

**ANALISIS PERSAMAAN DIFERENSIAL UNTUK MODEL
KETAHANAN IMUN MAKROFAG DALAM MERESPON INFENSI
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS PADA PARU-PARU**

SKRIPSI

Oleh:
NANANG FAUZI
NIM. 07610068



**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI (UIN) MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2012**

**ANALISIS PERSAMAAN DIFERENSIAL UNTUK MODEL
KETAHANAN IMUN MAKROFAG DALAM MERESPON INFEKSI
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS PADA PARU-PARU**

SKRIPSI

Diajukan Kepada:

Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)

Oleh:
NANANG FAUZI
NIM. 07610068

**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI (UIN) MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2012**

**ANALISIS PERSAMAAN DIFERENSIAL UNTUK MODEL
KETAHANAN IMUN MAKROFAG DALAM MERESPON INFEKSI
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS PADA PARU-PARU**

SKRIPSI

Oleh:
NANANG FAUZI
NIM : 07610068

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji
Tanggal: 21 Juni 2012

Pembimbing I,

Pembimbing II,

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

Ach. Nashichuddin, M.A
NIP. 19730705 200003 1 002

Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika

Abdussakir, M.Pd
NIP. 19751006 200312 1 001

**ANALISIS PERSAMAAN DIFERENSIAL UNTUK MODEL
KETAHANAN IMUN MAKROFAG DALAM MERESPON INFEKSI
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS PADA PARU-PARU**

SKRIPSI

Oleh:
NANANG FAUZI
NIM : 07610068

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan
Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)
Tanggal: 07 Juli 2012

Penguji Utama : Abdul Aziz, M.Si ()
NIP. 19760318 200604 1 002

Ketua Penguji : Ari Kusumastuti, S.Si, M.Pd ()
NIP. 19770521 200501 2 004

Sekretaris Penguji : Usman Pagalay, M.Si ()
NIP. 19650414 200312 1 001

Anggota Penguji : Ach. Nashichuddin, M.A ()
NIP. 19730705 200003 1 002

Mengesahkan,
Ketua Jurusan Matematika

Abdussakir, M.Pd
NIP. 19751006 200312 1 001

HALAMAN PERSEMBAHAN

Penulis persembahkan skripsi ini untuk keluarga
Penulis tercinta Ibu Djuwariyah, Bapak Sarmadi,
Kakak Zainal Abidin, Kakak I'in Masruroh, Kakak Anik
Mukholifah, dan keponakan-keponakan Penulis.

MOTTO

يَأَيُّهَا الَّذِينَ ءَامَنُوا أَسْتَعِينُو بِالصَّبَرِ وَالصَّلَاةِ إِنَّ اللَّهَ مَعَ الصَّابِرِينَ

Hai orang-orang yang beriman, jadikanlah sabar dan shalat sebagai penolongmu, sesungguhnya Allah beserta orang-orang yang sabar.

“Sesungguhnya Allah tidak akan mengubah nasib suatu kaum, sehingga mereka mengubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri”

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nanang Fauzi
NIM : 07610068
Jurusan : Matematika
Fakultas : Sains dan Teknologi
Judul Penelitian : Analisis Persamaan Diferensial untuk Model Ketahanan
Imun Makrofag dalam Merespon Infeksi *Mycobacterium Tuberculosis* pada Paru-Paru

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa hasil penelitian saya ini tidak terdapat unsur-unsur penjiplakan atau karya ilmiah yang pernah dilakukan atau dibuat oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila ternyata hasil penelitian ini terbukti terdapat unsur-unsur jiaplakan, maka saya bersedia untuk mempertanggungjawabkan, serta diproses sesuai peraturan yang berlaku.

Malang, 21 Juni 2012

Yang membuat pernyataan

Nanang Fauzi
NIM. 07610068

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Syukur alhamdulillah penulis haturkan ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana sains dalam bidang Matematika di Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.

Penulis menyadari bahwa banyak pihak yang telah berpartisipasi dan membantu dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini. Oleh sebab itu, irungan do'a dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan, terutama kepada:

1. Prof. Dr. H. Imam Suprayogo, selaku Rektor Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Drs. Sutiman B. Sumitro, SU., DSc, selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Abdussakir, M.Pd, selaku Ketua Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.

4. Usman Pagalay, M.Si selaku dosen pembimbing skripsi, yang telah bersedia meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan dan pengarahan selama penulisan skripsi.
5. Ach. Nashichuddin, M.A sebagai dosen pembimbing agama yang telah banyak memberikan bimbingan dan pengarahan selama penulisan skripsi.
6. Segenap dosen pengajar, terima kasih atas ilmu yang telah diberikan kepada penulis.
7. Seluruh keluarga penulis yang senantiasa memberikan do'a dan dukungan yang terbaik bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
8. Semua pihak yang telah bersedia memberikan dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat kekurangan, dan penulis berharap semoga skripsi ini bisa memberikan manfaat kepada para pembaca khususnya bagi penulis secara pribadi. *Amin Ya Rabbal Alamin.*

Wassalamu'alaikum Wr.Wb.

Malang, 21 Juni 2012

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
HALAMAN MOTTO	
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SIMBOL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
ABSTRAK	xviii
ABSTRACT	xix
الملخص	xx
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Batasan Masalah.....	4
1.4 Tujuan Penelitian	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
1.6 Metode Penelitian.....	5
1.7 Sistematika Penulisan.....	6

BAB II KAJIAN PUSTAKA

2.1 Sistem Persamaan Diferensial.....	8
2.1.1 Pengertian Persamaan Diferensial	8
2.1.2 Persamaan Diferensial Linier dan Tak Linier	9
2.1.3 Pengertian Sistem Persamaan Diferensial.....	10
2.2 Nilai Eigen dan Vektor Eigen	11
2.3 Sistem Autonomus	13
2.4 Definisi Titik Kesetimbangan	13
2.5 Linierisasi Sistem Persamaan Diferensial dengan Matriks Jacobian.....	14
2.6 Kestabilan Titik Kesetimbangan	15
2.7 Bilangan Reproduksi Dasar.....	18
2.8 Infeksi <i>Mycobacterium tuberculosis</i> dalam Paru – Paru.....	19
2.9 Sistem Imun dan Respon Imun	19
2.9.1 Respon Imun Terhadap Infeksi secara Umum	19
2.9.2 Makrofag	20
2.9.3 Sel T	20
2.9.4 Imunologi Bakteri Ekstraseluler	21
2.9.5 Imunologi Bakteri Intraseluler	21
2.9.6 Sitokin	22
2.9.7 Mekanisme Respon Imun Terhadap Mikroba Tuberkulosis	24
2.10 Konsep Ketahanan Imun dalam Pandangan Islam.....	26

BAB III PEMBAHASAN

3.1 Variabel dan Parameter yang Berperan dalam Model Ketahanan Imun Makrofag untuk Merespon Infeksi <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	30
3.2 Identifikasi Model.....	32
3.2.1 Model untuk Makrofag	33
3.2.2 Model untuk Sitokin	36
3.2.3 Model untuk Sel T	39
3.2.4 Model untuk Bakteri	42

3.3 Interpretasi Model Ketahanan Imun Makrofag untuk Merespon Infeksi <i>Mycobacterium tuberculosis</i> dalam Paru-Paru	44
3.4 Titik Kesetimbangan dari Sistem Persamaan pada Model.....	49
3.5 Kestabilan Titik Kesetimbangan pada Model	58
3.6 Simulasi Numerik dan Analisis Perilaku Grafik pada Model.....	73
3.7 Interpretasi Hasil Simulasi Data dalam Model	81
3.8 Konsep Kesetimbangan Imun dalam Pandangan Islam	82
BAB IV PENUTUP	
4.1 Kesimpulan	86
4.2 Saran.....	87
DAFTAR PUSTAKA	88
LAMPIRAN.....	90

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 3.1 Nilai Parameter yang Digunakan dalam Model	31
--	----

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Titik Stabil.....	16
Gambar 2.2 Titik Stabil Asimtotis	16
Gambar 2.1 Titik Tak Stabil.....	17
Gambar 3.1 Diagram Model Interaksi Makrofag.....	33
Gambar 3.2 Diagram Model Interaksi Sitokin	36
Gambar 3.3 Diagram Model Interaksi Sel T	39
Gambar 3.4 Diagram Model Interaksi Bakteri.....	42
Gambar 3.5 Grafik Populasi Makrofag Resting (M_R) terhadap Waktu t	73
Gambar 3.6 Grafik Populasi Makrofag Teraktivasi(M_A) terhadap Waktu t	74
Gambar 3.7 Grafik Populasi Makrofag Terinfeksi (M_I) terhadap Waktu t	74
Gambar 3.8 Grafik Konsentrasi Interferon-Gamma (I_g) terhadap Waktu t	75
Gambar 3.9 Grafik Konsentrasi Interleukin-12 (I_{12}) terhadap Waktu t	76
Gambar 3.10 Grafik Konsentrasi Interleukin-10 (I_{10}) terhadap Waktu t	76
Gambar 3.11 Grafik Konsentrasi Interleukin-4 (I_4) terhadap Waktu t	77
Gambar 3.12 Grafik Populasi Sel Th ₀ (T_0) terhadap Waktu t	78
Gambar 3.13 Grafik Populasi Sel Th ₁ (T_1) terhadap Waktu t	78
Gambar 3.14 Grafik Populasi Sel Th ₂ (T_2) terhadap Waktu t	79
Gambar 3.15 Grafik Populasi Bakteri Ekstraseluler (B_E) terhadap Waktu t	80
Gambar 3.16 Grafik Populasi Bakteri Intraseluler (B_I) terhadap Waktu t	80

DAFTAR SIMBOL

Simbol	Keterangan
M_R	Makrofag resting
M_A	Makrofag Teraktivasi
M_I	Makrofag Terinfeksi
I_γ	<i>Interferon-gamma</i>
I_{12}	<i>Interleukin-12</i>
I_{10}	<i>Interleukin-10</i>
I_4	<i>Interleukin-4</i>
T_0	Sel T-helper 0
T_1	Sel T-helper 1
T_2	Sel T-helper 2
B_E	Bakteri Ekstraseluler
B_I	Bakteri Intraseluler
α_1	Laju perekutan T_0 dari M_A dan M_I
α_2	Laju pertumbuhan sel T_0
α_3	Laju perekutan T_1 atau T_2
α_4	Laju perekutan M_R melalui M_A dan M_I
α_5	Laju T_1 untuk memproduksi IFN- γ
α_7	Laju T_0 untuk memproduksi IFN- γ
α_8	Laju M_A untuk memproduksi IL-12
α_{10}	Laju perekutan IL-12 dari M_R
α_{11}	Laju T_0 untuk memproduksi IL-4
α_{12}	Laju T_2 untuk memproduksi IL-4
α_{13}	Laju perekutan IL-10 dari M_R
α_{14}	Laju perekutan IL-10 dari M_A
α_{16}	Laju T_1 untuk memproduksi IL-10
α_{17}	Laju T_2 untuk memproduksi IL-10
α_{18}	Laju perekutan IL-10 melalui T_0
α_{19}	Laju pertumbuhan bakteri intraseluler
α_{20}	Laju pertumbuhan bakteri ekstraselular
α_{21}	Laju perekutan M_R oleh B_T
α_{22}	Laju M_I untuk memproduksi IL-12
c_4	Rasio T_T terhadap M_I untuk proses lisis M_I
c_8	Jumlah bakteri dalam aktivasi M_R
c_9	Jumlah bakteri dalam infeksi kronis
c_{10}	Jumlah bakteri dalam IFN- γ oleh CD8+
c_{12}	Jumlah bakteri IL-10 oleh M_R
c_{14}	Jumlah M_A dalam IFN- γ oleh CD4+
c_{15}	Jumlah M_A dalam proliferasi T_0
c_{18}	Jumlah bakteri dalam IL-12 oleh M_R

c_{28}	Jumlah bakteri dlm perekutan oleh M_R
s_M	Sumber awal M_R
μ_a	Laju kematian M_A
μ_r	Laju kematian M_R
μ_i	Laju kematian M_I
μ_{da}	Laju deaktivasi M_A
μ_4	Laju kerusakan IL-4
μ_{12}	Laju kerusakan IL-12
μ_{10}	Laju kerusakan IL-10
μ_g	Laju kerusakan IFN- γ
μ_{T0}	Laju kematian sel <i>T-helper 0</i>
μ_{T1}	Laju kematian sel <i>T-helper 1</i>
μ_{T2}	Laju kematian sel <i>T-helper 2</i>
μ_I	Laju kematian bakteri intraseluler
k_2	Laju infeksi kronis M_R oleh B_E
k_3	Laju aktivasi M_R
k_4	Laju deaktivasi M_A oleh IL-10
k_6	Laju diferensiasi T_0 ke T_1
k_7	Laju diferensiasi T_0 ke T_2
k_{14}	Laju lisis sel T dalam M_I
k_{15}	Laju pembunuhan bakteri oleh M_A
k_{17}	Laju kematian M_I yang berhubungan dengan bakteri
k_{18}	Laju pembunuhan bakteri oleh M_R
s_g	Laju maksimum IFN- γ dari CD8+ dan NK
s_1	Jumlah IFN- γ dalam T_0 ke T_1
s_2	Jumlah IL-4 dalam T_0 ke T_2
s_3	Jumlah IFN- γ dalam aktivasi $M\Phi$
s_4	Jumlah IL-12 dalam IFN- γ
s_5	Jumlah IFN- γ dalam IL-12
s_6	Jumlah IL-10 dan IFN- γ dalam IL-10
s_7	Jumlah IL-12 dalam NK,CD8+,IFN- γ
s_8	Jumlah IL-10 dalam deaktivasi M_A
s_9	Jumlah IL-12 dalam IL-10
f_1	Jumlah IL-4/IFN- γ dalam T_0 ke T_1
f_2	Jumlah IFN- γ /IL-4 dalam T_0 ke T_2
f_4	Jumlah IL-10/IL-12 dalam IFN- γ
f_5	Jumlah IL-10/IFN- γ dalam IL-12
f_6	Jumlah IFN- γ , IL-10 dalam IL-10
ϵ	Konstanta Fungsi <i>Hill</i>
w	Konstanta laju makrofag terinfeksi
m	Koefisien Hill
p	Prosentase hambatan maksimum pada apoptosis
N	Keragaman infeksi maks. pada M_I

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Daftar Istilah	90
Lampiran 2. Perhitungan Secara Analitik (Manual) untuk Mencari Titik Kesetimbangan Kedua	91
Lampiran 3. Perhitungan Secara Manual Matriks Jacobian pada Sistem Persamaan.....	101
Lampiran 4. Program Pencarian Titik Kesetimbangan pada Model dengan Menggunakan Metode Newton Berbantuan Program MATLAB	111
Lampiran 5. Output Hasil Iterasi Titik Kesetimbangan Kedua dengan Menggunakan Simulasi Numerik ODE 45	113
Lampiran 6. Perhitungan Nilai Eigen Pada Titik Kesetimbangan yang Pertama	114
Lampiran 7. Perhitungan Nilai Eigen pada Titik Kesetimbangan yang Kedua.....	115
Lampiran 8. Simulasi Numerik Untuk Menampilkan Grafik dengan Menggunakan ODE 45 Berbantuan Program Matlab.....	116
Lampiran 9. Program Simulasi untuk Melihat Grafik Model	118

ABSTRAK

Fauzi, Nanang. 2012. **Analisis Persamaan Diferensial untuk Model Ketahanan Imun Makrofag dalam Merespon Infeksi *Mycobacterium Tuberculosis* pada Paru-Paru.** Skripsi. Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Pembimbing : (I) Usman Pagalay, M.Si
(II) Ach.Nashichuddin, M.A

Kata Kunci : Persamaan Diferensial, Imun, Makrofag, Titik Kesetimbangan.

Model ketahanan imun makrofag dalam merespon infeksi tuberkulosis pada paru-paru merupakan sebuah model yang menyatakan pengaruh makrofag yang berkombinasi dengan sel T helper CD4+ (Th1 dan Th2) untuk menghancurkan *Mycobacterium Tuberculosis*. Ketika makrofag tak mampu menjalankan tugasnya dengan baik, maka individu yang terinfeksi TB (Tuberkulosis) akan menyebarkan penyakit TB laten atau aktif. Terjadinya infeksi aktif atau laten sangat bergantung pada sejumlah faktor yang meliputi IFN- γ , IL-10, dan IL-4. Penyakit TB aktif disebabkan kemampuan *Mycobacterium Tuberculosis* yang bertahan di luar lingkungan intraselular dan tingginya limfosit sitotoksik (CTL) pada TB laten. Hal ini dikarenakan kemampuan CTL dalam membunuh secara langsung makrofag terinfeksi dan bakteri yang ada di dalam makrofag terinfeksi.

Penelitian ini menggunakan studi kepustakaan, yakni dengan menampilkan argumentasi penalaran keilmuan yang memaparkan hasil kajian literatur dan hasil olah pikir peneliti mengenai permasalahan model ketahanan imun makrofag dalam merespon infeksi TB. Pada bab pembahasan, diperoleh model yang berbentuk sistem persamaan diferensial biasa non linier orde 1 yang terdiri dari 12 persamaan diferensial berupa $\frac{dM_R(t)}{dt}$, $\frac{dM_A(t)}{dt}$, $\frac{dM_I(t)}{dt}$, $\frac{dI_Y(t)}{dt}$, $\frac{dI_{12}(t)}{dt}$, $\frac{dI_{10}(t)}{dt}$, $\frac{dI_4(t)}{dt}$, $\frac{dT_0(t)}{dt}$, $\frac{dT_1(t)}{dt}$, $\frac{dT_2(t)}{dt}$, $\frac{dB_E(t)}{dt}$, $\frac{dB_I(t)}{dt}$ yaitu persamaan-persamaan yang menyatakan perubahan jumlah populasi makrofag resting, makrofag teraktivasi, makrofag terinfeksi, Interferon-gamma, Interleukin-12, Interleukin-10, Interleukin -4, sel Th₀, sel Th₁, sel Th₂, bakteri ekstraselular, dan bakteri intraselular. Untuk memperoleh solusi numerik dari model matematika, peneliti menggunakan metode Newton dengan bantuan program MATLAB untuk menemukan nilai titik kesetimbangan pada kasus pertama (bebas penyakit) dan kasus kedua (endemik). Selanjutnya peneliti memeriksa kestabilan titik kesetimbangan pada kedua kasus, dan memberikan grafik dari model agar lebih mudah dipahami pembaca. Dari penelitian disimpulkan bahwa hari ke-100 sampai hari ke-250 merupakan hari yang sangat penting bagi sistem imun untuk melawan epidemik infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Untuk penelitian berikutnya, peneliti menyarankan penggunaan metode Runge-Kutta untuk mencari solusi persamaan diferensial non-linier dan membandingkannya dengan hasil penelitian ini.

ABSTRACT

Fauzi, Nanang. 2012. **The Analysis of Differential Equations for Model of Macrophages Immune Resistance in Respond Mycobacterium tuberculosis Infection in The Lungs.** Thesis. Mathematics Department Faculty of Science and Technology State Islamic University of Maulana Malik Ibrahim Malang. Advisors : (I) Usman Pagalay, M.Si. (II) Ach.Nashichuddin, M.A.

Keywords : Differential Equations, Immune, macrophages, Equilibrium Point

The model of macrophages immune resistance in respond to tuberculosis infection in the lung is a model which states that the influence of macrophages in combination with T CD4+ helper cells (Th1 and Th2) to destroy *Mycobacterium Tuberculosis*. When macrophages unable to carry out their duties properly, the TB-infected individuals (TB) will disseminate latent or active TB disease. Occurrence of active or latent infection depends to a number of factors that include the IFN- γ , IL-10 and IL-4. Active TB disease caused by *Mycobacterium Tuberculosis* ability to survive outside the intracellular environment and the height of cytotoxic lymphocytes (CTL) in latent TB. This is due to the ability of CTL in directly to kill infected macrophages and bacteria in infected macrophages.

This research uses literature study, i.e. by presenting an argument of scientific reasoning which presents the results of literature review and the outcome of researchers thinking about issues of immune resistance model of macrophages in respond to TB infection. In the discussion chapter, derived a model that forms system of ordinary differential equations of non linear first-order which consists of 12 differential equations namely $\frac{dM_R(t)}{dt}$, $\frac{dM_A(t)}{dt}$, $\frac{dM_I(t)}{dt}$, $\frac{dI_Y(t)}{dt}$, $\frac{dI_{12}(t)}{dt}$, $\frac{dI_{10}(t)}{dt}$, $\frac{dI_4(t)}{dt}$, $\frac{dT_0(t)}{dt}$, $\frac{dT_1(t)}{dt}$, $\frac{dT_2(t)}{dt}$, $\frac{dB_E(t)}{dt}$, $\frac{dB_I(t)}{dt}$ i.e equations which state the change of population number of resting macrophages, Interleukin-10, Interleukin -4, Th_0 cell, Th_1 cell, Th_2 cell, extracellular bacteria, and intracellular bacteria. To obtain the numerical solution of mathematical models, researcher use Newton method with help of MATLAB program for seek the values of equilibrium point on the first case (disease free) and the second case (endemic). Furthermore researcher check the stability equilibrium point in both cases, and provides graphs from the models make it easier readers understood. From the research concluded that the day 100th until day 250th are the day which crucial for the immune system to against the epidemic of *Mycobacterium tuberculosis* infection. For the next research, researcher suggest using Runge-Kutta method to seek solution of non-linear differential equations and compares it with the results of this research.

الملخص

فوزي ، ناناج . 2012. تحليل المعادلات التفاضلية لتمثيل المناعي المناعي الضامة في الاستجابة للعدوى المتفطرة السل في الرئة. أطروحة. قسم الرياضيات كلية العلوم والتكنولوجيا بجامعة الدولة الإسلامية مولانا مالك إبراهيم مالانج.
 المستشار: (I) عثمان فاغلاي، الماجستير
 (II) أحمد نصيح الدين، الماجستير

الكلمة الرئيسية : المعادلة التفاضلية، المناعي، الضامة، نقطة التوازن.

نموذج من المقاومة المناعية الضامة استجابة العدوى مرض السل في الرئتين هو النموذج الذي أشار تأثير البلاعم يجمع مع الفيصلات T المساعد CD4+ (Th1 and Th2) CD4+, لتدمير المتفطرة السلية. حين البلاعم لا تستطيع لقيام واجباتها على الوجه الصحيح، فالأشخاص المصابين على مرض السل سوف تنتشر هذا المرض كامنة أو نشطة. وقوع الإصابة المرض كامنة أو نشطة غالباً تعتمد على عدد من العوامل التي تغطي IFN-γ, IL-10, IL-4. المرض سل نشط تسبب القدرة المتفطرة السلية الذي مشاركة خارج البيئة داخل الخلايا وارتفاع السامة للخلايا المتفطرة (CTL) في السل الكامن. إنها تسبب قدرة CTL في قتل مباشرة البلاعم المصابة وبكتيرياها.

هذا البحث استخدام البحث المكتبة، أي مع تعرض حجة المنطق العلمي التي تصف نتيجة مراجعة للأدبيات والنتائج التفكير الباحث حول مشكلة نموذج احتمال المناعي الضامة في الاستجابة السل إصابة. في المقطع المناقشة، حُصل النموذج الذي شكل نظام المعادلات التفاضلية العادية غير الخطية بمعدل 1 تتتألف من 12 المعادلات التفاضلية هي $\frac{dI_Y(t)}{dt}, \frac{dM_I(t)}{dt}, \frac{dM_A(t)}{dt}, \frac{dM_R(t)}{dt}, \frac{dI_{12}(t)}{dt}$, $\frac{dB_I(t)}{dt}, \frac{dE_B(t)}{dt}, \frac{dT_2(t)}{dt}, \frac{dT_1(t)}{dt}, \frac{dT_0(t)}{dt}, \frac{dI_4(t)}{dt}, \frac{dI_{10}(t)}{dt}$, أي معادلة التي تتضمن تغيير عدد السكان Interleukin-4, Interleukin-10, Interleukin-12, الخلية Th0, الخلية Th1, الخلية Th2, البكتيريا خارج الخلية ، والبكتيريا داخل الخلية . للحصول على حل عدي من النماذج الرياضية، الباحث يستخدم أسلوب Newton بمساعدة برنامج MATLAB للعثور قيمة نقطة توازن في الحالة الأولى (خالية من المرض) والحلة الثانية (المتوسطة). المزيد، الباحث فحص استقرار نقطة توازن في كلتا الحالتين، وتقديم الرسم من نموذج لسهولة يفهم القراء. من البحث خلص إلى أن يوم L-100 حتى يوم L-250 هي اليوم مهم جداً لجهاز المناعة لمكافحة هذا الوباء عدو المتفطرة السل المتفطرة السل . لإجراء دراسات لاحقة، الباحث يشير استخدام أسلوب Runge-Kutta لطلب حلول المعادلات التفاضلية غير الخطية وقارنها مع نتائج هذه الدراسة.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Suatu penyakit disebabkan oleh sesuatu yang amat kecil dan tak tampak bila dilihat dengan mata telanjang, yakni Bakteri. Perumpamaan mengenai hal kecil itu sebenarnya sudah tertulis dalam Al-Qur'an khususnya surat Al-Baqarah ayat 26 yang berbunyi :

إِنَّ اللَّهَ لَا يَسْتَحِيَّ أَنْ يَضْرِبَ مَثَلًا مَا بَعُوضَةً فَمَا فَوْقَهَا فَأَمَّا الَّذِينَ ءَامُوا فَيَعْلَمُونَ أَنَّهُ أَلْحُقُّ مِنْ رَبِّهِمْ وَأَمَّا الَّذِينَ كَفَرُوا فَيَقُولُونَ مَاذَا أَرَادَ اللَّهُ بِهِنَا مَثَلًا يُضِلُّ بِهِ كَثِيرًا وَيَهْدِي بِهِ كَثِيرًا وَمَا يُضِلُّ بِهِ إِلَّا الْفَسِيقِينَ

”Sesungguhnya Allah tiada segan membuat perumpamaan berupa nyamuk atau yang lebih rendah dari itu. Adapun orang-orang yang beriman, Maka mereka yakin bahwa perumpamaan itu benar dari Tuhan mereka, tetapi mereka yang kafir mengatakan: "Apakah maksud Allah menjadikan *Ini* untuk perumpamaan?." dengan perumpamaan itu banyak orang yang disesatkan Allah, dan dengan perumpamaan itu (pula) banyak orang yang diberi-Nya petunjuk. dan tidak ada yang disesatkan Allah kecuali orang-orang yang fasik".

Ayat di atas menunjukkan bahwa Allah SWT mengingatkan kepada seluruh manusia agar tidak meremehkan hal sekecil apapun. Karena Allah mengatur semua itu tanpa sia-sia, sehingga manusia wajib merenungi ciptaan-Nya yang sempurna. Apabila tertimpa suatu penyakit, manusia wajib berobat dan berdoa kepada Allah agar senantiasa tetap dekat di sisi-Nya.

Penyakit tuberkulosis merupakan penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTb) dan hingga kini masih menjadi

masalah yang serius dalam kesehatan dunia. Bakteri ini berbentuk batang dan bersifat tahan asam sehingga dikenal juga sebagai Batang Tahan Asam (BTA). Tuberkulosis (TBC) pertama kali dipublikasikan oleh Robert Koch pada tahun 1882. Penyakit ini umumnya menyerang paru-paru dan dapat menyebar ke hampir semua jaringan dan organ tubuh. Survei kesehatan Depkes RI tahun 2001 menunjukkan bahwa tuberkulosis adalah salah satu penyakit sebagai penyebab utama kematian di Indonesia (Ridwan, 2010:116).

Pada tahun 2006 WHO telah memperkirakan terjadinya kasus baru TBC sebanyak 9,2 juta di seluruh dunia, dengan jumlah kematian sebanyak 1,7 juta orang. Dari seluruh kematian tersebut India, Cina dan Indonesia memberi kontribusi lebih dari 50% dari seluruh kasus TB yang terjadi di 22 negara dengan beban berat TBC. Indonesia menempati peringkat ke-3 setelah India dan Cina (Ridwan, 2010:116).

Makrofag sangat berperan dalam merespon imun bawaan untuk mengontrol perkembangan *Mycobacterium tuberculosis* (MTb) dalam paru-paru. Secara umum, populasi makrofag terdiri dari makrofag non-aktif (*resting*), makrofag teraktivasi, dan makrofag terinfeksi. Populasi makrofag yang terinfeksi kronik merupakan populasi kelas makrofag yang penting karena berisi sejumlah besar bakteri tetapi belum menerima stimulasi yang cukup untuk pengaktifan. Sehingga makrofag tersebut teraktivasi kembali dan membersihkan bakteri (Pagalay, 2009:84). Secara umum, ada dua alur penyakit yang akan dilawan makrofag dalam model ini, yaitu laten (tersembunyi) dan aktif.

Model adalah jembatan antara dunia nyata (*real world*) dengan dunia berpikir (*thinking*) untuk memecahkan suatu masalah (Pagalay, 2009:2). Model Matematika ialah model yang bagian-bagiannya berupa konsep-konsep matematika, seperti konstanta, variabel, fungsi, persamaan, pertidaksamaan, dan lain-lain (Meyer, 1985:2).

Model matematika sebelumnya yang membahas tentang ketahanan imun makrofag dalam tubuh manusia untuk merespon infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dalam paru-paru telah dikemukakan oleh Janis E. Wigginton dan Denise Kirschner (2001). Dalam model tersebut mereka telah menyebutkan ada dua belas variabel pokok yang memberikan pengaruh terhadap ketahanan imun dalam tubuh manusia untuk merespon penyakit tuberkulosis, yaitu : 3 Makrofag (*Makrofag Istirahat, teraktivasi, dan terinfeksi*), 4 sitokin (*IL-4, IL-10, IL-12, dan IFN- γ*), 3 sel T CD4+ (*Th0, Th1, dan Th2*), dan 2 bakteri (*Intraseluler dan Ekstraseluler*) (Wigginton dan Kirschner, 2001:1962).

Dalam penelitian ini, penulis akan menginterpretasikan model dan mencari nilai titik kesetimbangan pada dua kasus, yakni kasus bebas penyakit dan kasus endemik. Selanjutnya penulis memeriksa kestabilan dari titik kesetimbangan pada dua kasus tersebut dan menganalisis data dari simulasi parameter yang ditentukan dengan memberikan grafik simulasi.

Berdasarkan latar belakang di atas, maka peneliti tertarik untuk menulis skripsi dengan judul “Analisis Persamaan Diferensial untuk Model Ketahanan Imun Makrofag dalam Merespon Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* pada Paru-Paru”.

1.2 Rumusan Masalah

Dengan melihat latar belakang tersebut, maka ada dua permasalahan dalam penelitian ini, yaitu :

- a. Bagaimana analisis titik kesetimbangan pada simulasi parameter untuk model ketahanan imun makrofag dalam merespon infeksi *Mycobacterium tuberculosis* pada paru-paru?
- b. Bagaimana analisis data dari hasil simulasi dan interpretasinya untuk model ketahanan imun makrofag dalam merespon infeksi *Mycobacterium tuberculosis* pada paru-paru?

1.3 Batasan Masalah

Agar pembahasan tidak meluas ke masalah yang lain maka batasan masalah yang ditetapkan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

- a. Beberapa komponen yang ditetapkan dalam penelitian ini ada dua belas variabel pokok, yaitu : Makrofag resting (M_R), Makrofag Teraktivasi (M_A), Makrofag Terinfeksi (M_I), Interferon- γ (I_g), Interleukin-12 (I_{12}), Interleukin-10 (I_{10}), Interleukin-4 (I_4), Sel Th0 (T_0), Sel Th1 (T_1), Sel Th2 (T_2), Bakteri Ekstraselular (B_E), dan Bakteri intraselular (B_I).
- b. Parameter yang digunakan dalam penelitian ini telah ditentukan dalam literatur karya tulis karangan Janis E. Wigginton dan Denise Kirschner (2001) yang berjudul *A Model to Predict Cell-Mediated Immune Regulatory Mechanisms During Human Infection with Mycobacterium tuberculosis.*

1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan penulisan skripsi ini yaitu :

- a. Untuk mengetahui analisis titik kesetimbangan pada simulasi parameter untuk model ketahanan imun makrofag dalam merespon infeksi *Mycobacterium tuberculosis* pada paru-paru.
- b. Untuk menganalisis data dari hasil simulasi dan membuat interpretasi untuk model ketahanan imun makrofag dalam merespon infeksi *Mycobacterium tuberculosis* pada paru-paru.

1.5 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah:

- a. Secara umum, diharapkan dapat memberikan sumbangan terhadap ilmu pengetahuan, serta untuk menambah wawasan khususnya dalam bidang matematika terapan.
- b. Secara khusus, diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai model ketahanan imun makrofag dalam merespon infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dalam paru-paru.

1.6 Metode Penelitian

Langkah-langkah yang dilakukan peneliti dalam melakukan penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a) Menentukan parameter dan nilai variabel yang terdapat dalam model.
- b) Mencari nilai titik kesetimbangan pada model, dan menentukan kestabilannya dengan nilai eigen dari matriks Jacobian baik dengan

menggunakan perhitungan manual maupun melalui program (MAPLE atau MATLAB).

- c) Menganalisis dan menginterpretasi model ke dalam grafik.
- d) Menarik kesimpulan proses analisis data pada model di atas.

1.7 Sistematika Penulisan

Dalam penulisan penelitian ini, penulis menggunakan sistematika penulisan yang terdiri dari empat bab, dan tiap bab dibagi dalam subbab dengan sistematika penulisan sebagai berikut:

BAB I : PENDAHULUAN

Pada bab terdiri dari beberapa sub bahasan yaitu latar belakang, rumusan masalah, batasan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, metode penelitian, dan sistematika penulisan.

BAB II : KAJIAN PUSTAKA

Bab ini memberikan kajian-kajian yang menjadi landasan masalah yang akan dibahas, yaitu sistem persamaan diferensial, nilai eigen dan vektor eigen, sistem autonomus, definisi titik kesetimbangan, linierisasi dengan matriks Jacobian, kestabilan titik kesetimbangan bilangan reproduksi dasar (R_0), infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dalam paru-paru, sistem imun dan respon imun, dan konsep ketahanan imun dalam paru-paru dalam pandangan Islam.

BAB III : PEMBAHASAN

Dalam bab ini akan dijelaskan hasil-hasil kajian yang berupa penentuan variabel dan parameter yang akan digunakan pada model, menentukan titik kesetimbangan, memeriksa kestabilan titik kesetimbangan dengan nilai eigen dari matriks Jacobian, simulasi numerik dan analisis grafik pada model, dan konsep kesetimbangan imun dalam pandangan Islam.

BAB IV : PENUTUP

Pada bab ini penulis memberikan kesimpulan akhir dari penelitian dan saran-saran yang berkaitan dengan hasil penelitian ini.

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Sistem Persamaan Diferensial

2.1.1 Pengertian Persamaan Diferensial

Persamaan diferensial adalah sebuah persamaan yang mengandung derivatif atau diferensial dari suatu atau lebih variabel terikat terhadap satu atau lebih variabel bebas (Baiduri, 2002:2). Contoh :

$$\frac{dy}{dx} = 2 \cos 2x - 3e^{-x}$$

Persamaan di atas merupakan bentuk persamaan diferensial berorde satu dengan variabel bebas x , dan variabel terikat y .

Orde dari suatu persamaan diferensial yaitu derivatif tertinggi yang terdapat pada persamaan diferensial tersebut. Secara umum persamaan diferensial biasa linier *order-n* dengan variabel terikat y dan variabel bebas x yaitu suatu persamaan yang bisa dinyatakan sebagai :

$$\sum_{i=0}^n a_i(x) \frac{d^i y}{dx^i} = b(x), a_n(x) \neq 0, \frac{d^0 y}{dx^0} = y \quad (2.1)$$

(Baiduri, 2002 : 4)

Sedangkan *derajat (degree)* dari suatu persamaan diferensial, dapat ditulis sebagai polinomial dalam turunan, adalah derajat turunan tingkat tertinggi yang terjadi (Ayres, 1992:1). Contoh :

$$xy' + y = 3 \dots\dots \text{(derajat satu)}$$

$$(y'')^2 + (y')^3 + 3y = x^2 \dots\dots \text{(derajat dua)}$$

Persamaan diferensial dibagi menjadi dua macam, yakni :

- a. *Persamaan Diferensial Biasa*, yaitu persamaan yang memiliki variabel bebas tunggal dan turunannya berupa turunan biasa. Contoh :

$$\frac{dy}{dx} = x + 5$$

$$\frac{d^2y}{dx^2} + 3\frac{dy}{dx} + 2y = 0$$

- b. *Persamaan Diferensial Parsial*, yaitu persamaan yang memiliki dua atau lebih variabel bebas dan turunannya berupa turunan parsial.

Contoh :

$$\frac{\partial z}{\partial x} = z + x \frac{\partial z}{\partial y}$$

$$\frac{\partial^2 z}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 z}{\partial y^2} = x^2 + y$$

(Ayres, 1992:1)

2.1.2 Persamaan Diferensial Linier dan Tak Linier

Menurut Shepley L. Ross (1984), persamaan diferensial biasa dibagi menjadi dua macam, yaitu :

- a. Persamaan Diferensial Linier, yaitu suatu persamaan yang memiliki orde n dalam variabel terikat y dan variabel bebas x , yang dapat dinyatakan dalam bentuk :

$$a_0(x) \frac{d^n y}{dx^n} + a_1(x) \frac{d^{n-1} y}{dx^{n-1}} + \cdots + a_{n-1}(x) \frac{dy}{dx} + a_n(x)y = b(x)$$

dimana $a_0 \neq 0$.

b. Persamaan diferensial non linier, yaitu persamaan yang tidak linier.

Contoh :

$$\frac{d^2y}{dx^2} + 5 \frac{dy}{dx} + 6y^2 = 0$$

(Ross, 1984:5-6)

2.1.3 Pengertian Sistem Persamaan Diferensial

Sistem persamaan diferensial adalah suatu sistem yang di dalamnya memuat n persamaan diferensial, dengan n fungsi yang tidak diketahui, dimana n merupakan bilangan bulat positif ≥ 2 . Dalam menangani sistem persamaan diferensial, sudah terbiasa digunakan lambang x_1, x_2, \dots, x_n untuk menyatakan fungsi-fungsi yang tak diketahui dan menggunakan t sebagai variabel bebas (Finizio dan Ladas, 1988:132). Sistem n persamaan diferensial linier dengan n fungsi-fungsi yang tak diketahui dalam bentuk :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x}_1 = a_{11}(t)x_1 + a_{12}(t)x_2 + \dots + a_{1n}(t)x_n + f_1(t) \\ \dot{x}_2 = a_{21}(t)x_1 + a_{22}(t)x_2 + \dots + a_{2n}(t)x_n + f_2(t) \\ \dots \dots \dots \dots \dots \dots \\ \dot{x}_n = a_{n1}(t)x_1 + a_{n2}(t)x_2 + \dots + a_{nn}(t)x_n + f_n(t) \end{array} \right.$$

atau secara singkat

$$\dot{x}_i = \sum_{j=1}^n a_{ij}(t)x_j + f_i(t), i = 1, 2, \dots, n$$

(Finizio dan Ladas, 1988:132-133)

2.2 Nilai Eigen dan Vektor Eigen

Definisi

Jika A adalah suatu matriks $n \times n$, maka vektor taknol di dalam R^n disebut *vektor eigen (eigenvector)* dari A jika Ax adalah kelipatan skalar dari x , atau

$$Ax = \lambda x$$

untuk suatu skalar λ . Skalar λ disebut *nilai eigen (eigen value)* dari A dan x dikatakan vektor eigen yang *terkait* dengan λ (Anton dan Rorres, 2004:384).

Contoh :

Vektor $x = \begin{bmatrix} 1 \\ 2 \end{bmatrix}$ adalah vektor eigen dari

$$A = \begin{bmatrix} 3 & 0 \\ 8 & -1 \end{bmatrix}$$

yang terkait dengan nilai eigen $\lambda = 3$, karena

$$Ax = \begin{bmatrix} 3 & 0 \\ 8 & -1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 \\ 2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 3 \\ 6 \end{bmatrix} = 3x$$

Untuk memperoleh nilai eigen dari suatu matriks A berorde $n \times n$, dituliskan kembali $Ax = \lambda Ix$ sebagai

$$Ax = \lambda Ix$$

atau secara ekuivalen,

$$(\lambda I - A)x = 0 \quad (2.1)$$

Agar λ dapat menjadi nilai eigen, harus terdapat satu solusi taknol dari persamaan ini. Persamaan (2.1) memiliki solusi taknol jika dan hanya jika

$$\det(\lambda I - A) = 0 \quad (2.1.1)$$

Persamaan (2.1.1) disebut *persamaan karakteristik (characteristic equation)* matriks A . Skalar-skalar yang memenuhi persamaan ini adalah

nilai-nilai eigen A . Apabila diperluas lagi, determinan $\det(\lambda I - A)$ adalah polinomial p dalam variabel λ yang disebut sebagai *polinomial karakteristik (characteristic equation)* matriks A .

Dapat ditunjukkan bahwa jika A adalah matriks $n \times n$, maka polinomial karakteristik A memiliki derajat n dan koefisien variabel λ^n adalah satu. Jelasnya, polinomial karakteristik $p(x)$ dari sebuah matriks $n \times n$ memiliki bentuk :

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

Berdasarkan Teorema Dasar Aljabar bahwa persamaan karakteristik :

$$\lambda^n + c_1\lambda^{n-1} + \cdots + c_n = 0$$

Memiliki sebanyak-banyaknya n solusi yang berbeda, sehingga matriks $n \times n$ memiliki sebanyak-banyaknya n nilai eigen yang berbeda (Anton dan Rorres, 2004:385).

Contoh :

Tentukan nilai-nilai eigen dari

$$A = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 4 & -17 & 8 \end{bmatrix}$$

Selesaian

Polinomial karakteristik A adalah

$$\det(\lambda I - A) = \det \begin{bmatrix} \lambda & -1 & 0 \\ 0 & \lambda & -1 \\ -4 & 17 & \lambda - 8 \end{bmatrix} = \lambda^3 - 8\lambda^2 + 17\lambda - 4$$

Nilai-nilai eigen dari A oleh karenanya harus memenuhi persamaan kubik

$$\lambda^3 - 8\lambda^2 + 17\lambda - 4 = 0$$

$$(\lambda - 4)(\lambda^2 - 4\lambda + 1) = 0$$

$$(\lambda - 4) = 0 \text{ atau } (\lambda^2 - 4\lambda + 1) = 0$$

sehingga nilai-nilai eigen dari A adalah

$$\lambda = 0, \lambda = 2 + \sqrt{3}, \text{ dan } \lambda = 2 - \sqrt{3}$$

(Anton dan Rorres, 2004:386)

2.3 Sistem Autonomus

Suatu sistem persamaan diferensial yang berbentuk :

$$\dot{x} = f(x, y), \quad \dot{y} = g(x, y) \quad (2.2)$$

dimana fungsi-fungsi f dan g bebas dari waktu, disebut *sistem autonomus*.

Bila sistem autonomus (2.2) linier dengan koefisien konstanta, yaitu bila

$$\dot{x} = ax + by, \quad \dot{y} = cx + d,$$

dengan a, b, c , dan d konstanta-konstanta. Jika dimisalkan bahwa $ad - bc \neq 0$, maka titik $(0,0)$ adalah satu-satunya titik kritis dari persamaan (2.2) dan persamaan karakteristiknya berbentuk

$$\lambda^2 - (a + d)\lambda + (ad - bc) = 0 \quad (2.3)$$

dengan λ_1 dan λ_2 adalah akar-akar dari persamaan (2.3) (Fitri, 2011:12-13).

2.4 Definisi Titik Kesetimbangan

Titik kesetimbangan dari suatu pemetaan $T:M \rightarrow M$, dengan M merupakan suatu himpunan sebarang, dan $m \in M$ yang dipetakan pada dirinya sendiri oleh pemetaan tersebut. Dengan kata lain dibuat titik kesetimbangan oleh pemetaan tersebut T dan dinotasikan sebagai berikut : $Tm = m$ (Fitri, 2011:14).

Misalkan diberikan sistem autonomus

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = X(x, y, z) \\ \frac{dy}{dt} = Y(x, y, z) \\ \frac{dz}{dt} = Z(x, y, z) \end{cases} \quad (2.4)$$

Titik (x^*, y^*, z^*) dengan $X(x^*, y^*, z^*) = 0$, $Y(x^*, y^*, z^*) = 0$, $Z(x^*, y^*, z^*) = 0$ disebut titik kesetimbangan persamaan (2.4). Titik kesetimbangan $E = (x_1^*, y_1^*, z_1^*)$ ini merupakan solusi persamaan (2.4) yang bernilai konstan sebab $\frac{dx}{dt} = 0$, $\frac{dy}{dt} = 0$, $\frac{dz}{dt} = 0$.

Definisi

Keadaan yang menyebabkan $\frac{dx}{dt} = 0$, $\frac{dy}{dt} = 0$, $\frac{dz}{dt} = 0$ disebut dengan keadaan setimbang dan titik yang memenuhi disebut titik kesetimbangan (Fithri, 2011:14-15)

2.5 Linierisasi Sistem Persamaan Diferensial dengan Matriks Jacobian

Terdapat suatu metode yang digunakan untuk menentukan kestabilan suatu sistem dengan menyelidiki pengaruh perubahan kecil pada syarat awal. Jika titik (x^*, y^*) adalah titik kesetimbangan maka diselidiki pengaruh perubahan kecil pada titik kesetimbangan tersebut. Jika titik (x, y) merupakan titik di sekitar titik kesetimbangan maka secara matematis titik (x, y) dapat diekspresikan sebagai

$$(x, y) = (x^* + \Delta x, y^* + \Delta y)$$

Pendekatan fungsi $f_1(x, y)$ dan $f_2(x, y)$ dapat ditentukan dengan menggunakan ekspansi deret Taylor

$$\frac{dx}{dt} = f_1(x, y) \approx f_1(x^*, y^*) + \frac{\partial f_1(x^*, y^*)}{\partial x}(x - x^*) + \frac{\partial f_1(x^*, y^*)}{\partial y}(y - y^*)$$

$$\frac{dy}{dt} = f_2(x, y) \approx f_2(x^*, y^*) + \frac{\partial f_2(x^*, y^*)}{\partial x}(x - x^*) + \frac{\partial f_2(x^*, y^*)}{\partial y}(y - y^*)$$

Karena (x^*, y^*) adalah titik kesetimbangan maka $f_1(x, y) = f_2(x, y) = 0$. Oleh karena itu sistem persamaan di atas dapat didekati dengan sistem linier

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \frac{\partial f_1(x^*, y^*)}{\partial x}\Delta x + \frac{\partial f_1(x^*, y^*)}{\partial y}\Delta y \\ \frac{dy}{dt} = \frac{\partial f_2(x^*, y^*)}{\partial x}\Delta x + \frac{\partial f_2(x^*, y^*)}{\partial y}\Delta y \end{cases} \quad (2.5)$$

Sistem linier (2.5) dapat disajikan dalam bentuk matriks

$$\begin{pmatrix} \frac{dx}{dt} \\ \frac{dy}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1(x^*, y^*)}{\partial x} & \frac{\partial f_1(x^*, y^*)}{\partial y} \\ \frac{\partial f_2(x^*, y^*)}{\partial x} & \frac{\partial f_2(x^*, y^*)}{\partial y} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \Delta x \\ \Delta y \end{pmatrix} = J(x) \begin{pmatrix} \Delta x \\ \Delta y \end{pmatrix} \quad (2.6)$$

Matriks $J(x)$ pada sistem (2.6) merupakan matriks Jacobian (Nugroho, 2009:9-10).

2.6 Kestabilan Titik Kesetimbangan

Diberikan sistem autonomus

$$\dot{x} = f(x, y), \quad \dot{y} = g(x, y) \quad (2.7)$$

Titik (x_0, y_0) merupakan titik kesetimbangan dari sistem (2.7) jika $f(x_0, y_0) = 0$ dan $g(x_0, y_0) = 0$. Karena turunan suatu konstanta sama dengan nol, akibatnya jika titik (x_0, y_0) merupakan titik kesetimbangan dari (2.7), maka sepasang fungsi konstan

$$x(t) = x_0, \quad y(t) = y_0 \quad (2.8)$$

merupakan selesaian dari (2.7) untuk semua t (Finizio dan Ladas, 1988:290).

Definisi 1 (Finizio dan Ladas, 1988:291)

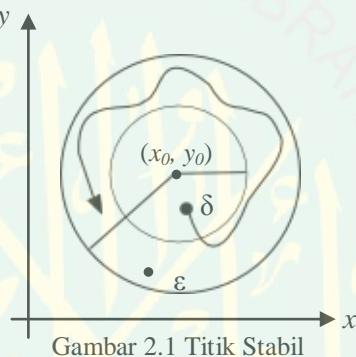
Titik kesetimbangan (x_0, y_0) disebut stabil jika untuk setiap bilangan ε positif ada suatu δ positif demikian sehingga setiap selesaian $(x(t), y(t))$ dari (2.7) yang pada $t = 0$ memenuhi

$$[x(0) - x_0]^2 + [y(0) - y_0]^2 < \delta$$

ujud dan memenuhi

$$[x(t) - x_0]^2 + [y(t) - y_0]^2 < \varepsilon$$

untuk semua $t \geq 0$.



Gambar 2.1 Titik Stabil

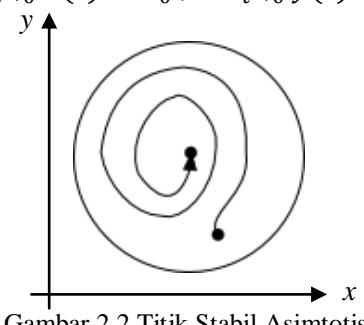
Definisi 2 (Finizio dan Ladas, 1988:291)

Sebuah titik kesetimbangan (x_0, y_0) disebut stabil asimtotis jika titik itu stabil dan jika sebagai tambahan ada δ_0 demikian sehingga setiap selesaian $(x(t), y(t))$ dari (2.7) yang pada $t = 0$ memenuhi

$$[x(0) - x_0]^2 + [y(0) - y_0]^2 < \delta_0$$

ujud untuk semua $t \geq 0$ dan memenuhi

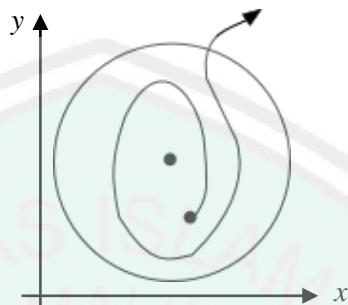
$$\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = x_0, \lim_{t \rightarrow \infty} y(t) = y_0$$



Gambar 2.2 Titik Stabil Asimtotis

Definisi 3 (Finizio dan Ladas, 1988:291)

Sebuah titik yang tidak stabil disebut tak stabil.



Gambar 2.3 Titik Tak Stabil

Bila sistem autonomus (2.7) linier dengan koefisien konstanta, yaitu bila

$$\dot{x} = ax + by, \dot{y} = cx + dy \quad (2.9)$$

dengan a, b, c , dan d konstanta-konstanta. Misalkan $ad - bc \neq 0$, maka akan didapatkan selesaian dari sistem (2.7) berbentuk

$$x = Ae^{\lambda t}, y = Be^{\lambda t}$$

yang merupakan akar dari persamaan karakteristik

$$\lambda^2 - (a + d)\lambda + ad - bc = 0 \quad (2.10)$$

Teorema 1

- Titik kesetimbangan $(0,0)$ dari sistem (2.9) stabil, jika dan hanya jika kedua akar dari sistem (2.10) adalah riil dan negatif atau mempunyai bagian riil tak positif.
- Titik kesetimbangan $(0,0)$ dari sistem (2.9) stabil asimtotis, jika dan hanya jika kedua akar dari sistem (2.10) adalah riil dan negatif atau mempunyai bagian riil negatif.

- c. Titik kesetimbangan $(0,0)$ dari sistem (2.9) takstabil jika dan hanya jika salah satu (atau kedua) akar dari sistem (2.10) adalah riil dan positif atau jika paling sedikit satu akar mempunyai bagian riil yang positif.

(Finizio dan Ladas, 1988:293)

Andaikan sistem (2.7) berbentuk

$$\begin{aligned}\dot{x} &= ax + by + F(x, y) \\ \dot{y} &= cx + dy + G(x, y)\end{aligned}\tag{2.11}$$

dengan $ad - bc \neq 0$ dan $F(0,0) = G(0,0) = 0$. Maka berlaku teorema berikut.

Teorema 2

- Titik kesetimbangan $(0,0)$ dari sistem taklinier (2.11) adalah stabil asimtotis jika titik kesetimbangan $(0,0)$ dari sistem yang “dilinierkan” (2.9) adalah stabil asimtotis.
- Titik kesetimbangan $(0,0)$ dari sistem taklinier (2.11) adalah takstabil jika titik kesetimbangan $(0,0)$ dari sistem (2.9) adalah takstabil.

(Finizio dan Ladas, 1988:294)

2.7 Bilangan Reproduksi Dasar

Bilangan reproduksi dasar (R_0) merupakan parameter penting dalam matematika epidemiologi yang merupakan ambang batas (*threshold*) terjadinya penyebaran penyakit. Model epidemik kemungkinan bisa mempunyai dua titik kestabilan (*equilibria*) yaitu kestabilan tanpa penyakit (*disease-free equilibrium*) dan kestabilan endemik (*endemic equilibrium*). Jika $R_0 > 1$ maka dalam populasi telah terjadi epidemik dan apabila tidak segera dilakukan penanganan akan terjadi suatu epidemik (wabah) atau secara matematik

adalah stabil secara asimtotik lokal (*locally asymptotically stable*), sebaliknya jika $R_0 < 1$ maka dalam populasi tidak terjadi epidemik dan untuk jangka waktu yang lama populasi terbatas penyakit atau secara matematik stabil secara asimtotik global (*globally asymptotically stable*) (Wahyuningtyas, 2009:22).

2.8 Infeksi *Mycobacterium Tuberculosis* dalam Paru – Paru

Tuberkulosis atau yang biasa disebut TBC merupakan sebuah penyakit yang disebabkan oleh basil *Mycobacterium tuberculosis*. Sasaran utama dari bakteri ini adalah organ paru-paru. Penyakit TBC pertama kali ditemukan oleh Robert Koch pada tanggal 24 Maret 1882. Bakteri ini berbentuk batang tahan terhadap asam sehingga dinamakan Batang Tahan Asam (BTA). Penyakit ini disebarluaskan melalui udara ketika seorang penderita TBC batuk, bersin, meludah, maupun berbicara (Ridwan, 2010:116).

2.9 Sistem Imun dan Respon Imun

Sel dan molekul yang bertanggung jawab atas imunitas disebut *sistem imun* dan respon komponennya secara bersama dan terkoordinasi disebut *respon imun* (Kresno, 2001:3).

2.9.1 Respon Imun Terhadap Infeksi secara Umum

Respon imun proteksi utama terhadap bakteri intraseluler adalah melalui *Cell Mediated Immunity* (CMI) atau imunitas seluler. Imunitas seluler terdiri atas dua tipe reaksi yaitu fagositosis oleh makrofag yang teraktivasi dan lisis sel terinfeksi oleh limfosit T sitolitik. Kuman yang

masuk ke alveoli akan ditelan dan sering dihancurkan oleh makrofag alveolar (Pagalay, 2009:121).

2.9.2 Makrofag

Makrofag merupakan salah satu komponen sistem imun untuk melawan masuknya bakteri ke dalam tubuh. Ketika bakteri masuk ke dalam tubuh, makrofag akan melakukan *fagositosis* yang diikuti dengan penghancuran bakteri di dalam sel makrofag (Pagalay, 2009:84).

Populasi makrofag terdiri dari makrofag non-aktif (*resting*), makrofag teraktivasi, dan makrofag terinfeksi. Populasi makrofag yang terinfeksi kronik merupakan populasi kelas makrofag yang penting karena berisi sejumlah besar bakteri tetapi belum menerima stimulasi yang cukup untuk pengaktifan. Sehingga makrofag tersebut teraktivasi kembali dan membersihkan bakteri (Pagalay, 2009:84).

2.9.3 Sel T

Sel T berdiferensiasi dalam kelenjar timus. Selain merupakan tempat sel T berdiferensiasi, di dalam bagian korteks timus terjadi proliferasi dan kematian sel yang berhubungan dengan proses seleksi klon. Klon yang autoreaktif akan bunuh diri (mengalami *apoptosis*) sedangkan yang dipertahankan hidup adalah sel yang akan bermanfaat di kemudian hari sesuai fungsinya (Kresno, 2001:18).

Sel T terdiri dari CD4+ dan CD8+. Sel CD4+ banyak terdapat dalam timus manusia, tonsil, dan darah. T CD4+ memainkan dua peran utama di dalam infeksi TB (tuberkulosis). Pertama adalah dalam

produksi sitokin dalam memerintahkan respon imun sel-mediasi. Kedua adalah mengeliminasi makrofag yang sudah terinfeksi melalui apoptosis (Pagalay, 2009:63). Sedangkan sel CD8+ banyak terdapat pada sumsum tulang manusia dan jaringan limfoid usus. Fungsi utama sel T CD8+ adalah menyingkirkan sel terinfeksi virus, menghancurkan sel yang terinfeksi bakteri intraseluler, dan sel histori kompatibel yang menimbulkan penolakan transplantasi (Haniyah, 2011:26-27).

2.9.4 Imunologi Bakteri Ekstraseluler

Bakteri ekstraseluler dapat hidup dan berkembang biak diluar sel pejamu misalnya dalam sirkulasi, jaringan ikat, dan rongga-rongga jaringan seperti lumen saluran nafas dan saluran cerna. Penyakit yang ditimbulkan bakteri ekstraseluler berupa inflamasi yang menimbulkan destruksi jaringan di tempat infeksi dengan membentuk nanah/infeksi supuratif.

Respon utama terhadap infeksi bakteri ekstraseluler pada umumnya diperankan antibodi. Antibodi dapat menghancurkan bakteri dengan bantuan komplemen, menetralkan toksin dan berperan sebagai opsonin untuk meningkatkan fagositosis. Komponen imunitas nonspesifik utama terhadap bakteri ekstraseluler adalah komplemen, fagositosis, dan respon inflamasi (Fithri, 2011:21-22).

2.9.5 Imunologi Bakteri Intraseluler

Ciri utama bakteri intraseluler adalah kemampuannya untuk hidup bahkan berkembang biak dalam fagosit. Mikroba tersebut

mendapat tempat tersembunyi yang tidak ditemukan oleh antibodi dalam sirkulasi, sehingga untuk eliminasinya memerlukan mekanisme imun selular.

Efektor imunitas non spesifik utama terhadap bakteri intraseluler adalah *fagosit* dan *Natural Killer* (NK). Fagosit menelan dan mencoba menghancurkan mikroba tersebut, namun mikroba tersebut dapat resisten terhadap efek degradasi fagosit.

Proteksi utama respon imun spesifik terhadap bakteri intraseluler berupa imunitas seluler. Sel *CD4+* dan *CD8+* bekerja sama dalam pertahanan terhadap mikroba. Berbagai mikroba intraseluler seperti *M.tuberkulosis* dapat mengembangkan berbagai strategi untuk menghindari eliminasi oleh *fagosit* (Fithri, 2011:22-23).

2.9.6 Sitokin

Sitokin merupakan *messenger* kimia atau perantara dalam komunikasi interseluler yang sangat poten. Sitokin disusun oleh suatu peptid atau glikoprotein yang terutama disekresi oleh sel makrofag, sel *T helper* dan sel Endotel ke ekstraseluler serta mempunyai efek pada sel yang sama (Pagalay, 2009:125).

Ada beberapa sifat umum yang dimiliki oleh setiap jenis sitokin, antara lain : a) Sekresi sitokin pada umumnya terjadi singkat dan membatasi diri. b) Setiap jenis sitokin biasanya diproduksi lebih dari satu jenis sel, dapat bereaksi terhadap berbagai jenis sel (pleitropik) dan memberikan dampak berbeda pada berbagai sel sasaran. c) Sitokin

sering mempengaruhi sintesis dan aktivitas sitokin lainnya. d) Aktivitas sitokin dapat lokal maupun sistemik. e) Sitokin merupakan mediator respon imun yang sangat poten dan mampu berinteraksi dengan reseptor permukaan sel. f) Respon seluler terhadap sebagian besar sitokin terdiri atas perubahan ekspresi gen pada sel sasaran yang berakibat ekspresi fungsi baru atau proliferasi sel sasaran (Kresno, 2001:65).

Ada empat jenis sitokin yang akan dibahas di dalam penelitian ini, yakni:

a. Interleukin-4

Interleukin-4 merupakan *prototypical* (cikal bakal) sel sitokin Th₂. Sitokin ini membantu diferensiasi sel Th₀ ke sel Th₂ (Pagalay, 2009:61). Sumber utama IL-4 adalah sel T CD4⁺, khususnya Th₂, bahkan produksi IL-4 dianggap sebagai kriteria untuk mengklasifikasikan sel T ke dalam golongan sel Th₂ (Kresno, 2011:68).

b. Interleukin-10

Dua fungsi utama IL-10 adalah menghambat produksi beberapa jenis sitokin (TNF, IL-1, chemokine, dan IL-12), dan menghambat fungsi makrofag dalam membantu aktivasi sel T. Dampak akhir dari aktivitas IL-10 adalah hambatan reaksi inflamasi nonspesifik maupun spesifik yang diperantarai sel T, karena itu IL-10 juga disebut *cytokine synthesis inhibitory factor* dan sitokin anti inflamasi (Kresno, 2001:73).

c. Interleukin-12

Interleukin-12 merupakan penginduksi yang poten untuk produksi IFN- γ oleh sel T dan sel NK. Beberapa aktivasi biologis IL-12 dapat dilihat pada populasi sel T maupun sel NK, yaitu 1) IL-12 menyebabkan sel NK dan sel T mensekresikan IFN- γ . 2) IL-12 bertindak sebagai faktor diferensiasi sel T, meningkatkan spesialisasi sel T sebagai sel yang memproduksi IFN- γ , menghasilkan sel seperti sel T yang membantu respon imun sel fagosit. 3) Meningkatkan fungsi sitolitik sel NK dan sel T CD8+ teraktivasi (Adhimah, 2011:26).

d. Interferon-gamma (IFN- γ)

Sel Th₁ dan sel *Natural Killer* (NK) menghasilkan IFN- γ yang akan mengaktifkan makrofag alveolar untuk memproduksi berbagai macam substansi, diantaranya adalah oksigen reaktif dan nitrogen oksida. Kedua gas ini akan menghambat pertumbuhan dan membunuh kuman (Pagalay, 2009:129).

2.9.7 Mekanisme Respon Imun Terhadap Mikroba Tuberkulosis

a) Imunitas non spesifik

Pada imunitas non spesifik terhadap bakteri intraseluler, sel efektor utamanya adalah fagosit dan sel NK (*Natural Killer*). Sel fagosit memakan dan mencoba menghancurkan bakteri *Mtb* (*Mycobacterium tuberculosis*), namun bakteri *Mtb* dapat resisten terhadap efek degradasi fagosit. Sel NK dapat teraktivasi secara langsung oleh bakteri *Mtb* atau melalui aktivasi makrofag oleh bakteri *Mtb* yang memproduksi sitokin

Interleukin-12 (IL-12) yang merupakan sitokin yang poten untuk mengaktifkan sel NK. Sel NK yang teraktivasi akan memproduksi sitokin interferon gamma (IFN- γ) dan kembali mengaktifkan makrofag serta meningkatkan daya fagositosis makrofag (Pagalay, 2009:119).

b) Imunitas spesifik

Pada infeksi TB terjadi respon imunologi berupa imunitas seluler dan reaksi hipersensitivitas tipe lambat. Imunitas seluler menyebabkan proliferasi limfosit T CD4+ dan memproduksi sitokin lokal. (Pagalay, 2009:120).

Hipersensitivitas tipe lambat merupakan bagian dari respon imun spesifik, yaitu terjadinya peningkatan aktifitas limfosit T CD4+ dan limfosit T CD8+ sitotoksik, serta sel pembunuh yang memusnahkan makrofag setempat, jaringan sekitar dan perkijuan. Hipersensitifitas tipe lambat dapat mengisolasi lesi aktif, menyebabkan Mtb menjadi dorman, kerusakan jaringan, fibrosis dan jaringan perut. Apabila makrofag belum diaktifkan oleh imunitas seluler, maka Mtb dapat tumbuh dalam makrofag sampai hipersensitifitas tipe lambat merusak makrofag dan menambah daerah nekrosis. Saat itu imunitas seluler menstimulasi makrofag setempat untuk membunuh basil dan mencegah perkembangan penyakit. Hipersensitifitas tipe lambat lebih berperan pada jumlah basil yang banyak dan menyebabkan nekrosis jaringan (Pagalay, 2009:120-121).

2.10 Konsep Ketahanan Imun dalam Pandangan Islam

Menurut WHO (*World Health Organization*), sehat adalah “memperbaiki kondisi manusia, baik jasmani, rohani, ataupun akal, sosial dan bukan semata-mata memberantas penyakit”. Sedangkan dalam kamus lengkap biologi dijelaskan bahwa sehat itu dalam keadaan baik seluruh badan serta bagian-bagiannya, bebas dari sakit (Abadiyah, 2009:51).

Dalam konteks kesehatan ditemukan sekian banyak petunjuk kitab suci Al-Qur'an dan Sunnah Nabi SAW yang pada dasarnya mengarah pada upaya pencegahan dari penyakit. Salah satu perbuatan manusia yang disukai Allah adalah orang yang menjaga kebersihan. Kebersihan sering dikaitkan dengan taubat. Dalam surat Al-Baqarah [2]:222 yang berbunyi :

إِنَّ اللَّهَ تُحِبُّ الْتَّوَبَينَ وَتُحِبُّ الْمُتَطَهِّرِينَ

Artinya : “Sesungguhnya Allah menyukai orang-orang yang bertaubat dan menyukai orang-orang yang mensucikan diri”

Taubat menghasilkan kesehatan mental, sedangkan kebersihan menghasilkan kesehatan fisik (Abadiyah, 2009:52-53). Dalam hadits, Nabi Muhammad SAW telah bersabda :

أَخْبَرَنَا مُسْلِمُ بْنُ إِبْرَاهِيمَ، حَدَّثَنَا أَبْنَانٌ - هُوَ أَبْنَ يَزِيدٍ - ، حَدَّثَنَا يَحْيَى بْنُ أَبِي كَثِيرٍ، عَنْ زِيدٍ، عَنْ أَبِي سَلَّامٍ، عَنْ أَبِي مَالِكِ الْأَشْعَرِيِّ، أَنَّ نَبِيَّ اللَّهِ - صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ - قَالَ: الظَّهُورُ شَطْرُ الْإِيمَانِ، وَالْحَمْدُ لِلَّهِ يَمْلَأُ الْمَيْرَانَ، وَلَا إِلَهَ إِلَّا اللَّهُ وَاللَّهُ أَكْبَرُ تَمَلَّنَ مَا بَيْنَ السَّمَاءِ وَالْأَرْضِ، وَالصَّلَاةُ نُورٌ، وَالصَّدَقَةُ بُرْهَانٌ، وَالوُضُوءُ ضَيْاءٌ، وَالْقُرْآنُ حُجَّةٌ لَكَ أَوْ عَلَيْكَ، وَكُلُّ النَّاسِ يَعْدُو فَبَانِعٌ نَفْسُهُ فَمَعْنَقُهَا أَوْ مُؤْنَثُهَا.

Artinya :

“Muslim bin Ibrahim mengabarkan kepada kami, Abban ; yaitu Ibnu Yazid menceritakan kepada kami, Yahya bin Abu Katsir menceritakan kepada kami, dari Zaid, dari Abu Muslim, dari Abu Malik Al Asy'ari : Sesungguhnya Nabi SAW bersabda, “Sesungguhnya bersuci merupakan bagian dari iman, kalimat ‘Alhamdulillah’ memenuhi timbangan, kalimat ‘Laa ilaaha illallaah wallahu akbar’ memenuhi ruang antara langit dan

bumi. Shalat adalah cahaya, sedekah adalah bukti, dan wudlu adalah cahaya; Sesungguhnya Al-Qur'an adalah Hujjah yang akan meringankanmu atau memberatkanmu. Dan setiap manusia akan pergi ; ada yang menjual dirinya dan ada juga yang memerdekaannya serta ada juga yang seperti budak yang lari”(Ad-Darimi, 2007:389).

Jika manusia tidak rajin menjaga kebersihan, maka akan timbullah suatu penyakit. Secara umum, kalangan medis membagi penyakit menjadi dua bagian, yaitu a. Penyakit Jasmani, yakni penyakit yang timbul karena salah satu organ tubuh tidak berjalan dengan baik atau bahkan kehilangan fungsinya secara total; b. Penyakit Jiwa, merupakan akumulasi berbagai jenis penyakit yang banyak jumlahnya, yang kesemuanya hanya bisa dirasakan si sakit (Al-Jauziyah, 2004:1-2).

Bakteri dan mikroba mengelilingi manusia dari segala arah. Kulit, mulut, dan hidung mengandung bakteri, jamur, dan virus dalam jumlah yang mengagumkan. Akan tetapi mereka tidak bisa menyerang tubuh selama garis-garis pertahanan pada tubuh manusia kuat dan kebal. Apabila garis pertahanan tersebut jatuh, maka musuh-musuh akan mulai menyerang yang berakibat timbulnya penyakit (Aziz, 2008:224).

Menurut Aziz, bakteri dapat menyerang manusia melalui tahapan-tahapan berikut :

1. Luka dan bekas garukan yang terdapat pada kulit.
2. Bekas garukan pada selaput lendir yang tersimpan pada lubang kulit.
3. Lubang-lubang sistem pernafasan, sistem pencernaan ataupun sistem urin dan reproduksi (Aziz, 2008:226).

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi ketahanan imun dalam tubuh manusia, yakni :

a. Faktor Kelelahan

Tubuh manusia memiliki kadar kemampuan tersendiri dalam melakukan suatu aktivitas. Ketika manusia mengalami kelelahan maka ada beberapa sel yang mengalami kematian, sehingga sel yang mati itu harus diregenerasi. Jika tidak, ia akan mudah terserang penyakit.

b. Faktor Anatomi Tubuh

Antara manusia satu dengan yang lainnya tentu memiliki bentuk jaringan dan kemampuan tubuh yang tak sama. Adakala manusia memiliki jaringan dan kemampuan tubuh yang kuat sehingga ia jarang terkena penyakit, namun adapula yang jaringan dan kemampuan tubuhnya sehingga ia rentan terhadap penyakit.

c. Faktor Kebiasaan

Faktor kebiasaan lebih sering berkaitan dengan masalah kesehatan. Kebiasaan-kebiasaan yang buruk dalam mengelola kesehatan akan mengakibatkan munculnya penyakit.

d. Faktor Lingkungan

Faktor inilah yang lebih berpengaruh jika dibandingkan dengan tiga faktor di atas. Lingkungan yang kotor bisa menjadi lahan berkumpulnya bakteri jahat yang akan sewaktu-waktu bisa menyerang tubuh kita. Orang yang menderita penyakit TBC bisa menyebarluaskan penyakitnya melalui

lingkungan udara. Karena itu hendaklah ia menutup mulutnya ketika bersin, atau batuk agar tidak menyebar luas ke orang lain.

Agar tidak terkena penyakit semisal penyakit TBC (tuberkulosis), maka harus senantiasa menjaga kebersihan. Dalam surat Al-Mudatsir ayat 4, Allah berfirman :

وَثِيَابَكَ فَطَهُرْ

Artinya :

“Dan pakaianmu bersihkanlah”.

Menurut Al-Jazairi, sucikanlah pakaianmu dari segala jenis najis agar berbeda dengan perbuatan umatmu (Nabi SAW). Karena mereka (umat) biasa menyeret pakaian mereka dan tidak bersuci setelah buang air kecil (Al-Jazairi, 2009:691).

BAB III

PEMBAHASAN

3.1 Variabel dan Parameter yang Berperan dalam Model Ketahanan Imun Makrofag untuk Merespon Infeksi *Mycobacterium tuberculosis*

Pada subbab ini akan dibahas beberapa variabel dan parameter yang berpengaruh dalam model ketahanan imun makrofag untuk merespon infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Berdasarkan penulisan yang dilakukan oleh Janis E. Wigginton, dan Denise Kirschner (2001), variabel yang digunakan antara lain :

- a. populasi makrofag *resting* (M_R)
- b. populasi makrofag teraktivasi (M_A)
- c. populasi makrofag terinfeksi (M_I)
- d. konsentrasi *interferon-gamma* (I_γ)
- e. konsentrasi *interleukin-12* (I_{12})
- f. konsentrasi *interleukin-10* (I_{10})
- g. konsentrasi *interleukin-4* (I_4)
- h. populasi sel T-*helper* 0 (T_0)
- i. populasi sel T-*helper* 1 (T_1)
- j. populasi sel T-*helper* 2 (T_2)
- k. populasi bakteri ekstraseluler (B_E)
- l. populasi bakteri intraseluler (B_I)

Adapun parameter yang digunakan dalam model tertera pada tabel berikut ini berdasarkan tulisan Wigginton dan Kirschner (2001) :

Tabel 3.1 Nilai Parameter yang Digunakan dalam Model

Simbol	Satuan	Nilai	Keterangan
α_1	$T_o/M\Phi \text{ hari}$	0,05	Laju perekrutan T_o dari M_A dan M_I
α_2	$1/\text{hari}$	2,8	Laju pertumbuhan sel T_o
α_3	$T/M\Phi \text{ hari}$	0,0528	Laju perekrutan T_1 atau T_2
α_4	$1/\text{hari}$	0,05	Laju perekrutan M_R melalui M_A dan M_I
α_5	$pg/T_1 \text{ hari}$	0,066	Laju T_1 untuk memproduksi IFN- γ
α_7	$pg/T_0 \text{ hari}$	0,066	Laju T_0 untuk memproduksi IFN- γ
α_8	$pg/M_A \text{ hari}$	0,00008	Laju M_A untuk memproduksi IL-12
α_{10}	$pg/M_R \text{ hari}$	0,000275	Laju perekrutan IL-12 dari M_R
α_{11}	$pg/T_0 \text{ hari}$	0,00912	Laju T_0 untuk memproduksi IL-4
α_{12}	$pg/T_2 \text{ hari}$	0,0912	Laju T_2 untuk memproduksi IL-4
α_{13}	$pg/M_R \text{ hari}$	0,00125	Laju perekrutan IL-10 dari M_R
α_{14}	$pg/M_A \text{ hari}$	0,00125	Laju perekrutan IL-10 dari M_A
α_{16}	$pg/T_1 \text{ hari}$	0,001	Laju T_1 untuk memproduksi IL-10
α_{17}	$pg/T_2 \text{ hari}$	0,006	Laju T_2 untuk memproduksi IL-10
α_{18}	$pg/T_0 \text{ hari}$	0,006	Laju perekrutan IL-10 melalui T_0
α_{19}	$1/\text{hari}$	0,594	Laju pertumbuhan bakteri intraseluler
α_{20}	$1/\text{hari}$	0,05	Laju pertumbuhan bakteri ekstraselular
α_{21}	$1/\text{hari}$	0,07	Laju perekrutan M_R oleh B_T
α_{22}	$pg/M_I \text{ hari}$	0,00008	Laju M_I untuk memproduksi IL-12
c_4	T_T/M_I	20	Rasio T_T terhadap M_I untuk proses lisis M_I
c_8	B_T/ml	500000	Hs ^a , jumlah bakteri dalam aktivasi M_R
c_9	B_E/ml	10000000	Hs , jumlah bakteri dalam infeksi kronis
c_{10}	B_T/ml	50000	Hs , jumlah bakteri dalam IFN- γ oleh CD8+
c_{12}	B_T/ml	500000	Hs , jumlah bakteri IL-10 oleh M_R
c_{14}	M_A/ml	100000	Hs , jumlah M_A dalam IFN- γ oleh CD4+
c_{15}	M_A/ml	100000	Hs , jumlah M_A dalam proliferasi T_0
c_{18}	B_T/ml	500000	Hs , jumlah bakteri dalam IL-12 oleh M_R
c_{28}	B_T/ml	1500000	Hs , jumlah bakteri dlm perekrutan oleh M_R
s_M	$M\Phi/ml \text{ hari}$	330	Sumber awal M_R
μ_a	$1/\text{hari}$	0,011	Laju kematian M_A
μ_r	$1/\text{hari}$	0,011	Laju kematian M_R
μ_i	$1/\text{hari}$	0,011	Laju kematian M_I
μ_{da}	$1/\text{hari}$	2	Laju deaktivasi M_A
μ_4	$1/\text{hari}$	2,77	Laju kerusakan IL-4
μ_{12}	$1/\text{hari}$	1,188	Laju kerusakan IL-12
μ_{10}	$1/\text{hari}$	7,23	Laju kerusakan IL-10
μ_g	$1/\text{hari}$	33,27	Laju kerusakan IFN- γ
μ_{T0}	$1/\text{hari}$	0,3333	Laju kematian sel T -helper 0
μ_{T1}	$1/\text{hari}$	0,3333	Laju kematian sel T -helper 1

Tabel 3.1 Nilai Parameter yang Digunakan dalam Model (Lanjutan)

μ_{T_2}	1/hari	0,3333	Laju kematian sel <i>T-helper 2</i>
μ_I	1/hari	0,004	Laju kematian bakteri intraseluler
k_2	1/hari	0,4	Laju infeksi kronis M_R oleh B_E
k_3	1/hari	0,4	Laju aktivasi M_R
k_4	1/hari	0,4	Laju deaktivasi M_A oleh IL-10
k_6	ml/pg hari	0,001	Laju diferensiasi T_0 ke T_1
k_7	1/hari	0,7	Laju diferensiasi T_0 ke T_2
k_{14}	1/hari	1,6	Laju lisis sel T dalam M_I
k_{15}	ml/ M_A hari	0,000000125	Laju pembunuhan bakteri oleh M_A
k_{17}	1/hari	0,02	Laju kematian M_I yang berhubungan dengan bakteri
k_{18}	ml/ M_R hari	0,0000000125	Laju pembunuhan bakteri oleh M_R
s_g	pg/ml hari	730	Laju maksimum IFN- γ dari CD8+ dan NK
s_I	pg/ml	110	Hs ^a , jumlah IFN- γ dalam T_0 ke T_1
s_2	pg/ml	2	Hs , jumlah IL-4 dalam T_0 ke T_2
s_3	pg/ml	110	Hs , jumlah IFN- γ dalam aktivasi $M\Phi$
s_4	pg/ml	100	Hs , jumlah IL-12 dalam IFN- γ
s_5	pg/ml	500	Hs , jumlah IFN- γ dalam IL-12
s_6	pg/ml	58	Hs , jumlah IL-10 dan IFN- γ dalam IL-10
s_7	pg/ml	100	Hs , jumlah IL-12 dalam NK,CD8+,IFN- γ
s_8	pg/ml	500	Hs , jumlah IL-10 dalam deaktivasi M_A
s_9	pg/ml	100	Hs , jumlah IL-12 dalam IL-10
f_1	skalar	410	Pengaturan, jumlah IL-4/IFN- γ dalam T_0 ke T_1
f_2	skalar	0,16	Pengaturan, jumlah IFN- γ /IL-4 dalam T_0 ke T_2
f_4	skalar	3,2	Pengaturan, jumlah IL-10/IL-12 dalam IFN- γ
f_5	skalar	65	Pengaturan, jumlah IL-10/IFN- γ dalam IL-12
f_6	skalar	0,053	Pengaturan, jumlah IFN- γ , IL-10 dalam IL-10
ϵ	skalar	10	Konstanta Fungsi Hill
w	skalar	0,15	Konstanta laju makrofag terinfeksi
m	skalar	1,2,...n	Koefisien Hill
p	skalar	0,7	% Hambatan maksimum pada apoptosis
N	B_I/M_I	25	Keragaman infeksi maks. Pada M_I

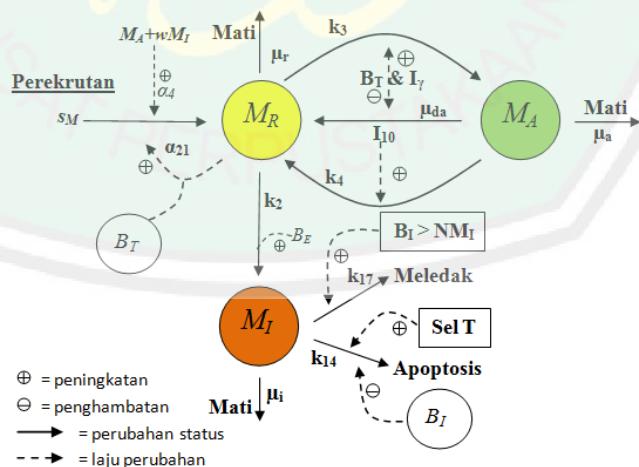
^a**Hs** = Half-Saturated = Setengah Jenuh

3.2 Identifikasi Model

Ketika tubuh manusia mengalami serangan bakteri, makrofag yang menjadi salah satu komponen sistem imun akan melawan bakteri tersebut

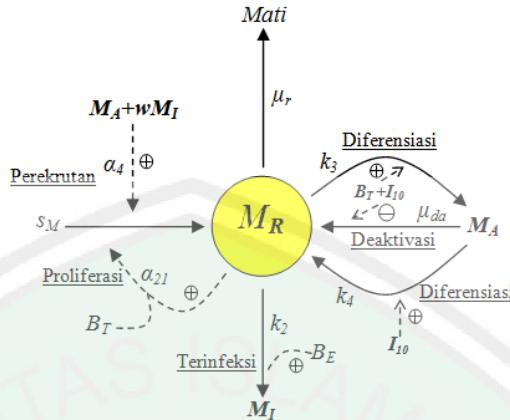
dengan cara melakukan *fagositosis* disertai penghancuran bakteri di dalam sel makrofag. Dalam melawan infeksi bakteri ini, makrofag teraktivasi sangat penting karena memiliki kemampuan *bakterisidal* yang sangat kuat. Jika makrofag ini tidak mampu menghancurkan bakteri ini maka akan terjadi dua alur penyakit, yaitu *laten* dan *aktif*. Ketika kondisi laten tercapai, ada kemungkinan jaringan yang rusak berat jika respon imun tidak mampu mengendalikannya dengan baik. Keseimbangan dalam respon imun Th1 dan Th2 diatur oleh IFN- γ , IL-10, dan IL-4 untuk memudahkan penurunan kerusakan jaringan. Berikut ini diberikan empat gambar alur dari model matematika pada ketahanan imun makrofag untuk merespon infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dalam paru-paru, disertai dengan penjelasan secara matematis.

3.2.1 Model untuk Makrofag



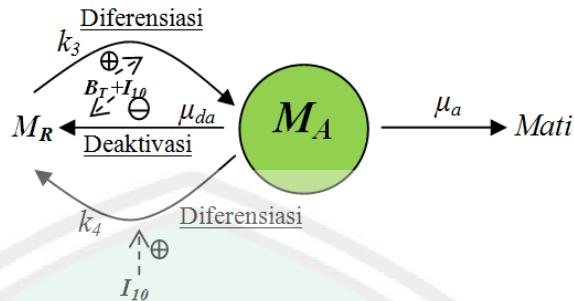
Gambar 3.1 Diagram Model Interaksi Makrofag (Wigginton dan Kirschner, 2001)

Agar lebih mudah dipahami, penulis memecah Gambar 3.1 terlebih dahulu menjadi beberapa bagian dan disertai penjelasannya.



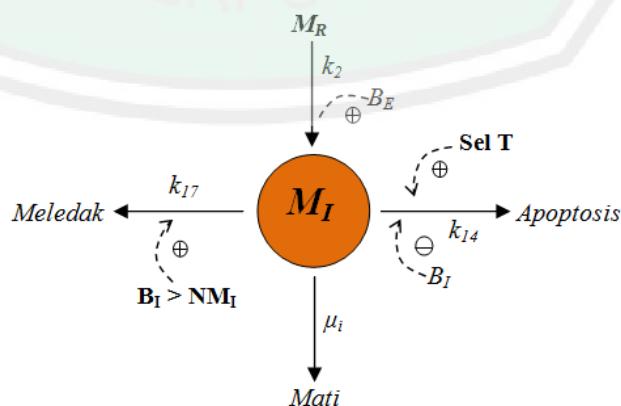
Populasi makrofag *resting* (M_R) berasal dari perekrutan sel monosit (s_M) dan perekrutan dari makrofag teraktivasi (M_A) dan makrofag terinfeksi (M_I) pada laju sebesar α_4 dan $w\alpha_4$. Selanjutnya makrofag *resting* (M_R) melakukan proliferasi yang bergantung pada jumlah kepadatan bakteri dalam proporsi $\frac{B_T}{B_T + c_{28}}$ dengan laju α_{21} . Untuk melakukan respon imun, makrofag *resting* (M_R) melakukan diferensiasi ke makrofag teraktivasi (M_A) dengan laju k_3 , dan terinfeksi oleh bakteri ekstraseluler (B_E) pada laju k_2 . Selanjutnya, populasi makrofag *resting* (M_R) kembali bertambah setelah makrofag teraktivasi (M_A) melakukan diferensiasi yang bergantung pada kepadatan $IFN-\gamma$ dan bakteri dengan laju k_4 , dan deaktivasi yang dihambat $IFN-\gamma$ dan bakteri pada laju μ_{da} . Pada akhirnya makrofag *resting* (M_R) mengalami kematian alami pada laju μ_r . Sehingga didapatkan persamaan model dinamika pertumbuhan populasi makrofag *resting* (M_R) yang berupa

$$\frac{dM_R}{dt} = \underbrace{s_M + \alpha_4(M_A + wM_I) + \alpha_{21}M_R \left(\frac{B_T}{B_T + c_{28}} \right)}_{\text{Perekrutan}} + \underbrace{k_4 M_A \left(\frac{I_{10}}{I_{10} + s_8} \right) - k_2 M_R \left(\frac{B_E}{B_E + c_9} \right)}_{\text{Diferensiasi dari } M_A} - \underbrace{k_3 M_R \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma + s_3} \right) \left(\frac{B_T}{B_T + c_8} \right) + \mu_{da} M_A \left(\frac{s_3}{I_\gamma + s_3} \right) \left(\frac{c_8}{B_T + c_8} \right)}_{\text{Diferensiasi ke } M_A \quad \text{Deaktivasi}} - \underbrace{\mu_r M_R}_{\text{Mati}} \quad (3.1)$$



Populasi makrofag teraktivasi (M_A) berasal makrofag resting (M_R) yang melakukan diferensiasi yang bergantung pada kepadatan $IFN-\gamma$ dan kepadatan bakteri dengan laju k_3 . Makrofag teraktivasi (M_A) melakukan diferensiasi ke makrofag resting (M_R) yang bergantung pada kepadatan IL-10, dan deaktivasi yang dihambat $IFN-\gamma$ dan bakteri pada laju μ_{da} . Dan makrofag teraktivasi (M_A) mengalami kematian secara alami pada laju μ_a . Sehingga persamaan model untuk dinamika pertumbuhan populasi makrofag teraktivasi (M_A) adalah

$$\frac{dM_A}{dt} = \underbrace{k_3 M_R \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma + s_3} \right) \left(\frac{B_T}{B_T + c_8} \right)}_{\text{Diferensiasi dari } M_R} - \underbrace{k_4 M_A \left(\frac{I_{10}}{I_{10} + s_8} \right)}_{\text{Diferensiasi ke } M_R} - \underbrace{\mu_{da} M_A \left(\frac{s_3}{I_\gamma + s_3} \right) \left(\frac{c_8}{B_T + c_8} \right)}_{\text{Deaktivasi}} - \underbrace{\mu_a M_A}_{\text{Mati}} \quad (3.2)$$

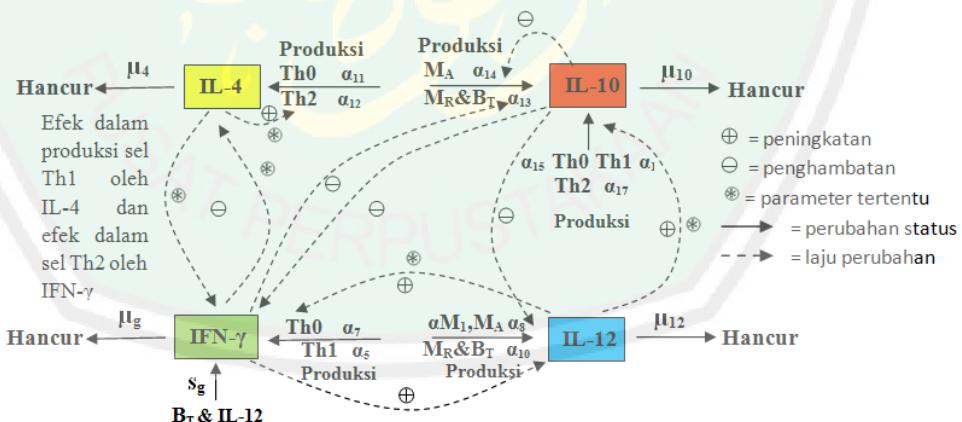


Populasi makrofag terinfeksi (M_I) berasal dari makrofag resting (M_R) yang melakukan diferensiasi yang bergantung pada kepadatan bakteri

ekstraseluler dengan laju k_2 . Akibat dari respon imun, makrofag terinfeksi (M_I) meledak dengan mengeluarkan bakteri intraseluler yang dimuatnya dengan proporsi $\left(\frac{B_I^m}{B_I^m + (NM_I)^m + \epsilon}\right)$ pada laju k_{17} , dan sel T membuang makrofag terinfeksi (M_I) melalui proses *apoptosis* pada laju k_{14} . Dan pada akhirnya, makrofag terinfeksi (M_I) mengalami kematian alami pada laju μ_i . Sehingga persamaan model dinamika pertumbuhan makrofag terinfeksi adalah

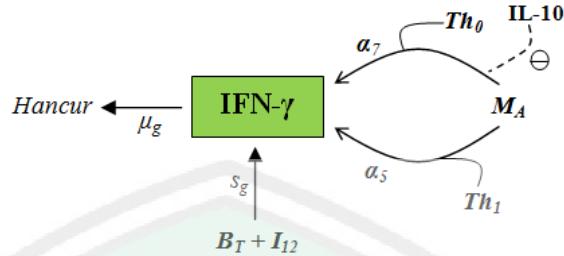
$$\frac{dM_I}{dt} = \underbrace{k_2 M_R \left(\frac{B_E}{B_E + c_9} \right)}_{\text{Diferensiasi dari } M_R} - \underbrace{k_{17} M_I \left(\frac{B_I^m}{B_I^m + (NM_I)^m + \epsilon} \right)}_{\text{Meledak}} - \underbrace{k_{14} M_I \left(\frac{T_T/M_I}{(T_T/M_I) + c_4} \right) (1 - p)}_{\text{Apoptosis}} - \underbrace{\mu_i M_I}_{\text{Mati}} \quad (3.3)$$

3.2.2 Model untuk Sitokin



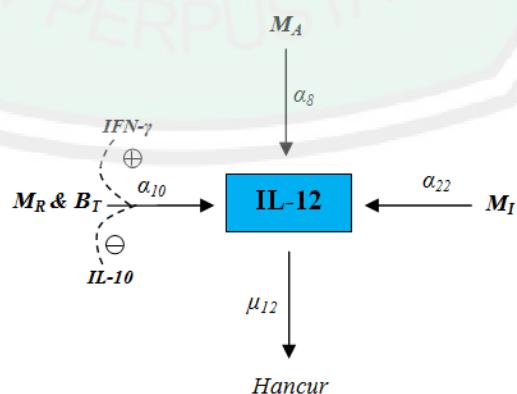
Gambar 3.2 Diagram Model Interaksi Sitokin (Wigginton dan Kirschner, 2001)

Agar lebih mudah dipahami, penulis memecah Gambar 3.2 terlebih dahulu menjadi beberapa bagian dan disertai penjelasannya.



Konsentrasi *IFN- γ* berasal dari *interleukin-12* dan bakteri dengan laju sebesar s_g . Sel Th_0 memproduksi *IFN- γ* pada laju α_7 yang bergantung pada kepadatan makrofag teraktivasi (M_A) dan dihambat oleh *IL-10* dengan proporsi $\left(\frac{I_{12}}{I_{12}+f_4I_{10}+s_4}\right)$, dan sel Th_1 juga memproduksi *IFN- γ* pada laju α_5 yang bergantung pada kepadatan makrofag teraktivasi (M_A). Pada akhirnya *IFN- γ* mengalami kehancuran dengan laju μ_g . Sehingga persamaan model untuk dinamika konsentrasi *Interferon-gamma* (*IFN- γ*) adalah

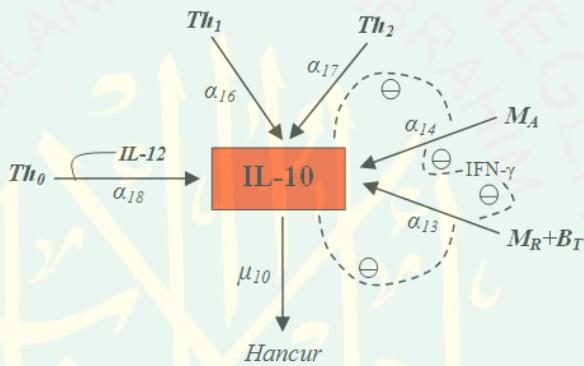
$$\frac{dI_\gamma}{dt} = \underbrace{s_g \left(\frac{B_T}{B_T+c_{10}} \right) \left(\frac{I_{12}}{I_{12}+s_7} \right)}_{\text{Sumber asal}} + \underbrace{\alpha_5 T_1 \left(\frac{M_A}{M_A+c_{14}} \right)}_{\text{Produksi dari } Th_1} + \underbrace{\alpha_7 \left(\frac{I_{12}}{I_{12}+f_4I_{10}+s_4} \right) \left(\frac{M_A}{M_A+c_{14}} \right) T_0}_{\text{Produksi dari } Th_0} - \underbrace{\mu_g I_\gamma}_{\text{Mati}} \quad (3.4)$$



Konsentrasi *Interleukin-12* (*IL-12*) diproduksi oleh makrofag teraktivasi pada laju α_8 , makrofag terinfeksi (M_I) pada laju α_{22} , makrofag

resting (M_R) pada laju α_{10} yang bergantung pada kepadatan bakteri yang dibantu $IFN-\gamma$, dan dihambat $IL-10$. Dan pada akhirnya $IL-12$ mengalami kehancuran dengan laju sebesar μ_{12} . Sehingga persamaan model dinamika konsentrasi *Interleukin-12* ($IL-12$) adalah

$$\frac{dI_{12}}{dt} = \underbrace{\alpha_8 M_A}_{\text{Produksi dari } M_A} + \underbrace{\alpha_{22} M_I}_{\text{Produksi dari } M_I} + \underbrace{\alpha_{10} \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma + f_5 I_{10} + s_5} \right) \left(\frac{B_T}{B_T + c_{18}} \right) M_R}_{\text{Produksi dari } M_R} - \underbrace{\mu_{12} I_{12}}_{\text{Mati}} \quad (3.5)$$



Konsentrasi *Interleukin-10* ($IL-10$) diproduksi oleh makrofag *resting* (M_R) yang mengalami *fagositosis* dengan *Mycobacterium tuberculosis* pada laju α_{13} , dan makrofag teraktivasi (M_A) pada laju α_{14} , akan tetapi kedua makrofag dihambat oleh $IFN-\gamma$ dan $IL-10$ itu sendiri. Sel T juga berperan dalam memproduksi $IL-10$, dengan rincian sel Th1 memproduksi $IL-10$ pada laju α_{16} , sel Th2 memproduksi $IL-10$ pada laju α_{17} , dan sel Th0 yang bergantung pada kepadatan $IL-12$ memproduksi $IL-10$ pada laju α_{18} . Pada akhirnya $IL-10$ mengalami kehancuran pada laju μ_{10} . Sehingga persamaan model dinamika konsentrasi *Interleukin-12* ($IL-12$) adalah

$$\frac{dI_{10}}{dt} = \underbrace{\left(\alpha_{13}M_R \left(\frac{B_T}{B_T + c_{12}} \right) + \alpha_{14}M_A \right) \left(\frac{s_6}{I_{10} + f_6 I_\gamma + s_6} \right)}_{\substack{\text{Sumber utama dari } M_R \text{ dan } M_A \\ \text{Produksi dari sel } Th_0 \text{ dan } Th_1}} + \underbrace{\alpha_{16}T_1 + \alpha_{17}T_2}_{\substack{\text{Produksi dari sel } Th_0 \\ Hancur}} + \underbrace{\alpha_{18}T_0 \left(\frac{I_{12}}{I_{12} + s_9} \right)}_{\substack{\text{Hancur}}} - \underbrace{\mu_{10}I_{10}}_{\substack{\text{Hancur}}} \quad (3.6)$$

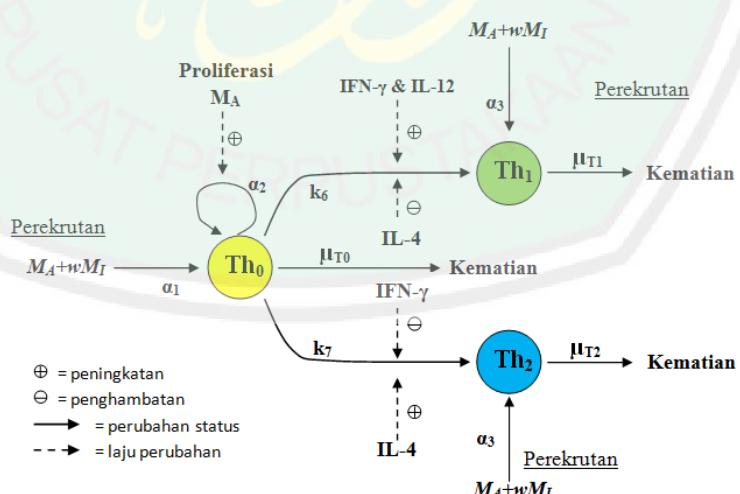
The diagram illustrates the production of IL-4 by Th0 and Th2 cells. Th0 cells produce IL-4 with rate α_{11} . Th2 cells produce IL-4 with rate α_{12} . IL-4 acts on Th0 cells with rate μ_4 , leading to their degradation.

Konsentrasi interleukin-4 (*IL-4*) diproduksi oleh sel Th_0 dengan laju α_{11} dan sel Th_2 dengan laju α_{12} . Akan tetapi menjadi berkurang akibat kekehancurannya pada laju μ_4 . Sehingga dinamika pertumbuhan *IL-4* adalah

Produksi dari sel Th_0 dan Th_2

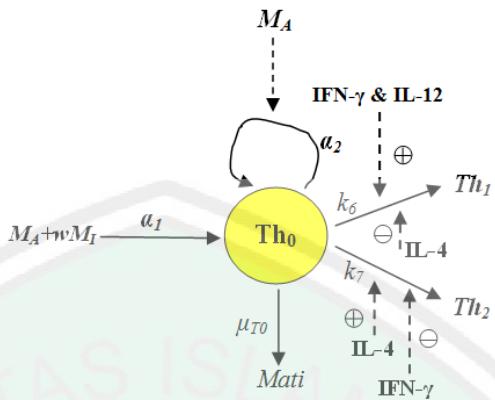
$$\frac{dI_4}{dt} = \underbrace{\alpha_{11}T_0 + \alpha_{12}T_2}_{\substack{\text{Produksi dari sel } Th_0 \text{ dan } Th_2}} - \underbrace{\mu_4I_4}_{\substack{\text{hancur}}} \quad (3.7)$$

3.2.3 Model untuk Sel T



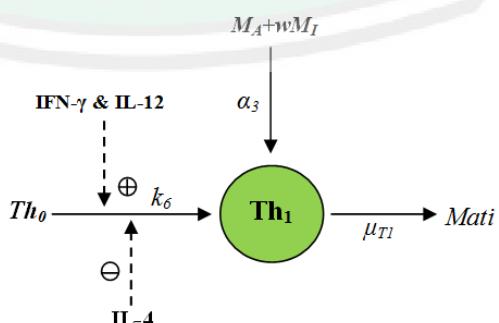
Gambar 3.3 Diagram Model Interaksi Sel T (Wigginton dan Kirschner, 2001)

Agar lebih mudah dipahami, penulis memecah Gambar 3.3 terlebih dahulu menjadi beberapa bagian dan disertai penjelasannya.



Sel Th_0 diproduksi oleh makrofag teraktivasi (M_A) dan makrofag terinfeksi (M_I) masing-masing pada laju α_1 dan $\alpha_1 w$. Sel Th_0 melakukan proliferasi yang bergantung pada kepadatan makrofag teraktifasi pada laju α_2 . Selanjutnya, jumlah populasi sel Th_0 berkurang karena mengalami kematian dengan laju μ_{T0} , diferensiasi ke Th_1 yang dibantu oleh $IL-12$ dan $IFN-\gamma$ dengan laju k_6 , dan diferensiasi ke Th_2 yang dibantu $IL-4$ dan dihambat $IFN-\gamma$ dengan laju k_7 . Sehingga persamaan model dinamika populasi sel Th_0 adalah

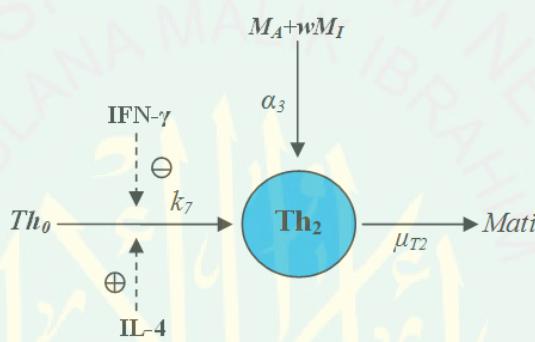
$$\frac{dT_0}{dt} = \underbrace{\alpha_1(M_A + wM_I)}_{\text{Sumber utama}} + \underbrace{\alpha_2 T_0 \left(\frac{M_A}{M_A + c_{15}} \right)}_{\text{Proliferasi}} - \underbrace{\mu_{T0} T_0}_{\text{Mati}} - \underbrace{k_6 \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma + f_1 I_4 + s_1} \right) I_{12} T_0}_{\text{Diferensiasi ke } Th_1} - \underbrace{k_7 \left(\frac{I_4}{I_4 + f_2 I_\gamma + s_2} \right) T_0}_{\text{Diferensiasi ke } Th_2} \quad (3.8)$$



Sel Th_1 diproduksi oleh makrofag teraktivasi (M_A) dan makrofag terinfeksi (M_I) masing-masing pada laju α_3 dan $\alpha_3 w$. Populasi sel Th_1

bertambah setelah sel Th_0 melakukan diferensiasi yang dibantu oleh IL-12 dan $IFN-\gamma$ serta dihambat IL-4 dengan laju k_6 . Pada akhirnya sel Th_1 mengalami kematian secara alami dengan laju μ_{T1} . Sehingga persamaan model dinamika populasi sel Th_1 adalah

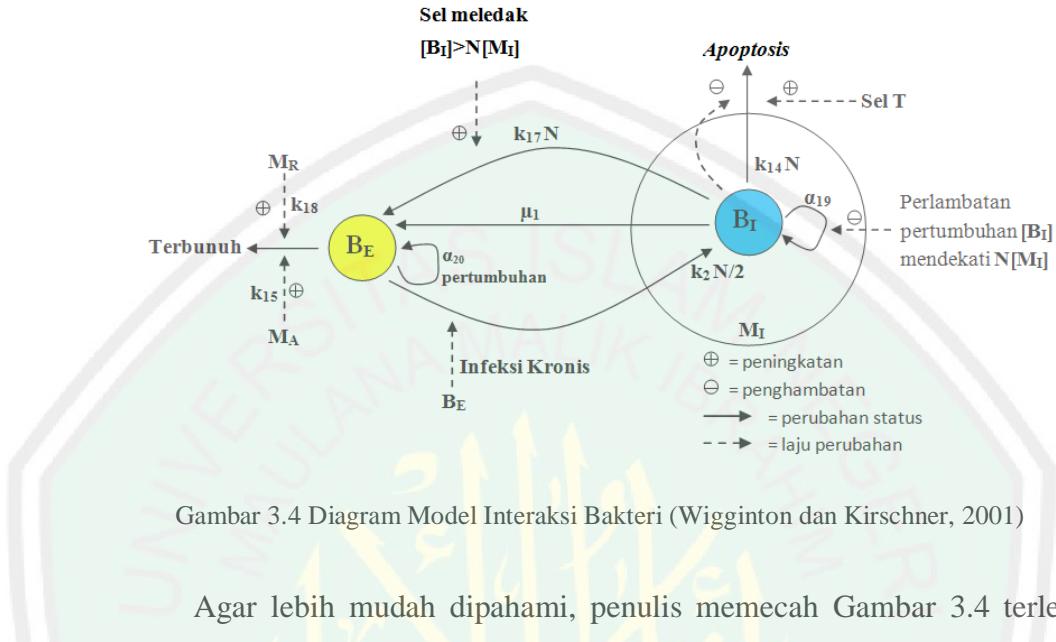
$$\frac{dT_1}{dt} = \underbrace{\alpha_3(M_A + wM_I)}_{\text{Sumber utama}} + \underbrace{k_6 \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma + f_1 I_4 + s_1} \right) I_{12} T_0}_{\text{Diferensiasi dari } \text{Th}_0} - \underbrace{\mu_{T1} T_1}_{\text{Mati}} \quad (3.9)$$



Sel Th_2 diproduksi oleh makrofag teraktivasi (M_A) dan makrofag terinfeksi (M_I) masing-masing pada laju α_3 dan α_3w . Populasi sel Th_2 bertambah setelah sel Th_0 melakukan diferensiasi yang dibantu IL-4 dan dihambat $IFN-\gamma$ dengan laju k_7 . Pada akhirnya sel Th_2 mengalami kematian secara alami dengan laju μ_{T2} . Sehingga persamaan model dinamika populasi sel Th_2 adalah

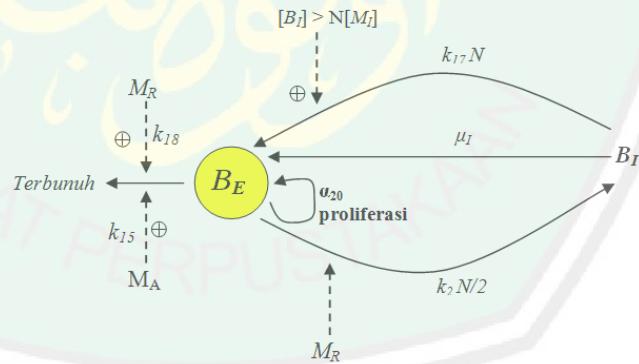
$$\frac{dT_2}{dt} = \underbrace{\alpha_3(M_A + wM_I)}_{\text{Sumber utama}} + \underbrace{k_7 \left(\frac{I_4}{I_4 + f_2 I_\gamma + s_2} \right) T_0}_{\text{Diferensiasi dari } \text{Th}_0} - \underbrace{\mu_{T2} T_2}_{\text{Mati}} \quad (3.10)$$

3.2.4 Model untuk Bakteri



Gambar 3.4 Diagram Model Interaksi Bakteri (Wigginton dan Kirschner, 2001)

Agar lebih mudah dipahami, penulis memecah Gambar 3.4 terlebih dahulu menjadi beberapa bagian dan disertai penjelasannya.



Populasi bakteri ekstraseluler (B_E) berasal bakteri intraseluler (B_I) yang mati dengan laju μ_I , dan bakteri intraseluler (B_I) yang meledak dari makrofag terinfeksi (M_I) karena melebihi kapasitas yang dimiliki sebesar $k_{17}N$. Jumlah populasi bakteri ekstraseluler (B_E) bertambah setelah melakukan *proliferasi* dengan laju α_{20} . Selanjutnya, bakteri ekstraseluler (B_E) mengalami kehancuran karena *ter-fagositosis* oleh makrofag teraktivasi (M_A) dan

makrofag *resting* (M_R) yang masing-masing memiliki laju sebesar k_{15} dan k_{18} .

Di samping itu, bakteri ekstraseluler (B_E) yang masuk ke dalam tubuh mendapat respon dari makrofag *resting* (M_R) dan menjadikannya berubah menjadi bakteri intraseluler (B_I) dengan laju k_2 . Sehingga persamaan model dinamika pertumbuhan populasi bakteri ekstraseluler adalah

$$\frac{dB_E}{dt} = \underbrace{\alpha_{20}B_E}_{\text{Proliferasi}} - \underbrace{k_{15}M_A B_E}_{\text{Fagositosis } M_A} - \underbrace{k_{18}M_R B_E + \mu_I B_I}_{\substack{\text{Fagositosis } M_R \\ \text{Kematian } B_I}} + \underbrace{k_{17}NM_I \left(\frac{B_I^m}{B_I^m + (NM_I)^m + \epsilon} \right)}_{\text{Ledakan dari } B_I} - \underbrace{k_2 \left(\frac{N}{2} \right) M_R \left(\frac{B_E}{B_E + c_9} \right)}_{\text{Terinfeksi } M_R} \quad (3.11)$$

Populasi bakteri intraseluler (B_I) berasal dari bakteri ekstraseluler (B_E) yang masuk ke dalam tubuh dan mendapat respon dari makrofag *resting* (M_R) yang menyebabkannya berubah menjadi bakteri intraseluler (B_I) dengan laju k_2 . Jumlah bakteri intaseluler bertambah setelah melakukan *proliferasi* menurut persamaan Hill $\left(1 - \frac{B_I^m}{B_I^m + (NM_I)^m + \epsilon}\right)$ dengan laju α_{19} . Selanjutnya, populasi bakteri intraseluler (B_I) berkurang setelah ia melebihi kapasitas N yang dimiliki makrofag terinfeksi (M_I) dengan laju k_{17} , dan mengalami *apoptosis* karena direspon sel T berdasarkan fungsi Hill $\left(1 - p \frac{B_I}{B_I + NM_I + \epsilon}\right)$. Pada akhirnya bakteri intraseluler (B_I) mati secara alami dengan laju μ_I .

Sehingga dinamika pertumbuhan populasi bakteri intraseluler adalah

$$\frac{dB_I}{dt} = \underbrace{\alpha_{19}B_I \left(1 - \frac{B_I^m}{B_I^m + (NM_I)^m + \epsilon}\right)}_{\text{Proliferasi}} - \underbrace{k_{17}NM_I \left(\frac{B_I^m}{B_I^m + (NM_I)^m + \epsilon} \right)}_{\text{Meledak}} + \underbrace{k_2 \left(\frac{N}{2} \right) M_R \left(\frac{B_E}{B_E + c_9} \right)}_{B_E \text{ terinfeksi } M_R} - \underbrace{k_{14}NM_I \left(\frac{T_T/M_I}{(\frac{T_T}{M_I}) + c_4} \right) \left(1 - p \frac{B_I}{B_I + NM_I + \epsilon}\right)}_{\substack{\text{Apoptosis} \\ \text{Mati}}} - \underbrace{\mu_I B_I}_{\text{Mati}} \quad (3.12)$$

3.3 Interpretasi Model Ketahanan Imun Makrofag untuk Merespon Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dalam Paru-Paru

Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Janis E. Wigginton dan Denise Kirschner (2001) diperoleh sistem persamaan model matematika yang berupa sistem persamaan diferensial biasa nonlinier orde I sebagai berikut :

a. Dinamika Makrofag Istirahat (*Resting*)

$$\frac{dM_R}{dt} = s_M + \alpha_4(M_A + wM_I) + \alpha_{21}M_R \left(\frac{B_T}{B_T + c_{28}} \right) + k_4 M_A \left(\frac{I_{10}}{I_{10} + s_8} \right) - k_2 M_R \left(\frac{B_E}{B_E + c_9} \right) - k_3 M_R \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma + s_3} \right) \left(\frac{B_T}{B_T + c_8} \right) + \mu_{da} M_A \left(\frac{s_3}{I_\gamma + s_3} \right) \left(\frac{c_8}{B_T + c_8} \right) - \mu_r M_R$$

Perubahan populasi makrofag resting terhadap waktu dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain : sumber asal makrofag yang berasal dari monosit (s_M), perekrutan makrofag resting ke tempat infeksi yang dilepaskan oleh makrofag teraktivasi dan makrofag terinfeksi dengan laju α_4 dan $w\alpha_4$, perekrutan makrofag resting dengan kepadatan bakteri pada laju α_{21} , perekrutan makrofag aktif yang bergantung pada kepadatan IL-10 dengan laju k_4 , deaktivasi makrofag teraktivasi yang dihambat oleh IFN- γ dan bakteri total pada laju μ_{da} . Makrofag resting berdiferensiasi ke makrofag terinfeksi yang bergantung pada kepadatan bakteri ekstraseluler dengan laju k_2 , dan berdiferensiasi menjadi makrofag teraktivasi yang bergantung pada kepadatan IFN- γ dan bakteri total dengan laju sebesar k_3 , serta dikurangi oleh laju kematian alami makrofag resting sebesar μ_r .

b. Dinamika Makrofag Teraktivasi

$$\frac{dM_A}{dt} = k_3 M_R \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma + s_3} \right) \left(\frac{B_T}{B_T + c_8} \right) - k_4 M_A \left(\frac{I_{10}}{I_{10} + s_8} \right) - \mu_{da} M_A \left(\frac{s_3}{I_\gamma + s_3} \right) \left(\frac{c_8}{B_T + c_8} \right) - \mu_a M_A$$

Perubahan populasi makrofag teraktivasi terhadap waktu dipengaruhi oleh banyaknya diferensiasi dari makrofag resting sebesar k_3 yang bergantung pada kepadatan bakteri dan IFN- γ , dan dikurangi oleh tiga hal yakni : diferensiasi makrofag teraktivasi yang bergantung pada kepadatan IL-10 dengan laju k_4 , deaktivasi makrofag teraktivasi yang dihambat oleh IFN- γ dan bakteri total dengan sebesar μ_{da} , dan kematian alami makrofag teraktivasi dengan laju sebesar μ_a .

c. Dinamika Makrofag Terinfeksi

$$\frac{dM_I}{dt} = k_2 M_R \left(\frac{B_E}{B_E + c_9} \right) - k_{17} M_I \left(\frac{B_I^m}{B_I^m + (NM_I)^m + \epsilon} \right) - k_{14} M_I \left(\frac{T_T/M_I}{(T_T/M_I) + c_4} \right) (1 - p_B I_B I + N M_I + \epsilon - \mu_i M_I)$$

Perubahan populasi makrofag terinfeksi terhadap waktu dipengaruhi oleh diferensiasi dari makrofag resting yang bergantung pada kepadatan bakteri ekstraseluler pada laju sebesar k_2 , dan dikurangi oleh tiga hal, yakni : makrofag terinfeksi yang berisi sejumlah bakteri yang meledak karena melebihi daya muat maksimal N dengan laju k_{17} , makrofag terinfeksi yang dibuang oleh sel T CD4+ melalui *apoptosis* pada laju k_{14} , dan kematian alami makrofag terinfeksi dengan laju sebesar μ_i .

d. Dinamika *Interferon-Gamma* (IFN- γ)

$$\frac{dI_\gamma}{dt} = s_g \left(\frac{B_T}{B_T + c_{10}} \right) \left(\frac{I_{12}}{I_{12} + s_7} \right) + \alpha_5 T_1 \left(\frac{M_A}{M_A + c_{14}} \right) + \alpha_7 \left(\frac{I_{12}}{I_{12} + f_4 I_{10} + s_4} \right) \left(\frac{M_A}{M_A + c_{14}} \right) T_0 - \mu_g I_\gamma$$

Perubahan konsentrasi *Interferon-gamma* terhadap waktu dipengaruhi oleh sumber asal yang bergantung kepadatan bakteri dan konsentrasi IL-12 yang memproduksi sel T CD8+ pada laju s_g , ditambah produksi dari sel

Th_1 yang bergantung pada kepadatan makrofag teraktivasi dengan laju α_5 , dan sel Th_0 yang bergantung pada IL-12 dan kepadatan yang dihambat IL-10 dengan laju sebesar α_7 , serta dikurangi dengan kematian IFN- γ secara alami dengan laju sebesar μ_g .

e. Dinamika *Interleukin-12*

$$\frac{dI_{12}}{dt} = \alpha_8 M_A + \alpha_{22} M_I + \alpha_{10} \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma + f_5 I_{10} + s_5} \right) \left(\frac{B_T}{B_T + c_{18}} \right) M_R - \mu_{12} I_{12}$$

Perubahan konsentrasi *interleukin-12* (IL-12) terhadap waktu dipengaruhi oleh jumlah produksi dari makrofag teraktivasi dengan laju α_8 , makrofag terinfeksi dengan laju α_{22} , dan makrofag resting dengan laju sebesar α_{10} yang bergantung pada IFN- γ dan kepadatan bakteri total yang dihambat IL-10, serta dikurangi oleh kematian alami IL-12 itu sendiri dengan laju sebesar μ_{12} .

f. Dinamika *Interleukin-10*

$$\begin{aligned} \frac{dI_{10}}{dt} = & \left(\alpha_{13} M_R \left(\frac{B_T}{B_T + c_{12}} \right) + \alpha_{14} M_A \right) \left(\frac{s_6}{I_{10} + f_6 I_\gamma + s_6} \right) + \alpha_{16} T_1 + \alpha_{17} T_2 + \\ & \alpha_{18} T_0 \left(\frac{I_{12}}{I_{12} + s_9} \right) - \mu_{10} I_{10} \end{aligned}$$

Perubahan konsentrasi *interleukin-10* (IL-10) terhadap waktu dipengaruhi oleh banyaknya jumlah produksi dari makrofag resting yang bergantung pada kepadatan bakteri dengan laju α_{13} dan makrofag teraktivasi dengan laju α_{14} dimana kedua makrofag tersebut dihambat oleh IFN- γ , ditambah jumlah produksi dari sel Th_1 dan Th_2 masing-masing pada laju α_{16} dan α_{17} , dan juga sel Th_0 yang bergantung pada kepadatan IL-12 pada laju α_{18} , serta dikurangi oleh kematian alami IL-10 pada laju μ_{10} .

g. Dinamika *Interleukin-4*

$$\frac{dI_4}{dt} = \alpha_{11}T_0 + \alpha_{12}T_2 - \mu_4 I_4$$

Perubahan konsentrasi *interleukin-4* (IL-4) terhadap waktu dipengaruhi oleh produksi dari sel Th₀ pada laju α_{11} dan sel Th₂ pada laju α_{12} , serta kematian alami IL-4 dengan laju sebesar μ_4 .

h. Dinamika Sel Th₀

$$\begin{aligned} \frac{dT_0}{dt} = & \alpha_1(M_A + wM_I) + \alpha_2 T_0 \left(\frac{M_A}{M_A + c_{15}} \right) - \mu_{T_0} T_0 - k_6 \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma + f_1 I_4 + s_1} \right) I_{12} T_0 - \\ & k_7 \left(\frac{I_4}{I_4 + f_2 I_\gamma + s_2} \right) T_0 \end{aligned}$$

Perubahan populasi sel Th₀ terhadap waktu dipengaruhi oleh perekutan dari makrofag teraktivasi dan terinfeksi masing-masing berada pada laju α_1 dan $\alpha_1 w$, ditambah proliferasi sel Th₀ yang bergantung pada kepadatan makrofag teraktivasi pada laju α_2 , dan dikurangi oleh tiga hal yaitu : kematian sel Th₀ dengan laju μ_{T_0} , diferensiasi sel Th₀ ke sel Th₁ pada laju k_6 yang dibantu oleh IFN- γ dan IL-12 yang dihambat oleh IL-4, dan diferensiasi sel Th₀ ke sel Th₂ pada laju k_7 yang dibantu IL-4 dan dihambat oleh IFN- γ .

i. Dinamika Sel Th₁

$$\frac{dT_1}{dt} = \alpha_3(M_A + wM_I) + k_6 \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma + f_1 I_4 + s_1} \right) I_{12} T_0 - \mu_{T_1} T_1$$

Perubahan populasi sel Th₁ terhadap waktu dipengaruhi oleh perekutan dari makrofag teraktivasi dan terinfeksi masing-masing pada laju α_3 dan $\alpha_3 w$, dan ditambah proses diferensiasi dari sel Th₀ dengan laju k_6 yang

dibantu oleh IL-12 & IFN- γ dan dihambat oleh IL-4, serta dikurangi oleh kematian alami sel Th₁ pada laju μ_{T1} .

j. Dinamika Sel CD4+ Th₂

$$\frac{dT_2}{dt} = \alpha_3(M_A + wM_I) + k_7 \left(\frac{I_4}{I_4 + f_2 I_\gamma + s_2} \right) T_0 - \mu_{T2} T_2$$

Perubahan populasi sel Th₂ terhadap waktu dipengaruhi oleh perekutan dari makrofag teraktivasi dan terinfeksi masing-masing pada laju α_3 dan $\alpha_3 w$, ditambah diferensiasi dari sel Th₀ pada laju k_7 yang dibantu oleh IL-4 dan dihambat IFN- γ , dan dikurangi kematian sel Th₂ pada laju μ_{T2} .

k. Dinamika Bakteri Ekstraseluler

$$\begin{aligned} \frac{dB_E}{dt} = & \alpha_{20} B_E - k_{15} M_A B_E - k_{18} M_R B_E + \mu_I B_I + k_{17} N M_I \left(\frac{B_I^m}{B_I^m + (N M_I)^m + \epsilon} \right) - \\ & k_2 \left(\frac{N}{2} \right) M_R \left(\frac{B_E}{B_E + c_9} \right) \end{aligned}$$

Perubahan populasi bakteri ekstraseluler terhadap waktu dipengaruhi oleh proliferasi bakteri ekstraseluler pada laju α_{20} , ditambah meledaknya bakteri intraseluler yang ada dalam makrofag terinfeksi karena melebihi kapasitas N dengan laju sebesar k_{17} , dan menampung bakteri intraseluler yang mati secara *apoptosis* dengan laju μ . Bakteri ekstraseluler terbunuh di tangan makrofag teraktivasi dan makrofag resting masing-masing pada laju k_{15} dan k_{18} , dan dikurangi oleh diferensiasi bakteri ekstraseluler yang dimuat makrofag resting pada kapasitas $N/2$ dengan sebesar laju k_2 .

1. Dinamika Bakteri Intraseluler

$$\frac{dB_I}{dt} = \alpha_{19}B_I \left(1 - \frac{B_I^m}{B_I^m + (NM_I)^m + \epsilon}\right) - k_{17}NM_I \left(\frac{B_I^m}{B_I^m + (NM_I)^m + \epsilon}\right) + k_2 \left(\frac{N}{2}\right) M_R \left(\frac{B_E}{B_E + c_9}\right) - k_{14}NM_I \left(\frac{T_T/M_I}{\left(\frac{T_T}{M_I}\right) + c_4}\right) \left(1 - p \frac{B_I}{B_I + NM_I + \epsilon}\right) - \mu_I B_I$$

Perubahan populasi bakteri intraseluler terhadap waktu dipengaruhi oleh proliferasi bakteri intraseluler menurut persamaan hill dengan laju sebesar α_{19} , dikurangi ledakan makrofag terinfeksi yang disebabkan oleh jumlah bakteri intraseluler melebihi kapasitas N dengan laju sebesar k_{17} , ditambah bakteri ekstraseluler yang terinfeksi oleh makrofag resting pada kapasitas $N/2$ dengan laju k_2 , dan dikurangi oleh bakteri intraseluler yang mengalami proses *apoptosis* melalui mekanisme pertahanan sel T CD4+ yang terbuang bersama makrofag terinfeksi dengan laju k_{14} , serta dikurangi oleh kematian alami dirinya sendiri dengan laju sebesar μ_I .

3.4 Titik Kesetimbangan dari Sistem Persamaan pada Model

Titik kesetimbangan dari sistem persamaan diperoleh jika :

$$\begin{aligned} \frac{dM_R(t)}{dt} &= 0, \frac{dM_A(t)}{dt} = 0, \frac{dM_I(t)}{dt} = 0, \frac{dI_\gamma(t)}{dt} = 0, \frac{dI_{12}(t)}{dt} = 0, \frac{dI_{10}(t)}{dt} = 0, \\ \frac{dI_4(t)}{dt} &= 0, \frac{dT_0(t)}{dt} = 0, \frac{dT_1(t)}{dt} = 0, \frac{dT_2(t)}{dt} = 0, \frac{dB_E(t)}{dt} = 0, \frac{dB_I(t)}{dt} = 0 \end{aligned}$$

Ketika titik kesetimbangan tercapai, maka laju pertumbuhan dari tiap persamaan pada model akan tetap. Artinya tidak ada perubahan jumlah populasi. Adapun notasi yang akan digunakan untuk titik kesetimbangan dari tiap persamaan adalah M_R^* , M_A^* , M_I^* , I_γ^* , I_{12}^* , I_{10}^* , I_4^* , T_0^* , T_1^* , T_2^* , B_E^* , B_I^* .

a. Kasus I (Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit)

Kasus yang pertama ini merupakan kasus titik kesetimbangan non endemik yang menyatakan bahwa dalam keadaan setimbang belum ada infeksi, artinya tidak ada populasi selain makrofag resting (Wigginton dan Kirchner, 2001).

Secara analitik untuk mencari titik kesetimbangan yang pertama (bebas penyakit), dimisalkan :

$M_A^* = 0, M_I^* = 0, I_\gamma^* = 0, I_{I2}^* = 0, I_{I0}^* = 0, I_4^* = 0, T_0^* = 0, T_1^* = 0, T_2^* = 0, B_E^* = 0$, dan $B_I^* = 0$, sehingga nilai makrofag resting adalah

$$s_M + \alpha_4(0 + w \cdot 0) + \alpha_{21}M_R \left(\frac{0}{0+c_{28}} \right) + k_4 \cdot 0 \left(\frac{I_{10}}{I_{10}+s_8} \right) - k_2M_R \left(\frac{0}{0+c_9} \right) - k_3M_R \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma+s_3} \right) \left(\frac{0}{0+c_8} \right) + \mu_{da} \cdot 0 \left(\frac{s_3}{I_\gamma+s_3} \right) \left(\frac{c_8}{B_T+c_8} \right) - \mu_rM_R = 0$$

sehingga :

$$s_M - \mu_rM_R = 0$$

maka diperoleh titik kesetimbangan :

$$M_R^* = s_M / \mu_r .$$

Pada titik kesetimbangan pertama (kesetimbangan bebas penyakit), jumlah populasi dari semua spesies yang tercakup dalam ketahanan sistem imun diperoleh :

$$(M_R^*, M_A^*, M_I^*, I_\gamma^*, I_{I2}^*, I_{I0}^*, I_4^*, T_0^*, T_1^*, T_2^*, B_E^*, B_I^*) = (s_M / \mu_r, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$$

dengan mensubstusikan nilai-nilai parameter yang telah tersaji pada Tabel (3.1) , maka titik kesetimbangan bebas penyakit tersebut menjadi :

$$(M_R^*, M_A^*, M_I^*, I_\gamma^*, I_{12}^*, I_{10}^*, I_4^*, T_0^*, T_1^*, T_2^*, B_E^*, B_I^*) = \\ (30000, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0).$$

b. Kasus II (Titik Kesetimbangan Endemik)

Pada titik kesetimbangan endemik, makrofag mengalami infeksi secara kronis sehingga mengakibatkan makrofag resting berubah menjadi makrofag terinfeksi. Titik kesetimbangan pada kasus endemik ini mewakili penyakit primer. Penyakit ini menunjukkan gejala-gejala yang tampak dari infeksi tuberkulosis. Ketika itu, makrofag yang terinfeksi kronis meledak dan melepaskan bakteri intraseluler ke lingkungan ekstraseluler, sehingga terjadi perekrutan sel T CD4+ ke tempat infeksi.

Titik kesetimbangan endemik (titik kesetimbangan kedua) diberikan sebagai berikut :

$$\bar{F} = (M_R^*, M_A^*, M_I^*, I_\gamma^*, I_{12}^*, I_{10}^*, I_4^*, T_0^*, T_1^*, T_2^*, B_E^*, B_I^*)$$

Dimana perhitungan secara analitik (konstruksi detail ada di Lampiran 2) diberikan sebagai berikut.

Nilai kesetimbangan endemik untuk makrofag resting pada persamaan (3.1) adalah :

$$M_R^* = \frac{\left(s_M + \alpha_4(M_A^* + wM_I^*) + k_4 M_A^* \left(\frac{I_{10}^*}{I_{10}^* + s_8} \right) + \mu_{da} M_A^* \left(\frac{s_3}{I_\gamma^* + s_3} \right) \left(\frac{c_8}{B_T^* + c_8} \right) \right)}{\left(\mu_r + \left(\frac{k_2 B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) + \left(\frac{I_\gamma^*}{I_\gamma^* + s_3} \right) \left(\frac{k_3 B_T^*}{B_T^* + c_8} \right) - \left(\frac{\alpha_{21} B_T^*}{B_T^* + c_{28}} \right) \right)}$$

Persamaan di atas menunjukkan menunjukkan bahwa adanya makrofag teraktivasi dan terinfeksi mendesak terjadinya perekrutan makrofag resting. Di sisi lain penambahan bakteri berpengaruh negatif pada pertumbuhan populasi makrofag resting. Jika nilai dari bakteri dan

makrofag selain resting (teraktivasi dan terinfeksi) mendekati nol, maka nilai makrofag resting akan mendekati s_M/μ_r .

Nilai kesetimbangan endemik untuk makrofag teraktivasi pada persamaan (3.2) adalah :

$$M_A^* = \frac{\left(\frac{k_3 M_R^* I_\gamma^*}{I_\gamma^* + s_3}\right) \left(\frac{B_T^*}{B_T^* + c_8}\right)}{\left(\left(\frac{k_4 I_{10}^*}{I_{10}^* + s_8}\right) + \left(\frac{\mu_d a s_3}{I_\gamma^* + s_3}\right) \left(\frac{c_8}{B_T^* + c_8}\right) + \mu_a\right)}$$

Persamaan di atas menunjukkan, ketika mulai terjadi infeksi TB, bakteri intraseluler dan ekstraseluler akan mendorong makrofag resting untuk berubah menjadi teraktivasi dengan bantuan dari $IFN-\gamma$. Ketika $B_T^* \rightarrow 0$,

maka $\frac{B_T^*}{B_T^* + c_8} \rightarrow 0$. Ketika $B_T^* \rightarrow \infty$, maka $\frac{B_T^*}{B_T^* + c_8} \rightarrow 1$.

Nilai kesetimbangan endemik untuk makrofag terinfeksi pada persamaan (3.3) adalah :

$$M_I^{*3} + \lambda_2(M_I^{*2}) + \lambda_1(M_I^*) + \lambda_0 = 0$$

dimana

$$\lambda_0 = -\frac{(B_I^* + \epsilon)}{c_4 N \mu_i} \left(\frac{T_1^* k_2 M_R^* B_E^*}{(B_E^* + c_9)} \right)$$

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= \left(\frac{T_1^* k_2 M_R^* B_E^*}{c_4 \mu_i (B_E^* + c_9)} \right) + \frac{(B_I^* + \epsilon)}{c_4 N \mu_i} \left(\frac{c_4 k_2 M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) + \frac{p k_{14} T_1^* B_I^*}{c_4 N \mu_i} - \frac{k_{17} B_I^* T_1^*}{c_4 N \mu_i} - \\ &(B_I^* + \epsilon) \frac{k_{14} T_1^*}{c_4 N \mu_i} - (B_I^* + \epsilon) \frac{T_1^*}{c_4 N} \end{aligned}$$

$$\lambda_2 = \left(\frac{c_4 k_2 M_R^* B_E^*}{c_4 \mu_i (B_E^* + c_9)} \right) - \frac{T_1^*}{c_4} - \frac{(B_I^* + \epsilon)}{N} - \frac{k_{14} T_1^*}{c_4 \mu_i} - \frac{k_{17} c_4 B_I^*}{c_4 N \mu_i}$$

Sehingga nilai titik kesetimbangan dari makrofag terinfeksi adalah

$$M_I^* = -\frac{1}{3}(\lambda_2) + (H + O)$$

$$M_{I_2}^* = -\frac{1}{3}(\lambda_2) + (H + O) - \frac{1}{2}\sqrt{3(O - H)}$$

$$M_{I_3}^* = -\frac{1}{3}(\lambda_2) + (H + O) + \frac{1}{2}\sqrt{3(O - H)}$$

dimana

$$H = \sqrt[3]{R + \sqrt{D}}, O = \sqrt[3]{R - \sqrt{D}}, D = Q^3 + R^2$$

$$R = \frac{9\lambda_1\lambda_2 - 27\lambda_0 - 2\lambda_2^3}{54}$$

$$Q = \frac{3\lambda_1 - \lambda_2^2}{9}$$

Secara matematik, tiga nilai tersebut ($M_{I_1}^*$, $M_{I_2}^*$, $M_{I_3}^*$) mungkin memenuhi nilai dari titik kesetimbangan endemik makrofag terinfeksi, akan tetapi secara biologi tidak semua nilai tersebut memenuhi dan hanya mengambil nilai positif saja, yaitu

$$M_I^* = M_{I_1}^*.$$

Perkelahian antara makrofag resting dengan bakteri intraseluler mendukung bertambahnya makrofag terinfeksi. Akan tetapi ledakan makrofag terinfeksi yang memuat bakteri intraseluler akan menyebabkan jumlah makrofag yang terinfeksi menjadi berkurang.

Nilai kesetimbangan endemik untuk *Interferon-gamma (IFN- γ)* pada persamaan (3.4) adalah :

$$I_\gamma^* = \frac{s_g}{\mu_g} \left(\frac{B_T^*}{B_T^* + c_{10}} \right) \left(\frac{I_{12}^*}{I_{12}^* + s_7} \right) + \frac{\alpha_5 T_1^*}{\mu_g} \left(\frac{M_A^*}{M_A^* + c_{14}} \right) + \frac{\alpha_7 T_0^*}{\mu_g} \left(\frac{I_{12}^*}{I_{12}^* + f_4 I_{10}^* + s_4} \right) \left(\frac{M_A^*}{M_A^* + c_{14}} \right)$$

Persamaan di atas menunjukkan bahwa keterkaitan antara bakteri, sel Th0, sel Th1, dan IL-12 mempengaruhi jumlah *IFN- γ* . Kematian secara alami menyebabkan jumlah *IFN- γ* berkurang.

Nilai kesetimbangan endemik untuk *Interlukin-12* (IL-12) pada persamaan (3.5) adalah :

$$I_{12}^* = \frac{\alpha_8 M_A^*}{\mu_{12}} + \frac{\alpha_{22} M_I^*}{\mu_{12}} + \frac{\alpha_{10} M_R^*}{\mu_{12}} \left(\frac{I_\gamma^*}{I_\gamma^* + f_5 I_{10}^* + s_5} \right) \left(\frac{B_T^*}{B_T^* + c_{18}} \right)$$

Persamaan ini memperlihatkan bahwa keterkaitan antara tiga makrofag (resting, teraktivasi dan terinfeksi) mempengaruhi jumlah IL-12. Akan tetapi jumlah produksi IL-12 dihalangi oleh IL-10 dan kematianya yang alami.

Nilai kesetimbangan endemik untuk *Interleukin-10* (IL-10) pada persamaan (3.6) adalah :

$$I_{10}^* = \left(\frac{\alpha_{13} M_R^* B_T^*}{\mu_{10} (B_T^* + c_{12})} + \frac{\alpha_{14} M_A^*}{\mu_{10}} \right) \left(\frac{s_6}{I_{10}^* + f_6 I_\gamma^* + s_6} \right) + \frac{\alpha_{16} T_1^*}{\mu_{10}} + \frac{\alpha_{17} T_2^*}{\mu_{10}} + \frac{\alpha_{18} T_0^*}{\mu_{10}} \left(\frac{I_{12}^*}{I_{12}^* + s_9} \right)$$

Persamaan diatas menunjukkan bahwa sel T (Th0, Th1, dan Th2) memegang peranan penting dalam memproduksi IL-10, dan kolaborasi antara makrofag resting dan makrofag teraktivasi yang dihambat IFN- γ juga memberikan pengaruh yang signifikan.

Nilai kesetimbangan endemik untuk *Interleukin-4* (IL-4) pada persamaan (3.7) adalah :

$$I_4^* = \frac{(\alpha_{11} T_0^* + \alpha_{12} T_2^*)}{\mu_4}$$

Persamaan ini memperlihatkan kolaborasi antara sel Th0 dan sel Th2 akan menghasilkan IL-4, tetapi kematiannya yang alami akan menghambat produksinya sendiri.

Nilai kesetimbangan endemik untuk sel Th0 pada persamaan (3.8) adalah :

$$T_0^* = \frac{\alpha_1(M_A^* + wM_I^*)}{\mu_{T_0} + \left(\frac{k_6 I_\gamma^* T_{12}^*}{I_\gamma^* + f_1 I_4^* + s_1}\right) + \left(\frac{k_7 I_4^*}{I_4^* + f_2 I_\gamma^* + s_2}\right) - \left(\frac{\alpha_2 M_A^*}{M_A^* + c_{15}}\right)}$$

Persamaan diatas menunjukkan bahwa perekutan makrofag teraktivasi dan makrofag terinfeksi merupakan sumber dari sel Th0. Akan tetapi, dihambat oleh kematianya sendiri, $IFN-\gamma$, IL-12, dan IL-4.

Nilai kesetimbangan endemik untuk sel Th1 pada persamaan (3.9) adalah :

$$T_1^* = \frac{\left(\alpha_3(M_A^* + wM_I^*) + k_6 \left(\frac{I_\gamma^*}{I_\gamma^* + f_1 I_4^* + s_1}\right) I_{12}^* T_0^*\right)}{\mu_{T_1}}$$

Persamaan diatas menunjukkan bahwa perekutan makrofag teraktivasi dan makrofag terinfeksi, dan diferensiasi mempengaruhi produksi sel Th1.

Kematian alami akan menghambat pertumbuhannya.

Nilai kesetimbangan endemik untuk sel Th2 pada persamaan (3.10) adalah :

$$T_2^* = \frac{\alpha_3(M_A^* + wM_I^*) + \left(\frac{k_7 I_4^* T_0^*}{I_4^* + f_2 I_\gamma^* + s_2}\right)}{\mu_{T_2}}$$

Persamaan ini memperlihatkan perekutan makrofag teraktivasi dan makrofag terinfeksi, dan diferensiasi dari sel Th0 akan menghasilkan sel Th2. Kematiananya secara alami akan sedikit menghambat produksinya.

Nilai kesetimbangan endemik untuk bakteri ekstraseluler pada persamaan (3.11) berupa :

$$a_2 B_E^{*2} + a_1 B_E^* + a_0 = 0$$

dimana

$$a_0 = c_9 \mu_I B_I^* + c_9 k_{17} N M_I^* \left(\frac{B_I^*}{B_I^* + N M_I^* + \epsilon} \right)$$

$$a_1 = \left(\alpha_{20} c_9 - k_{15} c_9 M_A^* - k_{18} c_9 M_R^* - \left(\frac{k_{2N}}{2} \right) (c_9 M_R^*) + \mu_I B_I^* + k_{17} N M_I^* \left(\frac{B_I^*}{B_I^* + N M_I^* + \epsilon} \right) \right)$$

$$a_2 = \left(\alpha_{20} - k_{15} M_A^* - k_{18} M_R^* - \left(\frac{k_{2N}}{2} \right) M_R^* \right)$$

sehingga

$$B_E^* = \frac{-a_1 \pm \sqrt{a_1^2 - 4a_2 a_0}}{2a_2}$$

dengan kata lain,

$$B_{E1}^* = \frac{-a_1 - \sqrt{a_1^2 - 4a_2 a_0}}{2a_2}$$

$$B_{E2}^* = \frac{-a_1 + \sqrt{a_1^2 - 4a_2 a_0}}{2a_2}$$

Nilai bakteri ekstraseluler selalu lebih besar atau sama dengan nol, sehingga nilai yang memenuhi adalah

$$B_E^* = B_{E2}^* = \frac{-a_1 + \sqrt{a_1^2 - 4a_2 a_0}}{2a_2}$$

Persamaan di atas menunjukkan bahwa nilai bakteri ekstraseluler bergantung pada nilai α_{20} , karena merupakan kemampuan penggandaan yang berada di luar makrofag. Namun makrofag resting dan makrofag teraktivasi secara bersamaan membunuh bakteri tersebut secara langsung. makrofag yang memakan bakteri tersebut menuju tempat infeksi, sehingga jumlah bakteri ekstraseluler menjadi berkurang pada tempat yang terinfeksi tersebut.

Nilai kesetimbangan endemik bakteri intraseluler pada persamaan (3.12) adalah :

$$b_2 B_I^{*2} + b_1 B_I^* + b_0 = 0$$

dimana

$$\begin{aligned}
 b_0 &= (NM_I^* + \epsilon) \left(\frac{k_2 N}{2} \right) \left(\frac{M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) - (NM_I^* + \epsilon) k_{14} NM_I^* \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right) \\
 b_1 &= \frac{\alpha_{19} (NM_I^* + \epsilon)}{\mu_I} - \frac{k_{17} NM_I^*}{\mu_I} + \left(\frac{k_2 N}{2\mu_I} \right) \left(\frac{M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) - \frac{k_{14} NM_I^*}{\mu_I} \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right) + \\
 &\quad (NM_I^* + \epsilon) \frac{p k_{14} NM_I^*}{\mu_I} \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right) - (NM_I^* + \epsilon) \\
 b_2 &= 1 - p k_{14} NM_I^* \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\mu_I \left(\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4 \right)} \right)
 \end{aligned}$$

sehingga

$$B_I^* = \frac{-b_1 \pm \sqrt{b_1^2 - 4b_2 b_0}}{2b_2}$$

dengan kata lain,

$$B_{I1}^* = \frac{-b_1 - \sqrt{b_1^2 - 4b_2 b_0}}{2b_2} \text{ atau } B_{I2}^* = \frac{-b_1 + \sqrt{b_1^2 - 4b_2 b_0}}{2b_2}$$

Persamaan pada titik kesetimbangan bakteri intraseluler menunjukkan bahwa nilai bakteri intraseluler cenderung mengalami penurunan yang banyak. Hal ini dikarenakan bakteri intraseluler dibunuh secara *apoptosis* oleh sel T dan dibuang bersama makrofag yang terinfeksi.

Dengan menggunakan bantuan program MATLAB sebagaimana yang terlampir dalam Lampiran 5, akan kita dapatkan nilai kesetimbangan kedua dari sistem persamaan di atas, yaitu : $(M_R^*, M_A^*, M_I^*, I_\gamma^*, I_{12}^*, I_{10}^*, I_4^*, T_0^*, T_1^*, T_2^*, B_E^*, B_I^*) = (1500, 100, 16500, 0.25, 1.1, 0.83, 22, 130, 400, 650, 3.6 \times 10^6, 4.66 \times 10^6)$.

3.5 Kestabilan Titik Kesetimbangan pada Model

Sistem persamaan (3.1) sampai (3.12) dapat dilinierkan dengan matriks Jacobian, dimana perhitungan secara analitik matriks Jacobian sebagaimana yang terlampir pada Lampiran 3. Artinya dapat diperoleh matriks Jacobian yang berupa :

$$J = \begin{bmatrix} \frac{f_1}{\partial M_R} & \frac{f_1}{\partial M_A} & \frac{f_1}{\partial M_I} & \frac{f_1}{\partial I_\gamma} & \frac{f_1}{\partial I_{12}} & \frac{f_1}{\partial I_{10}} & \frac{f_1}{\partial I_4} & \frac{f_1}{\partial T_0} & \frac{f_1}{\partial T_1} & \frac{f_1}{\partial T_2} & \frac{f_1}{\partial B_E} & \frac{f_1}{\partial B_I} \\ \frac{f_2}{\partial M_R} & \frac{f_2}{\partial M_A} & \frac{f_2}{\partial M_I} & \frac{f_2}{\partial I_\gamma} & \frac{f_2}{\partial I_{12}} & \frac{f_2}{\partial I_{10}} & \frac{f_2}{\partial I_4} & \frac{f_2}{\partial T_0} & \frac{f_2}{\partial T_1} & \frac{f_2}{\partial T_2} & \frac{f_2}{\partial B_E} & \frac{f_2}{\partial B_I} \\ \frac{f_3}{\partial M_R} & \frac{f_3}{\partial M_A} & \frac{f_3}{\partial M_I} & \frac{f_3}{\partial I_\gamma} & \frac{f_3}{\partial I_{12}} & \frac{f_3}{\partial I_{10}} & \frac{f_3}{\partial I_4} & \frac{f_3}{\partial T_0} & \frac{f_3}{\partial T_1} & \frac{f_3}{\partial T_2} & \frac{f_3}{\partial B_E} & \frac{f_3}{\partial B_I} \\ \frac{f_4}{\partial M_R} & \frac{f_4}{\partial M_A} & \frac{f_4}{\partial M_I} & \frac{f_4}{\partial I_\gamma} & \frac{f_4}{\partial I_{12}} & \frac{f_4}{\partial I_{10}} & \frac{f_4}{\partial I_4} & \frac{f_4}{\partial T_0} & \frac{f_4}{\partial T_1} & \frac{f_4}{\partial T_2} & \frac{f_4}{\partial B_E} & \frac{f_4}{\partial B_I} \\ \frac{f_5}{\partial M_R} & \frac{f_5}{\partial M_A} & \frac{f_5}{\partial M_I} & \frac{f_5}{\partial I_\gamma} & \frac{f_5}{\partial I_{12}} & \frac{f_5}{\partial I_{10}} & \frac{f_5}{\partial I_4} & \frac{f_5}{\partial T_0} & \frac{f_5}{\partial T_1} & \frac{f_5}{\partial T_2} & \frac{f_5}{\partial B_E} & \frac{f_5}{\partial B_I} \\ \frac{f_6}{\partial M_R} & \frac{f_6}{\partial M_A} & \frac{f_6}{\partial M_I} & \frac{f_6}{\partial I_\gamma} & \frac{f_6}{\partial I_{12}} & \frac{f_6}{\partial I_{10}} & \frac{f_6}{\partial I_4} & \frac{f_6}{\partial T_0} & \frac{f_6}{\partial T_1} & \frac{f_6}{\partial T_2} & \frac{f_6}{\partial B_E} & \frac{f_6}{\partial B_I} \\ \frac{f_7}{\partial M_R} & \frac{f_7}{\partial M_A} & \frac{f_7}{\partial M_I} & \frac{f_7}{\partial I_\gamma} & \frac{f_7}{\partial I_{12}} & \frac{f_7}{\partial I_{10}} & \frac{f_7}{\partial I_4} & \frac{f_7}{\partial T_0} & \frac{f_7}{\partial T_1} & \frac{f_7}{\partial T_2} & \frac{f_7}{\partial B_E} & \frac{f_7}{\partial B_I} \\ \frac{f_8}{\partial M_R} & \frac{f_8}{\partial M_A} & \frac{f_8}{\partial M_I} & \frac{f_8}{\partial I_\gamma} & \frac{f_8}{\partial I_{12}} & \frac{f_8}{\partial I_{10}} & \frac{f_8}{\partial I_4} & \frac{f_8}{\partial T_0} & \frac{f_8}{\partial T_1} & \frac{f_8}{\partial T_2} & \frac{f_8}{\partial B_E} & \frac{f_8}{\partial B_I} \\ \frac{f_9}{\partial M_R} & \frac{f_9}{\partial M_A} & \frac{f_9}{\partial M_I} & \frac{f_9}{\partial I_\gamma} & \frac{f_9}{\partial I_{12}} & \frac{f_9}{\partial I_{10}} & \frac{f_9}{\partial I_4} & \frac{f_9}{\partial T_0} & \frac{f_9}{\partial T_1} & \frac{f_9}{\partial T_2} & \frac{f_9}{\partial B_E} & \frac{f_9}{\partial B_I} \\ \frac{f_{10}}{\partial M_R} & \frac{f_{10}}{\partial M_A} & \frac{f_{10}}{\partial M_I} & \frac{f_{10}}{\partial I_\gamma} & \frac{f_{10}}{\partial I_{12}} & \frac{f_{10}}{\partial I_{10}} & \frac{f_{10}}{\partial I_4} & \frac{f_{10}}{\partial T_0} & \frac{f_{10}}{\partial T_1} & \frac{f_{10}}{\partial T_2} & \frac{f_{10}}{\partial B_E} & \frac{f_{10}}{\partial B_I} \\ \frac{f_{11}}{\partial M_R} & \frac{f_{11}}{\partial M_A} & \frac{f_{11}}{\partial M_I} & \frac{f_{11}}{\partial I_\gamma} & \frac{f_{11}}{\partial I_{12}} & \frac{f_{11}}{\partial I_{10}} & \frac{f_{11}}{\partial I_4} & \frac{f_{11}}{\partial T_0} & \frac{f_{11}}{\partial T_1} & \frac{f_{11}}{\partial T_2} & \frac{f_{11}}{\partial B_E} & \frac{f_{11}}{\partial B_I} \\ \frac{f_{12}}{\partial M_R} & \frac{f_{12}}{\partial M_A} & \frac{f_{12}}{\partial M_I} & \frac{f_{12}}{\partial I_\gamma} & \frac{f_{12}}{\partial I_{12}} & \frac{f_{12}}{\partial I_{10}} & \frac{f_{12}}{\partial I_4} & \frac{f_{12}}{\partial T_0} & \frac{f_{12}}{\partial T_1} & \frac{f_{12}}{\partial T_2} & \frac{f_{12}}{\partial B_E} & \frac{f_{12}}{\partial B_I} \end{bmatrix}$$

Untuk memeriksa kestabilan titik kesetimbangan pertama dan kedua pada persamaan (3.1) sampai dengan (3.12) yaitu mensubsitusi titik kesetimbangan pertama dan titik kesetimbangan kedua pada matriks Jacobian.

a. Matriks Jacobian dan Nilai Eigen dari Titik kesetimbangan Pertama

Titik kesetimbangan pertama (bebas penyakit) yang berupa $(M_R^*, M_A^*, M_I^*, I_\gamma^*, I_{12}^*, I_{10}^*, I_4^*, T_0^*, T_1^*, T_2^*, B_E^*, B_I^*) = (30000, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$ dapat dilinierkan ke dalam matriks Jacobian yang berbentuk

$$J_1 = \begin{bmatrix} \tau_1 & \tau_2 & \tau_3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \tau_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \tau_5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \tau_6 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \tau_7 & 0 & \tau_8 & 0 & \tau_9 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \tau_{10} & 0 & 0 & \tau_{11} & \tau_{12} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \tau_{13} & \tau_{14} & 0 & \tau_{15} & 0 & 0 \\ 0 & \tau_{16} & \tau_{17} & 0 & 0 & 0 & 0 & \tau_{18} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \tau_{19} & \tau_{20} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \tau_{21} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \tau_{22} & \tau_{23} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \tau_{24} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \tau_{25} & \tau_{26} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \tau_{27} \end{bmatrix}$$

dimana diasumsikan

$\tau_1 = -\mu_r = -0.011$, karena B_E , B_I dan I_γ bernilai nol (tidak ada).

$\tau_2 = \alpha_4 = 0.03$, karena tidak ada B_T , I_{10} dan I_γ

$\tau_3 = \alpha_4 w = 0.03 \times 0.15 = 0.0045$

$\tau_4 = -\mu_a = -0.011$, karena tidak ada B_T , M_A , I_{10} dan I_γ .

$\tau_5 = -\mu_i = -0.011$, karena tidak ada B_T , M_A , M_I , I_{10} , T_T dan I_γ .

$\tau_6 = -\mu_g = -2.16$

$\tau_7 = \alpha_8 = 0.00008$

$\tau_8 = \alpha_{22} = 0.00008$

$\tau_9 = -\mu_{12} = -1.188$

$\tau_{10} = -\mu_{10} = -3.1068$, karena tidak ada B_T , M_A , M_R , I_{10} , dan I_γ .

$\tau_{11} = \alpha_{16} = 0.0002$ dan $\tau_{12} = \alpha_{17} = 0.0002$

$\tau_{13} = -\mu_4 = -2.77$

$\tau_{14} = \alpha_{11} = 0.0028$

$\tau_{15} = \alpha_{12} = 0.0218$

$\tau_{16} = \alpha_1 = 0.05$, karena tidak ada T_0 dan M_A .

$$\tau_{17} = \alpha_1 w = 0.05 \times 0.15 = 0.0075$$

$\tau_{18} = -\mu_{T_0} = -0.3333$, karena tidak ada M_A , I_{12} , I_4 dan I_γ .

$$\tau_{19} = \alpha_3 = 0.0528$$

$$\tau_{20} = \alpha_3 w = 0.0528 \times 0.15 = 0.00792$$

$$\tau_{21} = -\mu_{T_1} = -0.3333$$

$$\tau_{22} = \alpha_3 = 0.0528$$

$$\tau_{23} = \alpha_3 w = 0.0528 \times 0.15 = 0.00792$$

$$\tau_{24} = -\mu_{T_2} = -0.3333$$

$\tau_{25} = \alpha_{20} - k_{18} M_R = 0.2 - 1.25 \cdot 10^{-9} \cdot 30000 = 0.2$, karena tidak ada

M_A dan B_E .

$\tau_{26} = \mu_I = 0.015$, karena tidak ada B_I dan M_I .

$\tau_{27} = -\mu_I = -0.015$, karena tidak ada B_I , B_E , dan M_I .

Nilai eigen dari matriks Jacobian dalam titik kesetimbangan pertama dapat dicari dengan menyelesaikan persamaan karakteristik $|\lambda I - J_I| = 0$. Dengan perhitungan yang menggunakan bantuan program MAPLE sebagaimana yang terlampir dalam Lampiran 6, dan memasukkan nilai parameternya akan didapatkan persamaan karakteristik

$$(\lambda + 0.011)(\lambda + 2.16)(\lambda + 0.3333)(\lambda + 3.969)(\lambda + 2.77)(\lambda + 0.015) = 0$$

Sehingga nilai-nilai eigennya adalah

$$\lambda_1 = -0.011, \lambda_2 = -2.16, \lambda_3 = -0.3333, \lambda_4 = -3.969, \lambda_5 = -2.77,$$

$$\lambda_6 = -0.015$$

Menurut Finizio dan Ladas (1988), karena semua nilai eigen bernilai negatif pada bagian riilnya, maka titik kesetimbangan pertama adalah stabil.

b. Matriks Jacobian dan Nilai Eigen dari Titik Kesetimbangan Kedua

Titik kesetimbangan kedua (endemik) yang berupa $(M_R^*, M_A^*, M_I^*, I_\gamma^*, I_{I2}^*, I_{I0}^*, I_4^*, T_0^*, T_1^*, T_2^*, B_E^*, B_I^*) = (1500, 100, 16500, 0.25, 1.1, 0.83, 22, 130, 400, 650, 3.6 \times 10^6, 4.66 \times 10^6)$ dapat dilinierkan ke dalam matriks Jacobian yang berbentuk

$$J_2 = \begin{bmatrix} \beta_1 & \beta_2 & \beta_3 & \beta_4 & 0 & \beta_5 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_6 & \beta_7 \\ 0 & \beta_8 & 0 & \beta_9 & 0 & \beta_{10} & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{11} & \beta_{12} \\ \beta_{13} & 0 & \beta_{14} & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{15} & \beta_{16} & \beta_{17} & \beta_{18} & \beta_{19} \\ 0 & \beta_{20} & 0 & \beta_{21} & \beta_{22} & 0 & 0 & \beta_{23} & \beta_{24} & 0 & \beta_{25} & \beta_{26} \\ \beta_{27} & \beta_{28} & \beta_{29} & \beta_{30} & \beta_{31} & \beta_{32} & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{33} & \beta_{34} \\ \beta_{35} & \beta_{36} & 0 & \beta_{37} & \beta_{38} & \beta_{39} & 0 & \beta_{40} & \beta_{41} & \beta_{42} & \beta_{43} & \beta_{44} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{45} & \beta_{46} & 0 & \beta_{47} & 0 & 0 \\ 0 & \beta_{48} & \beta_{49} & \beta_{50} & \beta_{51} & 0 & \beta_{52} & \beta_{53} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta_{54} & \beta_{55} & \beta_{56} & \beta_{57} & 0 & \beta_{58} & \beta_{59} & \beta_{60} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta_{61} & \beta_{62} & \beta_{63} & 0 & 0 & \beta_{64} & \beta_{65} & 0 & \beta_{66} & 0 & 0 \\ \beta_{67} & \beta_{68} & \beta_{69} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{70} & \beta_{71} \\ \beta_{72} & 0 & \beta_{73} & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{74} & \beta_{75} & \beta_{76} & \beta_{77} & \beta_{78} \end{bmatrix}$$

dimana diasumsikan

$$\beta_1 = \frac{\alpha_{21}B_T}{B_T + c_{28}} - \frac{k_2B_E}{B_E + c_9} - \frac{k_3I_\gamma B_T}{(I_\gamma + s_3)(B_T + c_8)} - \mu_r = \\ \frac{0.01 \times (221934075780.27 + (0.15 \times 17295.443))}{(221934075780.27 + 0.15 \times 17295.443 + 150000)} + \frac{0.2 \times 221934075780.27}{221934075780.27 + 1000000} - \\ \frac{0.2 \times 16.4145 \times (221934075780.27 + (0.15 \times 17295.443))}{(16.4145 + 50)(221934075780.27 + (0.15 \times 17295.443) + 50000)} - 0.011 = 0.01 + \\ 0.2 + 0.0494 - 0.011 = 0.2484$$

$$\beta_2 = \alpha_4 + \frac{k_4I_{10}}{I_{10} + s_8} + \frac{\mu_{da}s_3c_8}{(I_\gamma + s_3)(B_T + c_8)} = \\ 0.03 + \frac{0.36 \times 2.55}{2.55 + 100} + \frac{0.3 \times 50 \times 1000000}{(16.4145 + 50)(221934078374.57 + 50000)} = 0.03 + 0.0090 + \\ 1.0177 \cdot 10^{-6} = 0.0390$$

$$\beta_3 = \alpha_4 w = 0.03 \times 0.15 = 0.0045$$

$$\begin{aligned}\beta_4 = & -\frac{k_3 M_R B_T}{(I_\gamma + s_3)(B_T + c_8)} + \frac{k_3 M_R I_\gamma B_T}{(I_\gamma + s_3)^2 (B_T + c_8)} - \frac{\mu_{da} M_A s_3 c_8}{(I_\gamma + s_3)^2 (B_T + c_8)} = \\ & -\frac{0.2 \times 2044 \times 221934078374.57}{(16.4145 + 50)(221934078374.57 + 50000)} + \\ & \frac{0.2 \times 2044 \times 16.4145 \times 221934078374.57}{(16.4145 + 50)^2 (221934078374.57 + 50000)} - \\ & \frac{0.3 \times 4594.36 \times 50 \times 50000}{(16.4145 + 50)^2 (221934078374.57 + 50000)} = -6.1553 + 1.0104 \cdot 10^{-9} +\end{aligned}$$

$$2.3658 \cdot 10^{-15} = -6.1553$$

$$\beta_5 = \frac{k_4 M_A}{I_{10} + s_8} - \frac{k_4 M_A I_{10}}{(I_{10} + s_8)^2} = \frac{0.36 \times 4594.36}{2.55 + 100} + \frac{0.36 \times 4594.36 \times 2.55}{(2.55 + 100)^2} =$$

$$16.1284 + 0.401 = 16.5294$$

$$\begin{aligned}\beta_6 = & \frac{\alpha_{21} M_R}{B_T + c_{28}} - \frac{\alpha_{21} M_R B_T}{(B_T + c_{28})^2} - \frac{k_2 M_R}{B_E + c_9} + \frac{k_2 M_R B_E}{(B_E + c_9)^2} - \frac{k_3 M_R I_\gamma}{(I_\gamma + s_3)(B_T + c_8)} + \\ & \frac{k_3 M_R I_\gamma B_T}{(I_\gamma + s_3)^2 (B_T + c_8)} - \frac{\mu_{da} M_A s_3 c_8}{(I_\gamma + s_3)^2 (B_T + c_8)} = \\ & \frac{0.01 \times 2044}{221934078374.57 + 150000} - \frac{0.01 \times 2044 \times 221934078374.57}{(221934078374.57 + 150000)^2} - \\ & \frac{0.2 \times 2044}{221934075780.27 + 1000000} + \frac{0.2 \times 2044 \times 221934075780.27}{(221934075780.27 + 1000000)^2} - \\ & \frac{0.2 \times 2044 \times 16.4145}{(16.4145 + 50)(221934078374.57 + 50000)} + \\ & \frac{0.2 \times 2044 \times 16.4145}{(16.4145 + 50)(221934078374.57 + 50000)^2} - \\ & \frac{0.3 \times 4594.36 \times 50 \times 50000}{(16.4145 + 50)(221934078374.57 + 50000)^2} = 9.2099 \cdot\end{aligned}$$

$$10^{-11} - 9.2099 \cdot 10^{-11} - 1.8420 \cdot 10^{-9} + 1.8420 \cdot$$

$$10^{-9} + 4.5525 \cdot 10^{-10} + 2.0513 \cdot 10^{-21} + 1.0534 \cdot$$

$$10^{-15} = 4.5525 \cdot 10^{-10}$$

$$\begin{aligned}
\beta_7 &= \frac{\alpha_{21}M_R}{B_T+c_{28}} - \frac{\alpha_{21}M_RB_T}{(B_T+c_{28})^2} - \frac{k_3M_RI_\gamma}{(I_\gamma+s_3)(B_T+c_8)} + \frac{k_3M_RI_\gamma B_T}{(I_\gamma+s_3)(B_T+c_8)^2} - \\
&\quad \frac{\mu_{da}M_As_3c_8}{(I_\gamma+s_3)(B_T+c_8)^2} = \frac{0.01 \times 2044}{221934078374.57+150000} - \\
&\quad \frac{0.01 \times 2044 \times 221934078374.57}{(221934078374.57+150000)^2} - \\
&\quad \frac{0.2 \times 2044 \times 16.4145}{(16.4145+50)(221934078374.57+50000)} + \\
&\quad \frac{0.2 \times 2044 \times 16.4145 \times 221934078374.57}{(16.4145+50)(221934078374.57+50000)^2} - \\
&\quad \frac{0.3 \times 4594.36 \times 50 \times 50000}{(16.4145+50)(221934078374.57+50000)^2} = 9.2099 \cdot \\
&\quad 10^{-11} - 9.2099 \cdot 10^{-11} + 4.5525 \cdot 10^{-10} + 4.5525 \cdot \\
&\quad 10^{-10} + 1.0534 \cdot 10^{-15} = 9.105 \cdot 10^{-10} \\
\beta_8 &= -\frac{k_4I_{10}}{I_{10}+s_8} - \frac{\mu_{da}M_As_3c_8}{(I_\gamma+s_3)(B_T+c_8)} - \mu_a = -\frac{0.36 \times 2.55}{2.55+100} - \\
&\quad \frac{0.3 \times 4594.36 \times 50 \times 50000}{(16.4145+50)(221934078374.57+50000)} - 0.011 = \\
&\quad -0.0090 - 1.0534 \cdot 10^{-15} - 0.011 = -0.02 \\
\beta_9 &= \frac{k_3B_T}{(I_\gamma+s_3)(B_T+c_8)} - \frac{k_3I_\gamma B_T}{(I_\gamma+s_3)^2(B_T+c_8)} + \frac{\mu_{da}M_As_3c_8}{(I_\gamma+s_3)^2(B_T+c_8)} = \\
&\quad \frac{0.2 \times 16.4145}{(16.4145+50)(221934078374.57+50000)} - \\
&\quad \frac{0.2 \times 16.4145 \times 221934078374.57}{(16.4145+50)^2(221934078374.57+50000)} + \\
&\quad \frac{0.3 \times 4594.36 \times 50 \times 50000}{(16.4145+50)^2(221934078374.57+50000)} = 1.4480 \cdot 10^4 + 1.097 \cdot 10^{10} + \\
&\quad 68.4838 = 1.097 \cdot 10^{10} \\
\beta_{10} &= -\frac{k_4M_A}{I_{10}+s_8} + \frac{k_4M_AI_{10}}{(I_{10}+s_8)^2} = -\frac{0.36 \times 4594.36}{2.55+100} + \frac{0.36 \times 4594.36 \times 2.55}{(2.55+100)^2} = \\
&\quad -16.1284 + 0.4010 = -15.7274
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\beta_{11} = \beta_{12} &= \frac{k_3 I_\gamma}{(I_\gamma + s_3)(B_T + c_8)} - \frac{k_3 I_\gamma B_T}{(I_\gamma + s_3)(B_T + c_8)^2} + \frac{\mu_{da} M_A s_3 c_8}{(I_\gamma + s_3)(B_T + c_8)^2} = \\
&\frac{0.2 \times 16.4145}{(16.4145 + 50)(221934078374.57 + 50000)} - \\
&\frac{0.2 \times 16.4145 \times 221934078374.57}{(16.4145 + 50)(221934078374.57 + 50000)^2} + \\
&\frac{0.3 \times 4594.36 \times 50 \times 50000}{(16.4145 + 50)(221934078374.57 + 50000)^2} = 1.0534 \cdot 10^{-15} \\
\beta_{13} &= \frac{k_2 B_E}{B_E + c_9} = \frac{0.2 \times 221934078374.57}{221934078374.57 + 1000000} = 0.2 \\
\beta_{14} &= -\frac{k_{17} B_I}{B_I + NM_I + \epsilon} + \frac{k_{17} B_I}{(B_I + NM_I + \epsilon)^2} - \left(\frac{k_{14} T_T^2}{\left(\frac{T_T}{M_I} + c_4 \right)^2 \cdot M_I^2} \right) \left(1 - \frac{p B_I}{B_I + NM_I + \epsilon} \right) - \\
&\left(\frac{k_{14} T_T \cdot p \cdot B_I N}{\left(\frac{T_T}{M_I} + c_4 \right) (B_I + NM_I + \epsilon)^2} \right) - \mu_i = -\frac{0.05 \cdot 17295.443}{17295.443 + (50 \times 811) + 10} + \\
&\frac{0.05 \times 17295.443}{(17295.443 + (50 \times 811) + 10)^2} - \left(\frac{0.7 (135394 + 745.78 + 7124.73)^2}{\left(\frac{(135394 + 745.78 + 7124.73)}{811} + 5 \right) \times 811^2} \right) \left(1 - \right. \\
&0.7 \times 17295.443 \times 17295.443 + 50 \times 811 + 10 - 0.7135394 + 745.78 + \\
&7124.73 \times 135394 + 745.78 + 7124.73 \times 811 + 5 \times 17295.443 + 50 \times 81 \\
&1 + 102 - 0.011 = -0.0149 + 2.5835 \cdot 10 - 7 - 7.6207 - 0.0019 - 0.001 \\
1 &= -7.6386
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\beta_{15} = \beta_{16} = \beta_{17} &= -\frac{k_{14} \left(1 - \frac{p B_I}{B_I + NM_I + \epsilon} \right)}{\frac{T_T}{M_I} + c_4} - \left(\frac{k_{14} T_T \left(1 - \frac{p B_I}{B_I + NM_I + \epsilon} \right)}{\left(\frac{T_T}{M_I} + c_4 \right)^2 M_I} \right) = \\
&- \left(\frac{0.7 \left(1 - \frac{0.7 \times 17295.443}{17295.443 + (50 \times 811) + 10} \right)}{\left(\frac{(135394 + 745.78 + 7124.73)}{811} + 5 \right)} \right) -
\end{aligned}$$

$$\left(\frac{0.7(135394+745.78+7124.73)\left(1-\frac{0.7 \times 17295.443}{17295.443+(50 \times 811)+10}\right)}{\left(\frac{(135394+745.78+7124.73)}{811}+5\right)^2 \times 811} \right) = -0.0030 -$$

$$0.0030 = -0.0060$$

$$\beta_{18} = -\frac{k_2 M_R}{B_E + c_9} - \frac{k_2 M_R B_E}{(B_E + c_9)^2} =$$

$$-\frac{0.2 \times 2044}{221934075780.27 + 100000} - \frac{0.2 \times 221934075780.27 \times 2044}{(221934075780.27 + 100000)^2} = -1.842 \cdot 10^{-9} - 1.842 \cdot 10^{-9} = -3.94 \cdot 10^{-9}$$

$$\beta_{19} =$$

$$-\frac{k_{17} M_I}{B_I + NM_I + \epsilon} + \frac{k_{17} M_I B_I}{(B_I + NM_I + \epsilon)^2} -$$

$$\frac{k_{14} T_T}{(T_T/M_I) + c_4} \left(-\frac{p}{B_I + NM_I + \epsilon} + \frac{p B_I}{(B_I + NM_I + \epsilon)^2} \right) = -\frac{0.05 \times 811}{17295.443 + (50 \times 811) + 10} +$$

$$\frac{0.05 \times 811 \times 17295.443}{(17295.443 + (50 \times 811) + 10)^2} - \frac{0.7 \cdot 14326}{\frac{14326}{811} + 5} \left(-\frac{0.7}{17295.443 + (50 \times 811) + 10} + \right.$$

$$0.7 \times 17295.443 \times 17295.443 + 50 \times 811 + 102 = -7.0088 \cdot 10 - 4 + 2.09$$

$$52 \cdot 10^{-4} - 0.0038 = -0.0043$$

$$\beta_{20} =$$

$$\frac{\alpha_5 T_1}{M_A + c_{14}} - \frac{\alpha_5 T_1 M_A}{(M_A + c_{14})^2} + \frac{\alpha_7 I_{12} T_0}{(I_{12} + f_4 I_{10} + s_4)(M_A + c_{14})} - \frac{\alpha_7 I_{12} M_A T_0}{(I_{12} + f_4 I_{10} + s_4)(M_A + c_{14})^2} =$$

$$\frac{0.02 \times 745.78}{4594.36 + 10000} - \frac{0.02 \times 745.78 \times 4594.36}{(4594.36 + 10000)^2} +$$

$$\frac{0.02 \times 0.3715 \times 135394}{(0.3715 + (0.76 \times 2.55) + 50)(4594.36 + 10000)} -$$

$$\frac{0.02 \times 0.3715 \times 4594.36 \times 135394}{(0.3715 + (0.76 \times 2.55) + 50)(4594.36 + 10000)^2} = 0.0010 - 3.2173 \cdot 10^{-4} +$$

$$0.0013 - 4.1482 \cdot 10^{-4} = 0.0016$$

$$\beta_{21} = -\mu_g = -2.16$$

$$\beta_{22} = \frac{s_g B_T}{(B_T + c_{10})(I_{12} + s_7)} - \frac{s_g B_T I_{12}}{(B_T + c_{10})(I_{12} + s_7)^2} + \frac{\alpha_7 M_A T_0}{(I_{12} + f_4 I_{10} + s_4)(M_A + c_{14})} -$$

$$\frac{\alpha_7 I_{12} M_A T_0}{(I_{12} + f_4 I_{10} + s_4)^2 (M_A + c_{14})} = \frac{360 \times 221934078374.57}{(221934078374.57 + 1000)(0.3715 + 5)} -$$

$$\frac{360 \times 221934078374.57 \times 0.3715}{(221934078374.57 + 1000)(0.3715 + 5)^2} +$$

$$\frac{0.02 \times 4594.36 \times 135394}{(0.3715 + (0.76 \times 2.55) + 50)(4594.36 + 10000)} -$$

$$\frac{0.02 \times 0.3715 \times 4594.36 \times 135394}{(0.3715 + (0.76 \times 2.55) + 50)^2 (4594.36 + 10000)} = 67.0204 - 4.6352 +$$

$$16.2963 - 0.1157 = 78.5658$$

$$\beta_{23} = \frac{\alpha_7 I_{12} M_A}{(I_{12} + f_4 I_{10} + s_4)(M_A + c_{14})} = \frac{0.02 \times 0.3715 \times 4594.36}{(0.3715 + (0.76 \times 2.55) + 50)(4594.36 + 10000)} =$$

$$4.4714 \cdot 10^{-5}$$

$$\beta_{24} = \frac{\alpha_5 M_A}{M_A + c_{14}} = \frac{0.02 \times 4594.36}{4594.36 + 10000} = 0.0063$$

$$\beta_{25} = \beta_{26} = \frac{s_g I_{12}}{(B_T + c_{10})(I_{12} + s_7)} - \frac{s_g B_T I_{12}}{(B_T + c_{10})^2 (I_{12} + s_7)} =$$

$$\frac{360 \times 0.3715}{(221934078374.57 + 1000)(0.3715 + 5)} - \frac{360 \times 221934078374.57 \times 0.3715}{(221934078374.57 + 1000)^2 (0.3715 + 5)} =$$

$$1.121867955 \cdot 10^{-10} - 1.121867949 \cdot 10^{-10} = 6 \cdot 10^{-19}$$

$$\beta_{27} = \alpha_8 = 0.00008$$

$$\beta_{28} = \frac{\alpha_{10} I_\gamma B_T}{(I_\gamma + f_5 I_{10} + s_5)(B_T + c_{18})} =$$

$$\frac{0.0000275 \times 16.4145 \times 221934078374.57}{(16.4145 + (4.8 \times 2.55) + 100)(221934078374.57 + 50000)} = 3.5086 \cdot 10^{-6}$$

$$\beta_{29} = \alpha_{22} = 0.00008$$

$$\beta_{30} = \frac{\alpha_{10} B_T M_R}{(I_\gamma + f_5 I_{10} + s_5)(B_T + c_{18})} - \frac{\alpha_{10} I_\gamma B_T M_R}{(I_\gamma + f_5 I_{10} + s_5)^2 (B_T + c_{18})} =$$

$$\frac{0.0000275 \times 221934078374.57 \times 2044}{(16.4145 + (4.8 \times 2.55) + 100)(221934078374.57 + 50000)} -$$

$$\frac{0.0000275 \times 0.5691 \times 221934078374.57 \times 2044}{(16.4145 + (4.8 \times 2.55) + 100)^2 (221934078374.57 + 50000)} = 4.3691 \cdot 10^{-4} -$$

$$1.9326 \cdot 10^{-6} = 4.3498 \cdot 10^{-4}$$

$$\beta_{31} = -\mu_{12} = -1.188$$

$$\beta_{32} = -\frac{\alpha_{10} I_\gamma B_T M_R f_5}{(I_\gamma + f_5 I_{10} + s_5)^2 (B_T + c_{18})} = -\frac{0.0000275 \times 16.4145 \times 221934078374.57 \times 2044 \times 4.8}{(16.4145 + (4.8 \times 2.55) + 100)^2 (221934078374.57 + 50000)} = -2.6757 \cdot 10^{-4}$$

$$\beta_{33} = \beta_{34} = \frac{\alpha_{10} I_\gamma M_R}{(I_\gamma + f_5 I_{10} + s_5)(B_T + c_{18})} - \frac{\alpha_{10} I_\gamma B_T M_R}{(I_\gamma + f_5 I_{10} + s_5)(B_T + c_{18})^2} = -\frac{0.0000275 \times 16.4145 \times 2044}{(16.4145 + (4.8 \times 2.55) + 100)(221934078374.57 + 50000)} -$$

$$\frac{0.0000275 \times 16.4145 \times 221934078374.57 \times 2044}{(16.4145 + (4.8 \times 2.55) + 100)(221934078374.57 + 50000)^2} = 3.231410787 \cdot$$

$$10^{-14} - 3.231410060 \cdot 10^{-14} = 7.27 \cdot 10^{-21}$$

$$\beta_{35} = \frac{\alpha_{13} B_T s_6}{(B_T + c_{12})(I_{10} + f_6 I_\gamma + s_6)} = -\frac{0.0011 \times 221934078374.57 \times 51}{(221934078374.57 + 1000)(2.55 + (0.025 \times 16.4145) + 51)} = 3.0272$$

$$\beta_{36} = \frac{\alpha_{14} s_6}{I_{10} + f_6 I_\gamma + s_6} = \frac{0.0011 \times 51}{2.55 + (0.025 \times 16.4145) + 51} = 2.0385 \cdot 10^{-5}$$

$$\beta_{37} = \frac{\left(\frac{\alpha_{13} M_R B_T}{B_T + c_{12}} + \alpha_{14} M_A\right) s_6 f_6}{(I_{10} + f_6 I_\gamma + s_6)^2} = -\frac{\left(\frac{0.0011 \times 2044 \times 221934078374.57}{221934078374.57 + 1000} + (0.0011 \times 4594.36)\right) \times 51 \times 0.025}{(2.55 + (0.025 \times 16.4145) + 51)^2} = 0.0032$$

$$\beta_{38} = \frac{\alpha_{18} T_0}{I_{12} + s_9} - \frac{\alpha_{18} T_0 I_{12}}{(I_{12} + s_9)^2} = \frac{0.002 \times 135394}{0.3715 + 100} - \frac{0.002 \times 135394 \times 0.3715}{(0.3715 + 100)^2} = 2.6979 -$$

$$0.010 = 2.6879$$

$$\beta_{39} = -\frac{\left(\frac{\alpha_{13}M_R B_T}{B_T + c_{12}} + \alpha_{14}M_A\right)s_6}{(I_{10} + f_6 I_\gamma + s_6)^2} - \mu_{10} =$$

$$\frac{\left(\frac{0.0011 \times 2044 \times 221934078374 .57}{221934078374 .57 + 1000} + (0.0011 \times 4594.36)\right) \times 51}{(2.55 + (0.025 \times 16.4145) + 51)^2} - 3.1068 = 0.1279 -$$

$$3.1068 = -3.5689$$

$$\beta_{40} = -\frac{\alpha_{18}I_{12}}{I_{12} + s_9} = -\frac{0.002 \times 0.3715}{0.3715 + 100} = -7.4025 \cdot 10^{-6}$$

$$\beta_{41} = \alpha_{16} = 0.0002$$

$$\beta_{42} = \alpha_{17} = 0.0002$$

$$\beta_{43} = \beta_{44} = \frac{\left(\frac{\alpha_{13}M_R}{B_T + c_{12}} - \frac{\alpha_{13}M_R B_T}{(B_T + c_{12})^2}\right)s_6}{I_{10} + f_6 I_\gamma + s_6} =$$

$$\frac{\left(\frac{0.0011 \times 2044}{221934078374 .57 + 1000} - \frac{0.0011 \times 2044 \times 221934078374 .57}{(221934078374 .57 + 1000)^2}\right)51}{2.55 + (0.025 \times 16.4145) + 51} = 3.78 \cdot 10^{-20}$$

$$\beta_{45} = -\mu_4 = -2.77$$

$$\beta_{46} = \alpha_{11} = 0.0028$$

$$\beta_{47} = \alpha_{12} = 0.0218$$

$$\beta_{48} = \alpha_1 + \left(\frac{\alpha_2 T_0}{M_A + c_{15}}\right) - \frac{\alpha_2 T_0 M_A}{(M_A + c_{15})^2} = 0.05 + \left(\frac{1.4 \times 135394}{4594.36 + 10000}\right) -$$

$$\frac{1.4 \times 135394 \times 4594.36}{(4594.36 + 10000)^2} = 8.9493$$

$$\beta_{49} = \alpha_1 w = 0.05 \times 0.15 = 0.0075$$

$$\beta_{50} = -\frac{k_6 I_{12} T_0}{I_\gamma + f_1 I_4 + s_1} + \frac{k_6 I_\gamma I_{12} T_0}{(I_\gamma + f_1 I_4 + s_1)^2} + \frac{k_7 I_4 T_0 f_2}{(I_4 + f_2 I_\gamma + s_2)^2} =$$

$$-\frac{0.00029 \times 0.3715 \times 135394}{16.4145 + (2.9 \times 187.106) + 50} + \frac{0.00029 \times 16.4145 \times 0.3715 \times 135394}{(16.4145 + (2.9 \times 187.106) + 50)^2} +$$

$$\frac{0.02 \times 187.106 \times 135394 \times 0.0012}{(187.106 + (0.0012 \times 16.4145) + 1)^2} = -0.0240 + 6.4553 \cdot 10^{-4} +$$

$$0.0172 = -0.0062$$

$$\beta_{51} = -\frac{k_6 I_\gamma T_0}{I_\gamma + f_1 I_4 + s_1} = -\frac{0.00029 \times 16.4145 \times 135394}{16.4145 + (2.9 \times 187.106) + 50} = -1.0583$$

$$\beta_{52} = \frac{k_6 I_\gamma I_{12} T_0 f_1}{(I_\gamma + f_1 I_4 + s_1)^2} - \frac{k_7 T_0}{I_4 + f_2 I_\gamma + s_2} + \frac{k_7 I_4 T_0}{(I_4 + f_2 I_\gamma + s_2)^2} =$$

$$\frac{0.00029 \times 16.4145 \times 0.3715 \times 135394 \times 2.9}{(16.4145 + (2.9 \times 187.106) + 50)^2} - \frac{0.02 \times 135394}{187.106 + (0.0012 \times 16.4145) + 1} +$$

$$\frac{0.02 \times 187.106 \times 135394}{(187.106 + (0.0012 \times 16.4145) + 1)^2} = 0.0019 - 14.3940 + 14.3160 =$$

$$-0.0761$$

$$\beta_{53} = \frac{\alpha_2 M_A}{M_A + c_{15}} - \mu_{T_0} - \frac{k_6 I_\gamma I_{12}}{I_\gamma + f_1 I_4 + s_1} - \frac{k_7 I_4}{I_4 + f_2 I_\gamma + s_2} = \frac{1.4 \times 4594.36}{4594.36 + 10000} - 0.3333 -$$

$$\frac{0.00029 \times 16.4145 \times 0.3715}{16.4145 + (2.9 \times 187.106) + 50} - \frac{0.02 \times 187.106}{(187.106 + (0.0012 \times 16.4145) + 1)} = 0.4407 -$$

$$0.3333 - 2.9037 \cdot 10^{-6} - 0.0199 = 0.0875$$

$$\beta_{54} = \alpha_3 = 0.0528$$

$$\beta_{55} = \alpha_3 w = 0.0528 \times 0.15 = 0.00792$$

$$\beta_{56} = \frac{k_6 I_{12} T_0}{I_\gamma + f_1 I_4 + s_1} - \frac{k_6 I_{12} I_\gamma T_0}{(I_\gamma + f_1 I_4 + s_1)^2} =$$

$$\frac{0.00029 \times 0.3715 \times 135394}{16.4145 + (2.9 \times 187.106) + 50} - \frac{0.00029 \times 0.3715 \times 16.4145 \times 135394}{(0.5691 + (2.9 \times 0.06003) + 50)^2} = 0.0240 -$$

$$0.0930 = -0.0690$$

$$\beta_{57} = \frac{k_6 I_\gamma T_0}{I_\gamma + f_1 I_4 + s_1} = \frac{0.00029 \times 16.4145 \times 135394}{16.4145 + (2.9 \times 187.106) + 50} = 1.0583$$

$$\beta_{58} = -\frac{k_6 I_\gamma I_{12} T_0 f_1}{(I_\gamma + f_1 I_4 + s_1)^2} = -\frac{0.00029 \times 16.4145 \times 0.3715 \times 135394 \times 2.9}{(16.4145 + (2.9 \times 187.106) + 50)^2} = -0.0019$$

$$\beta_{59} = \frac{k_6 I_\gamma I_{12}}{I_\gamma + f_1 I_4 + s_1} = \frac{0.00029 \times 16.4145 \times 0.3715}{16.4145 + (2.9 \times 187.106) + 50} = 2.9037 \cdot 10^{-6}$$

$$\beta_{60} = -\mu_{T_1} = -0.3333$$

$$\beta_{61} = \alpha_3 = 0.0528$$

$$\beta_{62} = \alpha_3 w = 0.0528 \times 0.15 = 0.00792$$

$$\beta_{63} = -\frac{k_7 I_4 T_0 f_2}{(I_4 + f_2 I_\gamma + s_2)^2} = -\frac{0.02 \times 187.106 \times 135394 \times 0.0012}{(187.106 + (0.0012 \times 16.4145) + 1)^2} = -0.0172$$

$$\beta_{64} = \frac{k_7 T_0}{I_4 + f_2 I_\gamma + s_2} - \frac{k_7 I_4 T_0}{(I_4 + f_2 I_\gamma + s_2)^2} = \frac{0.02 \times 135394}{187.106 + (0.0012 \times 16.4145) + 1} -$$

$$\frac{0.02 \times 187.106 \times 135394}{(187.106 + (0.0012 \times 16.4145) + 1)^2} = 14.3940 - 14.3160 = 0.0780$$

$$\beta_{65} = \frac{k_7 I_4}{I_4 + f_2 I_\gamma + s_2} = \frac{0.02 \times 187.106}{187.106 + (0.0012 \times 16.4145) + 1} = 0.0199$$

$$\beta_{66} = -\mu_{T_2} = -0.3333$$

$$\beta_{67} = -k_{18} B_E - \frac{1}{2} \left(\frac{k_2 N B_E}{B_E + c_9} \right) =$$

$$-(0.0000000125 \times 221934075780.27) -$$

$$\frac{1}{2} \left(\frac{0.2 \times 50 \times 221934075780.27}{221934075780.27 + 1000000} \right) = -277.4176 - 5.0000 = -282.4176$$

$$\beta_{68} = -k_{15} B_E = -0.000000125 \times 221934075780.27 = -2.7742 \cdot 10^4$$

$$\beta_{69} = \frac{k_{17} N B_I}{B_I + N M_I + \epsilon} - \frac{k_{17} N^2 M_I B_I}{(B_I + N M_I + \epsilon)^2} =$$

$$\frac{0.05 \times 50 \times 17295.443}{17295.443 + (50 \times 811) + 10} - \frac{0.05 \times 50^2 \times 811 \times 17295.443}{(17295.443 + (50 \times 811) + 10)^2} = 0.7474 -$$

$$0.5238 = 0.2236$$

$$\beta_{70} = \alpha_{20} - k_{15} M_A - k_{18} M_R - \frac{1}{2} \left(\frac{k_2 N M_R}{B_E + c_9} \right) + \frac{1}{2} \left(\frac{k_2 N M_R B_E}{(B_E + c_9)^2} \right) = 0.2 -$$

$$0.000000125 \cdot 4594.36 - 0.00000000125 \cdot 2044 -$$

$$\frac{1}{2} \left(\frac{0.2 \times 50 \times 2044}{221934075780.27 + 1000000} \right) + \frac{1}{2} \left(\frac{0.2 \times 50 \times 2044 \times 221934075780.27}{(221934075780.27 + 1000000)^2} \right) =$$

$$0.1994 - 4.6050 \cdot 10^{-8} + 4.6049 \cdot 10^{-8} = 0.1994$$

$$\beta_{71} = \mu_I + \frac{k_{17} N M_I}{B_I + N M_I + \epsilon} - \frac{k_{17} N M_I B_I}{(B_I + N M_I + \epsilon)^2} = 0.015 + \frac{0.05 \times 50 \times 811}{17295.443 + (50 \times 811) + 10} -$$

$$\frac{0.05 \times 50 \times 811 \times 17295.443}{(17295.443 + (50 \times 811) + 10)^2} = 0.0395$$

$$\beta_{72} = \frac{1}{2} \left(\frac{k_2 N B_E}{B_E + c_9} \right) = \frac{1}{2} \left(\frac{0.2 \times 50 \times 221934075780.27}{221934075780.27 + 1000000} \right) = 5$$

$$\beta_{73} = \frac{\alpha_{19}B_I N}{(B_I + NM_I + \epsilon)^2} - \frac{k_{17}NB_I}{B_I + NM_I + \epsilon} + \frac{k_{17}N^2M_I B_I}{(B_I + NM_I + \epsilon)^2} - \frac{k_{14}NT_T^2\left(1 - \frac{pB_I}{B_I + NM_I + \epsilon}\right)}{\left(\frac{T_T}{M_I} + c_4\right)^2 M_I^2} -$$

$$\frac{\frac{k_{14}N^2T_T pB_I}{B_I + NM_I + \epsilon}}{\left(\frac{T_T}{M_I} + c_4\right)(B_I + NM_I + \epsilon)^2} = \frac{0.17 \times 17295.443 \times 50}{(17295.443 + (50 \times 811) + 10)^2} -$$

$$\frac{0.05 \times 50 \times 17295.443}{17295.443 + (50 \times 811) + 10} - \frac{0.05 \times 50^2 \times 811 \times 17295.443}{(17295.443 + (50 \times 811) + 10)^2} -$$

$$\frac{0.7 \cdot 50 \cdot 14326^2 \cdot \left(1 - \frac{0.7 \cdot 17295.443}{17295.443 + (50 \times 811) + 10}\right)}{\left(\frac{14326}{811} + 5\right)^2 \cdot 811^2} -$$

$$\frac{0.7 \cdot 50^2 \cdot 14326 \cdot \frac{0.7 \cdot 17295.443}{17295.443 + (50 \times 811) + 10}}{\left(\frac{14326}{811} + 5\right)(17295.443 + (50 \times 811) + 10)^2} = 4.3920 \cdot 10^{-5} - 0.7474 -$$

$$0.5238 - 16.8118 - 6.9153 \cdot 10^{-5} = -18.0830$$

$$\beta_{74} = \beta_{75} = \beta_{76} = -\frac{k_{14}N\left(1 - \frac{pB_I}{B_I + NM_I + \epsilon}\right)}{\frac{T_T}{M_I} + c_4} + \frac{k_{14}NT_T\left(1 - \frac{pB_I}{B_I + NM_I + \epsilon}\right)}{\left(\frac{T_T}{M_I} + c_4\right)^2 M_I} =$$

$$-\frac{0.7 \cdot 50 \cdot \left(1 - \frac{0.7 \cdot 17295.443}{17295.443 + (50 \times 811) + 10}\right)}{\frac{14326}{811} + 5} + \frac{0.7 \cdot 50 \cdot 14326 \cdot \left(1 - \frac{0.7 \cdot 17295.443}{17295.443 + (50 \times 811) + 10}\right)}{\left(\frac{14326}{811} + 5\right)^2 \cdot 811} =$$

$$-1.2211 + 0.9517 = -0.2694$$

$$\beta_{77} = \frac{1}{2} \left(\frac{k_2 NM_R}{B_E + c_9} \right) - \frac{1}{2} \left(\frac{k_2 NM_R B_E}{(B_E + c_9)^2} \right) =$$

$$\frac{1}{2} \left(\frac{0.2 \times 50 \times 2044}{221934075780.27 + 1000000} \right) - \frac{1}{2} \left(\frac{0.2 \times 50 \times 2044 \times 221934075780.27}{(221934075780.27 + 1000000)^2} \right) = 4.6050 \cdot$$

$$10^{-8} - 4.6049 \cdot 10^{-8} = 1 \cdot 10^{-12}$$

$$\beta_{78} = \alpha_{19} \left(1 - \frac{B_I}{B_I + NM_I + \epsilon} \right) + \alpha_{19} B_I \left(-\frac{1}{B_I + NM_I + \epsilon} + \frac{B_I}{(B_I + NM_I + \epsilon)^2} \right) -$$

$$\frac{k_{17}NM_I}{B_I + NM_I + \epsilon} + \frac{k_{17}NM_I B_I}{(B_I + NM_I + \epsilon)^2} + k_2 \left(\frac{N}{2} \right) M_R \left(\frac{B_E}{B_E + c_9} \right) -$$

$$\frac{k_{14}NT_T}{\frac{T_T}{M_I} + c_4} \left(-\frac{p}{B_I + NM_I + \epsilon} + \frac{pB_I}{(B_I + NM_I + \epsilon)^2} \right) - \mu_I =$$

$$0.17 \left(1 - \frac{17295.443}{17295.443 + (50 \times 811) + 10} \right) + 0.17 \cdot 17295.443 \cdot$$

$$\begin{aligned}
& \left(-\frac{1}{17295.443+(50\times 811)+10} + \frac{17295.443}{(17295.443+(50\times 811)+10)^2} \right) - \\
& \frac{0.05\times 50\times 14326}{17295.443+(50\times 811)+10} + \frac{0.05\times 50\times 14326 \times 17295.443}{(17295.443+(50\times 811)+10)^2} + \\
& \frac{1}{2} \left(\frac{0.2\times 50\times 14326 \times 221934075780.27}{221934075780.27+1000000} \right) - \\
& \frac{0.7\times 50\times 14326}{811+5} \left(-\frac{0.7}{17295.443+(50\times 811)+10} + \frac{0.7\times 17295.443}{(17295.443+(50\times 811)+10)^2} \right) - \\
& 0.015 = 0.1192 - 0.0356 - 0.6190 + 0.1851 + 7.1630 \cdot 10^4 + \\
& 0.1877 - 0.015 = 7.1630 \cdot 10^4
\end{aligned}$$

Nilai eigen (λ) dari matriks Jacobian pada titik kesetimbangan kedua (J_2) dapat dicari dengan menyelesaikan persamaan karakteristik yang berupa $|\lambda I - J_2| = 0$. Dengan perhitungan yang menggunakan bantuan program MAPLE sebagaimana yang terlampir dalam Lampiran 7, dan memasukkan nilai parameternya akan didapatkan persamaan karakteristik

$$\begin{aligned}
& (\lambda + 7.627092502) \cdot (\lambda + 3.413383325) \cdot (\lambda + 2.770788774) \cdot \\
& (\lambda + 1.199918543) \cdot (\lambda + 0.7637115026) \cdot (\lambda + 0.3333909228) \cdot \\
& (\lambda + 0.3304187057) \cdot (\lambda - 0.2276212401) \cdot (\lambda - 0.7077906449) \cdot \\
& (\lambda - 50550.39330) = 0
\end{aligned}$$

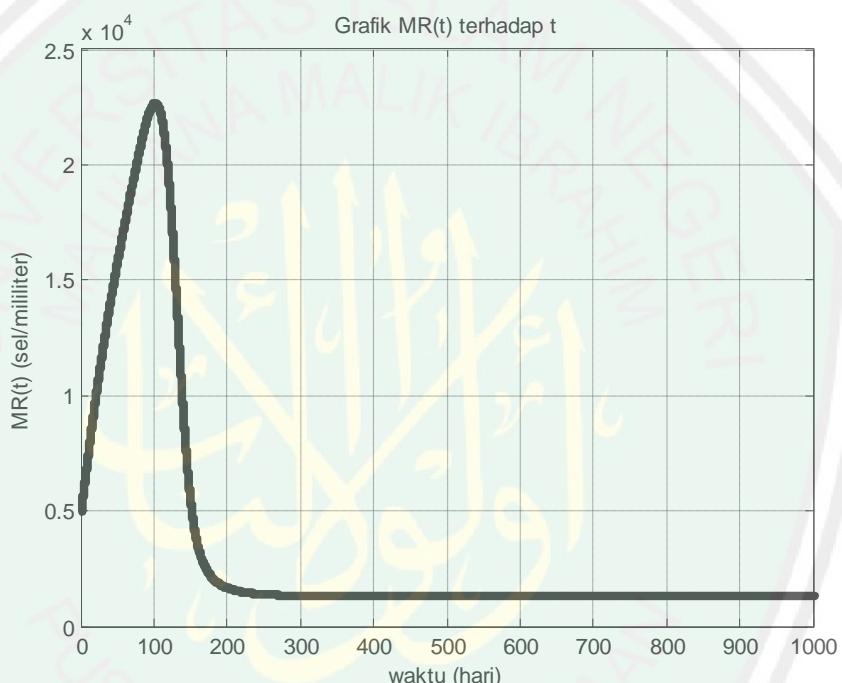
Sehingga nilai-nilai eigennya adalah

$$\begin{aligned}
\lambda_1 &= -7.6271, \lambda_2 = -3.4134, \lambda_3 = -2.77, \lambda_4 = -1.2, \lambda_5 = -0.7637, \lambda_6 = \\
&-0.3334, \lambda_7 = -0.33, \lambda_8 = 0.2276, \lambda_9 = 0.7078, \lambda_{10} = 50550.4
\end{aligned}$$

Menurut Finizio dan Ladas (1988), karena terdapat nilai eigen pada titik kesetimbangan kedua yang bernilai positif pada bagian riilnya, maka titik kesetimbangan kedua adalah tidak stabil.

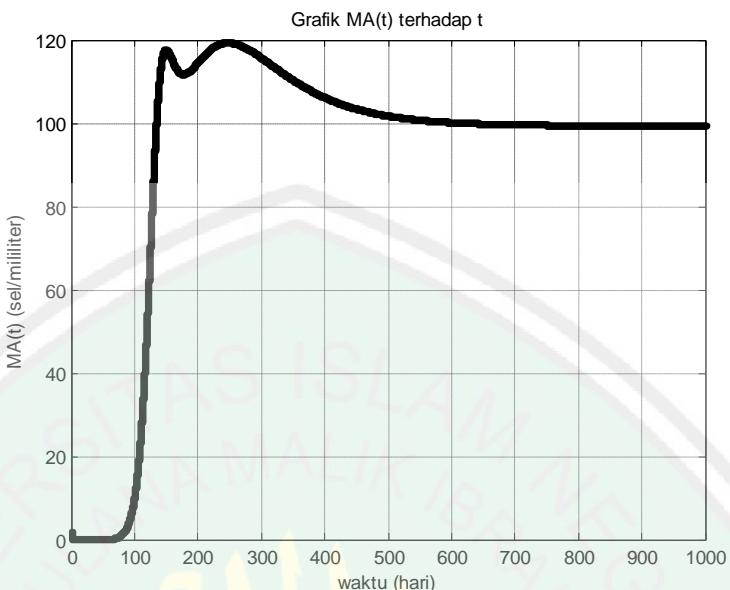
3.6 Simulasi Numerik dan Analisis Perilaku Grafik pada Model

Dengan menggunakan program MATLAB, akan ditemukan grafik solusi dari sistem persamaan biasa non linier orde satu pada sistem persamaan 3.1 sampai dengan 3.12. dengan nilai titik awal yang telah ditentukan, maka akan didapatkan :



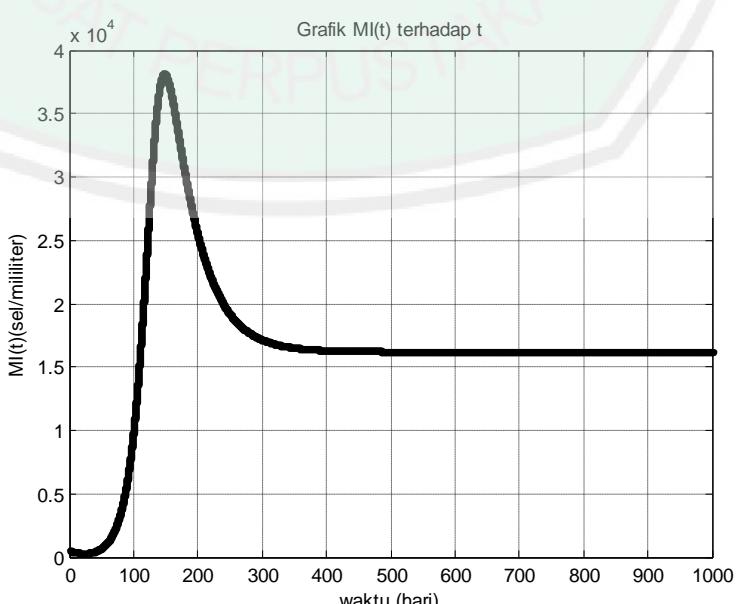
Gambar 3.5 Grafik Populasi Makrofag Resting (M_R) terhadap Waktu t

Gambar pertama menggambarkan tentang perubahan jumlah populasi makrofag resting selama 1000 hari dengan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 3.1. Dengan nilai awal = 5000 sel/ml, karena dalam tubuh manusia dilengkapi makrofag resting dalam tubuh untuk melawan infeksi bakteri, grafik jumlah populasi ini mencapai puncak pada hari ke-100 dengan jumlah 22700 sel/ml, dan berangsurnya stabil pada 1500 sel/ml, yang artinya laju pertumbuhan dari makrofag resting adalah tetap yaitu sebesar 1500 sel/ml dan dalam hal ini, sudah tidak terdapat perubahan populasi lagi.



