dan lulus pada tahun 2013. Kemudian melanjutkan ke jenjang SMA di SMA Nurul Jadid Paiton dan lulus pada tahun 2016. Selanjutnya, pada tahun 2016 melanjutkan kejenjang perguruan tinggi di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang mengambil jurusan Matematika. Selama menjadi mahasiswa, dia menjadi anggota Mathematics English Club (MEC) dan Mathematics.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

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 : Rizka Apriyanti
NIM : 16610029
Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi/Matematika
Judul Skripsi : Model Dinamika Hepatosit-Eritrosit Dipengaruhi Sporozoid Malaria
Pembimbing I : Dr Usman Pagalay, M.Si
Pembimbing II : Heni Widayani, M.Si

NO.	Tanggal	Hal	Tanda Tangan	
1	14 Januari 2020	Konsultasi jurnal		
2	30 Januari 2020	Konsultasi Bab I dan Bab II		
3	7 Februari 2020	Revisi Bab I dan Bab II		
4	12 Maret 2020	Konsultasi Agama Bab I dan Bab II		
5	22 Maret 2020	Konsultasi Bab III		
6	30 Maret 2020	Revisi Agama Bab I dan Bab II		
7	18 April 2020	Konsultasi Bab III		
8	20 April 2020	Revisi Bab III		
9	27 April 2020	Konsultasi Bab III		
10	15 Mei 2020	Revisi Bab III		
11	19 Mei 2020	ACC Keseluruhan Agama		
12	22 Mei 2020	Konsultasi Bab IV dan Revisi Bab III		
13	15 Juni 2020	Revisi Bab IV		
14	23 Juni 2020	ACC Keseluruhan		

Malang, 24 Juli 2020
Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika

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

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG