

**ANALISIS DINAMIK MODIFIKASI MODEL MATEMATIKA
RESPON IMUN TERHADAP INFEKSI MALARIA**

SKRIPSI

**OLEH
AMAYLIA AYU KUSUMANINGTYAS
NIM. 200601110088**



**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2024**

**ANALISIS DINAMIK MODIFIKASI MODEL MATEMATIKA
RESPON IMUN TERHADAP INFEKSI MALARIA**

SKRIPSI

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

**Oleh
Amaylia Ayu Kusumaningtyas
NIM. 200601110088**

**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2024**

ANALISIS DINAMIK MODIFIKASI MODEL MATEMATIKA RESPON IMUN TERHADAP INFEKSI MALARIA


SKRIPSI

Oleh
Amaylia Ayu Kusumaningtyas
NIM. 200601110088


Telah Disetujui Untuk Diuji

Malang, 26 Agustus 2024

Dosen Pembimbing I


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

Dosen Pembimbing II


Dr. Fachrur Rozi, M.Si.
NIP. 19800527 200801 1 012

Mengetahui

Program Studi Matematika


Dr. Susanti, M.Sc.
NIP. 19741129 200012 2 005

ANALISIS DINAMIK MODIFIKASI MODEL MATEMATIKA RESPON IMUN TERHADAP INFEKSI MALARIA

SKRIPSI

Oleh
Amaylia Ayu Kusumaningtyas
NIM. 200601110088

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

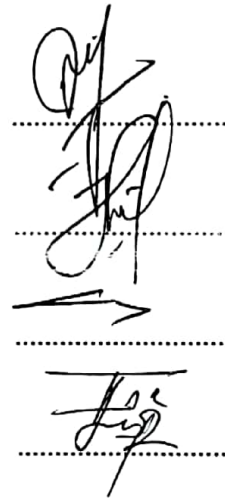
Tanggal, 30 Agustus 2024

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

Anggota Penguji 1 : Juhari, M.Si.

Anggota Penguji 2 : Dr. Usman Pagalay, M.Si.

Anggota Penguji 3 : Dr. Fachrur Rozi, M.Si.



Mengetahui
Dekan Program Studi Matematika



Dr. Elly Susanti, M.Sc.
NIP. 19741 129 200012 2 005



PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya bertanda tangan di bawah ini

Nama : Amaylia Ayu Kusumaningtyas
NIM : 200601110088
Program Studi : Matematika
Fakultas : Sains dan Teknologi
Judul Skripsi : Analisis Dinamik Modifikasi Model Matematika Respon
Imun Terhadap Infeksi Malaria

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini merupakan hasil karya sendiri, bukan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain yang saya akui sebagai pemikiran saya, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar rujukan di halaman terakhir. Apabila dikemudian hari terbukti skripsi ini adalah hasil jiplakan atau tiruan, maka saya bersedia menerima sanksi yang berlaku atas perbuatan tersebut.

Malang, 30 Agustus 2024



Amaylia Ayu Kusumaningtyas
NIM. 200601110088

MOTO

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”

-Al-Qur'an Surat Al-Baqarah: 286

PERSEMBAHAN

Bismillahirrahmaanirrahiim

Alhamdulillah rabbil aalamiin, segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan kekuatan dan pertolongan dalam melewati segala proses.

Dengan segenap hati skripsi ini dipersembahkan untuk:

Seluruh keluarga terkhusus kedua orang tua yang selalu mendoakan dan selalu mendukung setiap langkah dan keputusan penulis hingga dapat menyelesaikan tugas akhir ini. Untuk diriku yang terus berusaha tidak menyerah dan selalu percaya bahwa rencana Allah akan selalu lebih indah. Terima kasih atas segala do'a, dukungan, dan motivasi yang membimbing langkah-langkah penulis dalam menyelesaikan tugas akhir ini.

KATA PENGANTAR

Assalamu 'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Penulis panjatkan segala puji bagi Allah SWT atas rahmat dan bimbingan-Nya yang telah diberikan, sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal skripsi yang berjudul “Analisis Dinamik Modifikasi Model Matematika Respon Imun Terhadap Infeksi Malaria”. Sholawat serta salam penulis sampaikan kepada Nabi Muhammad SAW yang telah menuntun ke jalan kebenaran yaitu agama islam. Proposal skripsi ini disusun sebagai syarat untuk melanjutkan pengerjaan skripsi pada program studi Strata-1 Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.

Pada kesempatan kali ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang membantu dan memberikan bimbingan serta arahan selama proses penyusunan proposal skripsi. Ucapan terima kasih disampaikan kepada:

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, M.A., selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
2. Dr. Sri Harini, M.Si., selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
3. Dr. Elly Susanti, M.Sc., selaku ketua Program Studi Matematika, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
4. Dr. Usman Pagalay, M.Si., selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan arahan, nasihat, dan motivasi kepada penulis.
5. Dr. Fachrur Rozi, M.Si., selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan arahan, bimbingan, serta motivasi kepada penulis.
6. Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si., selaku dosen penguji skripsi yang senantiasa memberi arahan, nasehat, dan berbagai pelajaran yang berarti bagi penulis.
7. Juhari, M.Si., selaku dosen penguji skripsi yang senantiasa memberi arahan, nasehat, dan berbagai pelajaran yang berarti bagi penulis.
8. Segenap dosen Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang yang telah memberikan ilmu selama perkuliahan.

9. Ayah dan ibu yang telah memberikan do'a, restu, semangat, dan motivasi demi keberhasilan penulis.
10. Seluruh mahasiswa Program Studi Matematika angkatan 2020 yang saling mendukung dan memberi semangat antara satu dengan yang lainnya.
11. Semua pihak yang ikut membantu dalam menyelesaikan proposal skripsi ini baik berupa materil maupun moril.

Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih jauh dari kata “sempurna”. Oleh karena itu, penulis sangat menghargai dan senang apabila terdapat kritik dan saran yang bersifat membangun dari pembaca skripsi sebagai pertimbangan penulis dalam memperbaiki kekurangan penulisan skripsi.

Malang, 30 Agustus 2024

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN	
PERSETUJUAN.....	Error
! Bookmark not defined.	
HALAMAN	
PENGESAHAN	Error
! Bookmark not defined.	
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	iv
MOTO	vi
PERSEMBAHAN.....	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SIMBOL	xv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
مستخلص البحث.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.5 Batasan Masalah	6
1.6 Definisi Istilah.....	7
BAB II KAJIAN TEORI	9
2.1 Persamaan Diferensial	9
2.2 Persamaan Diferensial Biasa Linear dan Nonlinear	10
2.3 Sistem Persamaan Diferensial	10
2.4 Analisis Dinamik	11
2.4.1 Titik Kesetimbangan	11
2.4.2 Linearisasi	12
2.4.3 Nilai Eigen	13
2.4.4 Kestabilan Titik Kesetimbangan	16
2.5 Etimologi dan Penularan Malaria	17
2.6 Sistem Imun	19
2.7 Respon Imun Terhadap Infeksi Malaria	20
2.8 Kajian Al-Qur'an Surat Al-Baqarah Ayat 26 dan Surat At-Tin Ayat 4.....	21
2.10 Kajian Topik Terdahulu.....	24
2.10.1 Model Matematika Respon Imun Terhadap Infeksi Malaria	24
2.10.2 Model Dinamika Hepatosit-Eritrosit Pada Malaria.....	28

BAB III METODE PENELITIAN	32
3.1 Jenis Penelitian	32
3.2 Pra Penelitian	32
3.3 Tahapan Penelitian.....	32
3.3.1 Modifikasi Model Matematika.....	33
3.3.2 Analisis Dinamik Model Matematika	33
3.3.3 Simulasi Pada Model Matematika	33
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	34
4.1 Modifikasi Model Matematika	34
4.1.1 Membentuk Diagram Kompartemen.....	34
4.1.2 Mendeskripsikan Variabel dan Nilai Parameter yang Terkait dengan Diagram Kompartemen.....	35
4.1.3 Menyusun Persamaan Diferensial Sesuai dengan Diagram Kompartemen yang Telah Dibentuk	38
4.2 Analisis Dinamik Modifikasi Model Matematika Respon Imun Terhadap Infeksi Malaria	40
4.2.1 Kondisi Bebas Penyakit	40
4.2.1.1 Titik Keseimbangan Bebas Penyakit.....	41
4.2.1.2 Analisis Kestabilan Titik Keseimbangan Bebas Penyakit	42
4.2.2 Kondisi Endemik.....	50
4.2.2.1 Titik Keseimbangan Endemik.....	50
4.2.2.2 Analisis Kestabilan Titik Keseimbangan Endemik.....	55
4.3 Simulasi Model Matematika Respon Imun Terhadap Infeksi Malaria	62
4.4 Respon Imun Terhadap Infeksi Malaria dalam Pandangan Islam.....	69
BAB V PENUTUP.....	71
5.1 Kesimpulan	71
5.2 Saran	72
DAFTAR PUSTAKA	73
LAMPIRAN.....	75
RIWAYAT HIDUP	83

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Jenis-Jenis Kestabilan Titik Keseimbangan.....	16
Tabel 2.2	Nilai Parameter Model Respon Imun Terhadap Infeksi Malaria...	27
Tabel 4.1	Definisi Variabel Modifikasi Model Respon Imun Terhadap Infeksi Malaria	36
Tabel 4.2	Nilai Parameter Modifikasi Model Respon Imun Terhadap Infeksi Malaria	36
Tabel 4.3	Perbandingan Hasil Simulasi Pada Populasi Eritrosit Sehat $X(t)$	64
Tabel 4.4	Perbandingan Hasil Simulasi Pada Populasi Eritrosit Terinfeksi $Y(t)$	66
Tabel 4.5	Perbandingan Hasil Simulasi Pada Populasi Merozoit $M(t)$	68

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Siklus Hidup Malaria (Vale, dkk., 2014)	17
Gambar 2.2	Diagram Kompartemen Model Infeksi Malaria dengan Adanya Respon Imun	25
Gambar 4.1	Diagram Kompartemen Modifikasi Model Respon Imun Terhadap Infeksi Malaria	35
Gambar 4.2	Perbandingan Populasi Eritrosit Sehat $X(t)$ dengan Menggunakan Parameter $\lambda = 2.5 \times 10^8, \beta = 2 \times 10^{-9}, \mu = 0.025$. (a) Tanpa Pengaruh Makrofag. (b) dengan Pengaruh Makrofag	63
Gambar 4.3	Grafik Perbandingan Populasi Eritrosit yang Terinfeksi $Y(t)$ (a) Tanpa Adanya Pengaruh Makrofag dan Menggunakan Nilai Parameter $\beta = 2 \times 10^{-9}, \alpha = 1, \kappa = 10^{-8}$ (b) dengan Adanya Pengaruh Makrofag dan Menggunakan Nilai Parameter $\beta = 2 \times 10^{-9}, \alpha = 1, \kappa = 10^{-8}, \eta = 10^{-10}$	65
Gambar 4.4	Grafik Perbandingan Populasi Merozoit $M(t)$ dengan Menggunakan Nilai Parameter $\beta = 2 \times 10^{-9}, \alpha = 1, \delta = 48, \omega = 10^{-8}$ (a) Tanpa Pengaruh Makrofag. (b) dengan Pengaruh Makrofag	67

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Perhitungan Maple Untuk Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit dengan Menggunakan Nilai Parameter	75
Lampiran 2	Perhitungan Maple Untuk Titik Kesetimbangan Endemik dengan Menggunakan Nilai Parameter	75
Lampiran 3	Perhitungan Maple Untuk Titik Kesetimbangan Endemik tanpa Nilai Parameter	76
Lampiran 4	Simulasi Pada Model Respon Imun Terhadap Infeksi Malaria.....	81

DAFTAR SIMBOL

- $X(t)$: Banyaknya populasi eritrosit sehat pada waktu t
- $Y(t)$: Banyaknya populasi eritrosit terinfeksi pada waktu t .
- $M(t)$: Banyaknya populasi merozoit bebas pada waktu t .
- $T(t)$: Banyaknya populasi sel imun spesifik pada waktu t .
- $Z(t)$: Banyaknya populasi sel makrofag pada waktu t .
- Λ : Laju produksi eritrosit.
- μ : Laju kematian eritrosit.
- β : Laju infeksi eritrosit oleh merozoit.
- α : Laju kematian eritrosit yang terinfeksi.
- κ : Laju perlawanan eritrosit yang terinfeksi oleh sel imun.
- r : Laju produksi alami merozoit.
- δ : Laju perlawanan merozoit oleh sistem imun.
- ω : Laju perlawanan merozoit oleh sistem imun.
- γ_y : Laju aktivasi sel imun oleh merozoit.
- γ_m : Laju aktivasi sel imun oleh eritrosit yang terinfeksi.
- p : Laju proliferasi sel imun.
- b : Laju kematian sel imun.
- λ_z : Laju perekrutan sel makrofag.
- ρ : Laju aktivasi makrofag oleh eritrosit yang terinfeksi.
- k : Jumlah eritrosit yang terinfeksi dimana perekrutan makrofag adalah setengah dari jumlah maksimum.
- η : Laju eliminasi eritrosit yang terinfeksi oleh makrofag.
- δ_z : Laju kematian makrofag.

ABSTRAK

Kusumaningtyas, Amaylia Ayu. 2024. **Analisis Dinamik Modifikasi Model Matematika Respon Imun Terhadap Infeksi Malaria**. Skripsi. Program Studi Matematika Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (2) Dr. Fachrur Rozi, M.Si.

Kata Kunci: Malaria, Analisis Dinamik, Respon Imun, Model Matematika.

Penelitian ini membahas terkait analisis dinamik modifikasi model matematika respon imun terhadap infeksi malaria dengan adanya penambahan pengaruh dari sel makrofag. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui mekanisme infeksi malaria dengan adanya respon dari sel imun spesifik dan sel makrofag. Model pada penelitian ini berbentuk sistem persamaan diferensial biasa nonlinear yang terdiri dari lima sub populasi yakni, populasi eritrosit sehat $X(t)$, populasi eritrosit terinfeksi $Y(t)$, populasi merozoit $M(t)$, populasi sel imun spesifik $T(t)$, dan populasi sel makrofag $Z(t)$. Tahapan penelitian ini diawali dengan menentukan titik kesetimbangan dan menganalisis kestabilannya. Kemudian dilakukan simulasi pada model guna mengetahui ilustrasi mekanisme infeksi malaria dengan adanya respon dari sel imun spesifik dan sel makrofag. Hasil dari penelitian yaitu diperoleh dua titik kesetimbangan, yakni titik kesetimbangan bebas penyakit dan titik kesetimbangan endemik. Berdasarkan nilai eigen yang diperoleh, titik kesetimbangan bebas penyakit bersifat tidak stabil sedangkan titik kesetimbangan endemik bersifat stabil asimtotik lokal. Selanjutnya dilakukan simulasi pada model untuk menunjukkan pengaruh dari keberadaan sel makrofag terhadap jumlah populasi eritrosit terinfeksi dan populasi merozoit. Hasil simulasi menunjukkan bahwa keberadaan sel makrofag dapat mengurangi jumlah populasi eritrosit yang terinfeksi dan populasi merozoit.

ABSTRACT

Kusumaningtyas, Amaylia Ayu. 2024. **Dynamical Analysis of the Modified Mathematical Model of the Immune Response to Malaria Infection.** Undergraduate Thesis. Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Supervisor: (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (2) Dr. Fachrur Rozi, M.Si.

Keywords: Malaria, Dynamic Analysis, Immune Responses, Mathematical Model

This research discusses the dynamic analysis of the modified mathematical model of immune response to malaria infection with the addition of the influence of macrophage cells. The purpose of this study is to determine the mechanism of malaria infection with the response of immune cells and macrophage cells. The model in this study is in the form of a nonlinear ordinary differential equation system consisting of five sub populations namely, healthy erythrocyte population $X(t)$, infected erythrocyte population $Y(t)$, merozoite population $M(t)$, specific immune cell population $T(t)$, and macrophage cell population $Z(t)$. This research stage begins by determining the equilibrium point and analyzing its stability. Then simulations were carried out on the model to find out the illustration of the mechanism of malaria infection with the response of immune cells and macrophage cells. The results of the study were obtained two equilibrium points, namely the disease-free equilibrium point and the endemic equilibrium point. Based on the eigenvalues obtained, the disease-free equilibrium point is unstable while the endemic equilibrium point is locally asymptotic stable. Furthermore, simulations were carried out on the model to show the effect of the presence of macrophage cells on the number of infected erythrocyte populations and merozoite populations. The simulation results showed that the presence of macrophage cells could reduce the number of infected erythrocyte populations and merozoite populations.

مستخلص البحث

كوسومانينغتياس، أميليا أيو. 2024. التحليل الديناميكي للنموذج الرياضي المعدل للاستجابة المناعية لعدوى الملاريا. أطروحة. قسم الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية في مالانج. المشرف: (1) الدكتور عثمان باغالاي، ماجستير (2) الدكتور فخر روزي، ماجستير.

الكلمات المفتاحية: الملاريا، التحليل الديناميكي، الاستجابات المناعية، النموذج الرياضي

تناقش هذه الدراسة التحليل الديناميكي للنموذج الرياضي المعدل للاستجابة المناعية لعدوى الملاريا مع إضافة تأثير خلايا البلاعم. الغرض من هذه الدراسة هو تحديد آلية الإصابة بالملاريا مع استجابة الخلايا المناعية وخلايا البلاعم. النموذج في هذه الدراسة هو في شكل نظام معادلة تفاضلية عادية غير خطية تتكون من خمس مجموعات فرعية، وهي عدد كريات الدم الحمراء $X(t)$ ، وعدد كريات الدم الحمراء المصابة $Y(t)$ ، ومجموعة الميروسويت $M(t)$ ، وعدد الخلايا المناعية $T(t)$ ، وعدد خلايا البلاعم $Z(t)$. تبدأ مرحلة البحث هذه بتحديد نقطة التوازن وتحليل استقرارها. ثم أجريت عمليات محاكاة على النموذج لمعرفة الرسم التوضيحي لآلية الإصابة بالملاريا مع استجابة الخلايا المناعية وخلايا البلاعم. تم الحصول على نتائج الدراسة نقطتي توازن، وهما نقطة التوازن الخالية من الأمراض ونقطة التوازن المتوتنة. بناء على القيم الذاتية التي تم الحصول عليها، تكون نقطة التوازن الخالية من الأمراض غير مستقرة بينما تكون نقطة التوازن المتوتنة مستقرة غير متماثلة محليا. علاوة على ذلك، أجريت عمليات محاكاة على النموذج لإظهار تأثير وجود خلايا البلاعم على عدد مجموعات كريات الدم الحمراء المصابة ومجموعات الميروسويت. أظهرت نتائج المحاكاة أن وجود خلايا البلاعم يمكن أن يقلل من عدد مجموعات كريات الدم الحمراء المصابة ومجموعات الميروسويت.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Allah SWT menciptakan semua makhluk hidup di dunia ini dengan maksud dan tujuan tertentu, termasuk seekor nyamuk sekalipun. Allah SWT banyak memberikan pelajaran melalui perumpamaan tentang berbagai hewan. Salah satu hewan yang Allah jadikan sebagai perumpamaan di dalam Al-Qur'an adalah nyamuk, sebagaimana yang telah dijelaskan di dalam surat Al-Baqarah [2] ayat 26 yang artinya (Kementerian Agama RI, 2019):

“Sesungguhnya Allah tidak segan membuat perumpamaan seekor nyamuk atau yang lebih kecil daripada itu. Adapun orang-orang yang beriman mengetahui bahwa itu kebenaran dari Tuhannya. Akan tetapi, orang-orang kafir berkata, “Apa maksud Allah dengan perumpamaan ini?” Dengan perumpamaan itu banyak orang yang disesatkan-Nya, dan dengan perumpamaan itu (pula) banyak orang yang diberi-Nya petunjuk. Namun, tidak ada yang Dia sesatkan dengan (perumpamaan) itu, selain orang-orang fasik” (Qs. Al-Baqarah:26).

Pada surat Al-Baqarah ayat 26 tersebut dijelaskan, bahwasannya Allah SWT menjadikan nyamuk sebagai perumpamaan adalah untuk mengingatkan manusia bahwa tidak ada sesuatu sekecil apapun yang tidak ada manfaatnya apalagi dengan meremehkannya (Agus Salim, 2022). Makhluk kecil yang dianggap lemah dan remeh ini sebenarnya banyak menyimpan hikmah yang dapat dijadikan sebagai pelajaran untuk manusia. Penyakit yang ditularkannya, mendorong manusia untuk memahami dan mengkaji lebih dalam tentang nyamuk, mulai dari morfologi, ekologi, siklus hidup, dan bagaimana respon imun tubuh terhadap infeksi yang ditularkan melalui gigitan nyamuk.

Malaria merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh protozoa dari genus *Plasmodium* yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles*. Ketika parasit malaria menginfeksi eritrosit dalam tubuh, sistem imun tubuh akan melakukan perlawanan terhadap parasit malaria dengan melibatkan hampir seluruh komponen sistem imun, baik sistem imun nonspesifik maupun sistem imun spesifik. Komponen seluler yang berperan pada sistem imun nonspesifik adalah sel fagositik yang meliputi makrofag, monosit, dan neutrofil. Menurut Stevenson & Riley (2004) makrofag memegang peran penting dalam infeksi malaria, karena memiliki kemampuan dalam fagositosis eritrosit yang terinfeksi bahkan tanpa adanya opsonisasi antibodi. Respon imun tubuh terhadap parasit malaria juga melibatkan sistem imun spesifik. Mekanisme sistem imun spesifik dibedakan menjadi dua macam yaitu sistem imun seluler yang diperankan oleh limfosit T dan sistem imun humoral yang diperankan melalui limfosit B. Limfosit memegang peran penting dalam respon imun tubuh karena kemampuannya dalam mengenali antigen melalui reseptor permukaan khusus dan dapat membelah menjadi sejumlah sel dengan spesifitas yang identik. Masa hidup limfosit yang panjang menjadikannya sebagai sel yang ideal untuk respon imun adaptif (Yunarko, 2014).

Beberapa penelitian sebelumnya, yaitu pada penelitian Hetzel & Anderson (1996) membahas pemodelan matematika terkait dinamika perjalanan infeksi malaria pada tahap eritrosit dengan adanya respon imun spesifik yang terdiri dari empat sub populasi, yaitu populasi eritrosit sehat $X(t)$, populasi eritrosit yang terinfeksi $Y(t)$, populasi merozoit $M(t)$, dan populasi sel imun $T(t)$. Pada penelitian tersebut diasumsikan bahwa populasi eritrosit sehat diproduksi secara alami pada sumsum tulang dengan laju (Λ), berkurang karena mati secara alami

dengan laju (μ), dan berkurang karena terinfeksi oleh merozoit dengan laju (β). Populasi eritrosit yang terinfeksi merozoit bertambah karena merozoit menginfeksi eritrosit sehat dengan laju (β), berkurang karena mati secara alami dengan laju (α), berkurang juga karena adanya perlawanan eritrosit yang terinfeksi oleh sel imun spesifik dengan laju (κ). Bertambahnya populasi merozoit dipengaruhi oleh jumlah merozoit bebas yang dilepaskan karena pecahnya eritrosit yang terinfeksi dengan laju (r), berkurang karena mati secara alami dengan laju (δ), berkurang karena adanya interaksi dengan eritrosit sehat dan eritrosit yang terinfeksi dengan laju (β), adanya kontak langsung merozoit dengan sel imun spesifik mengakibatkan populasi merozoit berkurang dengan laju (ω). Aktivasi sel imun spesifik dipengaruhi oleh merozoit dan eritrosit yang terinfeksi dengan laju masing-masing sebesar (γ_m) dan (γ_y), bertambah karena adanya proliferasi sel imun dengan laju (p), dan mengalami penurunan karena adanya umpan balik negatif yang mengatur, seperti efek kepadatan sel, sitokin penghambat, atau apoptosis alami, yang berfungsi untuk menekan pertumbuhan populasi sel imun pada laju bersih yang sebanding dengan kuadrat kepadatan mereka bT^2 .

Sedangkan pada penelitian Orwa, dkk. (2018) menjelaskan model terkait malaria yang menitikberatkan pada fase eritrosit dan hepatosit, serta menggambarkan bagaimana dinamika interaksi antara parasit malaria, hepatosit, eritrosit, dan sel makrofag yang berperan sebagai sel imun tubuh. Hasil numerik pada model tersebut menunjukkan bahwa, sel makrofag cukup efektif dalam membersihkan eritrosit yang terinfeksi parasit malaria melalui proses fagositosis, sehingga dapat mengurangi jumlah sel inang yang dapat digunakan oleh merozoit sebagai tempat untuk berkembang biak. Hal ini yang mengakibatkan jumlah

populasi eritrosit yang terinfeksi dan populasi merozoit berkurang. Berdasarkan uraian tersebut, maka pada penelitian ini akan dilakukan modifikasi terhadap model pada penelitian Hetzel & Anderson (1996) dengan memberikan asumsi tambahan bahwa sel makrofag juga merupakan salah satu bagian dari imunitas tubuh yang cukup efektif dalam membersihkan eritrosit yang terinfeksi parasite malaria melalui proses fagositosis.

Penelitian ini difokuskan pada analisis dinamik model matematika respon imun terhadap infeksi malaria untuk mengetahui kestabilan dari titik kesetimbangan model tersebut dengan mempertimbangkan adanya pengaruh dari sel makrofag $Z(t)$ yang telah di tambahkan pada model. Tujuan dari menambahkan sel makrofag pada model yaitu untuk mengetahui pengaruh sel makrofag terhadap model matematika pada penelitian Hetzel & Anderson (1996). Analisis dinamik pada penelitian ini dilakukan dengan beberapa langkah sebagai berikut: **Pertama** yang dilakukan yaitu membuat diagram kompartmen pada model matematika respon imun terhadap infeksi malaria. **Kedua** menentukan titik kesetimbangan pada model tersebut. **Ketiga** melakukan linierisasi untuk menentukan nilai eigen dari model matematika respon imun terhadap infeksi malaria. **Keempat** menentukan kestabilan dari titik kesetimbangan tersebut, dan langkah **Kelima** adalah melakukan simulasi pada model dengan menggunakan bantuan *software* Matlab.

Studi mengenai analisis dinamik model matematika menunjukkan berbagai manfaat tergantung pada konteks aplikasinya. Analisis dinamik pada sistem imun dapat digunakan untuk menentukan stabil atau tidaknya model matematika yang ada. Terdapat beberapa penelitian yang membahas terkait infeksi malaria dengan adanya respon imun salah satunya ialah penelitian Li, dkk. (2011) yang

menjelaskan terkait bagaimana respon imun spesifik mempengaruhi dinamika infeksi malaria. Model dalam penelitian tersebut menggunakan fungsi nonlinear terbatas Michaelis-Menten-Monod untuk menggambarkan bagaimana interaksi antara sel imun dengan eritrosit yang terinfeksi dan merozoit.

Berdasarkan paparan diatas, peneliti akan melakukan analisis dinamik pada modifikasi model respon imun terhadap infeksi malaria. Melalui analisis ini, diharapkan dapat dipahami dengan lebih baik dinamika kompleks dari respon imun terhadap infeksi malaria.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini antara lain:

1. Bagaimana modifikasi model respon imun terhadap infeksi malaria dengan adanya penambahan pengaruh dari sel makrofag?
2. Bagaimana analisis dinamik dari model respon imun terhadap infeksi malaria dengan adanya penambahan pengaruh dari sel makrofag?
3. Bagaimana simulasi dari model respon imun terhadap infeksi malaria dengan adanya penambahan pengaruh dari sel makrofag?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengacu pada rumusan masalah yang telah dipaparkan di atas, tujuan dari penelitian ini yaitu:

1. Untuk mengetahui modifikasi model respon imun terhadap infeksi malaria dengan adanya penambahan pengaruh dari sel makrofag.

2. Untuk mengetahui bagaimana analisis dinamik dari model respon imun terhadap infeksi malaria dengan adanya penambahan pengaruh dari sel makrofag.
3. Untuk mengetahui simulasi dari model respon imun terhadap infeksi malaria dengan adanya penambahan pengaruh dari sel makrofag.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Dapat dijadikan sebagai referensi terkait penyakit malaria pada perkembangan ilmu matematika.
2. Memberikan informasi terkait analisis dinamik dari model respon imun terhadap infeksi malaria dengan adanya penambahan pengaruh dari sel makrofag.
3. Memberikan informasi terkait simulasi dari model respon imun terhadap infeksi malaria dengan adanya penambahan pengaruh dari sel makrofag.

1.5 Batasan Masalah

Untuk mempersempit ruang lingkup penelitian, beberapa batasan masalah ditetapkan, sebagai berikut:

1. Model pada penelitian ini didasarkan pada peran sistem imun spesifik dan makrofag sebagai respon imun tubuh terhadap infeksi malaria.
2. Pada penelitian ini dilakukan modifikasi model pada penelitian Hetzel & Anderson (1996). Modifikasi model yang dimaksud adalah dengan menambahkan satu variabel yaitu sel makrofag $Z(t)$ yang mengacu pada

penelitian Orwa, dkk. (2018), sehingga model matematika menjadi seperti berikut:

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

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

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

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

$$\frac{dZ(t)}{dt} = \lambda_z + \frac{\rho Y(t)}{k+Y(t)} - \delta_z Z$$

dengan nilai parameter yang digunakan dalam penelitian ini mengacu pada penelitian Hetzel & Anderson (1996) dan Orwa, dkk. (2018). Setelah melakukan modifikasi model, maka dilakukan analisis dinamik terhadap model tersebut.

3. Analisis dinamik yang dimaksud yaitu terkait titik kesetimbangan, linearisasi, analisis kestabilan titik kesetimbangan, dan simulasi model dengan menggunakan bantuan *software* Matlab.

1.6 Definisi Istilah

Adapun beberapa definisi istilah dalam penelitian ini, yaitu:

Sistem Imun : Bentuk pertahanan tubuh yang terdiri dari gabungan sel, molekul, dan jaringan yang bertanggung jawab melindungi tubuh dari patogen penyebab infeksi (Lukman La Bassy, 2023).

- Plasmodium* : Mikroorganisme uniseluler yang termasuk dalam kelompok protozoa, yang dapat menyebabkan kekurangan eritrosit karena banyaknya eritrosit yang hancur (Avichena & Anggriyani, 2023).
- Antigen : Suatu substansi dari suatu zat yang mampu merangsang timbulnya respon imun yang dapat dideteksi, baik berupa respon imun seluler, humoral, atau respon imun keduanya (Suardana, 2017).
- Fagositosis : Proses ditelannya sel-sel atau partikel kecil oleh sel fagosit (Handayani, 2018).
- Model Matematika : Sekumpulan persamaan atau pertidaksamaan yang menjelaskan suatu permasalahan dalam kehidupan nyata yang dibuat berdasarkan asumsi-asumsi tertentu (Side, dkk., 2019).
- Merozoit : Bentuk parasit Plasmodium yang dapat menginfeksi eritrosit yang dapat menyebabkan infeksi malaria (Sutarto & Cania, 2018).

BAB II

KAJIAN TEORI

2.1 Persamaan Diferensial

Suatu persamaan yang melibatkan turunan dari satu atau lebih variabel tak bebas terhadap satu atau lebih variabel bebas dari suatu fungsi disebut sebagai persamaan diferensial (Ross, 1984). Terdapat beberapa contoh persamaan diferensial sebagai berikut:

$$\frac{d^2y}{dx^2} + xy \left(\frac{dy}{dx}\right)^2 = 0 \quad (2.1)$$

$$\frac{d^4x}{dt^4} + 5 \frac{d^2x}{dt^2} + 3x = \sin t \quad (2.2)$$

$$\frac{\partial v}{\partial s} + \frac{\partial v}{\partial t} = v \quad (2.3)$$

$$\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} = 0 \quad (2.4)$$

Berdasarkan jumlah variabel bebasnya persamaan diferensial diklasifikasikan menjadi dua macam, yaitu persamaan diferensial biasa (PDB) dan persamaan diferensial parsial (PDP). Persamaan differensial biasa (PDB) merupakan suatu persamaan diferensial yang melibatkan satu variabel bebas. Sedangkan persamaan diferensial parsial adalah suatu persamaan diferensial yang melibatkan dua atau lebih variabel bebas. Persamaan (2.1) dan (2.2) merupakan contoh dari persamaan diferensial biasa (PDB). Sedangkan persamaan (2.3) dan (2.4) merupakan contoh dari persamaan diferensial parsial (PDP).

2.2 Persamaan Diferensial Biasa Linear dan Nonlinear

Suatu persamaan differensial biasa $F(t, y, \dot{y}, \dots, y^{(n)}) = 0$ dianggap linear apabila F adalah fungsi linear dari variable-variabel $y, \dot{y}, \dots, y^{(n)}$. Dengan demikian, bentuk umum persamaan diferensial biasa linear orde n dapat dinyatakan sebagai berikut (Waluya, 2006):

$$a_0(t)y^n + a_1(t)y^{n-1} + \dots + a_n(t)y = g(t) \quad (2.5)$$

Persamaan (2.5) menunjukkan representasi dari persamaan diferensial biasa linear. Persamaan diferensial dikatakan sebagai persamaan diferensial linear apabila memenuhi syarat-syarat sebagai berikut:

1. Variabel tak bebas dan turunannya paling tinggi berderajat satu.
2. Tidak terdapat perkalian antara variabel tak bebas dengan variabel tak bebas lainnya, atau turunan satu dengan turunan lainnya, atau variabel tak bebas dengan turunannya.
3. Variabel tak bebas dan turunannya bukan suatu fungsi transenden.

Apabila tidak memenuhi ketiga syarat di atas maka persamaan tersebut merupakan persamaan diferensial nonlinear. Perhatikan contoh di bawah ini:

$$\frac{dX}{dt} = \lambda - \mu X - \beta XM \quad (2.6)$$

Persamaan (2.6) disebut persamaan diferensial nonlinear, karena terdapat perkalian antara variabel tak bebas X dengan variabel tak bebas lainnya yaitu M .

2.3 Sistem Persamaan Diferensial

Sistem persamaan diferensial adalah suatu sistem yang memuat n persamaan diferensial dengan n fungsi yang tidak diketahui dan n merupakan bilangan bulat

positif dimana $n \geq 2$, $n \in \mathbb{N}$ (Finizio & Landas, 1982). Secara sistematis, sistem persamaan diferensial dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= f_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \frac{dx_2}{dt} &= f_2(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= f_n(t, x_1, x_2, \dots, x_n)\end{aligned}\tag{2.7}$$

dengan (x_1, x_2, \dots, x_n) adalah variabel tak bebas dan t adalah variabel bebas sehingga $x_1 = x_1(t), x_2 = x_2(t), \dots, x_n = x_n(t)$ dimana $\frac{dx_n}{dt}$ adalah turunan dari fungsi x_n terhadap t dan f_n merupakan fungsi yang bergantung pada variabel x_1, x_2, \dots, x_n dan t . Adapun contoh dari sistem persamaan diferensial sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dX(t)}{dt} &= \lambda - \mu X(t) - \beta X(t)M(t) \\ \frac{dY(t)}{dt} &= \beta X(t)M(t) - \alpha Y(t) - \kappa Y(t)T(t) \\ \frac{dM(t)}{dt} &= \alpha r Y(t) - \delta M(t) - \beta(X(t) + Y(t))M(t) - \omega M(t)T(t) \\ \frac{dT(t)}{dt} &= \gamma_m M(t) + \gamma_y Y(t) + pT(t) - bT(t)^2\end{aligned}\tag{2.8}$$

dimana X, Y, M, T merupakan variabel tak bebas dan t merupakan variabel bebas, sehingga dapat dinyatakan sebagai $X(t), Y(t), M(t)$, dan $T(t)$.

2.4 Analisis Dinamik

2.4.1 Titik Keseimbangan

Titik yang tidak mengalami perubahan terhadap waktu disebut sebagai titik keseimbangan. Pada saat $t = 1, 2, 3, \dots, n$ nilai titik keseimbangan tidak mengalami perubahan. Perhatikan persamaan diferensial di bawah ini:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= F(x, y) \\ \frac{dy}{dt} &= G(x, y)\end{aligned}\tag{2.9}$$

Dari persamaan tersebut F dan G disebut fungsi kontinu dari x dan y . Titik (x^*, y^*) dari (x, y) disebut sebagai titik kritis dari sistem persamaan (2.9) sedemikian sehingga $F(x^*, y^*) = G(x^*, y^*) = 0$. Titik kesetimbangan diperoleh pada saat titik tersebut berada pada kondisi konstan terhadap waktu, dimana titik kesetimbangan tercapai ketika $\frac{dx}{dt} = \frac{dy}{dt} = 0$ (Edwards & Penney, 2008).

2.4.2 Linearisasi

Metode yang digunakan untuk mengubah suatu sistem persamaan diferensial nonlinear ke dalam bentuk sistem persamaan diferensial linear disebut dengan linearisasi. Linearisasi terhadap sistem persamaan diferensial nonlinear dapat dilakukan dengan menggunakan ekspansi deret Taylor di sekitar titik kesetimbangannya. Misalkan, terdapat sistem nonlinear $F(x, y)$ serta $G(x, y)$, kemudian menggunakan deret Taylor persamaan tersebut dapat dicari solusinya sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= F(x^*, y^*) + \frac{\partial F}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial F}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*) \\ \frac{dy}{dt} &= G(x^*, y^*) + \frac{\partial G}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial G}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*)\end{aligned}\tag{2.10}$$

Jika $(x - x^*) = a$ dan $(y - y^*) = b$ disubstitusikan pada persamaan (2.10), maka $\frac{dx}{dt} = \frac{da}{dt}$ dan $\frac{dy}{dt} = \frac{db}{dt}$ pada kondisi setimbang $F(x^*, y^*) = G(x^*, y^*) = 0$, maka didapatkan sistem persamaan linear sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{da}{dt} &= \frac{\partial F}{\partial x}(x^*, y^*)(a) + \frac{\partial F}{\partial y}(x^*, y^*)(b) \\ \frac{db}{dt} &= \frac{\partial G}{\partial x}(x^*, y^*)(a) + \frac{\partial G}{\partial y}(x^*, y^*)(b)\end{aligned}\tag{2.11}$$

Sistem persamaan (2.11) dapat dinyatakan dalam bentuk matriks sebagai berikut:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} a \\ b \end{pmatrix} = A_0 \begin{pmatrix} a \\ b \end{pmatrix}\tag{2.12}$$

dengan

$$A_0 = \begin{bmatrix} \frac{\partial F}{\partial x}(x^*, y^*) & \frac{\partial F}{\partial y}(x^*, y^*) \\ \frac{\partial G}{\partial x}(x^*, y^*) & \frac{\partial G}{\partial y}(x^*, y^*) \end{bmatrix}\tag{2.13}$$

dimana A_0 pada $x = x^*, y = y^*$. Matriks tersebut disebut sebagai matriks *Jacobian* (Boyce & DiPrima, 2009). Jumlah persamaan yang menyusun sistem persamaan diferensial mempengaruhi ukuran dari matriks *Jacobian*.

2.4.3 Nilai Eigen

Apabila A merupakan matriks berordo $n \times n$, dan x adalah vektor tak nol di dalam R^n , maka x dikatakan vektor eigen dari A apabila Ax merupakan sebuah kelipatan skalar dari x , yakni

$$Ax = \lambda x\tag{2.14}$$

Maka λ disebut nilai eigen (*eigenvalue*) dari A sementara x adalah vektor eigen dari A yang bersesuaian dengan skalar λ (Anton dan Rorres, 2004). Persamaan (2.14) dapat ditulis sebagai

$$Ax = \lambda Ix\tag{2.15}$$

atau ekuivalen dengan

$$(\lambda I - A)x = 0 \quad (2.16)$$

dimana I adalah matriks identitas, untuk menentukan nilai eigen dari λ , harus ada satu solusi tak nol dari persamaan (2.16) jika dan hanya jika:

$$\det(\lambda I - A) = 0 \quad (2.17)$$

atau dengan kata lain:

$$\det \begin{bmatrix} a_{11} - \lambda & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} - \lambda & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \cdots & a_{nn} - \lambda \end{bmatrix} = 0 \quad (2.18)$$

Persamaan (2.18) disebut sebagai persamaan karakteristik matriks A , sedangkan skalar λ yang memenuhi persamaan (2.18) adalah *eigen value* dari A .

Contoh:

Tentukan nilai eigen dan vektor eigen dari matriks $A = \begin{bmatrix} 4 & 2 \\ 3 & -1 \end{bmatrix}$.

Penyelesaian:

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

$$\det \left(\begin{bmatrix} 4 & 2 \\ 3 & -1 \end{bmatrix} - \lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \left(\begin{bmatrix} 4 - \lambda & 2 \\ 3 & -1 - \lambda \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$(4 - \lambda)(-1 - \lambda) - (2)(3) = 0$$

$$-4 - 4\lambda + \lambda + \lambda^2 - 6 = 0$$

$$\lambda^2 - 3\lambda - 10 = 0$$

$$(\lambda - 5)(\lambda + 2) = 0$$

jadi didapat nilai eigen yaitu $\lambda_1 = 5$ dan $\lambda_2 = -2$. Kemudian dicari vektor eigen dari masing-masing nilai eigen.

untuk $\lambda_1 = 5$

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

$$\left(\begin{bmatrix} 4 & 2 \\ 3 & -1 \end{bmatrix} - 5 \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}\right) \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} = 0$$

$$\left(\begin{bmatrix} 4 & 2 \\ 3 & -1 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} -5 & 0 \\ 0 & -5 \end{bmatrix}\right) \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} = 0$$

$$\begin{bmatrix} -1 & 2 \\ 3 & -6 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} = 0$$

Tulis sistem di atas sebagai matriks diperluas dan lakukan OBE (Operasi Baris Elementer)

$$\left[\begin{array}{cc|c} -1 & 2 & 0 \\ 3 & -6 & 0 \end{array}\right] R_2 = R_2 + 3R_1$$

$$\left[\begin{array}{cc|c} -1 & 2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{array}\right] R_1 = -R_1$$

$$\left[\begin{array}{cc|c} 1 & -2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{array}\right]$$

Dari bentuk di atas didapatkan $x_1 - 2x_2 = 0$. Maka nilai vektor eigen untuk $\lambda_1 = 5$ adalah $x = \begin{pmatrix} 2 \\ 1 \end{pmatrix}$.

untuk $\lambda_2 = -2$

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

$$\left(\begin{bmatrix} 4 & 2 \\ 3 & -1 \end{bmatrix} - (-2) \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}\right) \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} = 0$$

$$\left(\begin{bmatrix} 4 & 2 \\ 3 & -1 \end{bmatrix} + 2 \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}\right) \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} = 0$$

$$\left(\begin{bmatrix} 4 & 2 \\ 3 & -1 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 2 & 0 \\ 0 & 2 \end{bmatrix}\right) \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} = 0$$

$$\begin{bmatrix} 6 & 2 \\ 3 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} = 0$$

Tulis sistem di atas sebagai matriks diperluas dan lakukan OBE (Operasi Baris Elementer)

$$\left[\begin{array}{cc|c} 6 & 2 & 0 \\ 3 & 1 & 0 \end{array}\right] R_2 = 2R_2 - R_1$$

$$\left[\begin{array}{cc|c} 6 & 2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{array} \right] R_1 = \frac{R_1}{2}$$

$$\left[\begin{array}{cc|c} 3 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{array} \right]$$

dari bentuk di atas diperoleh $3x_1 + x_2 = 0$. Maka nilai vektor eigen untuk $\lambda_2 = -2$ adalah $x = \begin{pmatrix} 1 \\ -3 \end{pmatrix}$.

2.4.4 Kestabilan Titik Keseimbangan

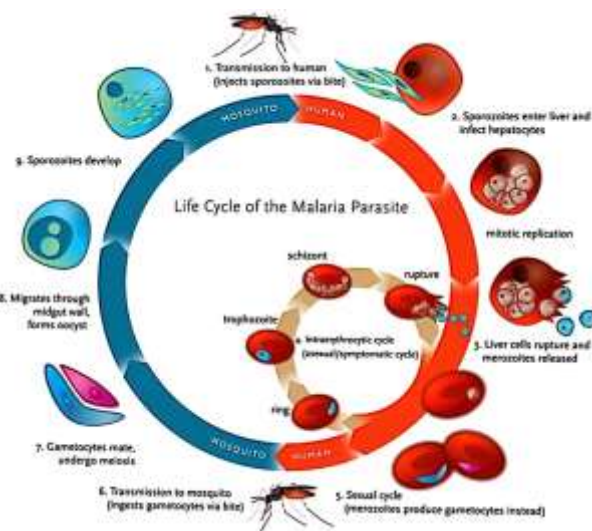
Stabilitas titik keseimbangan dapat ditentukan dengan memeriksa nilai eigen yaitu $\lambda_i, i = 1, 2, 3, \dots, n$ dimana nilai eigen tersebut diperoleh dari persamaan karakteristik matriks A , yaitu $\det(A - \lambda I) = 0$. Di bawah ini merupakan tabel untuk mendefinisikan berbagai jenis kestabilan titik keseimbangan:

Tabel 2.1 Jenis-Jenis Kestabilan Titik Keseimbangan

No.	Nilai Eigen	Kestabilan Titik Keseimbangan	Jenis-Jenis Titik Keseimbangan
1.	$\lambda_{1,2} > 0$	Tidak stabil	Titik simpul (<i>Node</i>)
2.	$\lambda_{1,2} < 0$	Stabil asimtotik	Titik simpul (<i>Node</i>)
3.	$\lambda_1 > 0$ dan $\lambda_2 < 0$	Tidak stabil	Titik pelana (<i>Saddle</i>)
4.	$\lambda_1 = \lambda_2 > 0$	Tidak stabil	Titik bintang (<i>Star</i>)
5.	$\lambda_1 = \lambda_2 < 0$	Stabil asimtotik	Titik simpul (<i>Node</i>)
6.	$\lambda_{1,2} = a \pm bi$ dengan $a > 0$ $a < 0$	Tidak stabil	Titik spiral
7.	$\lambda_1 = bi$ dan $\lambda_2 = -bi$	Stabil	Titik pusat (<i>Center</i>)

2.5 Etimologi dan Penularan Malaria

Menurut Fitriany & Sabiq (2018) malaria merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh protozoa dari genus *Plasmodium* yang menyerang eritrosit dan ditandai dengan bentuk aseksual dalam darah, dengan gejala klinis seperti demam, anemia, sakit kepala, dan pembesaran limpa. *Plasmodium* menginfeksi manusia melalui vektor penular nyamuk *Anopheles*. Terdapat empat jenis Plasmodium yang menyebabkan malaria, yaitu *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum*, dan *Plasmodium ovale*. Penyakit malaria berkaitan erat dengan vektor, iklim, aktivitas manusia, dan lingkungan. Oleh karena itu, lingkungan menjadi salah satu faktor yang berpengaruh besar terhadap kejadian malaria di suatu wilayah, karena jika kondisi lingkungan sesuai dengan tempat perindukan, maka nyamuk akan dengan cepat berkembang biak (Sutarto & Cania, 2018).



Gambar 2.1 Siklus Hidup Malaria (Vale, dkk., 2014)

Siklus hidup Plasmodium terbagi menjadi dua, yaitu siklus sporogoni (siklus seksual) yang terjadi pada nyamuk dan siklus skizogoni (siklus aseksual) yang terjadi pada manusia. Siklus hidup Plasmodium dimulai dari siklus sporogoni

(siklus seksual) dimana nyamuk menghisap darah manusia yang mengandung *Plasmodium* pada stadium gametosit. Kemudian gametosit akan membelah menjadi sel gamet jantan (mikrogametosit) dan sel gamet betina (makrogametosit). Pada lambung nyamuk mikrogametosit dan makrogametosit mengalami fertilisasi sehingga menghasilkan ookinet. Ookinet akan menembus dinding saluran pencernaan tengah (*midgut*) nyamuk membentuk ookista. Pada tempat inilah ookista menghasilkan ribuan sporozoit yang kemudian pecah dan menyebar ke setiap bagian tubuh nyamuk, tak terkecuali kelenjar ludah. Proses pematangan sporozoit di dalam kelenjar ludah nyamuk merupakan tahap penting dalam penularan penyakit malaria ke manusia (Vale, dkk., 2014).

Manusia yang tergigit oleh nyamuk yang membawa parasit malaria berpotensi mengalami manifestasi klinis tergantung jumlah dan jenis *Plasmodium* serta sistem kekebalan tubuh. Pada siklus skizogoni (siklus aseksual) sporozoit akan memulai siklus eksoeritrositik dengan masuk ke dalam tubuh manusia melalui luka akibat gigitan nyamuk. Sporozoit akan mengikuti aliran darah menuju ke hati, dan menginfeksi sel hati. Di dalam hati, sporozoit akan berkembang menjadi skizon yang kemudian pecah dan melepaskan merozoit. Merozoit akan masuk ke aliran darah dan menginfeksi eritrosit untuk memulai siklus eritrositik. Merozoit yang ada pada eritrosit akan mengalami perubahan morfologi, yakni dari merozoit menjadi bentuk cincin, kemudian menjadi tropozoit, dan akhirnya berubah menjadi skizon. Setelah proses siklus skizogoni (siklus aseksual) dalam darah berulang, beberapa merozoit tersebut ada yang berkembang menjadi gametosit pada sel darah merah. (Sutarto & Cania, 2018).

2.6 Sistem Imun

Menurut Lukman La Bassy (2023) sistem imun merupakan bentuk pertahanan tubuh yang terdiri dari gabungan sel, molekul, dan jaringan yang bertanggung jawab melindungi tubuh dari patogen penyebab infeksi. Reaksi yang dikoordinasi oleh sel-sel, jaringan, dan molekul terhadap mikroorganisme atau patogen penyebab infeksi disebut sebagai respon imun. Respon imun seseorang terhadap unsur patogen sangat bergantung pada kemampuan sistem imun tubuh untuk mengenali molekul asing atau antigen yang ada di permukaan mikroorganisme, serta kemampuannya untuk memberikan respon yang sesuai untuk mengenali, menetralkan, memetabolisme, atau menghilangkan patogen tanpa menyebabkan kerusakan pada jaringan sendiri.

Respon imun tubuh terbagi menjadi dua jenis, yaitu respon imun non-spesifik dan respon imun spesifik. Respon imun non-spesifik atau imunitas bawaan, terjadi ketika pertahanan fisik dan kimia tubuh terganggu oleh berbagai faktor. Mekanisme yang terjadi melibatkan fagositosis mikroorganisme oleh leukosit seperti makrofag, neutrofil, dan monosit. Sementara itu, respon imun spesifik merupakan imunitas adaptif yang timbul sebagai reaksi terhadap partikel kecil dari mikroorganisme yang disebut antigen, bukan terhadap mikroorganisme secara keseluruhan. Berbeda dengan respon imun non-spesifik, respon imun spesifik memiliki ciri khas yaitu spesifik, heterogen, dan memiliki memori dalam memberikan respon terhadap berbagai antigen. Mekanisme respon imun spesifik terdiri dari sistem imun humoral dan seluler. Sistem imun humoral dijalankan oleh limfosit B, sedangkan sistem imun seluler dijalankan oleh limfosit T. (Darwin, dkk., 2021)

2.7 Respon Imun Terhadap Infeksi Malaria

Infeksi yang disebabkan oleh *Plasmodium* mengakibatkan diinduksinya sistem imun pada tubuh. Tubuh melibatkan hampir seluruh komponen sistem imun, baik non-spesifik maupun spesifik, untuk melawan infeksi malaria. Komponen seluler yang berperan pada sistem imun non-spesifik adalah sel fagositik yang meliputi neutrofil, monosit, dan makrofag. Menurut Stevenson & Riley (2004) makrofag memegang peran penting dalam resistensi terhadap infeksi penyakit malaria, karena memiliki kemampuan dalam fagositosis sel eritrosit yang terinfeksi tanpa adanya antibodi spesifik malaria yang bersifat sitofilik atau opsonisasi. Selain peran utamanya dalam fagositosis, makrofag juga memiliki peran penting dalam regenerasi jaringan dan sebagai sel penyaji antigen (APC) yang memicu respons imun spesifik terhadap patogen.

Perlawanan tubuh terhadap parasit malaria juga dilakukan oleh respon imun spesifik. Mekanisme respon imun spesifik dibedakan menjadi dua yaitu respon imun seluler yang diperankan oleh limfosit T dan respon imun humoral yang diperankan melalui limfosit B. Limfosit T dibedakan menjadi dua yaitu limfosit T helper (CD4+) dan sitotoksik (CD8+). Limfosit memegang peran penting terhadap respon imun tubuh terhadap parasit penyebab malaria karena kemampuannya dalam mengenali antigen melalui reseptor permukaan khusus dan dapat membelah diri menjadi banyak sel dengan spesifisitas yang identik, dan dengan masa hidup yang panjang membuatnya menjadi sel yang ideal dalam respon adaptif terhadap malaria (Yunarko, 2014).

Eritrosit yang terinfeksi Plasmodium akan menjadi sasaran utama sel penyaji antigen (APC) untuk dibawa ke dalam sitoplasma sel membentuk fagosom yang

akan bersatu dengan lisosom membentuk fagolisosom. Di dalam fagolisosom, antigen *Plasmodium* dipecah menjadi peptida-peptida kecil oleh mediator yang kemudian berikatan dengan molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC – II) dan dipresentasikan ke sel T CD4+ untuk aktivasi respon imun. Selama proses ini, sel penyaji antigen (APC) melepaskan interleukin-12 (IL-12) untuk mempengaruhi proliferasi sel T. Berdasarkan sitokin yang dihasilkan, sel T dibedakan menjadi dua subset yaitu, Th1 yang menghasilkan IFN_{γ} dan TNF_{α} untuk mengaktifkan respon imun seluler, dan Th2 menghasilkan IL – 4, IL – 5, IL – 6, dan IL – 10 untuk mengaktifkan respon imun humoral. Sel T CD4 + membantu dalam produksi antibodi dan mengaktifasi fagosit lainnya, sementara T CD8 + berperan sebagai efektor langsung dalam fagositosis parasit dan menghambat perkembangan parasit dengan menghasilkan IFN_{γ} . Ketika tubuh mengenali Plasmodium sebagai benda asing, epitop antigen dari *Plasmodium* akan berikatan dengan reseptor limfosit B. Limfosit B bertindak sebagai sel penyaji antigen kepada sel T CD4 +. Selanjutnya, sel T CD4 + berubah menjadi sel Th1 dan Th2. Sel Th2 menghasilkan IL-4 dan IL-5 yang memicu limfosit B untuk menghasilkan imunoglobulin (Ig). Ig meningkatkan kemampuan fagositosis makrofag (Yunarko, 2014).

2.8 Kajian Al-Qur'an Surat Al-Baqarah Ayat 26 dan Surat At-Tin Ayat 4

Semua makhluk hidup pasti memiliki manfaat dalam rantai kehidupan, tidak terkecuali nyamuk. Meskipun nyamuk sering dianggap sebagai makhluk hidup yang merugikan atau makhluk hidup pembawa penyakit, agama Islam tetap mengajarkan pentingnya memahami keberadaan setiap makhluk sebagai bagian

dari kebijaksanaan Allah SWT. Dalam Al-Qur'an, Allah SWT banyak memberikan pesan melalui perumpamaan tentang hewan-hewan. Salah satu hewan unik yang Allah jadikan sebagai perumpamaan di dalam Al-Qur'an adalah nyamuk yang telah dijelaskan di dalam surat Al-Baqarah [2] ayat 26. Pada BAB I tepatnya pada subbab 1.1 latar belakang telah dijelaskan mengenai Qs. Al-Baqarah ayat 26.

Menurut tafsir ringkas dari Kementerian Agama RI, Allah SWT sering membuat perumpamaan untuk menjelaskan kebenaran dan hakikat yang luhur melalui berbagai makhluk hidup, baik yang kecil maupun besar. Orang-orang kafir mengejek ketika Allah menggunakan makhluk kecil yang dianggap remeh, seperti lalat dan laba-laba, sebagai perumpamaan. Dalam penjelasan ini, Allah tidak merasa segan untuk membuat perumpamaan dengan nyamuk atau kutu yang sangat kecil, atau bahkan yang lebih kecil lagi. Meskipun kecil, belalai makhluk ini dapat menembus kulit gajah, kerbau, dan unta, serta menggigit dan menyebabkan kematian. Orang-orang beriman memahami maksud perumpamaan tersebut dan mengetahui bahwa itu adalah kebenaran dari Tuhan. Sebaliknya, orang-orang kafir menanggapinya dengan sikap ingkar dan bertanya, "Apa maksud Allah dengan perumpamaan yang remeh ini?" Allah menjelaskan bahwa perumpamaan itu digunakan untuk menguji siapa yang beriman dan siapa yang kafir. Dengan perumpamaan tersebut, banyak orang yang dibiarkan sesat karena mereka tidak mencari kebenaran, dan banyak pula yang diberi petunjuk karena mereka mencarinya. Allah tidak akan menzalimi hamba-Nya, sehingga tidak ada yang disesatkan oleh perumpamaan tersebut kecuali orang-orang fasik yang melanggar ketentuan agama, baik dalam ucapan maupun perbuatan (Kementerian Agama RI, 2019).

Tafsir di atas menjelaskan bahwa agama islam selalu mengajarkan betapa pentingnya merenungkan segala sesuatu yang diciptakan oleh Allah SWT, bahkan hewan sekecil nyamuk sekalipun. Allah SWT menjadikan nyamuk sebagai perumpamaan karena terdapat hikmah dan pelajaran yang dapat diambil dari seekor nyamuk. Kehadirannya yang dapat menyebarkan penyakit mendorong manusia untuk memahami dan mengkaji lebih dalam tentang nyamuk, mulai dari morfologi, ekologi, siklus hidup, dan sebagainya

Setiap makhluk hidup yang diciptakan oleh Allah SWT pasti memiliki tujuan dan fungsi masing-masing sesuai dengan kehendak dan rencana-Nya. Begitupun ketika Allah menciptakan makhluk kecil seperti nyamuk. Beberapa jenis nyamuk dapat menimbulkan bahaya untuk kehidupan manusia, salah satunya adalah nyamuk *Anopheles* pembawa *Plasmodium* yang dapat menginfeksi eritrosit. Ketika eritrosit terinfeksi, tubuh akan menunjukkan gejala penyakit seperti demam, anemia, sakit kepala, bahkan pembesaran limpa. Tetapi sesungguhnya manusia diciptakan oleh Allah SWT sebagai makhluk yang sempurna. Sebagaimana Allah SWT berfirman dalam Al-Qur'an Surat At-Tin [95] ayat 4 yang artinya:

“Sesungguhnya, Kami benar-benar telah menciptakan manusia dalam bentuk yang sebaik-baiknya” (Kementerian Agama RI, 2019).

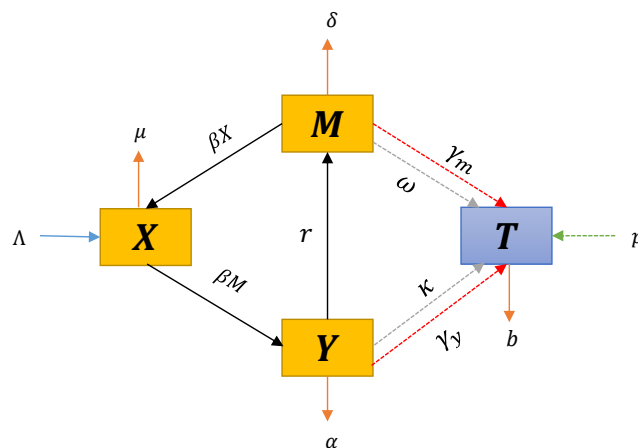
Pada ayat tersebut dijelaskan bahwa Allah SWT menciptakan manusia sebagai makhluk yang paling sempurna. Salah satu kesempurnaan tersebut yaitu Allah SWT menciptakan tubuh manusia dengan dilengkapi sistem imun yang berfungsi sebagai bentuk pertahanan tubuh terhadap mikroorganisme atau patogen penyebab infeksi, mengatur respon imun, dan menjaga keseimbangan tubuh.

2.10 Kajian Topik Terdahulu

2.10.1 Model Matematika Respon Imun Terhadap Infeksi Malaria (Hetzel & Anderson, 1996)

Pada penelitian Hetzel & Anderson (1996) dijelaskan bagaimana model matematika terhadap infeksi malaria dikembangkan dengan menambahkan respon imun sederhana terhadap parasit malaria, yang terjadi pada fase eritrosit. Meskipun respon imun terhadap parasit malaria sangat kompleks, model ini berfokus pada komponen yang paling penting dalam mengatur pertumbuhan populasi parasit malaria dalam tubuh. Sebagai contoh pada penelitian Hellriegel (1992) yang mengasumsikan bahwa sel T CD4 + berperan penting sebagai imunitas tubuh terhadap parasit malaria. Dengan demikian, pada penelitian ini diasumsikan bahwa sel T dianggap sebagai imunitas tubuh yang efektif terhadap infeksi malaria dan diasumsikan juga bahwa respon imun yang dihasilkan bergantung langsung pada kepadatan sel-sel tersebut.

Pada penelitian ini diasumsikan bahwa populasi sel imun yang telah diaktifkan adalah $T(t)$. Aktivasi tersebut terjadi ketika prekursor resting berinteraksi dengan merozoit bebas dan eritrosit yang terinfeksi. Untuk menyederhanakan model ini, diasumsikan bahwa aktivasi ini sebanding dengan kepadatan parasit dalam tubuh dan jumlah prekursor yang tidak terbatas. Model terkait infeksi malaria dengan adanya respon imun spesifik pada penelitian ini terbagi menjadi empat subpopulasi yakni populasi eritrosit sehat $X(t)$, populasi eritrosit yang terinfeksi $Y(t)$, populasi merozoit $M(t)$, dan populasi sel imun $T(t)$. Berikut ini merupakan diagram kompartemen model matematika terkait infeksi malaria dengan adanya respon imun.



Gambar 2.2 Diagram Kompartemen Model Infeksi Malaria dengan Adanya Respon Imun

Berdasarkan diagram kompartemen pada Gambar 2.2, disebutkan bahwa terdapat interaksi antar variabelnya yang dipengaruhi oleh beberapa parameter yang telah diasumsikan. **Pertama** populasi eritrosit sehat $X(t)$ diproduksi secara alami oleh sumsum tulang tanpa dipengaruhi oleh faktor eksternal atau pengaruh dari variabel yang lain dengan tingkat konstan sebesar Λ , kemudian berkurang karena adanya kematian alami atau penuaan pada populasi eritrosit sehat dengan laju sebesar μ . Populasi eritrosit sehat juga akan mengalami penurunan seiring berjalannya waktu akibat adanya infeksi yang disebabkan oleh merozoit yang bersirkulasi di dalam eritrosit dengan laju sebesar β . Merozoit merupakan bentuk parasit malaria yang menginfeksi eritrosit sehat. **Kedua** populasi eritrosit yang terinfeksi $Y(t)$ akan meningkat seiring dengan berjalannya waktu karena adanya infeksi eritrosit sehat yang disebabkan oleh merozoit dengan laju sebesar β . Populasi ini akan berkurang karena eritrosit yang terinfeksi mengalami kematian secara alami tanpa adanya pengaruh eksternal atau pengaruh dari variabel yang lain dengan laju sebesar α . Selain itu, populasi ini juga dapat berkurang karena adanya eliminasi eritrosit yang terinfeksi oleh sel imun spesifik dengan laju

sebesar κ . Proses eliminasi tersebut terjadi karena sel imun spesifik dapat mengenali antigen melalui reseptor permukaan khusus. Setelah mengenali antigen tersebut, sel imun spesifik akan menyerang dan menghancurkan eritrosit yang terinfeksi. **Ketiga** populasi merozoit $M(t)$ akan meningkat seiring dengan berjalannya waktu dengan laju sebesar α , hal ini disebabkan oleh jumlah merozoit yang dilepaskan karena pecahnya eritrosit yang terinfeksi dengan laju sebesar r . Populasi ini akan berkurang karena adanya kematian merozoit secara alami dengan laju sebesar δ . Populasi ini juga dapat berkurang dengan laju sebesar β yang disebabkan karena merozoit telah menginfeksi eritrosit, baik itu eritrosit sehat maupun eritrosit yang terinfeksi. Selain itu, berkurangnya populasi ini juga disebabkan oleh adanya laju eliminasi merozoit oleh sel imun sebesar ω . Proses eliminasi tersebut dapat terjadi karena sel imun spesifik memiliki kemampuan dalam mengenali dan menghancurkan merozoit, yang merupakan bentuk parasit malaria yang bersirkulasi di dalam eritrosit. **Keempat** populasi sel imun $T(t)$ akan mengalami peningkatan seiring dengan berjalannya waktu, hal ini disebabkan oleh adanya aktivasi sel imun oleh merozoit bebas dan eritrosit yang terinfeksi dengan laju masing-masing sebesar γ_m dan γ_y . Selain itu, populasi ini juga akan bertambah dengan laju sebesar p karena adanya proliferasi sel imun. Populasi ini akan mengalami penurunan karena adanya umpan balik negatif yang mengatur, seperti efek kepadatan sel, sitokin penghambat, atau apoptosis alami, yang berfungsi untuk menekan pertumbuhan populasi sel imun pada laju bersih yang sebanding dengan kuadrat kepadatan mereka bT^2 .

Berdasarkan uraian di atas maka diperoleh sistem persamaan diferensial nonlinear sebagai berikut:

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

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

$$\frac{dM(t)}{dt} = \alpha r Y(t) - \delta M(t) - \beta (X(t) + Y(t))M(t) - \omega M(t)T(t) \quad (2.23)$$

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

Dengan kondisi awal $X(0) \geq 0, Y(0) \geq 0, M(0) \geq 0, T(0) \geq 0$ dan nilai parameter pada model sebagai berikut.

Tabel 2.2 Nilai Parameter Model Respon Imun Terhadap Infeksi Malaria

Parameter	Keterangan	Nilai Parameter	Satuan
Λ	Laju produksi eritrosit yang sehat	2.5×10^8	Sel / ml hari
μ	Laju kematian eritrosit yang sehat	0.025	Sel / hari
β	Laju infeksi eritrosit oleh merozoit	2×10^{-9}	Sel / ml hari
α	Laju kematian eritrosit yang terinfeksi	1	Sel / hari
r	Laju produksi alami merozoit	12	Merozoit /ml
δ	Laju kematian merozoit	48	Sel / hari
κ	Laju perlawanan eritrosit yang terinfeksi oleh sistem imun	1×10^{-8}	Sel / ml hari
ω	Laju perlawanan merozoit oleh sel imun	1×10^{-8}	Sel / ml hari
γ_m	Laju aktivasi sel imun oleh merozoit	0.1	Sel / ml
γ_y	Laju aktivasi sel imun oleh sel eritrosit yang terinfeksi	0.1	Merozoit /ml
p	Laju proliferasi sel imun	0.1	Sel / hari
b	Laju kematian alami sel imun	1×10^{-9}	Sel / ml hari

Sumber: (Hetzel & Anderson, 1996)

2.10.2 Model Dinamika Hepatosit-Eritrosit Pada Malaria (Orwa, dkk., 2018)

Kehadiran parasit malaria di dalam tubuh manusia memicu respon dari berbagai sel imun. Sistem imun sebagai bentuk pertahanan tubuh terbagi menjadi dua macam, yaitu sistem imun bawaan (*innate immune system*) dan sistem imun adaptif. Sistem imun bawaan (*innate immune system*) menjadi pertahanan pertama yang dimiliki tubuh untuk mengenali dan menghancurkan patogen secara umum. Sedangkan sistem imun adaptif lebih bersifat spesifik dalam melindungi tubuh dari parasit malaria. Sel-sel imun bawaan seperti DNA *Plasmodium falciparum*, sel pembunuh alami (sel NK), sel dendritik (DC), makrofag, dan sel T pembunuh alami (NKT) terlibat dalam eliminasi parasit malaria yang bersirkulasi di dalam tubuh, eritrosit yang terinfeksi, dan hepatosit yang terinfeksi. Bergantung pada jenis parasitnya, sel dendritik (DC) dan sel NK dapat memicu atau menekan respon inflamasi. Sel NK juga membantu mengatur respon sel dendritik (DC) dan sel T terhadap *Plasmodium*. Tidak seperti sel NK, makrofag telah terbukti efektif dalam melakukan fagositosis terhadap sel eritrosit yang terinfeksi malaria selama fase eritrositik. Selain kemampuannya untuk menelan eritrosit yang terinfeksi, makrofag juga dapat secara selektif mengekstrak parasit malaria dari eritrosit yang terinfeksi tanpa menghancurkan eritrosit tersebut. Kemampuan makrofag dalam mengekstrak parasit tersebut memungkinkan eritrosit yang selamat untuk terus beredar dalam tubuh seperti eritrosit sehat lainnya.

Model pada penelitian Orwa, dkk. (2018) berfokus pada tahap eritrositik dan hepatositik serta menggambarkan dinamika interaksi antara parasit malaria,

hepatosit, eritrosit, dan makrofag yang berperan sebagai sistem imun tubuh. Model kompartemen dalam penelitian ini terbagi menjadi tujuh populasi yang saling berinteraksi yaitu, sporozoit $S(t)$, hepatosit rentan $H(t)$, hepatosit terinfeksi $H_x(t)$, eritrosit rentan $R(t)$, eritrosit terinfeksi $R_x(t)$, merozoit $M(t)$, dan sel makrofag $Z(t)$ pada setiap waktu t . Pada penelitian ini diasumsikan bahwa, **Pertama** populasi sporozoit (S) akan mengalami peningkatan yang disebabkan karena nyamuk *Anopheles* betina menyuntikkan sporozoit ke dalam tubuh manusia saat mengambil darah pada laju konstan Λ , kemudian bergerak menuju hati dan menyerang hepatosit dengan laju β_s , dan akan berkurang karena sporozoi mati secara alami dengan laju δ_s . **Kedua** populasi hepatosit (H) akan bertambah karena adanya rekrutmen hepatosit dari sumsum tulang diasumsikan terjadi pada laju konstan λ_h , selama terjadi infeksi malaria yang parah, laju pembentukan hepatosit sehat kemungkinan besar akan meningkat pesat sebanding dengan konsentrasi sel hati yang terinfeksi $\frac{\rho_1 H_x}{(k_1 + H_x)}$, populasi ini akan berkurang karena adanya invasi hepatosit oleh sporozit pada laju β_s , hepatosit juga dapat mati secara alami dengan laju μ_1 . **Ketiga** populasi hepatosit yang terinfeksi (H_x), dimana sporozoit di dalam hepatosit yang terinfeksi akan berkembang menjadi skizon tahap hati. Skizon yang terbentuk akan pecah dan mengeluarkan merozoit sekitar 2000- 40000 ke dalam aliran darah. Hepatosit yang terinfeksi akan bertambah karena adanya invasi hepatosit oleh sporozoit pada laju β_s , dan berkurang karena hepatosit yang terinfeksi mati secara alami pada laju μ_2 . **Keempat** populasi eritrosit rentan (R) akan bertambah karena adanya perekrutan eritrosit dari sum-sum tulang dengan laju λ_r , kemudian produksi eritrosit sehat dipercepat karena adanya eritrosit yang terinfeksi pada

laju ρ_2 , populasi ini dapat berkurang karena adanya laju kematian alami eritrosit sebesar μ_3 dan laju invasi eritrosit yang rentan terinfeksi merozoit sebesar β_r . **Kelima** populasi eritrosit yang terinfeksi (R_X) akan mengalami peningkatan karena adanya eritrosit rentan yang terinfeksi oleh merozoit dengan laju β_r , kemudian mati secara alami dengan laju μ_4 , selain itu populasi ini berkurang karena laju eliminasi eritrosit yang terinfeksi oleh makrofag melalui proses fagositosis dengan laju η . **Keenam** populasi makrofag (Z) akan bertambah karena dipengaruhi oleh adanya perekrutan makrofag dengan laju konstan sebesar λ_z dari sumsum tulang, selain itu makrofag juga berkembang biak dengan laju sebesar ρ di tempat sel eritrosit yang terinfeksi yang dilambangkan dengan $\frac{\rho Y(t)}{k+Y(t)}$ yang mana (k) menunjukkan jumlah konsentrasi eritrosit yang terinfeksi dimana perekrutan makrofag adalah setengah dari jumlah maksimum, kemudian berkurang karena adanya kematian secara alami dengan laju sebesar δ_z . **Ketujuh** Populasi merozoit (M) akan mengalami peningkatan karena dipengaruhi oleh jumlah merozoit yang dilepaskan pada saat hepatosit yang terinfeksi pecah dengan laju μ_2 , serta K merupakan jumlah rata-rata merozoit yang dilepaskan pada saat eritrosit yang terinfeksi pecah dengan laju μ_4 , kemudian berkurang karena mati secara alami dengan laju (δ_m) dan laju invasi eritrosit dengan laju (β_r).

Berdasarkan uraian di atas maka diperoleh sistem persamaan diferensial nonlinear sebagai berikut:

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

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

$$\begin{aligned}
\frac{dR(t)}{dt} &= \lambda_r + \frac{\rho_2 R_x(t)}{\kappa_2 + R_x(t)} - \mu_3 R(t) - \beta_r R(t)M(t) \\
\frac{dR_x(t)}{dt} &= \beta_r R(t)M(t) - \mu_4 R(t)X(t) - \eta R_x(t)Z(t) \\
\frac{dZ(t)}{dt} &= \lambda_z + \frac{\rho_3 R_x(t)}{\kappa_3 + R_x(t)} - \delta_z Z(t) \\
\frac{dS(t)}{dt} &= \Lambda - \delta_s S(t) - \beta_s S(t)H(t) \\
\frac{dM(t)}{dt} &= N\mu_2 H_X(t) + K\zeta\mu_4 R_x(t) - \delta_m M(t) - \beta_r R(t)M
\end{aligned} \tag{2.24}$$

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kualitatif dengan menggunakan metode studi pustaka. Metode studi pustaka merupakan suatu pendekatan penelitian yang dilakukan dengan cara mengumpulkan informasi dari berbagai sumber literatur yang telah ada, seperti buku, jurnal, paper, tugas akhir, dan berbagai referensi literatur lainnya yang relevan dengan topik permasalahan yang akan dibahas.

3.2 Pra Penelitian

Tahap awal yang dilakukan peneliti sebelum memulai penelitian dikenal sebagai tahap pra penelitian. Pada tahap ini, peneliti harus menentukan topik permasalahan yang akan dibahas terlebih dahulu, kemudian mencari informasi melalui berbagai sumber literatur, seperti buku, jurnal, paper, tugas akhir, artikel, dan berbagai referensi literatur lainnya yang dapat dijadikan referensi untuk menyelesaikan permasalahan yang diangkat.

3.3 Tahapan Penelitian

Adapun beberapa tahapan yang dilakukan penulis dalam melakukan analisis dinamik terhadap model matematika respon imun terhadap infeksi penyakit malaria yaitu:

3.3.1 Modifikasi Model Matematika

1. Membentuk diagram kompartemen modifikasi model matematika respon imun terhadap infeksi malaria dengan adanya penambahan variabel sel makrofag $Z(t)$ yang merujuk pada penelitian (Orwa, dkk., 2018).
2. Mendefinisikan variabel dan nilai parameter yang sesuai dengan diagram kompartemen.
3. Menyusun persamaan diferensial sesuai dengan diagram kompartemen yang telah dibentuk.

3.3.2 Analisis Dinamik Model Matematika

1. Menentukan titik kesetimbangan dari model. Titik kesetimbangan yang dimaksud adalah titik kesetimbangan bebas penyakit dan titik kesetimbangan endemik.
2. Melakukan linearisasi terhadap model dengan menggunakan ekspansi deret Taylor.
3. Menentukan nilai eigen.
4. Menentukan kestabilan dari titik kesetimbangan berdasarkan nilai eigen yang diperoleh.

3.3.3 Simulasi Pada Model Matematika

1. Melakukan simulasi pada model respon imun terhadap infeksi malaria yang telah termodifikasi menggunakan bantuan *software* Matlab.
2. Menganalisis hasil simulasi dari model respon imun terhadap infeksi malaria yang telah termodifikasi.

BAB IV

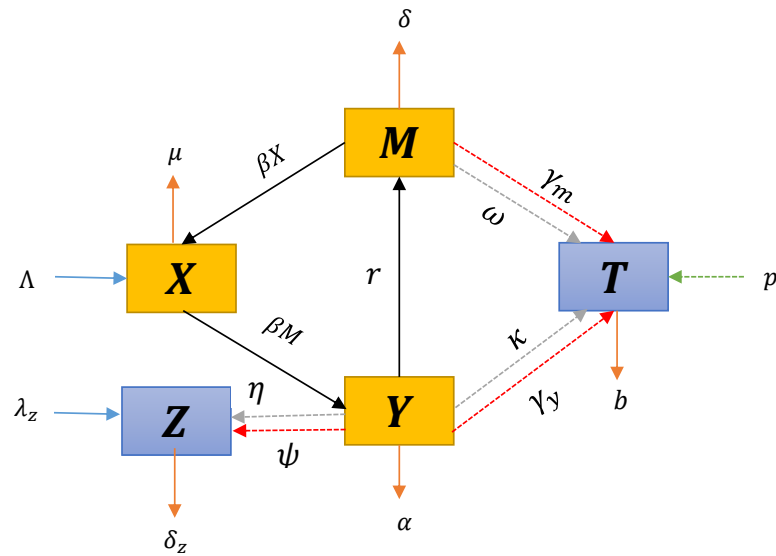
HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Modifikasi Model Matematika

Modifikasi model matematika adalah langkah pertama yang dilakukan sebelum melakukan analisis dinamik. Modifikasi memiliki arti suatu proses perubahan atau penyesuaian yang cocok baik dari segi materi, tujuan, dan metode. Sehingga modifikasi model matematika dapat diartikan sebagai suatu upaya melakukan perubahan antara variabel dan persamaan diferensial yang terkait guna mendapatkan penyelesaian yang lebih baik dan sesuai dengan permasalahan terkait. Pada penelitian ini dilakukan modifikasi pada model matematika Hetzel & Anderson (1996) dengan menambahkan variabel sel makrofag $Z(t)$. Adapun tahapan-tahapan yang dilakukan pada modifikasi model matematika, yaitu:

4.1.1 Membentuk Diagram Kompartemen

Diagram kompartemen merupakan representasi visual yang menggambarkan sistem persamaan diferensial yang terbagi menjadi beberapa kompartemen yang berbeda. Diagram kompartemen pada penelitian ini dibentuk berdasarkan asumsi-asumsi yang mempengaruhi respon imun terhadap infeksi malaria. Berikut ini merupakan diagram kompartemen yang telah dimodifikasi dengan menambahkan variabel sel makrofag $Z(t)$:



Keterangan:



Gambar 4.1 Diagram Kompartemen Modifikasi Model Respon Imun Terhadap Infeksi Malaria

Penambahan variabel ini dilakukan karena, berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Orwa, dkk. (2018) sel makrofag juga merupakan salah satu bagian dari sistem imun tubuh yang cukup efektif dalam membersihkan eritrosit yang terinfeksi oleh merozoit bebas.

4.1.2 Mendeskripsikan Variabel dan Nilai Parameter yang Terkait dengan Diagram Kompartemen

Variabel yang digunakan dalam pembentukan diagram kompartemen diambil dari beberapa asumsi yang telah dibentuk dan menggunakan nilai parameter yang bersumber dari penelitian Hetzel & Anderson (1996) dan Orwa, dkk. (2018). Berikut ini merupakan definisi dari variabel yang terkait dengan model matematika respon imun terhadap infeksi malaria.

Tabel 4.1 Definisi Variabel Modifikasi Model Respon Imun Terhadap Infeksi Malaria

Variabel	Keterangan
$X(t)$	Banyaknya populasi eritrosit sehat pada waktu t
$Y(t)$	Banyaknya populasi eritrosit yang terinfeksi pada waktu t
$M(t)$	Banyaknya populasi merozoit pada waktu t
$T(t)$	Banyaknya populasi sel imun spesifik pada waktu t
$Z(t)$	Banyaknya Populasi sel makrofag pada waktu t

Serta nilai parameter yang terkait dengan model matematika respon imun terhadap infeksi malaria sebagai berikut.

Tabel 4.2 Nilai Parameter Modifikasi Model Respon Imun Terhadap Infeksi Malaria

Parameter	Keterangan	Nilai Parameter	Satuan	Sumber
Λ	Laju produksi eritrosit yang sehat	2.5×10^8	Sel / ml hari	Hetzel & Anderson (1996)
μ	Laju kematian eritrosit yang sehat	0.025	Sel / hari	Hetzel & Anderson (1996)
β	Laju infeksi eritrosit oleh merozoit	2×10^{-9}	Sel / ml hari	Hetzel & Anderson (1996)
α	Laju kematian eritrosit yang terinfeksi	1	Sel / hari	Hetzel & Anderson (1996)
r	Laju produksi alami merozoit	12	Merozoit /ml	Hetzel & Anderson (1996)
δ	Laju kematian merozoit	48	Sel / hari	Hetzel & Anderson (1996)

Parameter	Keterangan	Nilai Parameter	Satuan	Sumber
κ	Laju perlawanan eritrosit yang terinfeksi oleh sistem imun	1×10^{-8}	Sel / ml hari	Hetzel & Anderson (1996)
ω	Laju perlawanan merozoit oleh sel imun	1×10^{-8}	Sel / ml hari	Hetzel & Anderson (1996)
γ_m	Laju aktivasi sel imun oleh merozoit	0.1	Sel / ml	Hetzel & Anderson (1996)
γ_y	Laju aktivasi sel imun oleh sel eritrosit yang terinfeksi	0.1	Merozoit /ml	Hetzel & Anderson (1996)
p	Laju proliferasi sel imun	0.1	Sel / hari	Hetzel & Anderson (1996)
b	Laju kematian alami sel imun	1×10^{-9}	Sel / ml hari	Hetzel & Anderson (1996)
λ_z	Laju perekrutan makrofag	30	Sel / μl^{-1} / hari	Orwa, dkk. (2018)
ρ	Laju aktivasi makrofag oleh sel eritrosit terinfeksi	2.5×10^{-5}	1 / hari	Orwa, dkk. (2018)
k	Jumlah eritrosit yang terinfeksi dimana perekrutan makrofag adalah setengah dari jumlah maksimum	1	Sel / μl^{-1} / hari	Orwa, dkk. (2018)
η	Laju eliminasi eritrosit yang terinfeksi oleh makrofag	10^{-10}	Sel / μl^{-1} / hari	Orwa, dkk. (2018)
δ_z	Laju kematian makrofag	0.05	1/hari	Orwa, dkk. (2018)

4.1.3 Menyusun Persamaan Diferensial Sesuai dengan Diagram Kompartemen yang Telah Dibentuk

Model matematika pada gambar 4.1 terbagi menjadi lima sub populasi, yakni populasi eritrosit sehat $X(t)$, populasi eritrosit yang terinfeksi merozoit $Y(t)$, populasi merozoit bebas $M(t)$, populasi sel imun spesifik $T(t)$, dan populasi sel makrofag $Z(t)$ pada setiap waktu t . Gambar 4.1 di atas dapat dinyatakan dalam lima persamaan diferensial biasa nonlinear sebagai berikut:

$$\frac{dX(t)}{dt} = \Lambda - \mu X(t) - \beta X(t)M(t) \quad (4.1)$$

Persamaan (4.1) merepresentasikan laju perubahan populasi eritrosit sehat pada waktu t . Laju perubahan populasi eritrosit sehat dipengaruhi oleh adanya produksi eritrosit secara alami pada sumsum tulang dengan laju sebesar Λ , berkurang karena adanya kematian alami pada eritrosit dengan laju sebesar μ . Populasi ini juga akan berkurang karena adanya eritrosit yang terinfeksi merozoit dengan laju sebesar β .

$$\frac{dY(t)}{dt} = \beta X(t)M(t) - \alpha Y(t) - \kappa Y(t)T(t) - \eta Y(t)Z(t) \quad (4.2)$$

Persamaan (4.2) merepresentasikan laju perubahan populasi eritrosit terinfeksi pada waktu t . Laju perubahan populasi eritrosit terinfeksi dipengaruhi oleh adanya eritrosit yang terinfeksi oleh merozoit dengan laju sebesar β , berkurang karena adanya kematian alami pada eritrosit yang terinfeksi dengan laju sebesar α . Berkurang karena adanya perlawanan eritrosit yang terinfeksi oleh sel imun spesifik dengan laju sebesar κ . Selain itu, populasi ini juga dapat berkurang karena laju eliminasi sel eritrosit yang terinfeksi melalui proses fagositosis oleh sel makrofag sebesar η .

$$\frac{dM(t)}{dt} = \alpha r Y(t) - \delta M(t) - \beta (X(t) + Y(t)) M(t) - \omega M(t) T(t) \quad (4.3)$$

Persamaan (4.3) merepresentasikan laju perubahan populasi merozoit bebas pada waktu t . Laju perubahan merozoit dipengaruhi oleh jumlah merozoit yang dilepaskan karena pecahnya eritrosit yang terinfeksi dengan laju sebesar r , berkurang karena adanya kematian merozoit secara alami dengan laju sebesar δ . Berkurang karena adanya interaksi antara merozoit dengan eritrosit yang tidak terinfeksi dan eritrosit yang terinfeksi dengan laju sebesar β . Populasi ini juga dapat berkurang karena adanya kontak langsung merozoit dengan sel imun spesifik dengan laju sebesar ω .

$$\frac{dT(t)}{dt} = \gamma_m M(t) + \gamma_y Y(t) + pT(t) - bT(t)^2 \quad (4.4)$$

Persamaan (4.4) merepresentasikan laju perubahan populasi sel imun spesifik pada waktu t . Laju perubahan populasi sel imun spesifik dipengaruhi oleh adanya aktivasi sel imun spesifik oleh merozoit bebas dan eritrosit yang terinfeksi dengan laju masing-masing sebesar γ_m dan γ_y . Bertambahnya populasi ini disebabkan karena adanya proliferasi sel imun dengan laju sebesar p . Populasi ini akan mengalami penurunan karena adanya umpan balik negatif yang mengatur, seperti efek kepadatan sel, sitokin penghambat, atau apoptosis alami, yang berfungsi untuk menekan pertumbuhan populasi sel imun pada laju bersih yang sebanding dengan kuadrat kepadatan mereka bT^2 .

$$\frac{dZ(t)}{dt} = \lambda_z + \frac{\rho Y(t)}{k + Y(t)} - \delta_z Z \quad (4.5)$$

Persamaan (4.5) merepresentasikan laju perubahan populasi makrofag pada setiap waktu t . Laju perubahan populasi makrofag dipengaruhi oleh adanya

perekrutan makrofag dengan laju konstan sebesar λ_z dari sumsum tulang, selain itu makrofag juga berkembang biak dengan laju sebesar ρ di tempat sel eritrosit yang terinfeksi. Peningkatan ini dilambangkan dengan $\frac{\rho Y(t)}{k+Y(t)}$ yang mana k menunjukkan jumlah konsentrasi eritrosit yang terinfeksi dimana perekrutan makrofag adalah setengah dari jumlah maksimum. Populasi ini akan berkurang karena adanya kematian secara alami dengan laju sebesar δ_z .

Berdasarkan pemaparan di atas, diperoleh sistem persamaan diferensial untuk model matematika respon imun terhadap infeksi malaria, sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dX(t)}{dt} &= \Lambda - \mu X(t) - \beta X(t)M(t) \\ \frac{dY(t)}{dt} &= \beta X(t)M(t) - \alpha Y(t) - \kappa Y(t)T(t) - \eta Y(t)Z(t) \\ \frac{dM(t)}{dt} &= \alpha r Y(t) - \delta M(t) - \beta(X(t) + Y(t))M(t) - \omega M(t)T(t) \\ \frac{dT(t)}{dt} &= \gamma_m M(t) + \gamma_y Y(t) + pT(t) - bT(t)^2 \\ \frac{dZ(t)}{dt} &= \lambda_z + \frac{\rho Y(t)}{k+Y(t)} - \delta_z Z(t)\end{aligned}\tag{4.6}$$

Dengan kondisi awal $X(0) \geq 0, Y(0) \geq 0, M(0) \geq 0, T(0) \geq 0, Z(0) \geq 0$

4.2 Analisis Dinamik Modifikasi Model Matematika Respon Imun Terhadap Infeksi Malaria

4.2.1 Kondisi Bebas Penyakit

Kondisi bebas penyakit merupakan kondisi dimana tidak ada merozoit yang bersirkulasi di dalam eritrosit. Titik kesetimbangan dalam penelitian ini dapat diperoleh ketika $\frac{dX}{dt} = 0, \frac{dY}{dt} = 0, \frac{dM}{dt} = 0, \frac{dT}{dt} = 0, \frac{dZ}{dt} = 0$. Sehingga persamaan (4.6) menjadi seperti berikut:

$$\Lambda - \mu X(t) - \beta X(t)M(t) = 0 \quad (4.7)$$

$$\beta X(t)M(t) - \alpha Y(t) - \kappa Y(t)T(t) - \eta Y(t)Z(t) = 0 \quad (4.8)$$

$$\alpha r Y(t) - \delta M(t) - \beta(X(t) + Y(t))M(t) - \omega M(t)T(t) = 0 \quad (4.9)$$

$$\gamma_m M(t) + \gamma_y Y(t) + pT(t) - bT(t)^2 = 0 \quad (4.10)$$

$$\lambda_z + \frac{\rho Y(t)}{k+Y(t)} - \delta_z Z(t) = 0 \quad (4.11)$$

4.2.1.1 Titik Keseimbangan Bebas Penyakit

Untuk menentukan titik keseimbangan bebas penyakit akan diasumsikan bahwa $M(t) = I(t) = 0$ atau konstan. Langkah awal yang dilakukan untuk menentukan titik keseimbangan bebas penyakit E_0 yaitu substitusikan $M(t) = 0$ ke persamaan (4.7) sehingga diperoleh:

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

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

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

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

$$X(t) = \frac{\Lambda}{\mu} \quad (4.12)$$

Kemudian substitusikan $Y(t) = 0$ dan $M(t) = 0$ ke persamaan (4.10), sehingga diperoleh:

$$\gamma_m M(t) + \gamma_y Y(t) + pT(t) - bT(t)^2 = 0$$

$$\gamma_m(0) + \gamma_y(0) + (p - bT(t))T(t) = 0$$

$$0 + 0 + (p - bT(t))T(t) = 0$$

$$p - bT(t) = 0$$

$$-bT(t) = -p$$

$$T(t) = \frac{p}{b} \quad (4.13)$$

Kemudian substitusikan $Y(t) = 0$ ke persamaan (4.11), sehingga diperoleh:

$$\lambda_z + \frac{\rho Y(t)}{k+Y(t)} - \delta_z Z(t) = 0$$

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

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

$$Z(t) = \frac{\lambda_z}{\delta_z} \quad (4.14)$$

Sehingga diperoleh titik kesetimbangan bebas penyakit dari sistem persamaan (4.6) dengan mengasumsikan $E_0 = (X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)$ adalah kondisi X, Y, M, T , dan Z pada saat tidak terdapat merozoit bebas di dalam tubuh, sehingga $E_0 = (X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, \frac{p}{b}, \frac{\lambda_z}{\delta_z}\right)$. Sehingga apabila titik kesetimbangan bebas penyakit $E_0 = (X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)$ diberi nilai parameter yang tertera pada tabel (4.2) maka diperoleh hasil sebagai berikut $E_0 = (X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) = (10^{10}, 0, 0, 10^8, 600)$

4.2.1.2 Analisis Kestabilan Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit

Sistem persamaan diferensial pada model ini adalah sistem persamaan diferensial biasa nonlinear sehingga perlu dilakukan linearisasi terlebih dahulu untuk memudahkan dalam melakukan analisis terhadap sistem persamaan tersebut di sekitar titik kesetimbangannya. Linearisasi dari sistem persamaan model respon imun terhadap infeksi malaria dilakukan dengan menggunakan ekspansi deret Taylor. Dimisalkan sistem persamaan (4.6) sebagai berikut:

$$\frac{dX}{dt} = f_1(X, Y, M, T, Z)$$

$$\frac{dY}{dt} = f_2(X, Y, M, T, Z)$$

$$\frac{dM}{dt} = f_3(X, Y, M, T, Z)$$

$$\frac{dT}{dt} = f_4(X, Y, M, T, Z)$$

$$\frac{dZ}{dt} = f_5(X, Y, M, T, Z)$$

Kemudian akan dicari pendekatan sistem linear di sekitar titik kesetimbangan bebas penyakit E_0 dengan menggunakan ekspansi deret Taylor, setelah itu melakukan substitusi dengan memasukkan nilai parameter beserta titik kesetimbangannya sebagai berikut:

- a. Linearisasi pada persamaan pertama

$$f_1(X, Y, M, T, Z)$$

$$= f_1(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) + \frac{\partial f_1}{\partial X}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(X - X_0)$$

$$+ \frac{\partial f_1}{\partial Y}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(Y - Y_0)$$

$$+ \frac{\partial f_1}{\partial M}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(M - M_0)$$

$$+ \frac{\partial f_1}{\partial T}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(T - T_0)$$

$$+ \frac{\partial f_1}{\partial Z}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(Z - Z_0)$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial X}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) = \mu - \beta M_0$$

$$= -0.025 - (2 \times 10^{-9})(0)$$

$$= -0.025$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial Y}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) = 0$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial M}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) = -\beta X_0$$

$$= -(2 \times 10^{-9})(10^{10})$$

$$= -20$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial T}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) = 0$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial Z}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) = 0$$

Sehingga didapatkan persamaan linear sebagai berikut:

$$\frac{dX}{dt} = -0.025X - 20M + 2.5 \times 10^8$$

b. Linearisasi pada persamaan kedua

$$f_2(X, Y, M, T, Z)$$

$$= f_2(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) + \frac{\partial f_2}{\partial X}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(X - X_0)$$

$$+ \frac{\partial f_2}{\partial Y}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(Y - Y_0)$$

$$+ \frac{\partial f_2}{\partial M}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(M - M_0)$$

$$+ \frac{\partial f_2}{\partial T}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(T - T_0)$$

$$+ \frac{\partial f_2}{\partial Z}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(Z - Z_0)$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial X}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) = \beta M_0$$

$$= (2 \times 10^{-9})(0)$$

$$= 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial Y}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) = -\alpha - \kappa T_0 - \eta Z_0$$

$$= -1 - (1 \times 10^{-8})(10^8) - (10^{-10})(600)$$

$$= -2$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial M}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) = \beta X_0$$

$$= (2 \times 10^{-9})(10^{10})$$

$$= 20$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial f_2}{\partial T}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) &= -\kappa Y_0 \\ &= -(1 \times 10^{-8})(0) \\ &= 0\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial f_2}{\partial Z}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) &= -\eta Y_0 \\ &= -(10^{-10})(0) \\ &= 0\end{aligned}$$

Sehingga didapatkan persamaan linear sebagai berikut:

$$\frac{dY}{dt} = -2Y + 200M$$

c. Linearisasi pada persamaan ketiga

$$\begin{aligned}f_3(X, Y, M, T, Z) &= f_3(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) + \frac{\partial f_3}{\partial X}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(X - X_0) \\ &\quad + \frac{\partial f_3}{\partial Y}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(Y - Y_0) \\ &\quad + \frac{\partial f_3}{\partial M}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(M - M_0) \\ &\quad + \frac{\partial f_3}{\partial T}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(T - T_0) \\ &\quad + \frac{\partial f_3}{\partial Z}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(Z - Z_0)\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial f_3}{\partial X}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) &= -\beta M_0 \\ &= -(2 \times 10^{-9})(0) \\ &= 0\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial f_3}{\partial Y}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) &= \alpha r - (\beta M_0) \\ &= 1(12) - (2 \times 10^{-9})(0) \\ &= 12\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial f_3}{\partial M}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) &= -\delta - \beta(X_0 + Y_0) - \omega T_0 \\
&= -48 - (2 \times 10^{-9})(10^{10} + 0) - (1 \times 10^{-8})(10^8) \\
&= -69
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial f_3}{\partial T}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) &= -\omega M_0 \\
&= -(1 \times 10^{-8})(0) \\
&= 0
\end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial Z}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) = 0$$

Sehingga didapatkan persamaan linear sebagai berikut:

$$\frac{dM}{dt} = 12Y - 69M$$

- d. Linearisasi pada persamaan keempat

$$\begin{aligned}
f_4(X, Y, M, T, Z) &= f_4(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) + \frac{\partial f_4}{\partial X}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(X - X_0) \\
&+ \frac{\partial f_4}{\partial Y}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(Y - Y_0) \\
&+ \frac{\partial f_4}{\partial M}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(M - M_0) \\
&+ \frac{\partial f_4}{\partial T}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(T - T_0) \\
&+ \frac{\partial f_4}{\partial Z}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(Z - Z_0)
\end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial X}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial Y}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) = \gamma_y = 0.1$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial M}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) = \gamma_m = 0.1$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial f_4}{\partial T}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) &= p - 2bT_0 \\
&= 0.1 - 2(1 \times 10^{-9})(10^8)
\end{aligned}$$

$$= -0.1$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial Z}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) = 0$$

Sehingga didapatkan persamaan linear sebagai berikut:

$$\frac{dT}{dt} = 0.1Y + 0.1M - 0.1T$$

e. Linearisasi pada persamaan kelima

$$f_5(X, Y, M, T, Z)$$

$$= f_5(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) + \frac{\partial f_5}{\partial X}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(X - X_0)$$

$$+ \frac{\partial f_5}{\partial Y}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(Y - Y_0)$$

$$+ \frac{\partial f_5}{\partial M}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(M - M_0)$$

$$+ \frac{\partial f_5}{\partial T}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(T - T_0)$$

$$+ \frac{\partial f_5}{\partial Z}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)(Z - Z_0)$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial X}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) = 0$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_5}{\partial Y}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) &= \frac{\rho k}{(k+Y^2)} \\ &= \frac{(2.5 \times 10^{-5})(1)}{(1+0)} \\ &= 0.000025 \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial M}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial T}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial Z}(X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0) = -\delta_z = -0.05$$

Sehingga didapatkan persamaan linear sebagai berikut:

$$\frac{dZ}{dt} = 0.000025Y - 0.05Z$$

Berdasarkan linearisasi di atas, maka diperoleh sistem persamaan linear sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= -0.025X - 20M + 2.5 \times 10^8 \\ \frac{dY}{dt} &= -2Y + 200M \\ \frac{dM}{dt} &= 12Y - 69M \\ \frac{dT}{dt} &= 0.1Y + 0.1M - 0.1T \\ \frac{dZ}{dt} &= 0.000025Y - 0.05Z + 30\end{aligned}\tag{4.15}$$

Sistem linear dari persamaan (4.15) dapat ditulis ke dalam bentuk matriks sebagai berikut:

$$\begin{bmatrix} X \\ Y \\ M \\ T \\ Z \end{bmatrix}' = \begin{bmatrix} -0.025 & 0 & -20 & 0 & 0 \\ 0 & -2 & 20 & 0 & 0 \\ 0 & 12 & -69 & 0 & 0 \\ 0 & 0.1 & 0.1 & -0.1 & 0 \\ 0 & 0.000025 & 0 & 0 & -0.05 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} X \\ Y \\ M \\ T \\ Z \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 2.5 \times 10^8 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 30 \end{bmatrix}$$

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

Dimana J adalah matriks *Jacobian* yang diperoleh setelah melakukan linearisasi di sekitar titik kesetimbangan bebas penyakit $E_0 = (X_0, Y_0, M_0, T_0, Z_0)$ sebagai berikut:

$$J = \begin{bmatrix} -0.025 & 0 & -20 & 0 & 0 \\ 0 & -2 & 20 & 0 & 0 \\ 0 & 12 & -69 & 0 & 0 \\ 0 & 0.1 & 0.1 & -0.1 & 0 \\ 0 & 0.000025 & 0 & 0 & -0.05 \end{bmatrix}$$

Setelah itu, untuk menentukan nilai eigen dapat dilakukan dengan cara menyelesaikan $\det(\lambda I - J) = 0$ sebagai berikut:

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

$$\det \left(\lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} -0.025 & 0 & -20 & 0 & 0 \\ 0 & -2 & 20 & 0 & 0 \\ 0 & 12 & -69 & 0 & 0 \\ 0 & 0.1 & 0.1 & -0.1 & 0 \\ 0 & 0.000025 & 0 & 0 & -0.05 \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \left(\begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} -0.025 & 0 & -20 & 0 & 0 \\ 0 & -2 & 20 & 0 & 0 \\ 0 & 12 & -69 & 0 & 0 \\ 0 & 0.1 & 0.1 & -0.1 & 0 \\ 0 & 0.000025 & 0 & 0 & -0.05 \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \left(\begin{bmatrix} \lambda - (-0.025) & 0 & -20 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda - (-2) & 20 & 0 & 0 \\ 0 & 12 & \lambda - (-69) & 0 & 0 \\ 0 & 0.1 & 0.1 & \lambda - (-0.1) & 0 \\ 0 & 0.000025 & 0 & 0 & \lambda - (-0.05) \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \left(\begin{bmatrix} \lambda + 0.025 & 0 & -20 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda + 2 & 20 & 0 & 0 \\ 0 & 12 & \lambda + 69 & 0 & 0 \\ 0 & 0.1 & 0.1 & \lambda + 0.1 & 0 \\ 0 & 0.000025 & 0 & 0 & \lambda + 0.05 \end{bmatrix} \right) = 0$$

Untuk perhitungan nilai eigen dari determinan matriks tersebut penulis menggunakan bantuan program Maple yang terlampir pada lampiran 1, sehingga diperoleh nilai eigen dari persamaan karakteristik tersebut sebagai berikut:

$$\lambda_1 = -0.025$$

$$\lambda_2 = -0.1$$

$$\lambda_3 = -0.05$$

$$\lambda_4 = 1.40867101069178$$

$$\lambda_5 = -72.4086710706918$$

Berdasarkan nilai eigen yang telah diperoleh dapat diketahui bahwa terdapat satu akar real positif yaitu $\lambda_4 > 0$ dan empat akar real negatif yaitu $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_5 < 0$. Sehingga dapat diketahui bahwa sifat kestabilan titik kesetimbangan bebas penyakit E_0 pada populasi adalah tidak stabil.

4.2.2 Kondisi Endemik

Kondisi endemik adalah kondisi dimana terdapat merozoit yang menginfeksi eritrosit. Untuk menentukan titik kesetimbangan endemik dan analisis kestabilan dari titik kesetimbangan endemik dijelaskan pada bagian berikut:

4.2.2.1 Titik Kesetimbangan Endemik

Untuk menentukan titik kesetimbangan endemik langkah awal yang dilakukan yaitu ambil persamaan (4.9) sehingga diperoleh:

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

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

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

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

$$M(t) = \frac{\alpha r Y(t)}{\delta + \beta(X(t) + Y(t)) + \omega T(t)} \quad (4.16)$$

Dari persamaan (4.8) diperoleh:

$$\beta X(t)M(t) - \alpha Y(t) - \kappa Y(t)T(t) - \eta Y(t)Z(t) = 0$$

$$\beta X(t)M(t) - (\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t))Y(t) = 0$$

$$-(\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t))Y(t) = -\beta X(t)M(t)$$

$$Y(t) = -\frac{\beta X(t)M(t)}{-(\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t))}$$

$$Y(t) = \frac{\beta X(t)M(t)}{(\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t))} \quad (4.17)$$

Kemudian substitusikan persamaan (4.16) ke dalam persamaan (4.8) sehingga diperoleh:

$$\beta X(t)M(t) - \alpha Y(t) - \kappa Y(t)T(t) - \eta Y(t)Z(t) = 0$$

$$\beta X(t) \left(\frac{\alpha r Y(t)}{\delta + \beta(X(t) + Y(t)) + \omega T(t)} \right) - \alpha Y(t) - \kappa Y(t)T(t) - \eta Y(t)Z(t) = 0$$

$$\frac{\alpha \beta r X(t) Y(t)}{\delta + \beta(X(t) + Y(t)) + \omega T(t)} - Y(t) (\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t)) = 0$$

$$\frac{\alpha \beta r X(t) Y(t)}{\delta + \beta(X(t) + Y(t)) + \omega T(t)} = Y(t) (\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t))$$

$$\alpha \beta r X(t) Y(t) = Y(t) (\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t)) (\delta + \beta(X(t) + Y(t)) + \omega T(t))$$

$$\alpha \beta r X(t) = (\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t)) (\delta + \beta(X(t) + Y(t)) + \omega T(t))$$

$$\alpha \beta r X(t) = (\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t)) (\delta + \beta X(t) + \beta Y(t) + \omega T(t))$$

$$\alpha \beta r X(t) = \alpha \delta + \alpha \beta X(t) + \alpha \beta Y(t) + \alpha \omega T(t) + \delta \kappa T(t) + \beta \kappa X(t) T(t) +$$

$$\beta \kappa Y(t) T(t) + \kappa \omega T(t)^2 + \delta \eta Z(t) + \beta \eta X(t) Z(t) + \beta \eta Y(t) Z(t) +$$

$$\eta \omega T(t) Z(t)$$

$$\alpha \beta r X(t) - \alpha \beta X(t) - \beta \kappa X(t) T(t) - \beta \eta X(t) Z(t) - \alpha \delta - \alpha \omega T(t) -$$

$$\delta \kappa T(t) - \kappa \omega T(t)^2 - \delta \eta Z(t) - \eta \omega T(t) Z(t) = \alpha \beta Y(t) + \beta \kappa Y(t) T(t) +$$

$$\beta \eta Y(t) Z(t)$$

$$\alpha \beta r X(t) - \alpha \beta X(t) - \beta \kappa X(t) T(t) - \beta \eta X(t) Z(t) - \alpha \delta - \alpha \omega T(t) - \delta \kappa T(t) -$$

$$\kappa \omega T(t)^2 - \delta \eta Z(t) - \eta \omega T(t) Z(t) = Y(t) (\alpha \beta + \beta \kappa T(t) + \eta \beta Z(t))$$

$$Y(t) = - \frac{\alpha \beta X(t) - \alpha \beta r X(t) + \beta \kappa X(t) T(t) + \beta \eta X(t) Z(t) + \alpha \delta + \alpha \omega T(t) + \delta \kappa T(t) + \kappa \omega T(t)^2 + \delta \eta Z(t) + \eta \omega T(t) Z(t)}{\alpha \beta + \beta \kappa T(t) + \eta \beta Z(t)}$$

$$Y(t) = - \frac{\beta X(t) (\alpha - \alpha r + \kappa T(t) + \eta Z(t)) + (\delta + \omega T(t)) (\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t))}{\beta (\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t))} \quad (4.18)$$

Kemudian substitusikan persamaan (4.17) ke dalam persamaan (4.9), sehingga

diperoleh:

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

$$\begin{aligned}
& \alpha r \left(\frac{\beta X(t)M(t)}{(\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t))} \right) - \delta M(t) - \beta \left(X(t) + \left(\frac{\beta X(t)M(t)}{(\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t))} \right) \right) M(t) - \\
& \omega M(t)T(t) = 0 \\
& \frac{\alpha r \beta X(t)M(t)}{\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t)} - \frac{\beta^2 X(t)M(t)^2}{(\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t))} - \delta M(t) - \beta X(t)M(t) - \omega M(t)T(t) = 0 \\
& \frac{\alpha r \beta X(t)M(t) - \beta^2 X(t)M(t)^2 - M(t)(\delta + \beta X(t) + \omega T(t))(\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t))}{\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t)} = 0 \\
& \alpha r \beta X(t)M(t) - \beta^2 X(t)M(t)^2 - M(t)(\delta + \beta X(t) + \omega T(t))(\alpha + \kappa T(t) + \\
& \eta Z(t)) = 0 \\
& \alpha r \beta X(t)M(t) - M(t)(\delta + \beta X(t) + \omega T(t))(\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t)) = \\
& \beta^2 X(t)M(t)^2 \\
& (\alpha r \beta X(t) - \alpha \delta - \delta \kappa T(t) - \delta \eta Z(t) - \alpha \beta X(t) - \beta \kappa X(t)T(t) - \\
& \beta \eta X(t)Z(t) - \alpha \omega T(t) - \kappa \omega T(t)^2 - \omega \eta T(t)Z(t))M(t) = \beta^2 X(t)M(t)^2 \\
& \alpha r \beta X(t) - \alpha \delta - \delta \kappa T(t) - \delta \eta Z(t) - \alpha \beta X(t) - \beta \kappa X(t)T(t) - \\
& \beta \eta X(t)Z(t) - \alpha \omega T(t) - \kappa \omega T(t)^2 - \omega \eta T(t)Z(t) = \beta^2 X(t)M(t) \\
& M(t) = \\
& \frac{\alpha \beta X(t) - \alpha \beta r X(t) + \beta \kappa X(t)T(t) + \beta \eta X(t)Z(t) + \alpha \delta + \alpha \omega T(t) + \delta \kappa T(t) + \kappa \omega T(t)^2 + \delta \eta Z(t) + \eta \omega T(t)Z(t)}{\beta^2 X(t)} \\
& M(t) = - \frac{\beta X(t)(\alpha - \alpha r + \kappa T(t) + \eta Z(t)) + (\omega T(t) + \delta)(\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t))}{\beta^2 X(t)} \quad (4.19)
\end{aligned}$$

Kemudian substitusikan persamaan (4.19) ke dalam persamaan (4.7), sehingga diperoleh:

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

$$\begin{aligned}
& -\beta\mu X(t) + \alpha\beta X(t) - \alpha\beta r X(t) + \beta\kappa X(t)T(t) + \beta\eta X(t)Z(t) = -\Lambda\beta - \alpha\delta - \\
& \alpha\omega T(t) - \delta\kappa T(t) - \kappa\omega T(t)^2 - \delta\eta Z(t) - \eta\omega T(t)Z(t) \\
& X(t)(-\beta\mu + \alpha\beta - \alpha\beta r + \beta\kappa T(t) + \beta\eta Z(t)) = -\Lambda\beta - \alpha\delta - \alpha\omega T(t) - \delta\kappa T(t) - \\
& \kappa\omega T(t)^2 - \delta\eta Z(t) - \eta\omega T(t)Z(t) \\
& X(t) = \frac{-\Lambda\beta - \alpha\delta - \alpha\omega T(t) - \delta\kappa T(t) - \kappa\omega T(t)^2 - \delta\eta Z(t) - \eta\omega T(t)Z(t)}{-\beta\mu + \alpha\beta - \alpha\beta r + \beta\kappa T(t) + \beta\eta Z(t)} \\
& X(t) = -\frac{(\Lambda\beta + \alpha\delta + \alpha\omega T(t) + \delta\kappa T(t) + \kappa\omega T(t)^2 + \delta\eta Z(t) + \eta\omega T(t)Z(t))}{-\beta\mu + \alpha\beta - \alpha\beta r + \beta\kappa T(t) + \beta\eta Z(t)} \\
& X(t) = -\frac{(\Lambda\beta + \alpha\delta + \alpha\omega T(t) + \delta\kappa T(t) + \kappa\omega T(t)^2 + \delta\eta Z(t) + \eta\omega T(t)Z(t))}{-\beta(\mu - \alpha\beta + \alpha\beta r - \beta\kappa T(t) - \beta\eta Z(t))} \\
& X(t) = \frac{\Lambda\beta + \alpha\delta + \alpha\omega T(t) + \delta\kappa T(t) + \kappa\omega T(t)^2 + \delta\eta Z(t) + \eta\omega T(t)Z(t)}{\beta(\mu - \alpha + \alpha r - \kappa T(t) - \eta Z(t))} \\
& X^*(t) = \frac{\Lambda\beta + \delta(\alpha + \eta Z^*(t)) + (\alpha\omega + \delta\kappa + \kappa\omega T^*(t) + \eta\omega Z^*(t))T^*(t)}{\beta(\mu - \alpha + \alpha r - \kappa T^*(t) - \eta Z^*(t))} \tag{4.20}
\end{aligned}$$

Kemudian substitusikan persamaan (4.20) ke dalam persamaan (4.18) sehingga diperoleh:

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

$$Y^*(t) = \frac{\Lambda\beta(\alpha - \alpha r + \kappa T^*(t) + \eta Z^*(t)) + \mu(\delta + \omega T^*(t))(\alpha + \kappa T^*(t) + \eta Z^*(t))}{(-\mu + \alpha - \alpha r + \kappa T^*(t) + \eta Z^*(t))\beta(\alpha + \kappa T^*(t) + \eta Z^*(t))} \quad (4.21)$$

Kemudian substitusikan persamaan (4.20) ke dalam persamaan (4.19)

sehingga diperoleh:

$$M(t) = -\frac{\beta X(t)(\alpha - \alpha r + \kappa T(t) + \eta Z(t)) + (\omega T(t) + \delta)(\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t))}{\beta^2 X(t)}$$

$$M(t) =$$

$$\frac{\beta \left(\frac{\Lambda\beta + \alpha\delta + \alpha\omega T(t) + \delta\kappa T(t) + \kappa\omega T(t)^2 + \delta\eta Z(t) + \eta\omega T(t)Z(t)}{\beta(\mu - \alpha + \alpha r - \kappa T(t) - \eta Z(t))} \right) (\alpha - \alpha r + \kappa T(t) + \eta Z(t)) + (\omega T(t) + \delta)(\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t))}{\beta^2 \left(\frac{\Lambda\beta + \alpha\delta + \alpha\omega T(t) + \delta\kappa T(t) + \kappa\omega T(t)^2 + \delta\eta Z(t) + \eta\omega T(t)Z(t)}{\beta(\mu - \alpha + \alpha r - \kappa T(t) - \eta Z(t))} \right)}$$

$$M(t) =$$

$$\frac{\left(\frac{\Lambda\beta + \alpha\delta + \alpha\omega T(t) + \delta\kappa T(t) + \kappa\omega T(t)^2 + \delta\eta Z(t) + \eta\omega T(t)Z(t)}{(\mu - \alpha + \alpha r - \kappa T(t) - \eta Z(t))} \right) (\alpha - \alpha r + \kappa T(t) + \eta Z(t)) + (\omega T(t) + \delta)(\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t))}{\frac{\Lambda\beta^2 + \alpha\beta\delta + \alpha\beta\omega T(t) + \beta\delta\kappa T(t) + \beta\kappa\omega T(t)^2 + \beta\delta\eta Z(t) + \beta\eta\omega T(t)Z(t)}{(\mu - \alpha + \alpha r - \kappa T(t) - \eta Z(t))}}$$

$$M(t) =$$

$$\frac{(\alpha\beta\Lambda - \alpha\beta\Lambda r + \beta\kappa\Lambda T(t) + \beta\eta\Lambda Z(t) + \alpha\delta\mu + \delta\kappa\mu T(t) + \delta\eta\mu Z(t) + \alpha\mu\omega T(t) + \kappa\mu\omega T(t)^2 + \eta\mu\omega T(t)Z(t))}{\Lambda\beta^2 + \alpha\beta\delta + \alpha\beta\omega T(t) + \beta\delta\kappa T(t) + \beta\kappa\omega T(t)^2 + \beta\delta\eta Z(t) + \beta\eta\omega T(t)Z(t)}$$

$$M(t) = -\frac{(-\alpha\beta\Lambda r + \Lambda\beta(\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t)) + \mu(\delta + \omega T(t))(\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t)))}{\beta(\Lambda\beta + \alpha\delta + \alpha\omega T(t) + \delta\kappa T(t) + \kappa\omega T(t)^2 + \delta\eta Z(t) + \eta\omega T(t)Z(t))}$$

$$M^*(t) = \frac{\alpha\beta\Lambda r - \Lambda\beta(\alpha + \kappa T(t) + \eta Z(t)) - \mu(\delta + \omega T^*(t))(\alpha + \kappa T^*(t) + \eta Z^*(t))}{\beta(\Lambda\beta + \alpha\delta + \alpha\omega T^*(t) + \delta\kappa T^*(t) + \kappa\omega T^*(t)^2 + \delta\eta Z^*(t) + \eta\omega T^*(t)Z^*(t))} \quad (4.22)$$

Solusi dari persamaan (4.10) sebagai berikut:

$$\gamma_m M + \gamma_y Y + pT(t) - bT(t)^2 = 0$$

$$\gamma_m M + \gamma_y Y + (p - bT(t))T(t) = 0$$

$$(p - bT(t))T(t) = -\gamma_m M - \gamma_y Y$$

$$T(t) = \frac{-\gamma_m M - \gamma_y Y}{p - bT(t)}$$

$$T^*(t) = \frac{\gamma_m M^* + \gamma_y Y^*}{bT^*(t) - p} \quad (4.23)$$

Solusi dari persamaan (4.11) sebagai berikut:

$$\lambda_z + \frac{\rho Y(t)}{k+Y(t)} - \delta_z Z(t) = 0$$

$$\lambda_z + \frac{\rho Y(t)}{k+Y(t)} = \delta_z Z(t)$$

$$Z(t) = \left(\frac{\lambda_z + \frac{\rho Y(t)}{k+Y(t)}}{\delta_z} \right)$$

$$Z(t) = \left(\frac{1}{\delta_z} \right) \left(\lambda_z + \frac{\rho Y(t)}{k+Y(t)} \right)$$

$$Z^*(t) = \left(\frac{1}{\delta_z} \right) \left(\frac{\lambda_z(k+Y^*(t)) + \rho Y^*(t)}{k+Y^*(t)} \right) \quad (4.24)$$

Maka diperoleh titik kesetimbangan $E_1 = (X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*)$

dengan,

$$X^*(t) = \frac{\Lambda\beta + \delta(\alpha + \eta Z^*(t)) + (\alpha\omega + \delta\kappa + \kappa\omega T^*(t) + \eta\omega Z^*(t))T^*(t)}{\beta(\mu - \alpha + \alpha r - \kappa T^*(t) - \eta Z^*(t))}$$

$$Y^*(t) = \frac{\Lambda\beta(\alpha - \alpha r + \kappa T^*(t) + \eta Z^*(t)) + \mu(\delta + \omega T^*(t))(\alpha + \kappa T^*(t) + \eta Z^*(t))}{(-\mu + \alpha - \alpha r + \kappa T^*(t) + \eta Z^*(t))\beta(\alpha + \kappa T^*(t) + \eta Z^*(t))}$$

$$M^*(t) = \frac{\alpha\beta\Lambda r - \Lambda\beta(\alpha + \kappa T^*(t) + \eta Z^*(t)) - \mu(\delta + \omega T^*(t))(\alpha + \kappa T^*(t) + \eta Z^*(t))}{\beta(\Lambda\beta + \alpha\delta + \alpha\omega T^*(t) + \delta\kappa T^*(t) + \kappa\omega T^*(t)^2 + \delta\eta Z^*(t) + \eta\omega T^*(t)Z^*(t))}$$

$$T^*(t) = \frac{\gamma_m M^* + \gamma_y Y^*}{bT^*(t) - p}$$

$$Z^*(t) = \left(\frac{1}{\delta_z} \right) \left(\frac{\lambda_z(k+Y^*(t)) + \rho Y^*(t)}{k+Y^*(t)} \right)$$

Sehingga apabila titik kesetimbangan E_1 dari persamaan (4.7) sampai (4.11)

diberikan nilai parameter yang tertera pada tabel (4.1) maka diperoleh hasil

sebagai berikut $E_1 = (X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*) = (6.066393971 \times 10^9, 4.159398777 \times$

$10^7, 8.105321811 \times 10^6, 1.364287623 \times 10^8, 600.0005)$.

4.2.2.2 Analisis Kestabilan Titik Kesetimbangan Endemik

Langkah selanjutnya adalah menganalisis kestabilan dengan melakukan linearisasi terhadap titik kesetimbangannya. Linearisasi dari sistem

persamaan model respon imun terhadap infeksi malaria dilakukan dengan menggunakan ekspansi deret Taylor, setelah itu melakukan substitusi dengan memasukkan nilai parameter beserta titik kesetimbangan E_1 sebagai berikut:

- a. Linearisasi pada persamaan pertama

$$\begin{aligned}
 f_1(X, Y, M, T, Z) &= f_1(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*) + \frac{\partial f_1}{\partial X}(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*)(X - X^*) \\
 &+ \frac{\partial f_1}{\partial Y}(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*)(Y - Y^*) \\
 &+ \frac{\partial f_1}{\partial M}(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*)(M - M^*) \\
 &+ \frac{\partial f_1}{\partial T}(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*)(T - T^*) \\
 &+ \frac{\partial f_1}{\partial Z}(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*)(Z - Z^*)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial f_1}{\partial X}(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*) &= -\mu - \beta M^* \\
 &= -0.025 - (2 \times 10^{-9})(8.105321811 \times 10^6) \\
 &= -0.04121064362
 \end{aligned}$$

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

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial f_1}{\partial M}(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*) &= -\beta X^* \\
 &= -(2 \times 10^{-9})(6.066393971 \times 10^9) \\
 &= -12.13278794
 \end{aligned}$$

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

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

Sehingga didapatkan persamaan linear sebagai berikut:

$$\frac{dX}{dt} = -0.04121064362X - 12.13278794M + 3.483401507 \times 10^8$$

b. Linearisasi pada persamaan kedua

$$f_2(X, Y, M, T, Z)$$

$$\begin{aligned} &= f_2(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*) + \frac{\partial f_2}{\partial X}(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*)(X - X^*) \\ &+ \frac{\partial f_2}{\partial Y}(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*)(Y - Y^*) \\ &+ \frac{\partial f_2}{\partial M}(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*)(M - M^*) \\ &+ \frac{\partial f_2}{\partial T}(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*)(T - T^*) \\ &+ \frac{\partial f_2}{\partial Z}(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*)(Z - Z^*) \end{aligned}$$

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

$$= (2 \times 10^{-9})(8.105321811 \times 10^6)$$

$$= 0.01621064362$$

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

$$= -1 - (1 \times 10^{-8})(1.364287623 \times 10^8) -$$

$$(10^{-10})(600.0005)$$

$$= -2.364287628$$

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

$$= (2 \times 10^{-9})(6.066393971 \times 10^9)$$

$$= 12.13278794$$

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

$$= -(1 \times 10^{-8})(4.159398777 \times 10^7)$$

$$= -0.4159398777$$

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

$$= -(10^{-10})(4.159398777 \times 10^7)$$

$$= -0.0004159398777$$

Sehingga didapatkan persamaan linear sebagai berikut:

$$\frac{dY}{dt} = 0.01621064362X - 2.364287629Y + 12.13278794M -$$

$$0.4159398777T - 0.0004159398777Z - 4.159398776 \times 10^7$$

c. Linearisasi pada persamaan ketiga

$$f_3(X, Y, M, T, Z)$$

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

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

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

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

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

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

$$= -(2 \times 10^{-9})(8.105321811 \times 10^6)$$

$$= -0.01621064362$$

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

$$= 1(12) - (2 \times 10^{-9})(8.105321811 \times 10^6)$$

$$= 11.98378936$$

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

$$= -48 - (2 \times 10^{-9})((2,407813579 \times$$

$$10^8) + (4.159398777 \times 10^7)) - (1 \times$$

$$10^{-8})(1.364287623 \times 10^8)$$

$$= -61.58026354$$

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

$$= -(1 \times 10^{-8})(8.105321811 \times 10^6)$$

$$= -0.08105321811$$

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

Sehingga didapatkan persamaan linear sebagai berikut:

$$\frac{dM}{dt} = -0.01621064362X + 11.98378936Y - 61.58026354M -$$

$$0.08105321811T + 1.100724060 \times 10^8$$

d. Linearisasi pada persamaan keempat

$$f_4(X, Y, M, T, Z)$$

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

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

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

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

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

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

$$\frac{\partial f_4}{\partial Y}(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*) = \gamma_y = 0.01$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial M}(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*) = \gamma_m = 0.01$$

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

$$= 0.1 - 2(1 \times 10^{-9})(1.364287623 \times 10^8)$$

$$= -0.1728575246$$

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

Sehingga didapatkan persamaan linear sebagai berikut:

$$\frac{dT}{dt} = 0.01Y + 0.01M - 0.1728575246T + 1.861280719 \times 10^7$$

e. Linearisasi pada persamaan kelima

$$\begin{aligned} f_5(X, Y, M, T, Z) &= f_5(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*) + \frac{\partial f_5}{\partial X}(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*)(X - X^*) \\ &+ \frac{\partial f_5}{\partial Y}(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*)(Y - Y^*) \\ &+ \frac{\partial f_5}{\partial M}(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*)(M - M^*) \\ &+ \frac{\partial f_5}{\partial T}(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*)(T - T^*) \\ &+ \frac{\partial f_5}{\partial Z}(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*)(Z - Z^*) \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial X}(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*) = 0$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_5}{\partial Y}(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*) &= \frac{\rho k}{(k+Y^2)} \\ &= \frac{(2.5 \times 10^{-5})(1)}{(1+(4.159398777 \times 10^7)^2)} \\ &= 1.47 \times 10^{-20} \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial M}(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*) = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial T}(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*) = 0$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_5}{\partial Z}(X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*) &= -\delta_z \\ &= -0.05 \end{aligned}$$

Sehingga didapatkan persamaan linear sebagai berikut:

$$\frac{dZ}{dt} = 1.47 \times 10^{-20}Y - 0.05Z + 30.000025$$

Berdasarkan linearisasi di atas, maka diperoleh sistem persamaan linear sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= -0.04121064362X - 12.13278794M + 3.483401507 \times 10^8 \\ \frac{dY}{dt} &= 0.01621064362X - 2.364287629Y + 12.13278794M - \\ &\quad 0.4159398777T - 0.0004159398777Z - 4.159398776 \times 10^7 \\ \frac{dM}{dt} &= -0.01621064362X + 11.98378936Y - 61.58026354M - \\ &\quad 0.08105321811T + 1.100724060 \times 10^8 \\ \frac{dT}{dt} &= 0.01Y + 0.01M - 0.1728575246T + 1.861280719 \times 10^7 \\ \frac{dZ}{dt} &= 1.47 \times 10^{-20}Y - 0.05Z + 30.000025\end{aligned}\quad (4.25)$$

Sistem linear dari persamaan (4.12) dapat ditulis ke dalam bentuk matriks sebagai berikut:

$$\begin{bmatrix} X \\ Y \\ M \\ T \\ Z \end{bmatrix}' = \begin{bmatrix} -0.04121064362 & 0 & -12.13278794 & 0 & 0 \\ 0.01621064362 & -2.364287629 & 12.13278794 & 0.4159398777 & -0.0004159398777 \\ -0.01621064362 & 11.98378936 & -61.58026354 & 0.08105321811 & 0 \\ 0 & 0.1 & 0.1 & -0.1728575246 & 0 \\ 0 & 1.47 \times 10^{-20} & 0 & 0 & -0.05 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} X \\ Y \\ M \\ T \\ Z \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 3.483401507 \times 10^8 \\ -4.159398776 \times 10^7 \\ 1.100724060 \times 10^8 \\ 1.861280719 \times 10^7 \\ 30.000025 \end{bmatrix}$$

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

dimana J adalah matriks *Jacobian* yang diperoleh setelah melakukan linearisasi di sekitar titik kesetimbangan bebas penyakit $E_1 = (X^*, Y^*, M^*, T^*, Z^*)$ sebagai berikut:

$$J = \begin{bmatrix} -0.04121064362 & 0 & -12.13278794 & 0 & 0 \\ 0.01621064362 & -2.364287629 & 12.13278794 & 0.4159398777 & -0.0004159398777 \\ -0.01621064362 & 11.98378936 & -61.58026354 & 0.08105321811 & 0 \\ 0 & 0.1 & 0.1 & -0.1728575246 & 0 \\ 0 & 1.47 \times 10^{-20} & 0 & 0 & -0.05 \end{bmatrix}$$

Setelah itu, untuk menentukan nilai eigen dapat dilakukan dengan cara menyelesaikan $\det(\lambda I - J) = 0$ sebagai berikut:

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

$$\det \left(\begin{array}{c|c} \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} & \begin{bmatrix} -0.04121064362 & 0 & -12.13278794 & 0 & 0 \\ 0.01621064362 & -2.364287629 & 12.13278794 & 0.4159398777 & -0.0004159398777 \\ -0.01621064362 & 11.98378936 & -61.58026354 & 0.08105321811 & 0 \\ 0 & 0 & 0.1 & 0.1 & -0.1728575246 \\ 0 & 1.47 \times 10^{-20} & 0 & 0 & -0.05 \end{bmatrix} \end{array} \right) = 0$$

$$\det \left(\begin{array}{c|c} \begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} & \begin{bmatrix} -0.04121064362 & 0 & -12.13278794 & 0 & 0 \\ 0.01621064362 & -2.364287629 & 12.13278794 & 0.4159398777 & -0.0004159398777 \\ -0.01621064362 & 11.98378936 & -61.58026354 & 0.08105321811 & 0 \\ 0 & 0 & 0.1 & 0.1 & -0.1728575246 \\ 0 & 1.47 \times 10^{-20} & 0 & 0 & -0.05 \end{bmatrix} \end{array} \right) = 0$$

$$\det \left(\begin{array}{c|c} \begin{bmatrix} \lambda - (-0.04121064362) & 0 & -12.13278794 & 0 & 0 \\ 0.01621064362 & \lambda - (-2.364287629) & 12.13278794 & 0.4159398777 & -0.0004159398777 \\ -0.01621064362 & 11.98378936 & \lambda - (-61.58026354) & 0.08105321811 & 0 \\ 0 & 0 & 0.1 & 0.1 & \lambda - (-0.1728575246) \\ 0 & 1.47 \times 10^{-20} & 0 & 0 & \lambda - (-0.05) \end{bmatrix} & \end{array} \right) = 0$$

$$\det \left(\begin{array}{c|c} \begin{bmatrix} \lambda + 0.04121064362 & 0 & -12.13278794 & 0 & 0 \\ 0.01621064362 & \lambda + 2.364287629 & 12.13278794 & 0.4159398777 & -0.0004159398777 \\ -0.01621064362 & 11.98378936 & \lambda + 61.58026354 & 0.08105321811 & 0 \\ 0 & 0 & 0.1 & 0.1 & \lambda + 0.1728575246 \\ 0 & 1.47 \times 10^{-20} & 0 & 0 & \lambda + 0.05 \end{bmatrix} & \end{array} \right) = 0$$

Untuk perhitungan nilai eigen dari determinan matriks tersebut penulis menggunakan bantuan program Maple yang terlampir pada lampiran 1, sehingga diperoleh nilai eigen dari persamaan karakteristik tersebut sebagai berikut:

$$\lambda_1 = -63.9450160187016$$

$$\lambda_2 = -0.060063941563692 + 0.267603181074717I$$

$$\lambda_3 = -0.060063941563692 - 0.267603181074717I$$

$$\lambda_4 = -0.0934754353836725$$

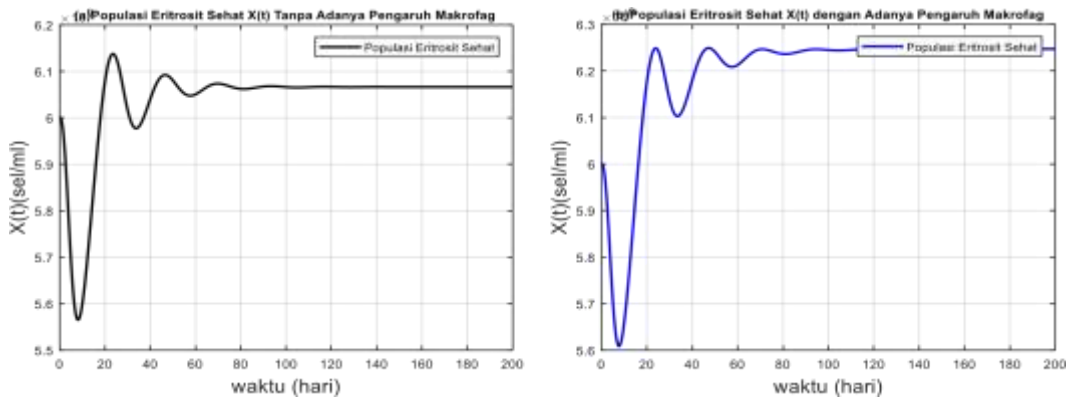
$$\lambda_5 = -0.05$$

Berdasarkan nilai eigen yang telah diperoleh dapat diketahui bahwa semua nilai eigennya memiliki bagian real negatif. Sehingga sifat kestabilan dari titik kesetimbangan E_1 adalah stabil asimtotik lokal.

4.3 Simulasi Model Matematika Respon Imun Terhadap Infeksi Malaria

Langkah selanjutnya adalah melakukan simulasi dengan menggunakan bantuan *software* Matlab dan menggunakan nilai parameter yang tertera pada tabel (4.2). Hasil simulasi tersebut akan dibandingkan dengan simulasi model sebelum

dimodifikasi. Sehingga diperoleh perbandingan grafik hasil dari simulasi terhadap model sebagai berikut:



Gambar 4.2 Perbandingan Populasi Eritrosit Sehat $X(t)$ dengan Menggunakan Parameter $\Lambda = 2.5 \times 10^8$, $\beta = 2 \times 10^{-9}$, $\mu = 0.025$. (a) Tanpa Pengaruh Makrofag. (b) dengan Pengaruh Makrofag

Gambar (4.2) menunjukkan simulasi perubahan pada populasi eritrosit sehat $X(t)$ selama $t = 200$ hari. Pada grafik (a) menunjukkan bahwa jumlah populasi eritrosit sehat tanpa adanya pengaruh makrofag pada selang waktu $0 \leq t \leq 8$ hari mengalami penurunan hingga mencapai populasi terendah pada saat $t = 8$ dengan jumlah populasi 5.565341476×10^9 (sel/ml). Hal ini disebabkan karena adanya merozoit yang menginfeksi eritrosit sehat. Kemudian pada selang waktu $8 \leq t \leq 24$ mengalami kenaikan hingga mencapai jumlah populasi tertinggi pada waktu $t = 24$ hari dengan jumlah populasi 6.136715293×10^9 (sel/ml), karena merozoit yang bersirkulasi di dalam eritrosit dapat ditekan oleh sel imun.

Sedangkan pada grafik (b) menunjukkan bahwa jumlah populasi eritrosit sehat dengan adanya pengaruh makrofag pada selang waktu $0 \leq t \leq 8$ hari mengalami penurunan hingga mencapai populasi terendah pada saat $t = 8$ dengan jumlah populasi 5.609022512×10^9 (sel/ml). Hal ini disebabkan karena adanya merozoit yang menginfeksi eritrosit sehat. Kemudian pada selang waktu $8 \leq t \leq 24$

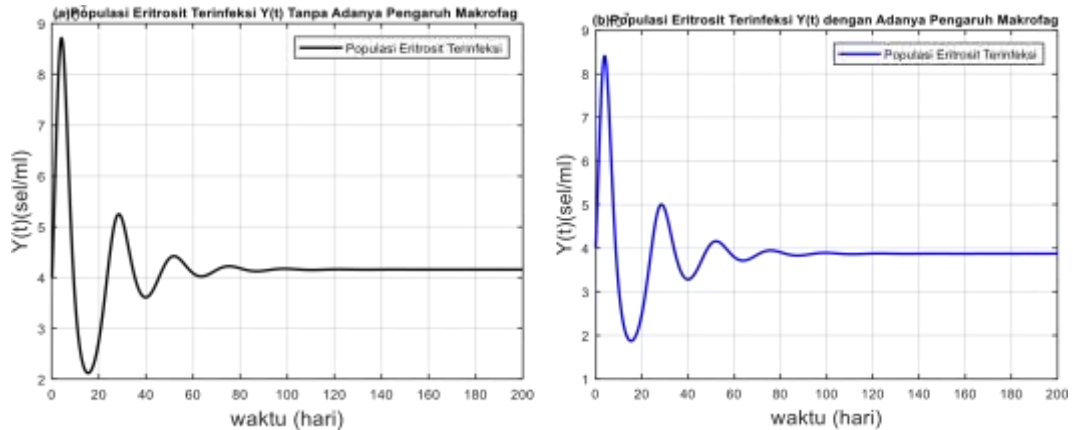
mengalami kenaikan hingga mencapai jumlah populasi tertinggi pada saat $t = 24$ hari dengan jumlah populasi 6.248908320×10^9 (sel/ml), karena merozoit yang bersirkulasi di dalam eritrosit dapat ditekan oleh sel imun dan sel makrofag.

Perbandingan antara hasil simulasi pada populasi eritrosit sehat tanpa adanya pengaruh makrofag dengan hasil simulasi pada populasi eritrosit sehat dengan adanya pengaruh makrofag ditampilkan dalam tabel (4.3) sebagai berikut:

Tabel 4.3 Perbandingan Hasil Simulasi Pada Populasi Eritrosit Sehat $X(t)$

t (Hari)	Populasi Eritrosit Sehat $X(t)$ Tanpa Adanya Pengaruh Makrofag	Populasi Eritrosit Sehat $X(t)$ dengan Adanya Pengaruh Makrofag
1	5.989118×10^9 (sel/ml)	5.989197×10^9 (sel/ml)
2	5.943398×10^9 (sel/ml)	5.944216×10^9 (sel/ml)
3	5.867885×10^9 (sel/ml)	5.871165×10^9 (sel/ml)
4	5.776815×10^9 (sel/ml)	5.785222×10^9 (sel/ml)
⋮	⋮	⋮
198	6.066392×10^9 (sel/ml)	6.247285×10^9 (sel/ml)
199	6.066390×10^9 (sel/ml)	6.247287×10^9 (sel/ml)
200	6.066390×10^9 (sel/ml)	6.247287×10^9 (sel/ml)

Berdasarkan tabel (4.3) dapat disimpulkan bahwa keberadaan makrofag cukup efektif dalam meningkatkan jumlah populasi eritrosit sehat $X(t)$ seiring dengan berjalannya waktu, karena makrofag memiliki kemampuan dalam membersihkan eritrosit yang terinfeksi sehingga dapat mengurangi jumlah populasi merozoit yang dilepaskan pada saat eritrosit yang terinfeksi pecah. Hal inilah yang menyebabkan jumlah populasi eritrosit sehat mengalami peningkatan.



Gambar 4.3 Grafik Perbandingan Populasi Eritrosit yang Terinfeksi $Y(t)$. (a) Tanpa Adanya Pengaruh Makrofag dan Menggunakan Nilai Parameter $\beta=2 \times 10^{-9}$, $\alpha=1$, $\kappa=10^{-8}$. (b) dengan Adanya Pengaruh Makrofag dan Menggunakan Nilai Parameter $\beta = 2 \times 10^{-9}$, $\alpha = 1$, $\kappa = 10^{-8}$, $\eta = 10^{-10}$

Gambar (4.3) menunjukkan simulasi perubahan pada populasi eritrosit terinfeksi $Y(t)$ selama $t = 200$ hari. Pada grafik (a) menunjukkan bahwa jumlah populasi eritrosit terinfeksi tanpa adanya pengaruh makrofag pada selang waktu ke $0 \leq t \leq 4$ hari mengalami kenaikan hingga mencapai populasi tertinggi pada waktu $t = 4$ hari dengan jumlah populasi 8.7164847×10^7 (sel/ml). Hal ini disebabkan karena adanya merozoit yang menginfeksi eritrosit sehat. Kemudian pada selang waktu $4 \leq t \leq 15$ hari mengalami penurunan hingga mencapai jumlah populasi terendah pada saat $t = 15$ hari dengan jumlah populasi 2.1259935×10^7 (sel/ml), karena eritrosit yang terinfeksi dapat ditekan oleh sel imun.

Sedangkan pada grafik (b) menunjukkan bahwa jumlah populasi eritrosit terinfeksi dengan adanya pengaruh makrofag pada selang waktu $0 \leq t \leq 4$ hari mengalami kenaikan hingga mencapai populasi tertinggi pada saat $t = 4$ hari dengan jumlah populasi 8.40427226×10^7 (sel/ml). Hal ini disebabkan karena adanya merozoit yang menginfeksi eritrosit sehat. Setelah itu, pada selang waktu ke $4 \leq t \leq 15$ hari mengalami penurunan hingga mencapai jumlah populasi

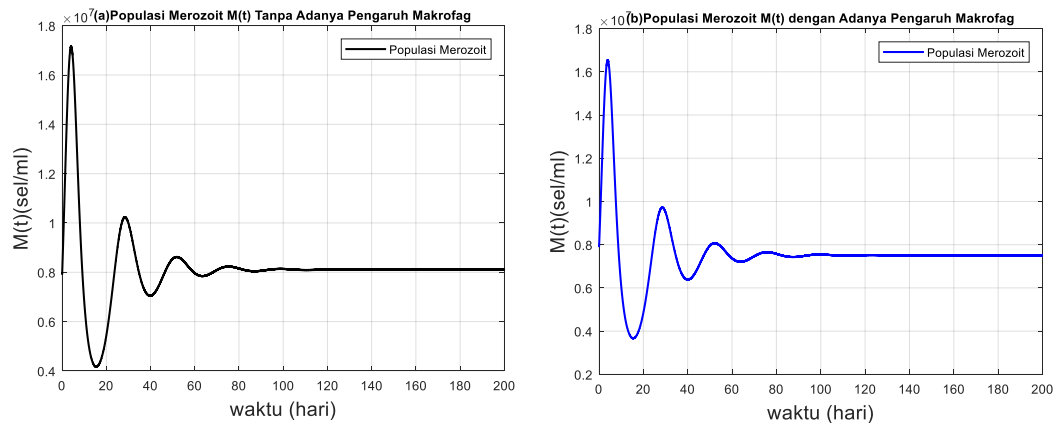
terendah pada saat $t = 15$ hari dengan jumlah populasi 1.87516190×10^7 (sel/ml), karena merozoit dapat ditekan oleh serangan sel imun dan sel makrofag.

Perbandingan antara hasil simulasi pada populasi eritrosit terinfeksi tanpa adanya pengaruh makrofag dan hasil simulasi pada populasi eritrosit terinfeksi dengan adanya pengaruh makrofag ditampilkan dalam tabel (4.4) sebagai berikut:

Tabel 4.4 Perbandingan Hasil Simulasi Pada Populasi Eritrosit Terinfeksi $Y(t)$

t (Hari)	Populasi Eritrosit Terinfeksi $Y(t)$ Tanpa Adanya Pengaruh Makrofag	Populasi Eritrosit Terinfeksi $Y(t)$ dengan Adanya Pengaruh Makrofag
1	5.497309×10^7 (sel/ml)	5.485533×10^7 (sel/ml)
2	7.040325×10^7 (sel/ml)	6.977045×10^7 (sel/ml)
3	8.240416×10^7 (sel/ml)	8.070305×10^7 (sel/ml)
4	8.776815×10^7 (sel/ml)	8.404272×10^7 (sel/ml)
⋮	⋮	⋮
198	4.159304×10^7 (sel/ml)	3.874271×10^7 (sel/ml)
199	4.159424×10^7 (sel/ml)	3.874155×10^7 (sel/ml)
200	4.159375×10^7 (sel/ml)	3.874155×10^7 (sel/ml)

Berdasarkan tabel (4.4) dapat disimpulkan bahwa keberadaan makrofag cukup efektif dalam mengurangi jumlah populasi eritrosit terinfeksi $Y(t)$ seiring dengan berjalannya waktu, karena makrofag memiliki kemampuan dalam membersihkan eritrosit yang terinfeksi melalui proses fagositosis.



Gambar 4.4 Grafik Perbandingan Populasi Merozoit $M(t)$ dengan Menggunakan Parameter $\beta = 2 \times 10^{-9}$, $r = 12$, $\alpha = 1$, $\delta = 48$, $\omega = 10^{-8}$. (a) Tanpa Adanya Pengaruh Makrofag. (b) dengan Adanya Pengaruh Makrofag.

Gambar (4.4) menunjukkan simulasi perubahan pada populasi merozoit bebas $M(t)$ selama $t = 200$ hari. Pada grafik (a) menunjukkan bahwa jumlah populasi merozoit bebas tanpa adanya pengaruh makrofag pada selang waktu $0 \leq t \leq 4$ hari mengalami kenaikan hingga mencapai populasi tertinggi pada saat $t = 4$ hari dengan jumlah populasi 1.7149653×10^7 (sel/ml). Hal ini disebabkan oleh jumlah merozoit yang dilepaskan pada saat pecahnya eritrosit yang terinfeksi. Kemudian pada selang waktu $4 \leq t \leq 15$ hari mengalami penurunan hingga mencapai jumlah populasi terendah pada saat $t = 15$ hari dengan jumlah populasi 0.4183014×10^7 (sel/ml), karena populasi merozoit dapat ditekan oleh sel imun.

Sedangkan pada gambar (b) menunjukkan bahwa jumlah populasi merozoit bebas dengan adanya pengaruh makrofag pada selang waktu $0 \leq t \leq 4$ hari mengalami kenaikan hingga mencapai populasi tertinggi pada saat $t = 4$ hari dengan jumlah populasi 1.6536350×10^7 (sel/ml). Hal ini disebabkan oleh jumlah merozoit yang dilepaskan pada saat pecahnya eritrosit yang terinfeksi dengan laju sebesar r . Kemudian pada selang waktu $4 \leq t \leq 15$ hari mengalami penurunan hingga mencapai jumlah populasi terendah pada saat $t = 15$ hari dengan jumlah

populasi 0.3678159×10^7 (sel/ml), karena merozoit dapat ditekan oleh sel imun dan sel makrofag.

Perbandingan antara hasil simulasi pada populasi merozoit tanpa adanya pengaruh makrofag dan hasil simulasi populasi merozoit dengan adanya pengaruh makrofag ditampilkan dalam tabel (4.5) sebagai berikut:

Tabel 4.5 Perbandingan Hasil Simulasi Pada Populasi Merozoit $M(t)$

t (Hari)	Hasil Simulasi Pada Populasi Merozoit $M(t)$ Tanpa Adanya Pengaruh Makrofag	Hasil Simulasi Pada Populasi Merozoit $M(t)$ dengan Adanya Pengaruh Makrofag
1	1.074025×10^7 (sel/ml)	1.072016×10^7 (sel/ml)
2	1.377594×10^7 (sel/ml)	1.365082×10^7 (sel/ml)
3	1.615644×10^7 (sel/ml)	1.582891×10^7 (sel/ml)
4	1.714965×10^7 (sel/ml)	1.653635×10^7 (sel/ml)
⋮	⋮	⋮
198	0.811087×10^7 (sel/ml)	0.750722×10^7 (sel/ml)
199	0.810422×10^7 (sel/ml)	0.751200×10^7 (sel/ml)
200	0.810617×10^7 (sel/ml)	0.750894×10^7 (sel/ml)

Berdasarkan tabel (4.5) dapat disimpulkan bahwa keberadaan makrofag cukup efektif dalam mengurangi jumlah populasi merozoit $M(t)$ seiring dengan berjalannya waktu. Hal ini disebabkan karena makrofag memiliki kemampuan dalam membersihkan eritrosit yang terinfeksi sehingga dapat mengurangi jumlah populasi merozoit yang dilepaskan pada saat eritrosit yang terinfeksi pecah.

4.4 Respon Imun Terhadap Infeksi Malaria dalam Pandangan Islam

Sebagaimana yg telah dijelaskan Pada Bab I terkait Surat Al-Baqarah ayat 26 yg menjelaskan bahwa Allah SWT tidak segan menjadikan nyamuk sebagai sebuah perumpamaan. Banyak hikmah yang dapat diambil dari seekor nyamuk, salah satunya yaitu mendorong manusia untuk memahami dan mengkaji tentang nyamuk, mulai dari morfologi, ekologi, dan bagaimana cara nyamuk menyebarkan parasit pada tubuh manusia sehingga menyebabkan terjangkitnya suatu penyakit. Salah satu penyakit yang ditularkan oleh nyamuk adalah penyakit malaria. Tetapi sesungguhnya Allah SWT menciptakan manusia sebagai makhluk yang sempurna sebagaimana yang telah dijelaskan pada Surat At-Tin ayat 4.

Ketika nyamuk *Anopheles* yang terinfeksi *Plasmodium* menggigit tubuh manusia, parasit tersebut akan ikut masuk ke dalam tubuh manusia bersama dengan air liur nyamuk. Parasit *Plasmodium* yang masuk tersebut berbentuk sporozoit, yang kemudian bergerak melalui aliran darah menuju hati. Di dalam hati, sporozoit menginfeksi sel hati dan berkembang menjadi bentuk lain yang disebut merozoit. Merozoit ini kemudian menginfeksi sel eritrosit dengan menempel pada permukaan eritrosit dan memasuki sel tersebut. Di dalam eritrosit, merozoit berkembang biak dan memecah eritrosit untuk melepaskan merozoit baru, yang kemudian akan menginfeksi eritrosit lainnya sehingga menyebabkan gejala malaria. Di sinilah kesempurnaan ciptaan Allah SWT tampak, karena Allah SWT menciptakan tubuh manusia dilengkapi dengan sistem imun yang mampu mengenali dan merespon adanya parasit di dalam tubuh. Sistem imun tersebut terdiri dari berbagai sel dan mekanisme pertahanan yang berperan dalam melawan infeksi dan menjaga kesehatan tubuh. Sel-sel imun seperti limfosit, makrofag, dan berbagai molekul

lainnya saling bekerja sama untuk mendeteksi dan menghancurkan parasit yang menginfeksi tubuh.

Proses ini menunjukkan betapa kompleks dan efisiennya sistem imun yang telah Allah SWT ciptakan dalam tubuh manusia. Tidak hanya memberikan kemampuan untuk melawan infeksi, tetapi juga menyediakan peluang bagi manusia untuk terus belajar dan mengembangkan ilmu pengetahuan dalam bidang kesehatan. Analisis pada penelitian ini menunjukkan bahwa respon imun tubuh memiliki pengaruh yang cukup signifikan terhadap perkembangan parasit malaria dalam tubuh. Berdasarkan hal tersebut, seharusnya cukup bagi manusia untuk mengetahui bahwa terdapat kekuasaan Allah SWT yang begitu besar dan tidak terbatas agar manusia selalu mengingat bahwa Allah SWT adalah sebaik-baiknya sang pencipta. Oleh karena itu, sebagai makhluk ciptaan-Nya kita harus selalu menjaga sistem imun tubuh sebagai bentuk rasa syukur kita atas nikmat yang telah diberikan oleh Allah SWT.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Dari hasil dan pembahasan yang telah dipaparkan sebelumnya pada bab IV, maka didapatkan kesimpulan sebagai berikut

1. Model yang digunakan pada penelitian ini adalah model hasil penelitian yang dilakukan oleh Hetzel & Anderson (1996) yang telah dimodifikasi sehingga menghasilkan model sebagai berikut:

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

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

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

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

$$\frac{dZ}{dt} = \lambda_z + \frac{\rho Y(t)}{k+Y(t)} - \delta_z Z(t)$$

2. Berdasarkan hasil dari analisis dinamik model matematika respon imun terhadap infeksi malaria diperoleh dua titik kesetimbangan yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit dan titik kesetimbangan endemik. Berdasarkan perhitungan nilai eigennya diketahui bahwa titik kesetimbangan bebas penyakit bersifat tidak stabil, karena pada nilai eigennya terdapat satu akar real positif yaitu $\lambda_4 > 0$. Sedangkan untuk titik kesetimbangan endemik bersifat stabil asimtotik lokal karena semua nilai eigennya memiliki bagian real negatif.

3. Berdasarkan hasil simulasi pada model respon imun terhadap infeksi malaria, dapat disimpulkan bahwa keberadaan makrofag dapat meningkatkan jumlah populasi eritrosit sehat dan mengurangi jumlah populasi eritrosit terinfeksi serta populasi merozoit, karena makrofag memiliki kemampuan untuk membersihkan eritrosit yang terinfeksi melalui proses fagositosis, sehingga dapat mengurangi jumlah populasi merozoit yang dilepaskan pada saat eritrosit yang terinfeksi pecah.