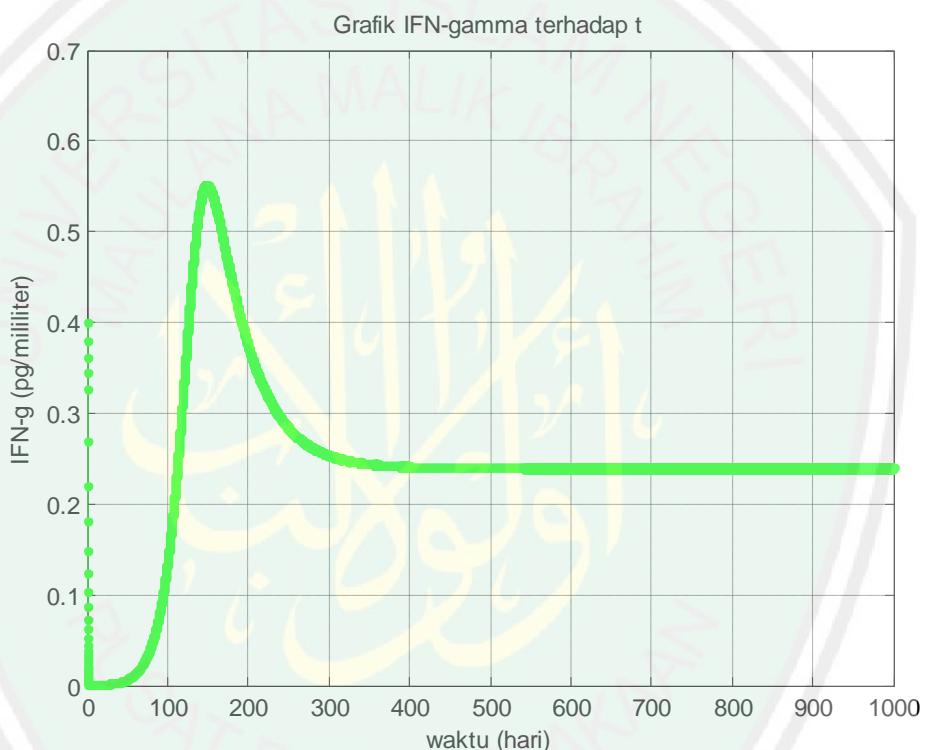
Gambar 3.6 Grafik Populasi Makrofag Teraktivasi (M_A) terhadap Waktu t

Gambar kedua menunjukkan perubahan jumlah populasi sel makrofag teraktivasi selama 1000 hari dengan nilai parameter yang disajikan pada Tabel 3.1. Dengan nilai awal = 2 sel/ml, karena memiliki kemampuan *bakterisidal* yang kuat, grafik jumlah populasi ini mengalami titik puncaknya pada hari ke-250, yakni pada kisaran 120 sel/ml. Selanjutnya stabil pada 100 sel/ml.



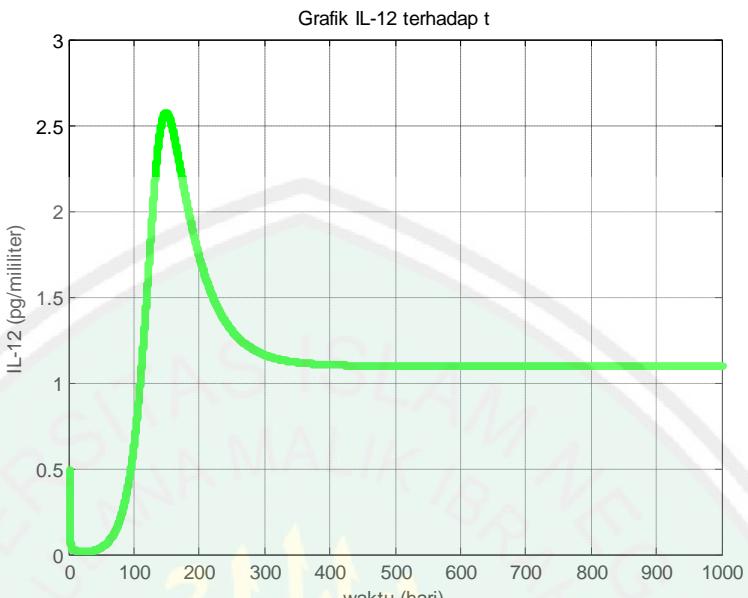
Gambar 3.7 Grafik Populasi Makrofag Terinfeksi (M_I) terhadap Waktu t

Gambar ketiga menunjukkan perubahan jumlah populasi makrofag terinfeksi selama 1000 hari dengan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 3.1. Dengan nilai awal = 500 sel/ml, karena telah terinfeksi bakteri ekstraseluler, grafik jumlah populasi makrofag terinfeksi mencapai puncak pada 38000 sel/ml pada hari ke-150. Selanjutnya stabil pada 16500 sel/ml.



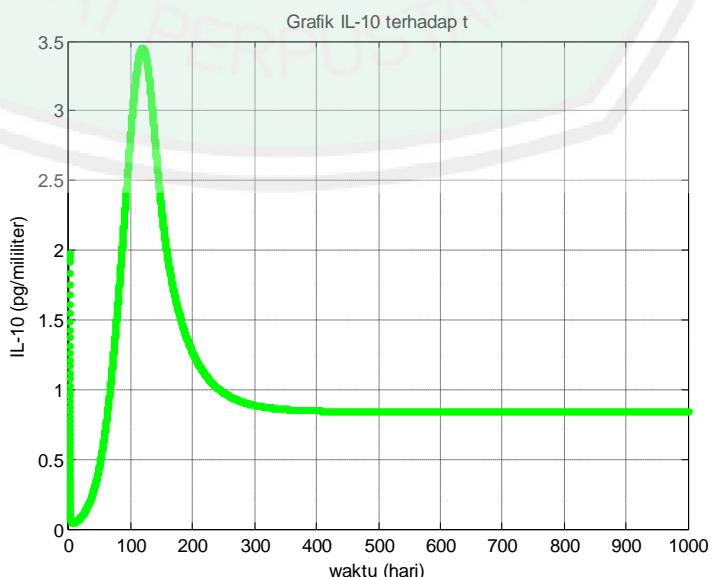
Gambar 3.8 Grafik Konsentrasi Interferon-gamma (I_g) terhadap Waktu t

Grafik keempat menunjukkan perubahan jumlah konsentrasi *Interferon-gamma* (IFN- γ) selama 1000 hari dengan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 3.1. Dengan nilai awal = 0.4 pg/ml, karena memiliki pengaruh yang kecil terhadap imunitas bakteri, grafik jumlah konsentrasi ini mencapai puncak pada 0.55 pg/ml pada hari ke-150, dan selanjutnya stabil pada 0.25 pg/ml.



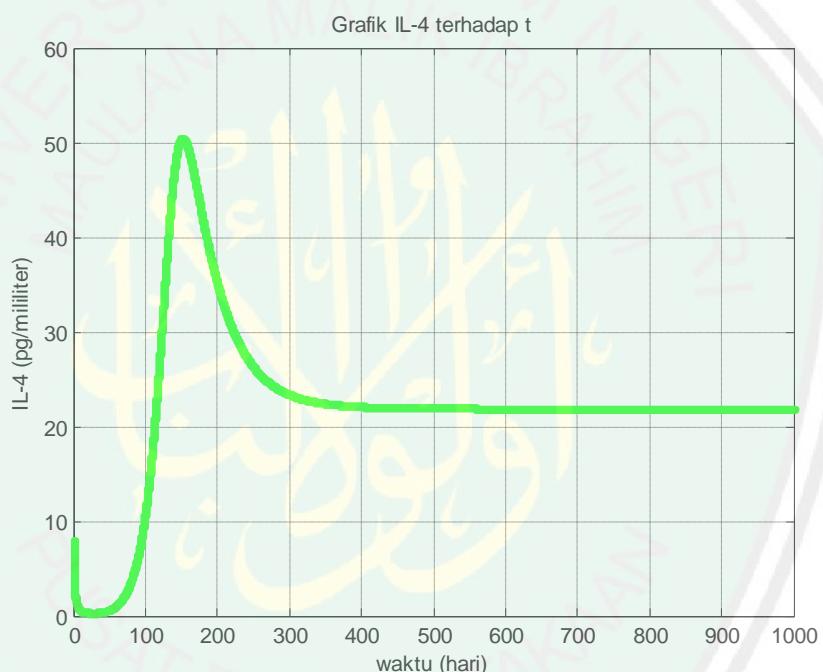
Gambar 3.9 Grafik Konsentrasi Interleukin-12 (I_{12}) terhadap Waktu t

Grafik kelima menunjukkan perubahan jumlah konsentrasi *Interleukin-12* (IL-12) selama 1000 hari dengan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 3.1. Dengan nilai awal = 0.5 pg/ml, karena memiliki pengaruh yang kecil terhadap imunitas bakteri, grafik jumlah konsentrasi ini mencapai puncak pada 2.56 pg/ml saat hari ke-150. Selanjutnya menunjukkan kestabilan pada nilai 1.1 pg/ml.



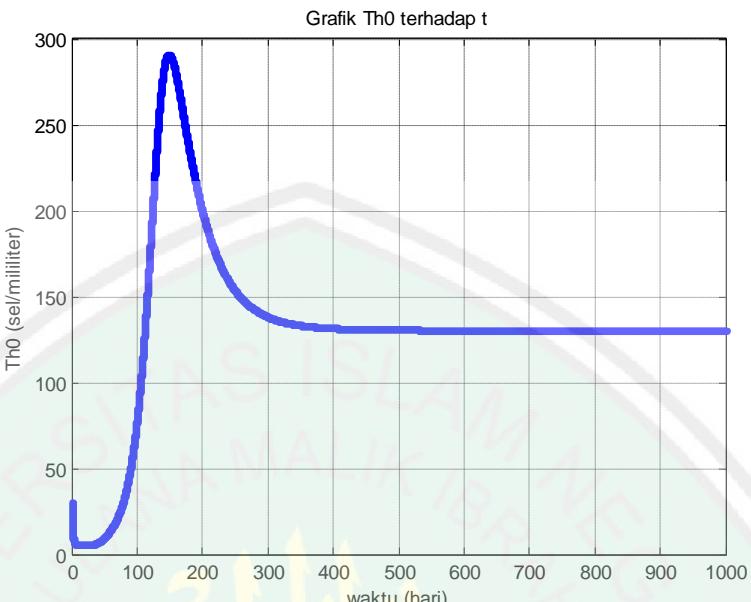
Gambar 3.10 Grafik Konsentrasi Interleukin-10 (I_{10}) terhadap Waktu t

Grafik keenam menunjukkan perubahan jumlah konsentrasi *Interleukin-10* (IL-10) selama 1000 hari dengan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 3.1. Dengan nilai awal = 2 pg/ml, karena memiliki pengaruh yang kecil terhadap imunitas bakteri, grafik jumlah konsentrasi ini pada hari ke-120 dengan 3.45 pg/ml. Selanjutnya menunjukkan kestabilan pada nilai 0.83 pg/ml.

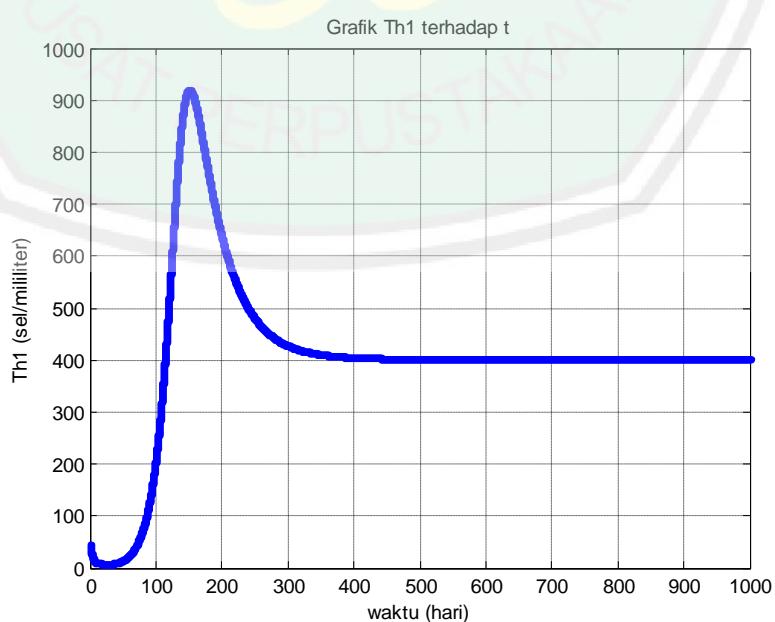


Gambar 3.11 Grafik Konsentrasi Interleukin-4 (I_4) terhadap Waktu t

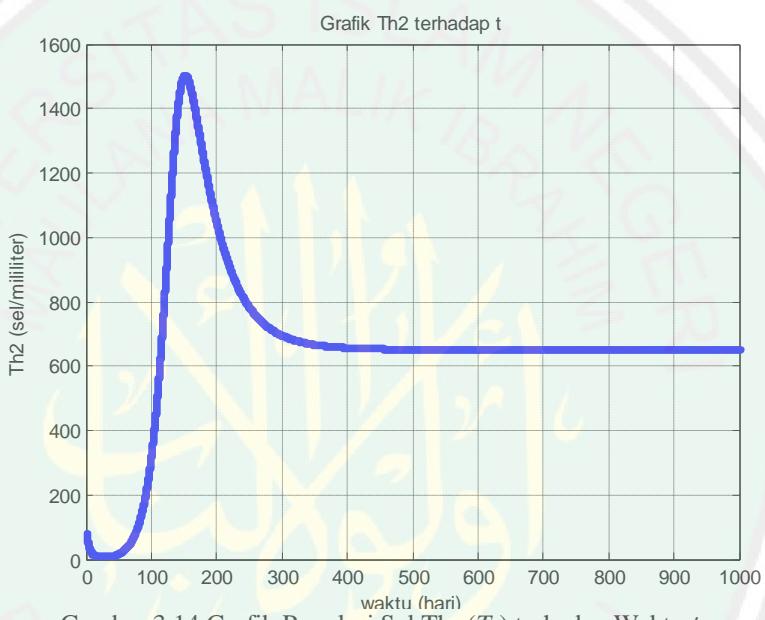
Grafik ketujuh menunjukkan perubahan jumlah konsentrasi *Interleukin-4* (IL-4) selama 1000 hari dengan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 3.1. Dengan nilai awal = 8 pg/ml, karena memiliki pengaruh yang kecil terhadap imunitas bakteri, grafik jumlah konsentrasi ini mencapai puncak 50 pg/ml pada hari ke-150. Selanjutnya stabil pada nilai 22 pg/ml.

Gambar 3.12 Grafik Populasi Sel Th_0 (T_0) terhadap Waktu t

Grafik kedelapan menunjukkan perubahan jumlah populasi sel T helper 0 (Th_0) selama 1000 hari dengan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 3.1. Dengan nilai awal = 30 sel/ml, karena menjadi sumber diferensiasi sel Th_1 dan Th_2 , grafik jumlah populasi ini mencapai puncak 290 sel /ml pada hari ke-148. Selanjutnya stabil pada 130 sel/ml.

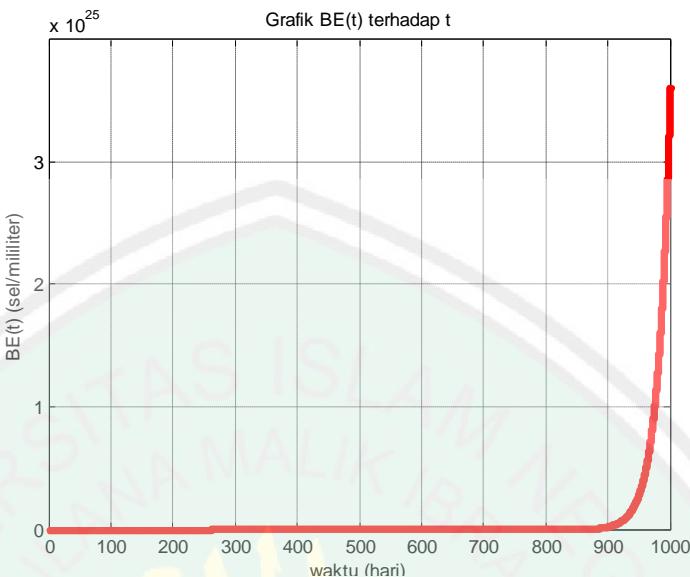
Gambar 3.13 Grafik Populasi Sel Th_1 (T_1) terhadap Waktu t

Grafik kesembilan menunjukkan perubahan jumlah populasi sel T helper 1 (Th_1) selama 1000 hari dengan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 3.1. Dengan nilai awal = 45 sel/ml, karena merupakan hasil diferensiasi sel Th_0 , grafik jumlah populasi ini mencapai puncak 920 sel/ml pada hari ke-150. Selanjutnya stabil pada 400 sel/ml.



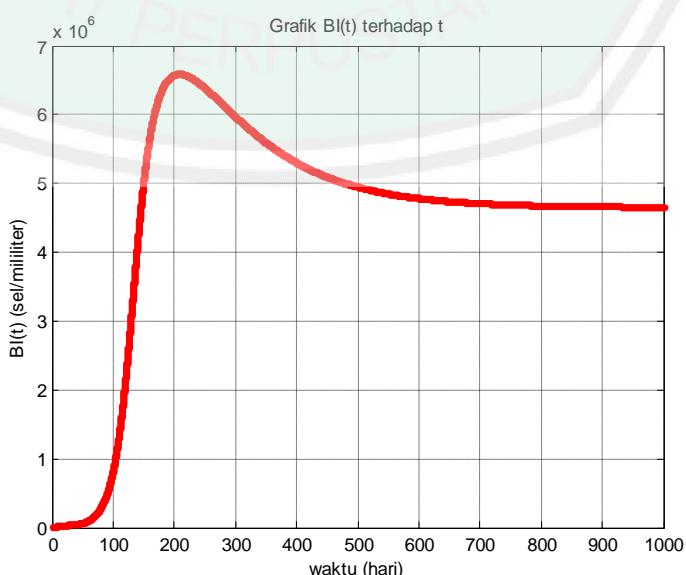
Gambar 3.14 Grafik Populasi Sel Th_2 (T_2) terhadap Waktu t

Grafik kesepuluh menunjukkan perubahan jumlah populasi sel T helper 2 (Th_2) selama 1000 hari dengan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 3.1. Dengan nilai awal = 80 sel/ml, karena merupakan hasil diferensiasi sel Th_0 , grafik jumlah populasi ini bergerak dan mencapai puncak pada 1505 sel /ml pada hari ke-151. Selanjutnya stabil pada 650 sel/ml.



Gambar 3.15 Grafik Populasi Bakteri Ekstraseluler (B_E) terhadap Waktu t

Grafik kesebelas menunjukkan perubahan jumlah populasi bakteri ekstraseluler selama 1000 hari dengan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 3.1. Dengan nilai awal = 5000 bakteri/ml, karena mudah tersebar melalui udara, grafik jumlah populasi ini mencapai puncak 3.6×10^{25} sel /ml pada hari ke-1000. Ini menunjukkan bakteri ekstraseluler tidak akan mampu dibunuh oleh tubuh, karena berada di lingkungan luar tubuh.



Gambar 3.16 Grafik Populasi Bakteri Intraseluler (B_I) terhadap Waktu t

Grafik keduabelas menunjukkan perubahan jumlah populasi bakteri intraseluler selama 1000 hari dengan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 3.1. Dengan nilai awal = 2000 sel/ml, karena merupakan bakteri yang berada di dalam tubuh manusia, grafik jumlah populasi ini mencapai titik puncak 6.585×10^6 bakteri/ml. Selanjutnya stabil pada 4.66×10^6 bakteri/ml.

3.7 Interpretasi Hasil Simulasi Data dalam Model

Setelah memahami dan menginterpretasi model, penulis mencari titik kesetimbangan untuk kasus pertama (bebas penyakit) dan kasus kedua (endemik). Adapun untuk kasus pertama, didapatkan nilai titik kesetimbangan yang berupa $(M_R^*, M_A^*, M_I^*, I_\gamma^*, I_{12}^*, I_{10}^*, I_4^*, T_0^*, T_1^*, T_2^*, B_E^*, B_I^*) = (30000, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$. Sedangkan untuk kasus kedua, didapatkan nilai titik kesetimbangan yang berupa $(M_R^*, M_A^*, M_I^*, I_\gamma^*, I_{12}^*, I_{10}^*, I_4^*, T_0^*, T_1^*, T_2^*, B_E^*, B_I^*) = (1500, 100, 16500, 0.25, 1.1, 0.83, 22, 130, 400, 650, 3.6 \times 10^6, 4.66 \times 10^6)$.

Selanjutnya, dengan memasukkan nilai parameter yang tersaji dalam Tabel 3.1 penulis mendapatkan beberapa grafik yang menjelaskan dinamika jumlah populasi makrofag resting, makrofag teraktivasi, makrofag terinfeksi, *Interferon-gamma*, *Interleukin-12*, *Interleukin-10*, *Interleukin-4*, sel Th0, sel Th1, sel Th2, bakteri ektraseluler, dan bakteri intraseluler.

Simulasi parameter untuk makrofag resting, makrofag teraktivasi, dan makrofag terinfeksi, didapatkan grafik yang masing-masing mencapai puncaknya pada hari ke-100, hari ke-250, dan hari ke-150. Simulasi

parameter untuk *Interferon-gamma*, *Interleukin-12*, *Interleukin-10*, dan *Interleukin-4*, didapatkan grafik yang masing-masing mencapai puncaknya pada hari ke-150, hari ke-150, hari ke-118, dan hari ke-150. Simulasi parameter untuk sel Th0, sel Th1, dan sel Th2, didapatkan grafik yang masing-masing mencapai puncaknya pada hari ke-148, hari ke-150, dan hari ke-151. Sedangkan simulasi parameter untuk bakteri ekstraseluler dan bakteri intraseluler, didapatkan grafik yang masing-masing mencapai puncaknya pada hari ke-1000 dan hari ke-210.

Dari simulasi parameter tersebut, dapat disimpulkan bahwa hari ke-100 sampai hari ke-250 adalah hari yang sangat penting untuk sistem imun dalam menghadapi proses epidemik infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Artinya dalam rentang waktu ini terjadi suatu keadaan dimana penyebaran penyakit Tuberkulosis mengalami perkembangan yang sangat pesat, sehingga tubuh manusia memberikan respon imun yang kuat agar tidak terkena infeksi Tuberkulosis yang parah.

3.8 Konsep Kesetimbangan Imun dalam Pandangan Islam

Sebagaimana telah dijelaskan dalam Bab II, bahwa imun adalah perlindungan terhadap penyakit dan lebih spesifik lagi perlindungan terhadap infeksi. Ketika tubuh manusia diserbu penyakit, maka tubuh manusia akan membentuk barisan pertahanan yang disebut dengan *sistem imun*, yaitu sel dan molekul yang bertanggung jawab atas berlangsungnya proses imun.

Karena itu ketika tubuh manusia tidak mampu melakukan proses imun biasanya disebabkan oleh kelalaian manusia dalam menjaga kesehatan, maka

ia akan terserang suatu penyakit. Para ulama sering mengaitkan penyakit dengan siksa Allah. Al-Biqa'i dalam tafsirnya mengenai surat Al-Fatiha, mengemukakan Sabda Nabi SAW.

الْمَرْضُ سَوْطُ اللَّهِ فِي الْأَرْضِ يُؤَدِّبُ اللَّهُ بِهِ عِبَادَةً

“Penyakit adalah cambuk Tuhan di Bumi, dengan Dia mendidik hamba-hambaNya”.

Pendapat ini didukung oleh kandungan pengertian takwa yang pada dasarnya berarti menghindar dari siksa Allah di Dunia dan Akhirat. Siksa Allah di Dunia adalah akibat pelanggaran terhadap hukum-hukum alam. Hukum alam antara lain membuktikan bahwa makanan yang kotor mengakibatkan penyakit (Abadiyah, 2009:52-53).

Allah selaku penguasa alam semesta ini telah menciptakan tubuh manusia dalam keadaan yang sangat sempurna dan seimbang. Hal ini telah tertulis dalam Al-Qur'an yang berbunyi :

اللَّهُمَّ خَلَقْتَ فَسَوَّنَكَ فَعَدَّلَكَ

“Yang telah menciptakan kamu lalu menyempurnakan kejadianmu dan menjadikan (susunan tubuh)mu seimbang” (QS.Al-Infithaa, 82:7)

Manusia merupakan makhluk yang unik. Ia memiliki sistem tubuh yang amat rumit, yang saling berhubungan satu sama lain sehingga membentuk sebuah kesetimbangan tubuh. Allah menciptakan manusia dengan proporsi tubuh yang pas, sehingga memungkinkannya untuk menjalankan berbagai macam aktivitas tanpa masalah. Sebagai contoh, telinga. Telinga manusia hanya dapat mendengar suara pada ukuran tertentu.

Andaikan manusia mampu mendengar suara di luar ukuran tersebut mungkin akan terlihat menguntungkan, akan tetapi membuat telinga tersebut menjadi sangat sensitif. Setiap saat manusia harus mendengar berbagai suara, mulai dari detak jantung hingga gemerisik semut yang berjalan di dinding sehingga hal-hal tersebut akan sangat mengganggunya, sampai-sampai tidurnya pun menjadi tidak nyaman. Karena itulah Allah telah menentukan batas ukuran pendengarannya agar manusia hidup dengan tenang.

Ketika tubuh manusia mulai terserang penyakit, maka sistem imun akan membentuk barisan pertahanan untuk melawannya. Dari sinilah akan diketahui bahwa Allah telah memberikan suatu kesetimbangan dengan memberikan penyembuhan terhadap penyakit. Istilahnya, ada penyakit tentu ada penyembuh. Hal ini sesuai dengan dalil Al-Qur'an surat Yunus ayat 57 yang berbunyi :

يَأَيُّهَا النَّاسُ قَدْ جَاءَتُكُم مَوْعِظَةٌ مِن رَبِّكُمْ وَشَفَاءٌ لِمَا فِي الصُّدُورِ وَرَحْمَةٌ
لِلْمُؤْمِنِينَ

“Hai manusia, Sesungguhnya telah datang kepadamu pelajaran dari Tuhanmu dan penyembuh bagi penyakit-penyakit (yang berada) dalam dada dan petunjuk serta rahmat bagi orang-orang yang beriman”

Menurut As-Sayyid (2006), penyembuhan berbagai macam penyakit selalu dilakukan dengan cara menjaga dan mengembalikan keseimbangan fungsi tubuh ini serta menghilangkan pengaruh dan efek samping yang ditimbulkan oleh penyakit tersebut, untuk kemudian berusaha mengembalikan keseimbangan itu pada keadaan alamiahnya. Ketika tubuh melakukan perlawanan terhadap berbagai macam penyakit, maka saat itu

tubuh telah kehilangan beberapa zat penting yang menjadi alat perlawanan tersebut. Dan zat-zat itu harus dikembalikan secara normal dan alami saat melakukan penyembuhan (As-Sayyid, 2006:10).

Masih menurut As-Sayyid, ada dua bahan dasar obat-obatan sebagai bahan dasar obat-obatan ; Pertama, bahan aktif yang disarikan dari tumbuhan obat. Hanya saja jenis tumbuhan ini jumlahnya sedikit sekali dan tidak mencukupi kebutuhan manusia, karena kurangnya perhatian masyarakat terhadap tumbuh-tumbuhan obat ini. Juga tidak adanya upaya untuk memelihara dan memperbanyak populasinya. Kedua, bahan kimiawi yang diproduksi manusia yang tersebar luas ke seluruh belahan dunia dengan beraneka ragam jenisnya. Hal itu sebagai konsekuensi logis dari pesatnya perkembangan ilmu kedokteran dalam menguraikan senyawa-senyawa kimiawi. Juga penggunaan berbagai macam sarana pemilahan bahan-bahan aktif dari tumbuh-tumbuhan obat (As-Sayyid, 2006:1).

Pencegahan diri dari penyakit lebih penting daripada pengobatan atau penyembuhannya. Karena itu, Islam mengajak umat manusia untuk memperkuat tubuh, dimana Allah Swt. berfirman di dalam surat Al-Qashash ayat 26:

قَالَتْ إِحْدَاهُمَا يَتَأْبَتْ أَسْتَعْجِرُهُ إِنَّ حَيْرَ مَنِ اسْتَعْجَرَتْ الْقَوْىُ الْأَمِينُ

“Salah seorang dari kedua wanita itu berkata: "Wahai bapakku ambillah ia sebagai orang yang bekerja (untuk kita), karena Sesungguhnya orang yang paling baik yang engkau ambil untuk bekerja (kepada kita) ialah orang yang kuat lagi dapat dipercaya”.

BAB IV

PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Dari pembahasan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa model matematika untuk mekanisme pertahanan imun makrofag terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* pada paru-paru berbentuk sistem persamaan diferensial nonlinier, dan untuk menyelesaikan sistem persamaan diferensial yang tidak linier digunakan konsep titik kesetimbangan, dan kestabilan titik kesetimbangan.

Titik kesetimbangan yang pertama (bebas penyakit) diperoleh

$$M_R^* = 30000, M_A^* = 0, M_I^* = 0, I_Y^* = 0, I_{12}^* = 0, I_{10}^* = 0, I_4^* = 0, T_0^* = 0, T_1^* = 0, T_2^* = 0, B_E^* = 0, B_I^* = 0$$

Titik kesetimbangan ini setelah disubstitusikan pada matriks Jacobian dan dicari nilai eigen-nya bersifat stabil, karena semua nilai eigen bernilai negatif pada bagian realnya.

Sedangkan untuk titik kesetimbangan kedua (endemis), diperoleh

$$M_R^* = 1500, M_A^* = 100, M_I^* = 16500, I_Y^* = 0.25, I_{12}^* = 1.1, I_{10}^* = 0.83, I_4^* = 22, T_0^* = 130, T_1^* = 400, T_2^* = 650, B_E^* = 3.6 \times 10^6, B_I^* = 4.66 \times 10^6$$

Titik kesetimbangan kedua ini setelah disubstitusikan pada matriks Jacobian dan dicari nilai eigen-nya bersifat tidak stabil.

Adapun interpretasi hasil analisis dalam skripsi ini menunjukkan bahwa hari ke-100 sampai hari ke-250 adalah hari yang sangat penting untuk sistem imun dalam menghadapi proses epidemik infeksi *Mycobacterium*

tuberculosis. Artinya dalam rentang waktu ini terjadi suatu keadaan dimana penyebaran penyakit tuberkulosis mengalami perkembangan yang sangat pesat, sehingga tubuh manusia memberikan respon imun yang kuat agar tidak terkena infeksi tuberkulosis yang parah.

4.2 Saran

Pada penelitian selanjutnya, hal yang dapat dikembangkan dari skripsi ini adalah menggunakan metode *Runge-Kutta* untuk mencari solusi numerik dari sistem persamaan diferensial non-linier model matematika untuk mekanisme pertahanan imun makrofag dalam merespon infeksi *Mycobacterium tuberculosis* pada paru-paru, dan membandingkannya dengan hasil pembahasan pada skripsi ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abadiyah, Lilik Masluhatul. 2009. Analisis Model Matematika pada Pengaruh Sistem Imun Terhadap Infeksi Virus HIV. *Skripsi* Tidak diterbitkan. Malang:UIN Malang
- Ad-Darimi, Imam. 2007. *Sunan Ad-Darimi*. Jakarta:Pustaka Azzam
- Adhimah, Isrokhotul. 2011. Model Matematika pada Sistem Kekebalan Tubuh Terhadap Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dengan Pengaruh Usia. *Skripsi* Tidak diterbitkan. Malang:UIN Maulana Malik Ibrahim Malang
- Al-Jazairi, Syaikh Abu Bakar Jabir. 2009. *Tafsir Al-Qur'an Al-Aisar (Jilid 7)*. penj.Fityan Amaliy, Lc dan Edi Suwanto, Lc. Jakarta:Darus Sunnah Press
- Al-Jauziyah, Ibnu Qayyim. 2004. *Metode Pengobatan Nabi*. Jakarta:Griya Ilmu
- Anton, Howard, dan Rorres, Chris. 2004. *Ajabar Linear Elementer*. Jakarta:Erlangga
- As-sayyid, Abdul Basith Muhammad. 2006. *Pola Makan Rasulullah : Makanan Sehat Berkualitas Menurut Al-Qur'an dan As-Sunnah*. Jakarta:Almahira
- Ayres, Frank. 1992. *Persamaan Diferensial Dalam Satuan SI Metric*. Jakarta:Erlangga
- Aziz, Muhammad Kamal Abdul. 2008. *Ensiklopedia Keajaiban Tubuh Manusia (Berdasarkan Al-Qur'an dan Sains)*. Yogyakarta:Citra Risalah
- Baiduri. 2002. *Persamaan Diferensial dan Matematka Model*. Malang:UMM Press
- Finizio, N dan Ladas, G. 1988. *Persamaan Diferensial Biasa dengan Penerapan Modern*. Jakarta:Erlangga
- Fithri, Ariesta Desiana. 2011. Titik Kesetimbangan Model Matematika Pada Mekanisme Respon Imun Terhadap Infeksi Mikobakterium Tuberkulosis Di Paru-Paru. *Skripsi* Tidak diterbitkan. Malang : UIN Maulana Malik Ibrahim Malang
- Haniyah, Khoirul. 2011. Analisis dan Simulasi Model Matematika pada Interaksi Makrofag dan Mikobakterium Tuberkulosis. *Skripsi* Tidak diterbitkan. Malang:UIN Maulana Malik Ibrahim Malang
- Kresno, Siti Boedina. 2001. *Imunologi : Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*. Jakarta:Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Meyer, Walter. 1985. *Concepts of Mathematical Modelling*. Singapore:McGraw-Hill Book Co
- Nugroho, Susilo. 2009. Pengaruh Vaksinasi Terhadap Penyebaran Penyakit Dengan Model Endemi SIR. *Skripsi*. Tidak Diterbitkan. Diakses pada tanggal 03 Maret 2012. Surakarta : Universitas Sebelas Maret
- Pagalay, Usman. 2009. *Mathematical Modelling*. Malang:UIN-Malang Press
- Ridwan, Muhamad. 2010. *Keajaiban Nafas*. Semarang:Pustaka Widayamara
- Ross, Shepley L. 1984. *Differential Equations*. New York:John Wiley & Sons
- Wahyuningtyas, Didik. 2009. Pemodelan Matematika pada Diabetes Tipe I. *Skripsi* Tidak diterbitkan. Malang:UIN Maulana Malik Ibrahim Malang

- Wigginton, Janis E., dan Kirschner, Denise. 2001. A Model to Predict Cell-Mediated Immune Regulatory Mechanisms During Human Infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *The American Association of Immunologists*, 22:1951-1967
- Yulinar, Sarah Luthfiah. 2009. Titik Kesetimbangan Model Matematika pada Pertumbuhan Sel T yang Mensekresi Interleukin-2. *Skripsi Tidak Diterbitkan*. Malang:UIN Maulana Malik Ibrahim Malang

Lampiran 1**Daftar Istilah**

Antibodi	: Zat dalam darah yang membunuh racun/bakteri
Antigen	: Hal yang dapat merangsang respon imun
Apoptosis	: Mekanisme biologi yang merupakan salah satu jenis kematian sel terprogram
Bakterisidal	: Kemampuan untuk membunuh atau memusnahkan bakteri
Bakteriostatik	: Substansi kimia atau konsentrasi rendah bakterisida yg mampu menahan pertumbuhan bakteri, tetapi tidak mematikannya seperti bakterisida
Diferensiasi	: Proses yang menyebabkan sekumpulan sel menjadi berbeda-beda dalam struktur, fungsi, dan perilakunya.
Fagositosis	: Sebagian dari respons imun non spesifik dan yang pertama kali mempertemukan tuan rumah dengan benda asing.
Hemopoesis	: Pembentukan sel darah dalam tubuh hidup (terutama di sumsum tulang)
Fibrosis	: Pengembangan kelebihan fibrosa jaringan ikat dalam organ
Ligan	: Sebuah atom atau molekul atau radikal atau ion yang membentuk kompleks sekitar atom pusat
Limfosit	: Sejenis sel darah putih pada sistem kekebalan makhluk vertebrata
Limfopoesis	: Pembentukan limfosit dalam sumsum tulang, kelenjar getah bening, timus dan limpa
Lumen	: Rongga dalam tubuh
Nekrosis	: Kematian sel yang disebabkan oleh kerusakan sel secara akut
Monosit	: Sel darah putih yang berinti satu.
Opsonin	: Antibodi dalam serum darah yang melekat pada serangan mikroorganisme dan antigen lain untuk membuat lebih rentan terhadap tindakan fagosit
Proliferasi	: Pengembangan yang berkesinambungan dari sel dalam pembentukan jaringan; pembentukan sel
Repertoire	: Kumpulan dari berbagai individu yang memiliki spesifitas
Sitolisis	: Perusakan atau pelarutan sel hidup
Timus	: Sebuah kelenjar yang terletak di depan dada, yang mencapai berat maksimalnya saat manusia memasuki masa pubertas

Lampiran 2

Perhitungan Secara Analitik (Manual) untuk Mencari Titik kesetimbangan Kedua

- Untuk Makrofag *Resting*

$$\begin{aligned}
 & s_M + \alpha_4(M_A^* + wM_I^*) + \alpha_{21}M_R^*\left(\frac{B_T^*}{B_T^* + c_{28}}\right) + k_4M_A^*\left(\frac{I_{10}^*}{I_{10}^* + s_8}\right) - k_2M_R^*\left(\frac{B_E^*}{B_E^* + c_9}\right) - \\
 & k_3M_R^*\left(\frac{I_\gamma^*}{I_\gamma^* + s_3}\right)\left(\frac{B_T^*}{B_T^* + c_8}\right) + \mu_{da}M_A^*\left(\frac{s_3}{I_\gamma^* + s_3}\right)\left(\frac{c_8}{B_T^* + c_8}\right) - \mu_rM_R^* = 0 \\
 \Rightarrow & s_M + M_R^*\left(\left(\frac{\alpha_{21}B_T^*}{B_T^* + c_{28}}\right) - \left(\frac{k_2B_E^*}{B_E^* + c_9}\right) - \left(\frac{I_\gamma^*}{I_\gamma^* + s_3}\right)\left(\frac{k_3B_T^*}{B_T^* + c_8}\right) - \mu_r\right) + \alpha_4(M_A^* + wM_I^*) + \\
 & k_4M_A^*\left(\frac{I_{10}^*}{I_{10}^* + s_8}\right) + \mu_{da}M_A^*\left(\frac{s_3}{I_\gamma^* + s_3}\right)\left(\frac{c_8}{B_T^* + c_8}\right) = 0 \\
 \Rightarrow & M_R^*\left(\left(\frac{\alpha_{21}B_T^*}{B_T^* + c_{28}}\right) - \left(\frac{k_2B_E^*}{B_E^* + c_9}\right) - \left(\frac{I_\gamma^*}{I_\gamma^* + s_3}\right)\left(\frac{k_3B_T^*}{B_T^* + c_8}\right) - \mu_r\right) = -\left(s_M + \alpha_4(M_A^* + wM_I^*) + \right. \\
 & \left. k_4M_A^*\left(\frac{I_{10}^*}{I_{10}^* + s_8}\right) + \mu_{da}M_A^*\left(\frac{s_3}{I_\gamma^* + s_3}\right)\left(\frac{c_8}{B_T^* + c_8}\right)\right) \\
 \Rightarrow & M_R^* = \frac{-\left(s_M + \alpha_4(M_A^* + wM_I^*) + k_4M_A^*\left(\frac{I_{10}^*}{I_{10}^* + s_8}\right) + \mu_{da}M_A^*\left(\frac{s_3}{I_\gamma^* + s_3}\right)\left(\frac{c_8}{B_T^* + c_8}\right)\right)}{-\left(-\left(\frac{\alpha_{21}B_T^*}{B_T^* + c_{28}}\right) + \left(\frac{k_2B_E^*}{B_E^* + c_9}\right) + \left(\frac{I_\gamma^*}{I_\gamma^* + s_3}\right)\left(\frac{k_3B_T^*}{B_T^* + c_8}\right) + \mu_r\right)} \\
 \Rightarrow & M_R^* = \frac{\left(s_M + \alpha_4(M_A^* + wM_I^*) + k_4M_A^*\left(\frac{I_{10}^*}{I_{10}^* + s_8}\right) + \mu_{da}M_A^*\left(\frac{s_3}{I_\gamma^* + s_3}\right)\left(\frac{c_8}{B_T^* + c_8}\right)\right)}{\left(\mu_r + \left(\frac{k_2B_E^*}{B_E^* + c_9}\right) + \left(\frac{I_\gamma^*}{I_\gamma^* + s_3}\right)\left(\frac{k_3B_T^*}{B_T^* + c_8}\right) - \left(\frac{\alpha_{21}B_T^*}{B_T^* + c_{28}}\right)\right)}
 \end{aligned}$$

- Untuk Makrofag Teraktivasi

$$\begin{aligned}
 & k_3M_R^*\left(\frac{I_\gamma^*}{I_\gamma^* + s_3}\right)\left(\frac{B_T^*}{B_T^* + c_8}\right) - k_4M_A^*\left(\frac{I_{10}^*}{I_{10}^* + s_8}\right) - \mu_{da}M_A^*\left(\frac{s_3}{I_\gamma^* + s_3}\right)\left(\frac{c_8}{B_T^* + c_8}\right) - \mu_aM_A^* = 0 \\
 \Rightarrow & k_3M_R^*\left(\frac{I_\gamma^*}{I_\gamma^* + s_3}\right)\left(\frac{B_T^*}{B_T^* + c_8}\right) - M_A^*\left(\left(\frac{k_4I_{10}^*}{I_{10}^* + s_8}\right) + \left(\frac{\mu_{da}s_3}{I_\gamma^* + s_3}\right)\left(\frac{c_8}{B_T^* + c_8}\right) + \mu_a\right) = 0 \\
 \Rightarrow & M_A^*\left(\left(\frac{k_4I_{10}^*}{I_{10}^* + s_8}\right) + \left(\frac{\mu_{da}s_3}{I_\gamma^* + s_3}\right)\left(\frac{c_8}{B_T^* + c_8}\right) + \mu_a\right) = \left(\frac{k_3M_R^*I_\gamma^*}{I_\gamma^* + s_3}\right)\left(\frac{B_T^*}{B_T^* + c_8}\right)
 \end{aligned}$$

$$\Rightarrow M_A^* = \frac{\left(\frac{k_3 M_R^* I_Y^*}{I_Y^* + s_3}\right) \left(\frac{B_T^*}{B_T^* + c_8}\right)}{\left(\left(\frac{k_4 I_{10}^*}{I_{10}^* + s_8}\right) + \left(\frac{\mu_{da} s_3}{I_Y^* + s_3}\right) \left(\frac{c_8}{B_T^* + c_8}\right) + \mu_a\right)}$$

- Untuk Makrofag Terinfeksi

$$\begin{aligned}
 & k_2 M_R^* \left(\frac{B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) - k_{17} M_I^* \left(\frac{B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon} \right) - k_{14} M_I^* \left(\frac{T_1^* / M_I^*}{(T_1^* / M_I^*) + c_4} \right) \left(1 - p \frac{B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon} \right) - \mu_i M_I^* = 0 \\
 & \Rightarrow k_2 M_R^* \left(\frac{B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) - k_{17} M_I^* \left(\frac{B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon} \right) - \left(\frac{k_{14} T_1^*}{(T_1^* / M_I^*) + c_4} \right) + \left(\frac{k_{14} T_1^*}{(T_1^* / M_I^*) + c_4} \right) \left(\frac{p B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon} \right) - \\
 & \quad \mu_i M_I^* = 0 \\
 & \Rightarrow ((T_1^* / M_I^*) + c_4) \left(k_2 M_R^* \left(\frac{B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) - k_{17} M_I^* \left(\frac{B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon} \right) - \left(\frac{k_{14} T_1^*}{(T_1^* / M_I^*) + c_4} \right) + \right. \\
 & \quad \left. \left(\frac{k_{14} T_1^*}{(T_1^* / M_I^*) + c_4} \right) \left(\frac{p B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon} \right) - \mu_i M_I^* = 0 \right) \\
 & \Rightarrow ((T_1^* / M_I^*) + c_4) k_2 M_R^* \left(\frac{B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) - ((T_1^* / M_I^*) + c_4) M_I^* \left(\left(\frac{k_{17} B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon} \right) \right) - k_{14} T_1^* + \\
 & \quad \left(\frac{p k_{14} T_1^* B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon} \right) - ((T_1^* / M_I^*) + c_4) M_I^* \mu_i = 0 \\
 & \Rightarrow \frac{T_1^* k_2 M_R^*}{M_I^*} \left(\frac{B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) + c_4 k_2 M_R^* \left(\frac{B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) - \left(\frac{k_{17} B_I^* T_1^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon} \right) - c_4 M_I^* \left(\frac{k_{17} B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon} \right) - k_{14} T_1^* + \\
 & \quad \left(\frac{p k_{14} T_1^* B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon} \right) - T_1^* \mu_I - c_4 M_I^* \mu_i = 0 \\
 & \Rightarrow (B_I^* + NM_I^* + \epsilon) \left(\frac{T_1^* k_2 M_R^*}{M_I^*} \left(\frac{B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) + c_4 k_2 M_R^* \left(\frac{B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) - \left(\frac{k_{17} B_I^* T_1^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon} \right) - c_4 M_I^* \left(\frac{k_{17} B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon} \right) - \right. \\
 & \quad \left. k_{14} T_1^* + \left(\frac{p k_{14} T_1^* B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon} \right) - T_1^* \mu_I - c_4 M_I^* \mu_i \right) = 0 \\
 & \Rightarrow (B_I^* + NM_I^* + \epsilon) \left(\frac{T_1^* k_2 M_R^* B_E^*}{M_I^* (B_E^* + c_9)} \right) + (B_I^* + NM_I^* + \epsilon) \left(\frac{c_4 k_2 M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) - (B_I^* + NM_I^* + \epsilon) \left(\frac{k_{17} B_I^* T_1^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon} \right) - (B_I^* + NM_I^* + \epsilon) \left(\frac{k_{17} c_4 M_I^* B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon} \right) - k_{14} T_1^* (B_I^* + NM_I^* + \epsilon) + \\
 & \quad (B_I^* + NM_I^* + \epsilon) \left(\frac{p k_{14} T_1^* B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon} \right) - (B_I^* + NM_I^* + \epsilon) T_1^* \mu_I - (B_I^* + NM_I^* + \epsilon) c_4 M_I^* \mu_i = 0
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&\rightarrow NM_I^* \left(\frac{T_1^* k_2 M_R^* B_E^*}{M_I^*(B_E^* + c_9)} \right) + (B_I^* + \epsilon) \left(\frac{T_1^* k_2 M_R^* B_E^*}{M_I^*(B_E^* + c_9)} \right) + NM_I^* \left(\frac{c_4 k_2 M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) + (B_I^* + \epsilon) \left(\frac{c_4 k_2 M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) - \\
&k_{17} B_I^* T_1^* - k_{17} c_4 M_I^* B_I^* - k_{14} T_1^* N M_I^* - (B_I^* + \epsilon) k_{14} T_1^* + p k_{14} T_1^* B_I^* - N M_I^* T_1^* \mu_I - \\
&(B_I^* + \epsilon) T_1^* \mu_I - c_4 N M_I^{*2} \mu_I - (B_I^* + \epsilon) c_4 M_I^* \mu_i = 0 \\
&\rightarrow \frac{M_I^*}{c_4 N \mu_i} \left(N \left(\frac{T_1^* k_2 M_R^* B_E^*}{(B_E^* + c_9)} \right) + (B_I^* + \epsilon) \left(\frac{T_1^* k_2 M_R^* B_E^*}{M_I^*(B_E^* + c_9)} \right) + NM_I^* \left(\frac{c_4 k_2 M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) + \right. \\
&(B_I^* + \epsilon) \left(\frac{c_4 k_2 M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) - k_{17} B_I^* T_1^* - k_{17} c_4 M_I^* B_I^* - k_{14} T_1^* N M_I^* - (B_I^* + \epsilon) k_{14} T_1^* + \\
&p k_{14} T_1^* B_I^* - N M_I^* T_1^* \mu_I - (B_I^* + \epsilon) T_1^* \mu_I - c_4 N M_I^{*2} \mu_I - (B_I^* + \epsilon) c_4 M_I^* \mu_I \Big) = 0 \\
&\rightarrow M_I^* \left(\frac{T_1^* k_2 M_R^* B_E^*}{c_4 \mu_i (B_E^* + c_9)} \right) + \frac{(B_I^* + \epsilon)}{c_4 N \mu_i} \left(\frac{T_1^* k_2 M_R^* B_E^*}{(B_E^* + c_9)} \right) + \frac{M_I^{*2}}{c_4 \mu_i} \left(\frac{c_4 k_2 M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) + \frac{M_I^* (B_I^* + \epsilon)}{c_4 N \mu_i} \left(\frac{c_4 k_2 M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) - \\
&k_{17} B_I^* T_1^* \frac{M_I^*}{c_4 N \mu_i} - \frac{k_{17} c_4 M_I^{*2} B_I^*}{c_4 N \mu_i} - \frac{k_{14} T_1^* M_I^{*2}}{c_4 \mu_i} - (B_I^* + \epsilon) k_{14} T_1^* \frac{M_I^*}{c_4 N \mu_i} + \frac{M_I^* p k_{14} T_1^* B_I^*}{c_4 N \mu_i} - \frac{M_I^{*2} T_1^*}{c_4} - \\
&(B_I^* + \epsilon) \frac{T_1^* M_I^*}{c_4 N} - M_I^{*3} - (B_I^* + \epsilon) \frac{M_I^{*2}}{N} = 0 \\
&\rightarrow -M_I^{*3} + \frac{M_I^{*2}}{c_4 \mu_i} \left(\frac{c_4 k_2 M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) - \frac{k_{17} c_4 M_I^{*2} B_I^*}{c_4 N \mu_i} - \frac{k_{14} T_1^* M_I^{*2}}{c_4 \mu_i} - \frac{M_I^{*2} T_1^*}{c_4} - (B_I^* + \epsilon) \frac{M_I^{*2}}{N} + \\
&M_I^* \left(\frac{T_1^* k_2 M_R^* B_E^*}{c_4 \mu_i (B_E^* + c_9)} \right) + \frac{M_I^* (B_I^* + \epsilon)}{c_4 N \mu_i} \left(\frac{c_4 k_2 M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) - k_{17} B_I^* T_1^* \frac{M_I^*}{c_4 N \mu_i} - (B_I^* + \epsilon) k_{14} T_1^* \frac{M_I^*}{c_4 N \mu_i} + \\
&\frac{M_I^* p k_{14} T_1^* B_I^*}{c_4 N \mu_i} - (B_I^* + \epsilon) \frac{T_1^* M_I^*}{c_4 N} + \frac{(B_I^* + \epsilon)}{c_4 N \mu_i} \left(\frac{T_1^* k_2 M_R^* B_E^*}{(B_E^* + c_9)} \right) = 0 \\
&\rightarrow -M_I^{*3} - M_I^{*2} \left(\frac{k_{17} c_4 B_I^*}{c_4 N \mu_i} + \frac{k_{14} T_1^*}{c_4 \mu_i} + \frac{T_1^*}{c_4} + \frac{(B_I^* + \epsilon)}{N} - \left(\frac{c_4 k_2 M_R^* B_E^*}{c_4 \mu_i (B_E^* + c_9)} \right) \right) - M_I^* \left(\frac{k_{17} B_I^* T_1^*}{c_4 N \mu_i} + \right. \\
&(B_I^* + \epsilon) \frac{k_{14} T_1^*}{c_4 N \mu_i} + (B_I^* + \epsilon) \frac{T_1^*}{c_4 N} - \left(\frac{T_1^* k_2 M_R^* B_E^*}{c_4 \mu_i (B_E^* + c_9)} \right) - \frac{(B_I^* + \epsilon)}{c_4 N \mu_i} \left(\frac{c_4 k_2 M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) - \frac{p k_{14} T_1^* B_I^*}{c_4 N \mu_i} \Big) + \\
&\frac{(B_I^* + \epsilon)}{c_4 N \mu_i} \left(\frac{T_1^* k_2 M_R^* B_E^*}{(B_E^* + c_9)} \right) = 0
\end{aligned}$$

$$\rightarrow M_I^{*3} + M_I^{*2} \left(\left(\frac{c_4 k_2 M_R^* B_E^*}{c_4 \mu_i (B_E^* + c_9)} \right) - \frac{T_1^*}{c_4} - \frac{(B_I^* + \epsilon)}{N} - \frac{k_{14} T_1^*}{c_4 \mu_i} - \frac{k_{17} c_4 B_I^*}{c_4 N \mu_i} \right) + M_I^* \left(\left(\frac{T_1^* k_2 M_R^* B_E^*}{c_4 \mu_i (B_E^* + c_9)} \right) + \frac{(B_I^* + \epsilon) \left(\frac{c_4 k_2 M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right)}{c_4 N \mu_i} + \frac{p k_{14} T_1^* B_I^*}{c_4 N \mu_i} - \frac{k_{17} B_I^* T_1^*}{c_4 N \mu_i} - (B_I^* + \epsilon) \frac{k_{14} T_1^*}{c_4 N \mu_i} - (B_I^* + \epsilon) \frac{T_1^*}{c_4 N} \right) - \frac{(B_I^* + \epsilon) \left(\frac{T_1^* k_2 M_R^* B_E^*}{(B_E^* + c_9)} \right)}{c_4 N \mu_i} = 0$$

dapat dituliskan :

$$\rightarrow M_I^{*3} + \lambda_2 (M_I^{*2}) + \lambda_1 (M_I^*) + \lambda_0 = 0$$

dimana

$$\begin{aligned} \lambda_0 &= -\frac{(B_I^* + \epsilon)}{c_4 N \mu_i} \left(\frac{T_1^* k_2 M_R^* B_E^*}{(B_E^* + c_9)} \right) \\ \lambda_1 &= \left(\frac{T_1^* k_2 M_R^* B_E^*}{c_4 \mu_i (B_E^* + c_9)} \right) + \frac{(B_I^* + \epsilon) \left(\frac{c_4 k_2 M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right)}{c_4 N \mu_i} + \frac{p k_{14} T_1^* B_I^*}{c_4 N \mu_i} - \frac{k_{17} B_I^* T_1^*}{c_4 N \mu_i} - (B_I^* + \epsilon) \frac{k_{14} T_1^*}{c_4 N \mu_i} - (B_I^* + \epsilon) \frac{T_1^*}{c_4 N} \\ \lambda_2 &= \left(\frac{c_4 k_2 M_R^* B_E^*}{c_4 \mu_i (B_E^* + c_9)} \right) - \frac{T_1^*}{c_4} - \frac{(B_I^* + \epsilon)}{N} - \frac{k_{14} T_1^*}{c_4 \mu_i} - \frac{k_{17} c_4 B_I^*}{c_4 N \mu_i} \end{aligned}$$

Sehingga nilai titik kesetimbangan dari makrofag yang terinfeksi adalah

$$M_{I1}^* = -\frac{1}{3}(\lambda_2) + (H + O)$$

$$M_{I2}^* = -\frac{1}{3}(\lambda_2) + (H + O) - \frac{1}{2}\sqrt{3(O - H)}$$

$$M_{I3}^* = -\frac{1}{3}(\lambda_2) + (H + O) + \frac{1}{2}\sqrt{3(O - H)}$$

dimana

$$H = \sqrt[3]{R + \sqrt{D}} , O = \sqrt[3]{R - \sqrt{D}} , D = Q^3 + R^2$$

$$R = \frac{9\lambda_1\lambda_2 - 27\lambda_0 - 2\lambda_2^3}{54}$$

$$Q = \frac{3\lambda_1 - \lambda_2^2}{9}$$

- Untuk *Interferon-gamma*

$$s_g \left(\frac{B_T^*}{B_T^* + c_{10}} \right) \left(\frac{I_{12}^*}{I_{12}^* + s_7} \right) + \alpha_5 T_1^* \left(\frac{M_A^*}{M_A^* + c_{14}} \right) + \alpha_7 \left(\frac{I_{12}^*}{I_{12}^* + f_4 I_{10}^* + s_4} \right) \left(\frac{M_A^*}{M_A^* + c_{14}} \right) T_0^* - \mu_g I_\gamma^* = 0$$

$$\Rightarrow s_g \left(\frac{B_T^*}{B_T^* + c_{10}} \right) \left(\frac{I_{12}^*}{I_{12}^* + s_7} \right) + \alpha_5 T_1^* \left(\frac{M_A^*}{M_A^* + c_{14}} \right) + \alpha_7 \left(\frac{I_{12}^*}{I_{12}^* + f_4 I_{10}^* + s_4} \right) \left(\frac{M_A^*}{M_A^* + c_{14}} \right) T_0^* = \mu_g I_\gamma^*$$

$$\Rightarrow I_\gamma^* = \frac{\left(s_g \left(\frac{B_T^*}{B_T^* + c_{10}} \right) \left(\frac{I_{12}^*}{I_{12}^* + s_7} \right) + \alpha_5 T_1^* \left(\frac{M_A^*}{M_A^* + c_{14}} \right) + \alpha_7 \left(\frac{I_{12}^*}{I_{12}^* + f_4 I_{10}^* + s_4} \right) \left(\frac{M_A^*}{M_A^* + c_{14}} \right) T_0^* \right)}{\mu_g}$$

- Untuk *Interleukin-12*

$$\frac{dI_{12}}{dt} = \alpha_8 M_A^* + \alpha_{22} M_I^* + \alpha_{10} \left(\frac{I_\gamma^*}{I_\gamma^* + f_5 I_{10}^* + s_5} \right) \left(\frac{B_T^*}{B_T^* + c_{18}} \right) M_R^* - \mu_{12} I_{12}^* = 0$$

$$\Rightarrow \mu_{12} I_{12}^* = \alpha_8 M_A^* + \alpha_{22} M_I^* + \alpha_{10} \left(\frac{I_\gamma^*}{I_\gamma^* + f_5 I_{10}^* + s_5} \right) \left(\frac{B_T^*}{B_T^* + c_{18}} \right) M_R^*$$

$$\Rightarrow I_{12}^* = \frac{\left(\alpha_8 M_A^* + \alpha_{22} M_I^* + \alpha_{10} \left(\frac{I_\gamma^*}{I_\gamma^* + f_5 I_{10}^* + s_5} \right) \left(\frac{B_T^*}{B_T^* + c_{18}} \right) M_R^* \right)}{\mu_{12}}$$

- Untuk *Interleukin-10*

$$\left(\alpha_{13} M_R^* \left(\frac{B_T^*}{B_T^* + c_{12}} \right) + \alpha_{14} M_A^* \right) \left(\frac{s_6}{I_\gamma^* + f_6 I_\gamma^* + s_6} \right) + \alpha_{16} T_1^* + \alpha_{17} T_2^* + \alpha_{18} T_0^* \left(\frac{I_{12}^*}{I_{12}^* + s_9} \right) - \mu_{10} I_{10}^* = 0$$

$$\Rightarrow \mu_{10} I_{10}^* = \left(\alpha_{13} M_R^* \left(\frac{B_T^*}{B_T^* + c_{12}} \right) + \alpha_{14} M_A^* \right) \left(\frac{s_6}{I_\gamma^* + f_6 I_\gamma^* + s_6} \right) + \alpha_{16} T_1^* + \alpha_{17} T_2^* + \alpha_{18} T_0^* \left(\frac{I_{12}^*}{I_{12}^* + s_9} \right)$$

$$\Rightarrow I_{10}^* = \frac{\left(\left(\alpha_{13} M_R^* \left(\frac{B_T^*}{B_T^* + c_{12}} \right) + \alpha_{14} M_A^* \right) \left(\frac{s_6}{I_\gamma^* + f_6 I_\gamma^* + s_6} \right) + \alpha_{16} T_1^* + \alpha_{17} T_2^* + \alpha_{18} T_0^* \left(\frac{I_{12}^*}{I_{12}^* + s_9} \right) \right)}{\mu_{10}}$$

- Untuk *Interleukin-4*

$$\frac{dI_4}{dt} = \alpha_{11} T_0^* + \alpha_{12} T_2^* - \mu_4 I_4^* = 0$$

$$\Rightarrow \alpha_{11} T_0^* + \alpha_{12} T_2^* = \mu_4 I_4^*$$

$$\Rightarrow I_4^* = \frac{(\alpha_{11} T_0^* + \alpha_{12} T_2^*)}{\mu_4}$$

- Untuk Sel Th₀

$$\alpha_1(M_A^* + wM_I^*) + \alpha_2 T_0^* \left(\frac{M_A^*}{M_A^* + c_{15}} \right) - \mu_{T_0} T_0^* - k_6 \left(\frac{I_\gamma^*}{I_\gamma^* + f_1 I_4^* + s_1} \right) I_{12} T_0^* - k_7 \left(\frac{I_4^*}{I_4^* + f_2 I_\gamma^* + s_2} \right) T_0^* = 0$$

$$\Rightarrow \alpha_1(M_A^* + wM_I^*) + T_0^* \left(\left(\frac{\alpha_2 M_A^*}{M_A^* + c_{15}} \right) - \mu_{T_0} - \left(\frac{k_6 I_\gamma^* I_{12}^*}{I_\gamma^* + f_1 I_4^* + s_1} \right) - \left(\frac{k_7 I_4^*}{I_4^* + f_2 I_\gamma^* + s_2} \right) \right) = 0$$

$$\Rightarrow -T_0^* \left(\left(\frac{\alpha_2 M_A^*}{M_A^* + c_{15}} \right) - \mu_{T_0} - \left(\frac{k_6 I_\gamma^* I_{12}^*}{I_\gamma^* + f_1 I_4^* + s_1} \right) - \left(\frac{k_7 I_4^*}{I_4^* + f_2 I_\gamma^* + s_2} \right) \right) = \alpha_1(M_A^* + wM_I^*)$$

$$\Rightarrow T_0^* \left(\mu_{T_0} + \left(\frac{k_6 I_\gamma^* I_{12}^*}{I_\gamma^* + f_1 I_4^* + s_1} \right) + \left(\frac{k_7 I_4^*}{I_4^* + f_2 I_\gamma^* + s_2} \right) - \left(\frac{\alpha_2 M_A^*}{M_A^* + c_{15}} \right) \right) = \alpha_1(M_A^* + wM_I^*)$$

$$\Rightarrow T_0^* = \frac{\alpha_1(M_A^* + wM_I^*)}{\mu_{T_0} + \left(\frac{k_6 I_\gamma^* I_{12}^*}{I_\gamma^* + f_1 I_4^* + s_1} \right) + \left(\frac{k_7 I_4^*}{I_4^* + f_2 I_\gamma^* + s_2} \right) - \left(\frac{\alpha_2 M_A^*}{M_A^* + c_{15}} \right)}$$

- Untuk Sel Th₁

$$\alpha_3(M_A^* + wM_I^*) + k_6 \left(\frac{I_\gamma^*}{I_\gamma^* + f_1 I_4^* + s_1} \right) I_{12} T_0^* - \mu_{T_1} T_1^* = 0$$

$$\Rightarrow \alpha_3(M_A^* + wM_I^*) + k_6 \left(\frac{I_\gamma^*}{I_\gamma^* + f_1 I_4^* + s_1} \right) I_{12} T_0^* = \mu_{T_1} T_1^*$$

$$\Rightarrow T_1^* = \frac{\left(\alpha_3(M_A^* + wM_I^*) + k_6 \left(\frac{I_\gamma^*}{I_\gamma^* + f_1 I_4^* + s_1} \right) I_{12} T_0^* \right)}{\mu_{T_1}}$$

- Untuk Sel Th₂

$$\alpha_3(M_A^* + wM_I^*) + k_7 \left(\frac{I_4^*}{I_4^* + f_2 I_\gamma^* + s_2} \right) T_0^* - \mu_{T_2} T_2^* = 0$$

$$\Rightarrow \alpha_3(M_A^* + wM_I^*) + \left(\frac{k_7 I_4^* T_0^*}{I_4^* + f_2 I_\gamma^* + s_2} \right) = \mu_{T_2} T_2^*$$

$$\Rightarrow T_2^* = \frac{\alpha_3(M_A^* + wM_I^*) + \left(\frac{k_7 I_4^* T_0^*}{I_4^* + f_2 I_\gamma^* + s_2} \right)}{\mu_{T_2}}$$

- Untuk Bakteri Ekstraseluler

Untuk $m = 1$:

$$\alpha_{20} B_E^* - k_{15} M_A^* B_E^* - k_{18} M_R^* B_E^* + \mu_I B_I^* + k_{17} N M_I^* \left(\frac{B_I^*}{B_I^* + N M_I^* + \epsilon} \right) - k_2 \left(\frac{N}{2} \right) M_R^* \left(\frac{B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) = 0$$

$$\begin{aligned}
 & \rightarrow B_E^* \left(\alpha_{20} - k_{15}M_A^* - k_{18}M_R^* - \left(\frac{k_2N}{2}\right) \left(\frac{M_R^*}{B_E^* + c_9}\right) \right) + \mu_I B_I^* + k_{17}NM_I^* \left(\frac{B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon}\right) = 0 \\
 & \rightarrow B_E^*(B_E^* + c_9) \left(\alpha_{20} - k_{15}M_A^* - k_{18}M_R^* - \left(\frac{k_2N}{2}\right) \left(\frac{M_R^*}{B_E^* + c_9}\right) \right) + (B_E^* + c_9) \left(\mu_I B_I^* + \right. \\
 & \quad \left. k_{17}NM_I^* \left(\frac{B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon}\right) \right) = 0 \\
 & \rightarrow (B_E^{*2} + B_E^*c_9) \left(\alpha_{20} - k_{15}M_A^* - k_{18}M_R^* - \left(\frac{k_2N}{2}\right) \left(\frac{M_R^*}{B_E^* + c_9}\right) \right) + (B_E^* + c_9) \left(\mu_I B_I^* + \right. \\
 & \quad \left. k_{17}NM_I^* \left(\frac{B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon}\right) \right) = 0 \\
 & \rightarrow \left(\alpha_{20} (B_E^{*2} + B_E^*c_9) - k_{15}M_A^* (B_E^{*2} + B_E^*c_9) - k_{18}M_R^* (B_E^{*2} + B_E^*c_9) - \left(\frac{k_2N}{2}\right) (B_E^{*2} + \right. \\
 & \quad \left. B_E^*c_9) \left(\frac{M_R^*}{B_E^* + c_9}\right) \right) + B_E^* \left(\mu_I B_I^* + k_{17}NM_I^* \left(\frac{B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon}\right) \right) + c_9 \left(\mu_I B_I^* + k_{17}NM_I^* \left(\frac{B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon}\right) \right) = \\
 & \quad 0 \\
 & \rightarrow \left(\alpha_{20} B_E^{*2} - k_{15}M_A^* B_E^{*2} - k_{18}M_R^* B_E^{*2} - \left(\frac{k_2N}{2}\right) (B_E^{*2} M_R^*) \right) + \left(\alpha_{20} B_E^* c_9 - k_{15}M_A^* B_E^* c_9 - k_{18}M_R^* B_E^* c_9 - \right. \\
 & \quad \left. \left(\frac{k_2N}{2}\right) (B_E^* c_9 M_R^*) \right) + B_E^* \left(\mu_I B_I^* + k_{17}NM_I^* \left(\frac{B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon}\right) \right) + c_9 \left(\mu_I B_I^* + k_{17}NM_I^* \left(\frac{B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon}\right) \right) = 0 \\
 & \rightarrow B_E^{*2} \left(\alpha_{20} - k_{15}M_A^* - k_{18}M_R^* - \left(\frac{k_2N}{2}\right) M_R^* \right) + B_E^* \left(\alpha_{20} c_9 - k_{15} c_9 M_A^* - k_{18} c_9 M_R^* - \left(\frac{k_2N}{2}\right) (c_9 M_R^*) + \right. \\
 & \quad \left. \mu_I B_I^* + k_{17}NM_I^* \left(\frac{B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon}\right) \right) + c_9 \left(\mu_I B_I^* + k_{17}NM_I^* \left(\frac{B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon}\right) \right) = 0
 \end{aligned}$$

didefinisikan sebagai :

$$\begin{aligned}
 a_0 &= c_9 \mu_I B_I^* + c_9 k_{17}NM_I^* \left(\frac{B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon}\right) \\
 a_1 &= \left(\alpha_{20} c_9 - k_{15} c_9 M_A^* - k_{18} c_9 M_R^* - \left(\frac{k_2N}{2}\right) (c_9 M_R^*) + \mu_I B_I^* + k_{17}NM_I^* \left(\frac{B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon}\right) \right) \\
 a_2 &= \left(\alpha_{20} - k_{15}M_A^* - k_{18}M_R^* - \left(\frac{k_2N}{2}\right) M_R^* \right)
 \end{aligned}$$

maka dapat ditulis sebagai :

$$a_2 B_E^{*2} + a_1 B_E^* + a_0 = 0$$

sehingga

$$B_E^* = \frac{-a_1 \pm \sqrt{a_1^2 - 4a_2 a_0}}{2a_2}$$

dengan kata lain,

$$B_{E1}^* = \frac{-a_1 - \sqrt{a_1^2 - 4a_2 a_0}}{2a_2}$$

$$B_{E2}^* = \frac{-a_1 + \sqrt{a_1^2 - 4a_2 a_0}}{2a_2}$$

- Untuk Bakteri Intraseluler

$$\alpha_{19} B_I^* \left(1 - \left(\frac{B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon} \right) \right) - k_{17} N M_I^* \left(\frac{B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon} \right) + k_2 \left(\frac{N}{2} \right) M_R^* \left(\frac{B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) -$$

$$k_{14} N M_I^* \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right) \left(1 - p \frac{B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon} \right) - \mu_I B_I^* = 0$$

$$\rightarrow (B_I^* + NM_I^* + \epsilon) \left(\alpha_{19} B_I^* - \frac{\alpha_{19} B_I^* B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon} - \frac{k_{17} N M_I^* B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon} + \left(\frac{k_2 N}{2} \right) \left(\frac{M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) - k_{14} N M_I^* \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right) + \right.$$

$$\left. \frac{p B_I^*}{B_I^* + NM_I^* + \epsilon} k_{14} N M_I^* \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right) - \mu_I B_I^* \right) = 0$$

$$\rightarrow (B_I^* + NM_I^* + \epsilon) \alpha_{19} B_I^* - \alpha_{19} B_I^{*2} - k_{17} N M_I^* B_I^* + (B_I^* + NM_I^* + \epsilon) \left(\frac{k_2 N}{2} \right) \left(\frac{M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) -$$

$$(B_I^* + NM_I^* + \epsilon) k_{14} N M_I^* \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right) + p B_I^* k_{14} N M_I^* \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right) - (B_I^* + NM_I^* + \epsilon) \mu_I B_I^* = 0$$

$$\begin{aligned}
&\rightarrow \alpha_{19} B_I^{*2} + \alpha_{19} B_I^* (NM_I^* + \epsilon) - \alpha_{19} B_I^{*2} - k_{17} NM_I^* B_I^* + B_I^* \left(\frac{k_2 N}{2} \right) \left(\frac{M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) + \\
&(NM_I^* + \epsilon) \left(\frac{k_2 N}{2} \right) \left(\frac{M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) - B_I^* k_{14} NM_I^* \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right) - (NM_I^* + \epsilon) k_{14} NM_I^* \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right) + \\
&p B_I^{*2} k_{14} NM_I^* \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right) + (NM_I^* + \epsilon) p B_I^* k_{14} NM_I^* \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right) - \mu_I B_I^{*2} - (NM_I^* + \epsilon) \mu_I B_I^* = 0 \\
&\rightarrow \frac{1}{\mu_I} \left[\alpha_{19} B_I^* (NM_I^* + \epsilon) - k_{17} NM_I^* B_I^* + B_I^* \left(\frac{k_2 N}{2} \right) \left(\frac{M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) + (NM_I^* + \epsilon) \left(\frac{k_2 N}{2} \right) \left(\frac{M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) - \right. \\
&B_I^* k_{14} NM_I^* \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right) - (NM_I^* + \epsilon) k_{14} NM_I^* \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right) + p B_I^{*2} k_{14} NM_I^* \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right) + \\
&\left. (NM_I^* + \epsilon) p B_I^* k_{14} NM_I^* \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right) - \mu_I B_I^{*2} - (NM_I^* + \epsilon) \mu_I B_I^* \right] = 0 \\
&\rightarrow -B_I^{*2} + p B_I^{*2} k_{14} NM_I^* \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\mu_I \left(\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4 \right)} \right) - \frac{1}{\mu_I} B_I^* \left[-\alpha_{19} (NM_I^* + \epsilon) \mp k_{17} NM_I^* - \left(\frac{k_2 N}{2} \right) \left(\frac{M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) + \right. \\
&k_{14} NM_I^* \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right) - (NM_I^* + \epsilon) p k_{14} NM_I^* \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right) + (NM_I^* + \epsilon) \mu_I \left. \right] - \left[(NM_I^* + \right. \\
&\left. \epsilon) k_{14} NM_I^* \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right) - (NM_I^* + \epsilon) \left(\frac{k_2 N}{2} \right) \left(\frac{M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) \right] = 0 \\
&\rightarrow B_I^{*2} \left[1 - p k_{14} NM_I^* \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\mu_I \left(\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4 \right)} \right) \right] + B_I^* \left[\frac{\alpha_{19} (NM_I^* + \epsilon)}{\mu_I} - \frac{k_{17} NM_I^*}{\mu_I} + \left(\frac{k_2 N}{2 \mu_I} \right) \left(\frac{M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) - \right. \\
&\left. \frac{k_{14} NM_I^*}{\mu_I} \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right) + (NM_I^* + \epsilon) \frac{p k_{14} NM_I^*}{\mu_I} \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right) - (NM_I^* + \epsilon) \right] + \\
&\left[(NM_I^* + \epsilon) \left(\frac{k_2 N}{2} \right) \left(\frac{M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) - (NM_I^* + \epsilon) k_{14} NM_I^* \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right) \right] = 0
\end{aligned}$$

Misal :

$$b_0 = (NM_I^* + \epsilon) \left(\frac{k_2 N}{2} \right) \left(\frac{M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) - (NM_I^* + \epsilon) k_{14} NM_I^* \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right)$$

$$b_1 = \frac{\alpha_{19}(NM_I^* + \epsilon)}{\mu_I} - \frac{k_{17}NM_I^*}{\mu_I} + \left(\frac{k_2 N}{2\mu_I} \right) \left(\frac{M_R^* B_E^*}{B_E^* + c_9} \right) - \frac{k_{14}NM_I^*}{\mu_I} \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right) + (NM_I^* + \epsilon) \frac{pk_{14}NM_I^*}{\mu_I} \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4} \right) - (NM_I^* + \epsilon)$$

$$b_2 = 1 - pk_{14}NM_I^* \left(\frac{\frac{T_T^*}{M_I^*}}{\mu_I \left(\left(\frac{T_T^*}{M_I^*} \right) + c_4 \right)} \right)$$

maka dapat ditulis sebagai :

$$b_2 B_I^{*2} + b_1 B_I^* + b_0 = 0$$

sehingga

$$B_I^* = \frac{-b_1 \pm \sqrt{b_1^2 - 4b_2 b_0}}{2b_2}$$

dengan kata lain,

$$B_{I1}^* = \frac{-b_1 - \sqrt{b_1^2 - 4b_2 b_0}}{2b_2}$$

$$B_{I2}^* = \frac{-b_1 + \sqrt{b_1^2 - 4b_2 b_0}}{2b_2}$$

Lampiran 3

Perhitungan Secara Manual Matriks Jacobian pada Sistem Persamaan Differensial Biasa Non Linier Orde 1 (Persamaan (1) Sampai dengan (12))

Misalkan :

$$\begin{aligned}
 f_1 &= s_M + \alpha_4(M_A + wM_I) + \alpha_{21}M_R\left(\frac{B_T}{B_T+c_{28}}\right) + k_4M_A\left(\frac{I_{10}}{I_{10}+s_8}\right) - k_2M_R\left(\frac{B_E}{B_E+c_9}\right) - \\
 &\quad k_3M_R\left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma+s_3}\right)\left(\frac{B_T}{B_T+c_8}\right) + \mu_{da}M_A\left(\frac{s_3}{I_\gamma+s_3}\right)\left(\frac{c_8}{B_T+c_8}\right) - \mu_rM_R \\
 f_2 &= k_3M_R\left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma+s_3}\right)\left(\frac{B_T}{B_T+c_8}\right) - k_4M_A\left(\frac{I_{10}}{I_{10}+s_8}\right) - \mu_{da}M_A\left(\frac{s_3}{I_\gamma+s_3}\right)\left(\frac{c_8}{B_T+c_8}\right) - \mu_aM_A \\
 f_3 &= k_2M_R\left(\frac{B_E}{B_E+c_9}\right) - k_{17}M_I\left(\frac{B_I}{B_I+NM_I+\epsilon}\right) - k_{14}M_I\left(\frac{T_T/M_I}{(T_T/M_I)+c_4}\right)\left(1 - p\frac{B_I}{B_I+NM_I+\epsilon}\right) - \mu_iM_I \\
 f_4 &= s_g\left(\frac{B_T}{B_T+c_{10}}\right)\left(\frac{I_{12}}{I_{12}+s_7}\right) + \alpha_5T_1\left(\frac{M_A}{M_A+c_{14}}\right) + \alpha_7\left(\frac{I_{12}}{I_{12}+f_4I_{10}+s_4}\right)\left(\frac{M_A}{M_A+c_{14}}\right)T_0 - \mu_gI_\gamma \\
 f_5 &= \alpha_8M_A + \alpha_{22}M_I + \alpha_{10}\left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma+f_5I_{10}+s_5}\right)\left(\frac{B_T}{B_T+c_{18}}\right)M_R - \mu_{12}I_{12} \\
 f_6 &= \left(\alpha_{13}M_R\left(\frac{B_T}{B_T+c_{12}}\right) + \alpha_{14}M_A\right)\left(\frac{s_6}{I_{10}+f_6I_\gamma+s_6}\right) + \alpha_{16}T_1 + \alpha_{17}T_2 + \alpha_{18}T_0\left(\frac{I_{12}}{I_{12}+s_9}\right) - \mu_{10}I_{10} \\
 f_7 &= \alpha_{11}T_0 + \alpha_{12}T_2 - \mu_4I_4 \\
 f_8 &= \alpha_1(M_A + wM_I) + \alpha_2T_0\left(\frac{M_A}{M_A+c_{15}}\right) - \mu_{T_0}T_0 - k_6\left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma+f_1I_4+s_1}\right)I_{12}T_0 - \\
 &\quad k_7\left(\frac{I_4}{I_4+f_2I_\gamma+s_2}\right)T_0 \\
 f_9 &= \alpha_3(M_A + wM_I) + k_6\left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma+f_1I_4+s_1}\right)I_{12}T_0 - \mu_{T_1}T_1 \\
 f_{10} &= \alpha_3(M_A + wM_I) + k_7\left(\frac{I_4}{I_4+f_2I_\gamma+s_2}\right)T_0 - \mu_{T_2}T_2 \\
 f_{11} &= \alpha_{20}B_E - k_{15}M_AB_E - k_{18}M_RB_E + \mu_IB_I + k_{17}NM_I\left(\frac{B_I}{B_I+NM_I+\epsilon}\right) - \\
 &\quad k_2\left(\frac{N}{2}\right)M_R\left(\frac{B_E}{B_E+c_9}\right) \\
 f_{12} &= \alpha_{19}B_I\left(1 - \frac{B_I}{B_I+NM_I+\epsilon}\right) - k_{17}NM_I\left(\frac{B_I}{B_I+NM_I+\epsilon}\right) + k_2\left(\frac{N}{2}\right)M_R\left(\frac{B_E}{B_E+c_9}\right) - \\
 &\quad k_{14}NM_I\left(\frac{\frac{T_T}{M_I}}{\left(\frac{T_T}{M_I}\right)+c_4}\right)\left(1 - p\frac{B_I}{B_I+NM_I+\epsilon}\right) - \mu_IB_I
 \end{aligned}$$

Sehingga

Matriks Jacobian pada Baris pertama :

$$\frac{\partial f_1}{\partial M_R} = \frac{\alpha_{21}B_T}{B_T+c_{28}} - \frac{k_2B_E}{B_E+c_9} - \frac{k_3I_\gamma B_T}{(I_\gamma+s_3)(B_T+c_8)} - \mu_r$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial M_A} = \alpha_4 + \frac{k_4I_{10}}{I_{10}+s_8} + \frac{\mu_{da}s_3c_8}{(I_\gamma+s_3)(B_T+c_8)}$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial M_I} = \alpha_4W$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial I_\gamma} = -\frac{k_3M_RB_T}{(I_\gamma+s_3)(B_T+c_8)} + \frac{k_3M_RI_\gamma B_T}{(I_\gamma+s_3)^2(B_T+c_8)} - \frac{\mu_{da}M_As_3c_8}{(I_\gamma+s_3)^2(B_T+c_8)}$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial I_{12}} = 0$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial I_{10}} = \frac{k_4M_A}{I_{10}+s_8} - \frac{k_4M_AI_{10}}{(I_{10}+s_8)^2}$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial I_4} = 0$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial T_0} = 0$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial T_1} = 0$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial T_2} = 0$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_1}{\partial B_E} &= \frac{\alpha_{21}M_R}{B_T+c_{28}} - \frac{\alpha_{21}M_RB_T}{(B_T+c_{28})^2} - \frac{k_2M_R}{B_E+c_9} + \frac{k_2M_RB_E}{(B_E+c_9)^2} - \frac{k_3M_RI_\gamma}{(I_\gamma+s_3)(B_T+c_8)} + \frac{k_3M_RI_\gamma B_T}{(I_\gamma+s_3)^2(B_T+c_8)} - \\ &\quad \frac{\mu_{da}M_As_3c_8}{(I_\gamma+s_3)(B_T+c_8)^2} \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial B_I} = \frac{\alpha_{21}M_R}{B_T+c_{28}} - \frac{\alpha_{21}M_RB_T}{(B_T+c_{28})^2} - \frac{k_3M_RI_\gamma}{(I_\gamma+s_3)(B_T+c_8)} + \frac{k_3M_RI_\gamma B_T}{(I_\gamma+s_3)^2(B_T+c_8)} - \frac{\mu_{da}M_As_3c_8}{(I_\gamma+s_3)(B_T+c_8)^2}$$

Matriks Jacobian pada Baris kedua :

$$\frac{\partial f_2}{\partial M_R} = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial M_A} = -\frac{k_4I_{10}}{I_{10}+s_8} - \frac{\mu_{da}M_As_3c_8}{(I_\gamma+s_3)(B_T+c_8)} - \mu_a$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial M_I} = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial I_\gamma} = \frac{k_3B_T}{(I_\gamma+s_3)(B_T+c_8)} - \frac{k_3I_\gamma B_T}{(I_\gamma+s_3)^2(B_T+c_8)} + \frac{\mu_{da}M_As_3c_8}{(I_\gamma+s_3)^2(B_T+c_8)}$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial I_{12}} = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial I_{10}} = -\frac{k_4 M_A}{I_{10} + s_8} + \frac{k_4 M_A I_{10}}{(I_{10} + s_8)^2}$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial I_4} = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial T_0} = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial T_1} = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial T_2} = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial B_E} = \frac{k_3 I_\gamma}{(I_\gamma + s_3)(B_T + c_8)} - \frac{k_3 I_\gamma B_T}{(I_\gamma + s_3)(B_T + c_8)^2} + \frac{\mu_{da} M_A s_3 c_8}{(I_\gamma + s_3)(B_T + c_8)^2}$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial B_I} = \frac{k_3 I_\gamma}{(I_\gamma + s_3)(B_T + c_8)} - \frac{k_3 I_\gamma B_T}{(I_\gamma + s_3)(B_T + c_8)^2} + \frac{\mu_{da} M_A s_3 c_8}{(I_\gamma + s_3)(B_T + c_8)^2}$$

Matriks Jacobian pada Baris ketiga :

$$\frac{\partial f_3}{\partial M_R} = \frac{k_2 B_E}{B_E + c_9}$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial M_A} = 0$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial M_I} = -\frac{k_{17} B_I}{B_I + N M_I + \epsilon} + \frac{k_{17} B_I}{(B_I + N M_I + \epsilon)^2} - \left(\frac{k_{14} T_T^2}{\left(\frac{T_T}{M_I} + c_4 \right)^2 \cdot M_I^2} \right) \left(1 - \frac{p B_I}{B_I + N M_I + \epsilon} \right) - \left(\frac{k_{14} T_T \cdot p \cdot B_I N}{\left(\frac{T_T}{M_I} + c_4 \right) (B_I + N M_I + \epsilon)^2} \right) - \mu_i$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial I_\gamma} = 0$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial I_{12}} = 0$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial I_{10}} = 0$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial I_4} = 0$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial T_0} = -\frac{k_{14} \left(1 - \frac{p B_I}{B_I + N M_I + \epsilon} \right)}{\frac{T_T}{M_I} + c_4} - \left(\frac{k_{14} T_T \left(1 - \frac{p B_I}{B_I + N M_I + \epsilon} \right)}{\left(\frac{T_T}{M_I} + c_4 \right)^2 M_I} \right)$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial T_1} = - \frac{k_{14} \left(1 - \frac{p B_I}{B_I + N M_I + \epsilon} \right)}{\frac{T_T}{M_I} + c_4} - \left(\frac{k_{14} T_T \left(1 - \frac{p B_I}{B_I + N M_I + \epsilon} \right)}{\left(\frac{T_T}{M_I} + c_4 \right)^2 M_I} \right)$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial T_2} = - \frac{k_{14} \left(1 - \frac{p B_I}{B_I + N M_I + \epsilon} \right)}{\frac{T_T}{M_I} + c_4} - \left(\frac{k_{14} T_T \left(1 - \frac{p B_I}{B_I + N M_I + \epsilon} \right)}{\left(\frac{T_T}{M_I} + c_4 \right)^2 M_I} \right)$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial B_E} = - \frac{k_2 M_R}{B_E + c_9} - \frac{k_2 M_R B_E}{(B_E + c_9)^2}$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial B_I} = - \frac{k_{17} M_I}{B_I + N M_I + \epsilon} + \frac{k_{17} M_I B_I}{(B_I + N M_I + \epsilon)^2} - \frac{k_{14} T_T}{(T_T / M_I) + c_4} \left(- \frac{p}{B_I + N M_I + \epsilon} + \frac{p B_I}{(B_I + N M_I + \epsilon)^2} \right)$$

Matriks Jacobian pada Baris keempat :

$$\frac{\partial f_4}{\partial M_R} = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial M_A} = \frac{\alpha_5 T_1}{M_A + c_{14}} - \frac{\alpha_5 T_1 M_A}{(M_A + c_{14})^2} + \frac{\alpha_7 I_{12} T_0}{(I_{12} + f_4 I_{10} + s_4)(M_A + c_{14})} - \frac{\alpha_7 I_{12} M_A T_0}{(I_{12} + f_4 I_{10} + s_4)(M_A + c_{14})^2}$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial M_I} = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial I_\gamma} = -\mu_g$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial I_{12}} = \frac{s_g B_T}{(B_T + c_{10})(I_{12} + s_7)} - \frac{s_g B_T I_{12}}{(B_T + c_{10})(I_{12} + s_7)^2} + \frac{\alpha_7 M_A T_0}{(I_{12} + f_4 I_{10} + s_4)(M_A + c_{14})} - \frac{\alpha_7 I_{12} M_A T_0}{(I_{12} + f_4 I_{10} + s_4)^2 (M_A + c_{14})}$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial I_{10}} = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial I_4} = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial T_0} = \frac{\alpha_7 I_{12} M_A}{(I_{12} + f_4 I_{10} + s_4)(M_A + c_{14})}$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial T_1} = \frac{\alpha_5 M_A}{M_A + c_{14}}$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial T_2} = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial B_E} = \frac{s_g I_{12}}{(B_T + c_{10})(I_{12} + s_7)} - \frac{s_g B_T I_{12}}{(B_T + c_{10})^2 (I_{12} + s_7)}$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial B_I} = \frac{s_g I_{12}}{(B_T + c_{10})(I_{12} + s_7)} - \frac{s_g B_T I_{12}}{(B_T + c_{10})^2 (I_{12} + s_7)}$$

Matriks Jacobian pada Baris kelima :

$$\frac{\partial f_5}{\partial M_R} = \alpha_8$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial M_A} = \frac{\alpha_{10} I_\gamma B_T}{(I_\gamma + f_5 I_{10} + s_5)(B_T + c_{18})}$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial M_I} = \alpha_{22}$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial I_\gamma} = \frac{\alpha_{10} B_T M_R}{(I_\gamma + f_5 I_{10} + s_5)(B_T + c_{18})} - \frac{\alpha_{10} I_\gamma B_T M_R}{(I_\gamma + f_5 I_{10} + s_5)^2 (B_T + c_{18})}$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial I_{12}} = -\mu_{12}$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial I_{10}} = -\frac{\alpha_{10} I_\gamma B_T M_R f_5}{(I_\gamma + f_5 I_{10} + s_5)^2 (B_T + c_{18})}$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial I_4} = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial T_0} = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial T_1} = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial T_2} = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial B_E} = \frac{\alpha_{10} I_\gamma M_R}{(I_\gamma + f_5 I_{10} + s_5)(B_T + c_{18})} - \frac{\alpha_{10} I_\gamma B_T M_R}{(I_\gamma + f_5 I_{10} + s_5)(B_T + c_{18})^2}$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial B_I} = \frac{\alpha_{10} I_\gamma M_R}{(I_\gamma + f_5 I_{10} + s_5)(B_T + c_{18})} - \frac{\alpha_{10} I_\gamma B_T M_R}{(I_\gamma + f_5 I_{10} + s_5)(B_T + c_{18})^2}$$

Matriks Jacobian pada Baris keenam :

$$\frac{\partial f_6}{\partial M_R} = \frac{\alpha_{13} B_T s_6}{(B_T + c_{12})(I_{10} + f_6 I_\gamma + s_6)}$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial M_A} = \frac{\alpha_{14} s_6}{I_{10} + f_6 I_\gamma + s_6}$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial M_I} = 0$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial I_\gamma} = \frac{\left(\frac{\alpha_{13} M_R B_T}{B_T + c_{12}} + \alpha_{14} M_A\right) s_6 f_6}{(I_{10} + f_6 I_\gamma + s_6)^2}$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial I_{12}} = \frac{\alpha_{18} T_0}{I_{12} + s_9} - \frac{\alpha_{18} T_0 I_{12}}{(I_{12} + s_9)^2}$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial I_{10}} = - \frac{\left(\frac{\alpha_{13} M_R B_T}{B_T + c_{12}} + \alpha_{14} M_A\right) s_6}{(I_{10} + f_6 I_\gamma + s_6)^2} - \mu_{10}$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial I_4} = 0$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial T_0} = - \frac{\alpha_{18} I_{12}}{I_{12} + s_9}$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial T_1} = \alpha_{16}$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial T_2} = \alpha_{17}$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial B_E} = \frac{\left(\frac{\alpha_{13} M_R}{B_T + c_{12}} - \frac{\alpha_{13} M_R B_T}{(B_T + c_{12})^2}\right) s_6}{I_{10} + f_6 I_\gamma + s_6}$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial B_I} = \frac{\left(\frac{\alpha_{13} M_R}{B_T + c_{12}} - \frac{\alpha_{13} M_R B_T}{(B_T + c_{12})^2}\right) s_6}{I_{10} + f_6 I_\gamma + s_6}$$

Matriks Jacobian pada Baris ketujuh :

$$\frac{\partial f_7}{\partial M_R} = 0$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial M_A} = 0$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial M_I} = 0$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial I_\gamma} = 0$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial I_{12}} = 0$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial I_{10}} = 0$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial I_4} = -\mu_4$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial T_0} = \alpha_{11}$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial T_1} = 0$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial T_2} = \alpha_{12}$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial B_E} = 0$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial B_I} = 0$$

Matriks Jacobian pada Baris ke delapan :

$$\frac{\partial f_8}{\partial M_R} = 0$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial M_A} = \alpha_1 + \left(\frac{\alpha_2 T_0}{M_A + c_{15}} \right) - \frac{\alpha_2 T_0 M_A}{(M_A + c_{15})^2}$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial M_I} = \alpha_1 w$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial I_\gamma} = - \frac{k_6 I_{12} T_0}{I_\gamma + f_1 I_4 + s_1} + \frac{k_6 I_\gamma I_{12} T_0}{(I_\gamma + f_1 I_4 + s_1)^2} + \frac{k_7 I_4 T_0 f_2}{(I_4 + f_2 I_\gamma + s_2)^2}$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial I_{12}} = - \frac{k_6 I_\gamma T_0}{I_\gamma + f_1 I_4 + s_1}$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial I_{10}} = 0$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial I_4} = \frac{k_6 I_\gamma I_{12} T_0 f_1}{(I_\gamma + f_1 I_4 + s_1)^2} - \frac{k_7 T_0}{I_4 + f_2 I_\gamma + s_2} + \frac{k_7 I_4 T_0}{(I_4 + f_2 I_\gamma + s_2)^2}$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial T_0} = \frac{\alpha_2 M_A}{M_A + c_{15}} - \mu_{T_0} - \frac{k_6 I_\gamma I_{12}}{I_\gamma + f_1 I_4 + s_1} - \frac{k_7 I_4}{I_4 + f_2 I_\gamma + s_2}$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial T_1} = 0$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial T_2} = 0$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial B_E} = 0$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial B_I} = 0$$

Matriks Jacobian pada Baris kesembilan :

$$\frac{\partial f_9}{\partial M_R} = 0$$

$$\frac{\partial f_9}{\partial M_A} = \alpha_3$$

$$\frac{\partial f_9}{\partial M_I} = \alpha_3 w$$

$$\frac{\partial f_9}{\partial I_\gamma} = \frac{k_6 I_{12} T_0}{I_\gamma + f_1 I_4 + s_1} - \frac{k_6 I_{12} I_\gamma T_0}{(I_\gamma + f_1 I_4 + s_1)^2}$$

$$\frac{\partial f_9}{\partial I_{12}} = \frac{k_6 I_\gamma T_0}{I_\gamma + f_1 I_4 + s_1}$$

$$\frac{\partial f_9}{\partial I_{10}} = 0$$

$$\frac{\partial f_9}{\partial I_4} = - \frac{k_6 I_\gamma I_{12} T_0 f_1}{(I_\gamma + f_1 I_4 + s_1)^2}$$

$$\frac{\partial f_9}{\partial T_0} = \frac{k_6 I_\gamma I_{12}}{I_\gamma + f_1 I_4 + s_1}$$

$$\frac{\partial f_9}{\partial T_1} = -\mu_{T_1}$$

$$\frac{\partial f_9}{\partial T_2} = 0$$

$$\frac{\partial f_9}{\partial B_E} = 0$$

$$\frac{\partial f_9}{\partial B_I} = 0$$

Matriks Jacobian pada Baris kesepuluh :

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial M_R} = 0$$

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial M_A} = \alpha_3$$

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial M_I} = \alpha_3 w$$

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial I_\gamma} = - \frac{k_7 I_4 T_0 f_2}{(I_4 + f_2 I_\gamma + s_2)^2}$$

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial I_{12}} = 0$$

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial I_{10}} = 0$$

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial I_4} = \frac{k_7 T_0}{I_4 + f_2 I_\gamma + s_2} - \frac{k_7 I_4 T_0}{(I_4 + f_2 I_\gamma + s_2)^2}$$

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial T_0} = \frac{k_7 I_4}{I_4 + f_2 I_\gamma + s_2}$$

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial T_1} = 0$$

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial T_2} = -\mu_{T_2}$$

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial B_E} = 0$$

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial B_I} = 0$$

Matriks Jacobian pada Baris kesebelas :

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial M_R} = -k_{18} B_E - \frac{1}{2} \binom{k_2 N B_E}{B_E + c_9}$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial M_A} = -k_{15} B_E$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial M_I} = \frac{k_{17} N B_I}{B_I + N M_I + \epsilon} - \frac{k_{17} N^2 M_I B_I}{(B_I + N M_I + \epsilon)^2}$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial I_\gamma} = 0$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial I_{12}} = 0$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial I_{10}} = 0$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial I_4} = 0$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial T_0} = 0$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial T_1} = 0$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial T_2} = 0$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial B_E} = \alpha_{20} - k_{15}M_A - k_{18}M_R - \frac{1}{2}\left(\frac{k_2NM_R}{B_E+c_9}\right) + \frac{1}{2}\left(\frac{k_2NM_RB_E}{(B_E+c_9)^2}\right)$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial B_I} = \mu_I + \frac{k_{17}NM_I}{B_I+NM_I+\epsilon} - \frac{k_{17}NM_IB_I}{(B_I+NM_I+\epsilon)^2}$$

Matriks Jacobian pada Baris kedua belas :

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial M_R} = \frac{1}{2}\left(\frac{k_2NB_E}{B_E+c_9}\right)$$

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial M_I} = 0$$

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial I_1} = \frac{\alpha_{19}B_IN}{(B_I+NM_I+\epsilon)^2} - \frac{k_{17}NB_I}{B_I+NM_I+\epsilon} + \frac{k_{17}N^2M_IB_I}{(B_I+NM_I+\epsilon)^2} - \frac{k_{14}NT_T^2\left(1-\frac{pB_I}{B_I+NM_I+\epsilon}\right)}{\left(\frac{T_T}{M_I}+c_4\right)^2M_I^2} - \frac{\frac{k_{14}N^2T_TpB_I}{B_I+NM_I+\epsilon}}{\left(\frac{T_T}{M_I}+c_4\right)(B_I+NM_I+\epsilon)^2}$$

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial I_\gamma} = 0$$

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial I_{12}} = 0$$

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial I_{10}} = 0$$

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial I_4} = 0$$

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial T_0} = -\frac{k_{14}N\left(1-\frac{pB_I}{B_I+NM_I+\epsilon}\right)}{\frac{T_T}{M_I}+c_4} + \frac{k_{14}NT_T\left(1-\frac{pB_I}{B_I+NM_I+\epsilon}\right)}{\left(\frac{T_T}{M_I}+c_4\right)^2M_I}$$

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial T_1} = -\frac{k_{14}N\left(1-\frac{pB_I}{B_I+NM_I+\epsilon}\right)}{\frac{T_T}{M_I}+c_4} + \frac{k_{14}NT_T\left(1-\frac{pB_I}{B_I+NM_I+\epsilon}\right)}{\left(\frac{T_T}{M_I}+c_4\right)^2M_I}$$

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial T_2} = -\frac{k_{14}N\left(1-\frac{pB_I}{B_I+NM_I+\epsilon}\right)}{\frac{T_T}{M_I}+c_4} + \frac{k_{14}NT_T\left(1-\frac{pB_I}{B_I+NM_I+\epsilon}\right)}{\left(\frac{T_T}{M_I}+c_4\right)^2M_I}$$

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial B_E} = \frac{1}{2}\left(\frac{k_2NM_R}{B_E+c_9}\right) - \frac{1}{2}\left(\frac{k_2NM_RB_E}{(B_E+c_9)^2}\right)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_{12}}{\partial B_I} &= \alpha_{19}\left(1 - \frac{B_I}{B_I+NM_I+\epsilon}\right) + \alpha_{19}B_I\left(-\frac{1}{B_I+NM_I+\epsilon} + \frac{B_I}{(B_I+NM_I+\epsilon)^2}\right) - \frac{k_{17}NM_I}{B_I+NM_I+\epsilon} + \\ &\quad \frac{k_{17}NM_IB_I}{(B_I+NM_I+\epsilon)^2} + k_2\left(\frac{N}{2}\right)M_R\left(\frac{B_E}{B_E+c_9}\right) - \frac{k_{14}NT_T}{\frac{T_T}{M_I}+c_4}\left(-\frac{p}{B_I+NM_I+\epsilon} + \frac{pB_I}{(B_I+NM_I+\epsilon)^2}\right) - \mu_I \end{aligned}$$

Lampiran 4

Program Pencarian Titik kesetimbangan pada Model dengan Menggunakan Metode Newton Berbantuan Program MATLAB

```

clc, clear
syms x1 x2 x3 x4 x5 x6 x7 x8 x9 x10 x11 x12
format long
%1
sm=330; alfa4=0.03; w=0.8; alfa21=0.01; c28=150000; k4=0.36; s8=100; k2=0.2; c9=
1000000; k3=0.2; s3=50; c8=50000; muda=0.3; mur=0.011;
%2
mua=0.011;
%3
k17=0.05; m=2; N=50; eps=10; k14=0.7; c4=5; p=0.7; mui=0.011;
%4
sg=360; c10=1000; s7=5; alfa5=0.02; c14=10000; alfa7=0.02; f4=0.76; s4=50; mug=2
.16;
%5
alfa8=0.00008; alfa22=0.00008; alfa10=0.0000275; f5=4.8; s5=100; c18=50000; mu
i12=1.188;
%6
alfa13=0.0011; c12=1000; alfa14=0.0011; s6=51; f6=0.025; alfa16=0.0002; alfa17
=0.0002; alfa18=0.002; s9=100; mui10=3.6968;
%7
alfa11=0.0028; alfa12=0.0218; mui4=2.77;
%8
alfa1=0.05; alfa2=1.4; c15=10000; mut0=0.3333; k6=0.00029; f1=2.9; s1=50; k7=0.
02; f2=0.0012; s2=1;
%9
alfa3=0.0528; mut1=0.3333;
%10
mut2=0.3333;
%11
alfa20=0.2; k15=0.000000125; k18=0.00000000125;
%12
alfa19=0.17; muiI=0.015; x13=x11+w*x12; x14=x8+x9+x10;
h=zeros(12,1);
%Mr
h1=sm+alfa4*x2+alfa4*w*x3+alfa21*x1*x13/(x13+c28)+k4*x2*x6/(x6+s8)-
k2*x1*x11/(x11+c9)-
k3*x1*x4*x13/((x4+s3)*(x13+c8))+muda*x2*s3*c8/((x4+s3)*(x13+c8))-mur*x1;
%Ma
h2=k3*x1*x4*x13/((x4+s3)*(x13+c8))-k4*x2*x6/(x6+s8)-
muda*x2*s3*c8/((x4+s3)*(x13+c8))-mua*x2;
%Mi
h3=k2*x1*x11/(x11+c9)-k17*x3*x12^m/(x12^m+(N*x3)^m+eps)-
(k14*x3*(x14/x3))/(x14/x3+c4)+(k14*x3*(x14/x3))*p*x12/((x14/x3+c4)*(x12+
N*x3+eps))-mui*x3;
%Igama
h4=sg*x13*x5/((x13+c10)*(x5+s7))+alfa5*x9*x2/(x2+c14)+alfa7*x5*x2*x8/((x
5+f4*x6+s4)*(x2+c14))-mug*x4;
%I12
h5=alfa8*x2+alfa22*x3+alfa10*x1*x4*x13/((x4+f5*x6+s5)*(x13+c18))-
mui12*x5;
%I10

```

```

h6=alfa13*x1*x13*s6/((x13+c12)*(x6+f6*x4+s6))+alfa14*x2*s6/(x6+f6*x4+s6)
+alfa16*x9+alfa17*x10+alfa18*x8*x5/(x5+s9)-muil0*x6;
%I4
h7=alfa11*x8+alfa12*x10-mui4*x7;
%T0
h8=alfa1*x2+alfa1*w*x3+alfa2*x8*x2/(x2+c15)-mut0*x8-
k6*x5*x8*x4/(x4+f1*x7+s1)-k7*x8*x7/(x7+f2*x4+s2);
%T1
h9=alfa3*x2+alfa3*w*x3+k6*x5*x8*x4/(x4+f1*x7+s1)-mut1*x9;
%T2
h10=alfa3*x2+alfa3*w*x3+k7*x8*x7/(x7+f2*x4+s2)-mut2*x10;
%Be
h11=alfa20*x11-k15*x2*x11-
k18*x1*x11+muI*x12+k17*N*x3*x12^m/(x12^m+(N*x3)^m+eps)-
(1/2)*k2*N*x1*x11/(x11+c9);
%Bi
h12=alfa19*x12-alfa19*x12*x12^m/(x12^m+(N*x3)^m+eps)-
k17*N*x3*x12^m/(x12^m+(N*x3)^m+eps)+(1/2)*k2*N*x1*x11/(x11+c9)-
(k14*N*x3*(x14/x3))/(x14/x3+c4)+(k14*N*x3*(x14/x3))*p*x12/((x14/x3+c4)*(x12+N*x3+eps))-muI*x12;

X=[x1 x2 x3 x4 x5 x6 x7 x8 x9 x10 x11 x12];
F=[h1,h2,h3,h4,h5,h6,h7,h8,h9,h10,h11,h12];
J=Jacobian(F,X)
x=[3000;0.1;50;0.225;1.2;0.651;2.7;2.5;1.9;6.7;4.6;57.8];

for i=1:10
    x=x-(inv(subs(J,X,x))*subs(F,X,x)');
end
x
subs(F,X,x)'

```

Lampiran 5**Output Hasil Iterasi Titik Kesetimbangan Kedua dengan Menggunakan Simulasi Numerik ODE 45**

```
>> size(y)
```

```
ans =
```

```
40145      12
```

(Titik Kesetimbangan Kedua untuk $Mr, Ma, Mi, IFN-\gamma, IL-12$, dan $IL-10 \rightarrow$ diperoleh dengan cara mengetik “ $y (:,n)$ ”, untuk $n=1,2,3,4,5,6$. Kemudian ambil nilai yang terakhir, sehingga didapatkan nilai berikut)

<i>Mr</i>	<i>Ma</i>	<i>Mi</i>	<i>Iγ</i>	<i>II2</i>	<i>II0</i>
1.0e+004*	1.0e+002*	1.0e+003 *	0.239525205020612	1.100159839758861	0.842740018809641
0.133621743709435	0.995108388173012	1.623587977694071			

(Titik Kesetimbangan Kedua untuk $IL-4$, $Th0$, $Th1, Th2$, Be , dan $Bi \rightarrow$ diperoleh dengan cara mengetik “ $y (:,n)$ ”, untuk $n=7,8,9,10,11,12$. Kemudian ambil nilai yang terakhir, sehingga didapatkan nilai berikut)

<i>I4</i>	<i>T0</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>Be</i>	<i>Bi</i>
21.909222667644407	1.0e+003 *	1.0e+003 *	1.0e+003 *	1.0e+006 *	1.0e+006 *
	1.305387573166023	4.015672670692167	0.652390699199866	3.610548356157417	4.663011922587399

Lampiran 6

Perhitungan Nilai Eigen Pada Titik kesetimbangan yang Pertama

```
> restart :  

> with(Student[LinearAlgebra]);  

>  

A := Matrix([ [λ + 0.011, 0.03, 0.0045, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0], [0, λ  

+ 0.011, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0], [0, 0, λ + 0.011, 0, 0, 0, 0, 0, 0,  

0, 0, 0], [0, 0, 0, λ + 2.16, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0], [0.00008, 0, 0.00008,  

0, λ + 1.188, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0], [0, 0, 0, 0, 0, λ + 3.6869, 0, 0,  

0.0002, 0.0002, 0, 0], [0, 0, 0, 0, 0, 0, λ + 2.77, 0.0028, 0, 0.0218, 0,  

0], [0, 0.05, 0.0075, 0, 0, 0, λ + 0.3333, 0, 0, 0], [0, 0.0528,  

0.00792, 0, 0, 0, 0, λ + 0.3333, 0, 0, 0], [0, 0.0528, 0.00792, 0, 0,  

0, 0, 0, 0, λ + 0.3333, 0, 0], [0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, λ + 0.2,  

0.015], [0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, λ + 0.015]]])
```

$A := \begin{bmatrix} 12 \times 12 \text{ Matrix} \\ \text{Data Type: anything} \\ \text{Storage: rectangular} \\ \text{Order: Fortran_order} \end{bmatrix}$

```
> Determinant(A)
```

$$(\lambda + 0.011)^3 (\lambda + 2.16) (\lambda + 1.188) (\lambda + 0.3333)^3 (\lambda
+ 3.6869) (\lambda + 2.77) (\lambda + 0.015) (\lambda + 0.2)$$

Lampiran 7

Perhitungan Nilai Eigen pada Titik kesetimbangan yang Kedua

> restart :
 > with(Student[LinearAlgebra]);
 >

$$A := \text{Matrix}\left(\left[\begin{array}{cccccc} \lambda - 0.2484, 0.0390, 0.0045, -6.1553, 16.5294, 0, 0, 0, 0, \\ 4.5525 \cdot 10^{-10}, 9.105 \cdot 10^{-10}, 0, \\ 0, \lambda + 0.02, 0, 1.097 \cdot 10^{-10}, 0, \\ -15.7274, 0, 0, 0, 1.0534 \cdot 10^{-15}, 1.0534 \cdot 10^{-15}, 0.2, 0, \lambda \\ + 7.6386, 0, 0, 0, -0.0060, -0.0060, -0.0060, -3.684 \cdot 10^{-9}, \\ -0.0043, 0.0016, 0, \lambda + 2.16, 78.5658, 0, 0, 4.4714 \cdot 10^{-5}, 0.0063, \epsilon \\ \cdot 10^{-19}, 6 \cdot 10^{-19}, 0.00008, 3.5086 \cdot 10^{-6}, 0.00008, 4.3498 \cdot 10^{-4}, \lambda \\ + 1.188, -2.6757 \cdot 10^{-4}, 0, 0, 0, 7.27 \cdot 10^{-21}, 7.27 \cdot 10^{-21}, \\ [3.0272, 2.0385 \cdot 10^{-5}, 0, 0.0032, 2.6879, \lambda + 3.5689, 0, -7.4025 \\ \cdot 10^{-6}, 0.0002, 0.0002, 3.78 \cdot 10^{-20}, 3.78 \cdot 10^{-20}, 0, 0, 0, 0, 0, \lambda \\ + 2.77, 0.0028, 0, 0.0218, 0, 0], [0, 8.9493, 0.0075, -0.0062, \\ -1.0583, 0, -0.0761, \lambda - 0.0875, 0, 0, 0, 0], [0, 0.0528, 0.00792, \\ -0.0690, 1.0583, 0, -0.0019, 2.9037 \cdot 10^{-6}, \lambda + 0.3333, 0, 0, 0], [0, \\ 0.0528, 0.00792, -0.0172, 0, 0, 0.0780, 0.0199, 0, \lambda + 0.3333, 0, 0], [\\ -282.4176 - 27742.02236, 0, 0, 0, 0, 0, 0, \lambda - 0.1994, 0.0395], \\ [5, 0, -18.0830, 0, 0, 0, -0.2694, -0.2694, -0.2694, 1 \cdot 10^{-12}, \lambda \\ - 71630]\right]\right)$$

> Determinant(A)

$$1.336129110^6 - 8.51393947410^8 \lambda^7 + 4.32209587510^8 \lambda^5 \\ - 4.228607510^7 \lambda^2 - 4.32716558310^8 \lambda^8 - 5.62624028010^6 \lambda^{10} \\ - 4.32757889210^8 \lambda^6 - 8.61042022410^7 \lambda^9 + 111.3333333 \lambda^{11} \\ - 2.3970125010^6 \lambda + 4.07217472610^8 \lambda^4 + 1.132418310^7 \lambda^3$$

>

$$B := \text{factor}\left(1.336129110^6 - 8.51393947410^8 \lambda^7 \\ + 4.32209587510^8 \lambda^5 - 4.228607510^7 \lambda^2 - 4.32716558310^8 \lambda^8 \\ - 5.62624028210^6 \lambda^{10} - 4.32757889210^8 \lambda^6 \\ - 8.61042022410^7 \lambda^9 + 111.3333333 \lambda^{11} - 2.39701210^6 \lambda \\ + 4.07217473510^8 \lambda^4 + 1.132418210^7 \lambda^3\right)$$

$$B := 111.3333333 (\lambda + 7.627092502) (\lambda + 3.413383325) (\lambda \\ + 2.770788774) (\lambda + 1.199918543) (\lambda + 0.7637115026) (\lambda \\ + 0.3333909228) (\lambda + 0.3304187057) (\lambda - 0.2023643843) (\lambda \\ - 0.2276212401) (\lambda - 0.7077906449) (\lambda - 50550.39330)$$

LAMPIRAN 8

Simulasi Numerik Untuk Menampilkan Grafik dengan Menggunakan ODE

45 Berbantuan Program Matlab

```

function dy=TBCPanjang(x,y)
%1
sm=330;alfa4=0.03;w=0.15;alfa21=0.01;c28=150000;k4=0.36;s8=100;k2=
0.2;c9=1000000;k3=0.2;s3=50;c8=50000;muda=0.3;mur=0.011;
%2
mua=0.011;
%3
k17=0.05;m=2;N=50;eps=10;k14=0.7;c4=5;p=0.7;mui=0.011;
%4
sg=360;c10=1000;s7=5;alfa5=0.02;c14=10000;alfa7=0.02;f4=0.76;s4=50
;mug=2.16;
%5
alfa8=0.00008;alfa22=0.00008;alfa10=0.0000275;f5=4.8;s5=100;c18=50
000;mui12=1.188;
%6
alfa13=0.0011;c12=1000;alfa14=0.0011;s6=51;f6=0.025;alfa16=0.0002;
alfa17=0.0002;alfa18=0.002;s9=100;mui10=3.6968;
%7
alfa11=0.0028;alfa12=0.0218;mui4=2.77;
%8
alfa1=0.05;alfa2=1.4;c15=10000;mut0=0.3333;k6=0.00029;f1=2.9;s1=50
;k7=0.02;f2=0.0012;s2=1;
%9
alfa3=0.0528;mut1=0.3333;
%10
mut2=0.3333;
%11
alfa20=0.2;k15=0.000000125;k18=0.00000000125;
%12
alfa19=0.17;muiI=0.015;y(13)=(y(11)+w*y(12));y(14)=(y(8)+y(9)+y(10))
);
dy=zeros(12,1);
%Mr
dy(1)=sm+alfa4*y(2)+alfa4*w*y(3)+alfa21*y(1)*y(13)/(y(13)+c28)+k4*
y(2)*y(6)/(y(6)+s8)-k2*y(1)*y(11)/(y(11)+c9)-
k3*y(1)*y(4)*y(13)/((y(4)+s3)*(y(13)+c8))+muda*y(2)*s3*c8/((y(4)+s
3)*(y(13)+c8))-mur*y(1);
%Ma
dy(2)=k3*y(1)*y(4)*y(13)/((y(4)+s3)*(y(13)+c8))-
k4*y(2)*y(6)/(y(6)+s8)-muda*y(2)*s3*c8/((y(4)+s3)*(y(13)+c8))-
mua*y(2);
%Mi
dy(3)=k2*y(1)*y(11)/(y(11)+c9)-
k17*y(3)*y(12)^m/(y(12)^m+(N*y(3))^m+eps)-
(k14*y(3)*(y(14)/y(3)))/(y(14)/y(3)+c4)+(k14*y(3)*(y(14)/y(3)))*p*
y(12)/((y(14)/y(3)+c4)*(y(12)+N*y(3)+eps))-mui*y(3);
%Igama
dy(4)=sg*y(13)*y(5)/((y(13)+c10)*(y(5)+s7))+alfa5*y(9)*y(2)/(y(2)+
c14)+alfa7*y(5)*y(2)*y(8)/((y(5)+f4*y(6)+s4)*(y(2)+c14))-mug*y(4);
%I12

```

```

dy(5)=alfa8*y(2)+alfa22*y(3)+alfa10*y(1)*y(4)*y(13)/((y(4)+f5*y(6)
+s5)*(y(13)+c18))-mui12*y(5);
%I10
dy(6)=alfa13*y(1)*y(13)*s6/((y(13)+c12)*(y(6)+f6*y(4)+s6))+alfa14*
y(2)*s6/(y(6)+f6*y(4)+s6)+alfa16*y(9)+alfa17*y(10)+alfa18*y(8)*y(5)
)/(y(5)+s9)-mui10*y(6);
%I4
dy(7)=alfa11*y(8)+alfa12*y(10)-mui4*y(7);
%T0
dy(8)=alfa1*y(2)+alfa1*w*y(3)+alfa2*y(8)*y(2)/(y(2)+c15)-
mut0*y(8)-k6*y(5)*y(8)*y(4)/(y(4)+f1*y(7)+s1)-
k7*y(8)*y(7)/(y(7)+f2*y(4)+s2);
%T1
dy(9)=alfa3*y(2)+alfa3*w*y(3)+k6*y(5)*y(8)*y(4)/(y(4)+f1*y(7)+s1)-
mut1*y(9);
%T2
dy(10)=alfa3*y(2)+alfa3*w*y(3)+k7*y(8)*y(7)/(y(7)+f2*y(4)+s2)-
mut2*y(10);
%Be
dy(11)=alfa20*y(11)-k15*y(2)*y(11)-
k18*y(1)*y(11)+muI*y(12)+k17*N*y(3)*y(12)^m/(y(12)^m+(N*y(3))^m+eps)-
(1/2)*k2*N*y(1)*y(11)/(y(11)+c9);
%Bi
dy(12)=alfa19*y(12)-alfa19*y(12)*y(12)^m/(y(12)^m+(N*y(3))^m+eps)-
k17*N*y(3)*y(12)^m/(y(12)^m+(N*y(3))^m+eps)+(1/2)*k2*N*y(1)*y(11)/
(y(11)+c9)-
(k14*N*y(3)*(y(14)/y(3)))/(y(14)/y(3)+c4)+(k14*N*y(3)*(y(14)/y(3))
)*p*y(12)/((y(14)/y(3)+c4)*(y(12)+N*y(3)+eps))-muI*y(12);

```

Lampiran 9

Program Simulasi untuk Melihat Grafik Model

```

clc;clear all;format long;
%solusi persamaan diferensial pertahanan sistem imun terhadap
infeksi TBC
simtime=input('masukkan waktu (t)= ');%t=simtime=100;
initY=[3000 20 50 40 50 60 80 30 45 80 200 8000];
%memanggil ode 45 untuk menyelesaikan persamaan
[x y]=ode45('TBCPanjang',simtime,initY);

figure (1);
plot(x,y(:,1), 'k.-');
title('Grafik MR(t) terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('MR(t) (sel/mililiter)');
grid on

figure (2);
plot(x,y(:,2), 'k.-');
title('Grafik MA(t) terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('MA(t) (sel/mililiter)');
grid on

figure (3);
plot(x,y(:,3), 'k.-');
title('Grafik MI(t) terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('MI(t) (sel/mililiter)');
grid on

figure (4);
plot(x,y(:,4), 'gr.-');
title('Grafik IFN-gamma terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('IFN-g (pg/mililiter)');
grid on

figure (5);
plot(x,y(:,5), 'gr.-');
title('Grafik IL-12 terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('IL-12 (pg/mililiter)');
grid on

figure (6);
plot(x,y(:,6), 'gr.-');
title('Grafik IL-10 terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('IL-10 (pg/mililiter)');
grid on

figure (7);
plot(x,y(:,7), 'gr.-');

```

```

title('Grafik IL-4 terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('IL-4 (pg/mililiter)');
grid on

figure (8);
plot(x,y(:,8), 'b.-');
title('Grafik Th0 terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('Th0 (sel/mililiter)');
grid on

figure (9);
plot(x,y(:,9), 'b.-');
title('Grafik Th1 terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('Th1 (sel/mililiter)');
grid on

figure (10);
plot(x,y(:,10), 'b.-');
title('Grafik Th2 terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('Th2 (sel/mililiter)');
grid on

figure (11);
plot(x,y(:,11), 'r.-');
title('Grafik BE(t) terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('BE(t) (sel/mililiter)');
grid on

figure (12);
plot(x,y(:,12), 'r.-');
title('Grafik BI(t) terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('BI(t) (sel/mililiter)');
grid on

```



KEMENTERIAN AGAMA RI
 UNIVERSITAS ISLAM NEGERI (UIN)
 MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
 FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
 Jl. Gajayana No. 50 Dinoyo Malang (0341) 551345 Fax. (0341) 572533

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama	:	Nanang Fauzi
NIM	:	07610068
Fakultas/ Jurusan	:	Sains dan Teknologi/Matematika
Judul Skripsi	:	Analisis Persamaan Diferensial Untuk Model Ketahanan Imun Makrofag Dalam Merespon Infeksi <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> Pada Paru-Paru
Pembimbing I	:	Usman Pagalay, M.Si
Pembimbing II	:	Ach.Nashichuddin, M.A

No	Tanggal	HAL	Tanda Tangan	
1	01 Juni 2011	Konsultasi BAB I	1.	
2	06 Februari 2012	Konsultasi BAB II	2.	
3	06 Februari 2012	Konsultasi Kajian Agama		3.
4	16 Februari 2012	Konsultasi BAB III	4.	
5	25 April 2012	Revisi BAB II	5.	
6	21 Mei 2012	Konsultasi Program	6.	
7	21 Mei 2012	Revisi Kajian Agama BAB II		7.
8	11 Juni 2012	Revisi Program	8.	
9	13 Juni 2012	Revisi Kajian Agama BAB III		9.
10	14 Juni 2012	ACC Kajian Agama BAB III		10.
11	21 Juni 2012	ACC Keseluruhan	11.	

Malang, 21 Juni 2012
 Mengetahui,
 Ketua Jurusan Matematika

Abdussakir, M.Pd
 NIP.19751006 200312 1 001