5.2 Saran

Pada penelitian selanjutnya, dapat dibahas dengan menemukan solusi numerik dari sistem persamaan diferensial nonlinear ini dan membandingkannya dengan hasil yang telah dibahas pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Anton, H. dan Rorres, C. (2004). *Aljabar Linier Elementer versi Aplikasi Jilid 1*. Jakarta: Erlangga.
- Agus Salim, A. (2022). Perumpamaan “Nyamuk” Di Dalam Al-Qur’an. *Jurnal Asy-Syukriyyah*, 23(2), 203–216. <https://doi.org/10.36769/asy.v23i2.235>
- Avichena, A., & Anggriyani, R. (2023). The Pengaruh Infeksi Plasmodium sp. Terhadap Trombosit Manusia: Tinjauan Literatur. *EKOTONIA: Jurnal Penelitian Biologi, Botani, Zoologi Dan Mikrobiologi*, 8(1), 30–37.
- Boyce, W. E., & DiPrima, R. C. (2009). *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems*. New York: John Willy and Sons, Inc.
- Darwin, E., Elvira, D., & Elfi, E. F. (2021). Imunologi dan Infeksi. In *andalas University Press* (Vol. 5, Issue 3).
- Edwards, C. H., & Penney, D. E. (2008). *Differential Equation and Linier Algebra*. New Jersey: Prentice hall Inc.
- Finizio, N & Landas, G. (1982). *An Introduction to Differential Equation With Diference Equation, Fourier Analysis and Partial Differntial Equations*. California: Wadsworth.
- Fitriany, J., & Sabiq, A. (2018). Malaria. *Tropical Pediatrics: A Public Health Concern of International Proportions*, 4(2), 83.
- Handayani, N. (2018). Uji Aktivasi Aktivasi Fagositosis Makrofag Ekstrak Etanol Daun Suji (*Dracaena angustifolia* (Medik).Roxb.) SECARA IN VITRO. *Jurnal Farmasi Medica/Pharmacy Medical Journal (PMJ)*, 1(1), 26-32. <https://doi.org/10.35799/pmj.1.1.2018.19648>
- Hetzel, C., & Anderson, R. M. (1996). The within-host cellular dynamics of bloodstage malaria: Theoretical and experimental studies. *Parasitology*, 113(1), 25–38. <https://doi.org/10.1017/s0031182000066245>
- Kementrian Agama, RI. (2019). *Al-Qur'an Al-Karim*. Kemenag.
- Lukman La Bassy. (2023). Penyuluhan Mengenai Penyakit-Penyakit Yang Dapat Menyerang Sistem Imun Di Desa Seiht. *Jurnal Pengabdian Ilmu Kesehatan*, 1(3), 45–51. <https://doi.org/10.55606/jpikes.v1i3.1413>
- Orwa, T. O., Mbogo, R. W., & Luboobi, L. S. (2018). Mathematical Model for Hepatocytic-Erythrocytic Dynamics of Malaria. *International Journal of Mathematics and Mathematical Sciences*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7019868>

- Ross, S.L. (1984). *Differential Equation*. New York: John Willey and Sons, Inc.
- Side, S., Zaki, A., & Sari, N. (2019). Analisis Model Matematika Penyebaran Demam Berdarah Dengue dengan Fungsi Lyapunov. *Journal of Mathematics, Computations, and Statistics*, 1(2), 125. <https://doi.org/10.35580/jmathcos.v1i2.9188>
- Stevenson, M. M., & Riley, E. M. (2004). *Innate immunity to malaria*. *Nature Reviews Immunology*, 4(3), 169–180. <https://doi.org/10.1038/nri1311>
- Suardana, I. B. K. (2017). Diktat imunologi dasar sistem imun. <Http://Simdos.Unu.d.Ac.Id>, 1–36. https://simdos.unud.ac.id/uploads/file_pendidikan_1_dir/284a0e69155751dc6c459b07f14bc03c.pdf
- Sutarto, & Cania, E. (2018). Faktor Lingkungan, Perilaku dan Penyakit Malaria. *J AgromedUnila*, 4(1), 173–184.
- Vale, N., Aguiar, L., & Gomes, P. (2014). Antimicrobial peptides: A new class of antimalarial drugs? *Frontiers in Pharmacology*, 5(DEC), 275. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00275>
- Waluya, B. (2006). *Persamaan Diferensial*. Yogyakarta: Graha ilmu.
- Yunarko, R. (2014). Respon Imun terhadap Infeksi Parasit Malaria Majematang Mading, Rais Yunarko Immune Response Againts Malaria Parasites Infection. *Jurnal Vektor Penyakit*, 8(2), 45–52.
- Li, Y., Ruan, S., & Xiao, D. (2011). The within-host dynamics of malaria infection with immune response. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 8(4), 999–1018. <https://doi.org/10.3934/mbe.2011.8.999>.

LAMPIRAN

Lampiran 1 Perhitungan Maple Untuk Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit dengan Menggunakan Nilai Parameter

```

>
restart : with(plots) : with(DEtools) : unprotect(gamma, rho, lambda) : gamma := 'gamma':
rho := 'rho': lambda := 'lambda': with(VectorCalculus) :

>
λ := 2.5·108 : μ := 0.025 : β := 2·10-9 : α := 1 : r := 12 : δ := 48 : κ := 1·10-8 : ω := 1
·10-8 : yy := 0.1 : ym := 0.1 : p := 0.1 : b := 1·10-9 : λ[z] := 30 : ρ := 2.5·10-5 : δ[z]
:= 0.05 : k := 1 : η := 1·10-11 :

> dX := λ - μ·X - β·X·M :
> dY := β·X·M - α·Y - κ·Y·T - η·Y·Z :
> dM := α·r·Y - δ·M - β·(X + Y)·M - ω·M·T :
> dT := ym·M + yy·Y + p·T - b·T2 :
> dZ := λ[z] +  $\left(\frac{\rho \cdot Y}{k + Y}\right) - \delta[z] \cdot Z$  :
> fixedpoint := solve([dX, dY, dM, dT, dZ], [X, Y, M, T, Z]) :
> with(linalg) : with(DEtools) : with(LinearAlgebra) :
> jac := Matrix(jacobian([dX, dY, dM, dT, dZ], [X, Y, M, T, Z])) :
> fp2 := fixedpoint[2];
fp2 := [X = 1.000000000 1010, Y = 0., M = 0., T = 1.000000000 108, Z = 600.]

> jac2 := subs(fp2, jac);
jac2 := 
$$\begin{bmatrix} -0.025 & 0 & -20.00000000 & 0 & 0 \\ 0. & -2.000000006 & 20.00000000 & -0. & -0. \\ -0. & 12. & -69.00000000 & -0. & 0 \\ 0 & 0.1 & 0.1 & -0.1000000000 & 0 \\ 0 & 0.00002500000000 & 0 & 0 & -0.05 \end{bmatrix}$$


> eigenvalues(jac2);
-0.02500000000000000, -0.1000000000000000, -0.0500000000000000, 1.40867106219822,
-72.4086710681982

```

Lampiran 2 Perhitungan Maple Untuk Titik Kesetimbangan Endemik dengan Menggunakan Nilai Parameter

```

>
restart : with(plots) : with(DEtools) : unprotect(gamma, rho, lambda) : gamma := 'gamma':
rho := 'rho': lambda := 'lambda': with(VectorCalculus) :

```

```

>
λ := 2.5·108 : μ := 0.025 : β := 2·10-9 : α := 1 : r := 12 : δ := 48 : κ := 1·10-8 : ω := 1
·10-8 : yy := 0.1 : ym := 0.1 : p := 0.1 : b := 1·10-9 : λ[z] := 30 : ρ := 2.5·10-5 : δ[z]
:= 0.05 : k := 1 : η := 1·10-11 :

> dX := λ - μ·X - β·X·M :
> dY := β·X·M - α·Y - κ·Y·T - η·Y·Z :
> dM := α·r·Y - δ·M - β·(X + Y)·M - ω·M·T :
> dT := ym·M + yy·Y + p·T - b·T2 :
> dZ := λ[z] +  $\left(\frac{\rho \cdot Y}{k + Y}\right) - \delta[z] \cdot Z$  :
> with(linalg) : with(DEtools) : with(LinearAlgebra) :
> jac := Matrix(jacobian([dX, dY, dM, dT, dZ], [X, Y, M, T, Z])) :
> fp3 := fixedpoint[3];
fp3 := [X = 6.066393971 109, Y = 4.159398777 107, M = 8.105321811 106, T
= 1.364287623 108, Z = 600.0005000]

> jac3 := subs(fp3, jac);
jac3 :=
[[ -0.04121064362, 0, -12.13278794, 0, 0],
[ 0.01621064362, -2.364287629, 12.13278794, -0.4159398777, -0.0004159398777],
[ -0.01621064362, 11.98378936, -61.58026354, -0.08105321811, 0],
[ 0, 0.1, 0.1, -0.1728575246, 0],
[ 0, 1.47 10-20, 0, 0, -0.05]]

> eigenvalues(jac3);;
-63.9450160187016, -0.0600639415673692 + 0.267603181074717I, -0.0600639415673692
- 0.267603181074717I, -0.0934754353836725, -0.050000000000000000

```

Lampiran 3 Perhitungan Maple Untuk Titik Keseimbangan Endemik tanpa Nilai

Parameter

```

>
restart : with(plots) : with(DEtools) : unprotect(gamma, rho, lambda) : gamma := 'gamma':
rho := 'rho': lambda := 'lambda': with(VectorCalculus) :

> dX := λ - μ·X - β·X·M :
> dY := β·X·M - α·Y - κ·Y·T - η·Y·Z :
> dM := α·r·Y - δ·M - β·(X + Y)·M - ω·M·T :
> dT := γm·M + γy·Y + p·T - b·T2 :
> dZ := Λ +  $\frac{\rho \cdot Y}{k + Y} - \delta[z] \cdot Z$  :
> titapY := solve({dY}, {Y});
titapY :=  $\left\{ Y = \frac{\beta X M}{T \kappa + Z \eta + \alpha} \right\}$ 
> titapM := solve({dM}, {M});

```

$$titapM := \left\{ M = \frac{\alpha r Y}{T\omega + X\beta + Y\beta + \delta} \right\}$$

> $titapZ := solve(\{dZ\}, \{Z\});$

$$titapZ := \left\{ Z = \frac{\Lambda Y + \Lambda k + Y\rho}{(k + Y)\delta_z} \right\}$$

> $PersY := subs(titapM, dY); (X, Y, M, T, Z) :$

$$PersY := \frac{\beta X \alpha r Y}{T\omega + X\beta + Y\beta + \delta} - \kappa Y T - \eta Y Z - \alpha Y$$

> $PersYI := solve(\{PersY\}, \{Y\});$

$$PersYI := \{Y=0\}, \left\{ Y = -\frac{1}{\beta(T\kappa + Z\eta + \alpha)} (T^2 \kappa \omega + TX\beta\kappa + TZ\eta\omega + XZ\beta\eta - X\alpha\beta r + T\alpha\omega + T\delta\kappa + X\alpha\beta + Z\delta\eta + \alpha\delta) \right\}$$

>

$$YI := -\frac{1}{\beta \cdot (T \cdot \kappa + Z \cdot \eta + \alpha)} (T^2 \cdot \kappa \cdot \omega + T \cdot X \cdot \beta \cdot \kappa + T \cdot Z \cdot \eta \cdot \omega + X \cdot Z \cdot \beta \cdot \eta - X \cdot \alpha \cdot \beta \cdot r + T \cdot \alpha \cdot \omega + T \cdot \delta \cdot \kappa + X \cdot \alpha \cdot \beta + Z \cdot \delta \cdot \eta + \alpha \cdot \delta);$$

$YI :=$

$$-\frac{1}{\beta(T\kappa + Z\eta + \alpha)} (T^2 \kappa \omega + TX\beta\kappa + TZ\eta\omega + XZ\beta\eta - X\alpha\beta r + T\alpha\omega + T\delta\kappa + X\alpha\beta + Z\delta\eta + \alpha\delta)$$

> $PersM := subs(titapY, dM); (X, Y, M, T, Z) :$

$$PersM := \frac{\alpha r \beta X M}{T\kappa + Z\eta + \alpha} - \delta M - \beta \left(X + \frac{\beta X M}{T\kappa + Z\eta + \alpha} \right) M - \omega M T$$

> $PersMI := solve(\{PersM\}, \{M\});$

$$PersMI := \{M=0\}, \left\{ M = -\frac{1}{X\beta^2} (T^2 \kappa \omega + TX\beta\kappa + TZ\eta\omega + XZ\beta\eta - X\alpha\beta r + T\alpha\omega + T\delta\kappa + X\alpha\beta + Z\delta\eta + \alpha\delta) \right\}$$

>

$$MI := -\frac{1}{X \cdot \beta^2} (T^2 \cdot \kappa \cdot \omega + T \cdot X \cdot \beta \cdot \kappa + T \cdot Z \cdot \eta \cdot \omega + X \cdot Z \cdot \beta \cdot \eta - X \cdot \alpha \cdot \beta \cdot r + T \cdot \alpha \cdot \omega + T \cdot \delta \cdot \kappa + X \cdot \alpha \cdot \beta + Z \cdot \delta \cdot \eta + \alpha \cdot \delta);$$

$M1 :=$

$$-\frac{1}{X\beta^2}(T^2\kappa\omega + TX\beta\kappa + TZ\eta\omega + XZ\beta\eta - X\alpha\beta r + T\alpha\omega + T\delta\kappa + X\alpha\beta + Z\delta\eta + \alpha\delta)$$

> $PersX := \text{subs}(M = M1, dX);$

$PersX :=$

$$\frac{T^2\kappa\omega + TX\beta\kappa + TZ\eta\omega + XZ\beta\eta - X\alpha\beta r + T\alpha\omega + T\delta\kappa + X\alpha\beta + Z\delta\eta + \alpha\delta}{\beta} - \mu X + \lambda$$

> $PersX1 := \text{solve}(\{PersX\}, \{X\});$

$$PersX1 := \left\{ X = -\frac{T^2\kappa\omega + TZ\eta\omega + T\alpha\omega + T\delta\kappa + Z\delta\eta + \alpha\delta + \beta\lambda}{\beta(T\kappa + Z\eta - \alpha r + \alpha - \mu)} \right\}$$

> $PersY2 := \text{subs}(PersX1, Y1);$

$$PersY2 := -\frac{1}{\beta(T\kappa + Z\eta + \alpha)} \left(T^2\kappa\omega - \frac{T(T^2\kappa\omega + TZ\eta\omega + T\alpha\omega + T\delta\kappa + Z\delta\eta + \alpha\delta + \beta\lambda)\kappa}{T\kappa + Z\eta - \alpha r + \alpha - \mu} + TZ\eta\omega - \frac{(T^2\kappa\omega + TZ\eta\omega + T\alpha\omega + T\delta\kappa + Z\delta\eta + \alpha\delta + \beta\lambda)Z\eta}{T\kappa + Z\eta - \alpha r + \alpha - \mu} + \frac{(T^2\kappa\omega + TZ\eta\omega + T\alpha\omega + T\delta\kappa + Z\delta\eta + \alpha\delta + \beta\lambda)\alpha r}{T\kappa + Z\eta - \alpha r + \alpha - \mu} + T\alpha\omega + T\delta\kappa - \frac{(T^2\kappa\omega + TZ\eta\omega + T\alpha\omega + T\delta\kappa + Z\delta\eta + \alpha\delta + \beta\lambda)\alpha}{T\kappa + Z\eta - \alpha r + \alpha - \mu} + Z\delta\eta + \alpha\delta \right)$$

> $PersY3 := \text{collect}(\text{collect}(PersY2, Y, \text{factor}), Y, \text{factor});$

$$PersY3 := \frac{1}{(T\kappa + Z\eta - \alpha r + \alpha - \mu)\beta(T\kappa + Z\eta + \alpha)}(T^2\kappa\mu\omega + TZ\eta\mu\omega + T\alpha\mu\omega + T\beta\kappa\lambda + T\delta\kappa\mu + Z\beta\eta\lambda + Z\delta\eta\mu - \alpha\beta\lambda r + \alpha\beta\lambda + \alpha\delta\mu)$$

> $PersM2 := \text{subs}(PersX1, M1);$

$$PersM2 := \left(\left(T^2\kappa\omega - \frac{T(T^2\kappa\omega + TZ\eta\omega + T\alpha\omega + T\delta\kappa + Z\delta\eta + \alpha\delta + \beta\lambda)\kappa}{T\kappa + Z\eta - \alpha r + \alpha - \mu} + TZ\eta\omega - \frac{(T^2\kappa\omega + TZ\eta\omega + T\alpha\omega + T\delta\kappa + Z\delta\eta + \alpha\delta + \beta\lambda)Z\eta}{T\kappa + Z\eta - \alpha r + \alpha - \mu} + \frac{(T^2\kappa\omega + TZ\eta\omega + T\alpha\omega + T\delta\kappa + Z\delta\eta + \alpha\delta + \beta\lambda)\alpha r}{T\kappa + Z\eta - \alpha r + \alpha - \mu} + T\alpha\omega + T\delta\kappa - \frac{(T^2\kappa\omega + TZ\eta\omega + T\alpha\omega + T\delta\kappa + Z\delta\eta + \alpha\delta + \beta\lambda)\alpha}{T\kappa + Z\eta - \alpha r + \alpha - \mu} + Z\delta\eta + \alpha\delta \right) (T\kappa + Z\eta - \alpha r + \alpha - \mu) \right) / \left((T^2\kappa\omega + TZ\eta\omega + T\alpha\omega + T\delta\kappa + Z\delta\eta + \alpha\delta + \beta\lambda)\beta \right)$$

- > $PersM3 := collect(collect(PersM2, M, factor), M, factor);$

$$PersM3 := -(T^2 \kappa \mu \omega + TZ \eta \mu \omega + T \alpha \mu \omega + T \beta \kappa \lambda + T \delta \kappa \mu + Z \beta \eta \lambda + Z \delta \eta \mu - \alpha \beta \lambda r + \alpha \beta \lambda + \alpha \delta \mu) / (\beta (T^2 \kappa \omega + TZ \eta \omega + T \alpha \omega + T \delta \kappa + Z \delta \eta + \alpha \delta + \beta \lambda))$$
- > $PersT1 := collect(collect(PersT, T, factor), T, factor);$
 > $PersT2 := collect(numer(PersT1), T, factor);$
 > $A6 := coeff(PersT2, T, 6);$

$$A6 := -b \beta \kappa^3 \omega$$
- > $A5 := coeff(PersT2, T, 5);$

$$A5 := -\beta \kappa^2 (3Zb\eta\omega - \alpha b \omega r + 3\alpha b \omega + b \delta \kappa - b \mu \omega - \kappa \omega p)$$
- > $A4 := coeff(PersT2, T, 4);$

$$A4 := -\kappa (3Z^2 b \beta \eta^2 \omega - 2Z \alpha b \beta \eta \omega r + 6Z \alpha b \beta \eta \omega + 3Z b \beta \delta \eta \kappa - 2Z b \beta \eta \mu \omega - 3Z \beta \eta \kappa \omega p - 2\alpha^2 b \beta \omega r - \alpha b \beta \delta \kappa r + \alpha \beta \kappa \omega p r + 3\alpha^2 b \beta \omega + 3\alpha b \beta \delta \kappa - 2\alpha b \beta \mu \omega - 3\alpha \beta \kappa \omega p + b \beta^2 \kappa \lambda - b \beta \delta \kappa \mu - \beta \delta \kappa^2 p + \beta \kappa \mu \omega p + \kappa^2 \mu \omega \gamma - \kappa \mu \omega^2 \gamma)$$
- > $A3 := coeff(PersT2, T, 3);$

$$A3 := -Z^3 b \beta \eta^3 \omega + Z^2 \alpha b \beta \eta^2 \omega r - 3Z^2 \alpha b \beta \eta^2 \omega - 3Z^2 b \beta \delta \eta^2 \kappa + Z^2 b \beta \eta^2 \mu \omega + 3Z^2 \beta \eta^2 \kappa \omega p + 2Z \alpha^2 b \beta \eta \omega r + 2Z \alpha b \beta \delta \eta \kappa r - 2Z \alpha \beta \eta \kappa \omega p r - 3Z \alpha^2 b \beta \eta \omega - 6Z \alpha b \beta \delta \eta \kappa + 2Z \alpha b \beta \eta \mu \omega + 6Z \alpha \beta \eta \kappa \omega p - 2Z b \beta^2 \eta \kappa \lambda + 2Z b \beta \delta \eta \kappa \mu + 3Z \beta \delta \eta \kappa^2 p - 2Z \beta \eta \kappa \mu \omega p - 3Z \eta \kappa^2 \mu \omega \gamma + 2Z \eta \kappa \mu \omega^2 \gamma + \alpha^3 b \beta \omega r + 2\alpha^2 b \beta \delta \kappa r - 2\alpha^2 \beta \kappa \omega p r + \alpha b \beta^2 \kappa \lambda r - \alpha \beta \delta \kappa^2 p r + \alpha \kappa^2 \mu \omega r \gamma - \alpha^3 b \beta \omega - 3\alpha^2 b \beta \delta \kappa + \alpha^2 b \beta \mu \omega + 3\alpha^2 \beta \kappa \omega p - 2\alpha b \beta^2 \kappa \lambda + 2\alpha b \beta \delta \kappa \mu + 3\alpha \beta \delta \kappa^2 p - 2\alpha \beta \kappa \mu \omega p - 3\alpha \kappa^2 \mu \omega \gamma + 2\alpha \kappa \mu \omega^2 \gamma + b \beta^2 \kappa \lambda \mu + \beta^2 \kappa^2 \lambda p - \beta \delta \kappa^2 \mu p - \beta \kappa^3 \lambda \gamma + \beta \kappa^2 \lambda \omega \gamma - \delta \kappa^3 \mu \gamma + 2\delta \kappa^2 \mu \omega \gamma + \kappa^2 \mu^2 \omega \gamma$$
- > $A2 := coeff(PersT2, T, 2);$

$$\begin{aligned}
A2 := & -Z^3 b \beta \delta \eta^3 + Z^3 \beta \eta^3 \omega p + Z^2 \alpha b \beta \delta \eta^2 r - Z^2 \alpha \beta \eta^2 \omega p r - 3 Z^2 \alpha b \beta \delta \eta^2 \\
& + 3 Z^2 \alpha \beta \eta^2 \omega p - Z^2 b \beta^2 \eta^2 \lambda + Z^2 b \beta \delta \eta^2 \mu + 3 Z^2 \beta \delta \eta^2 \kappa p - Z^2 \beta \eta^2 \mu \omega p \\
& - 3 Z^2 \eta^2 \kappa \mu \omega \gamma m + Z^2 \eta^2 \mu \omega^2 \gamma + 2 Z \alpha^2 b \beta \delta \eta r - 2 Z \alpha^2 \beta \eta \omega p r + Z \alpha b \beta^2 \eta \lambda r \\
& - 2 Z \alpha \beta \delta \eta \kappa p r + 2 Z \alpha \eta \kappa \mu \omega r \gamma m - 3 Z \alpha^2 b \beta \delta \eta + 3 Z \alpha^2 \beta \eta \omega p - 2 Z \alpha b \beta^2 \eta \lambda \\
& + 2 Z \alpha b \beta \delta \eta \mu + 6 Z \alpha \beta \delta \eta \kappa p - 2 Z \alpha \beta \eta \mu \omega p - 6 Z \alpha \eta \kappa \mu \omega \gamma m + 2 Z \alpha \eta \mu \omega^2 \gamma \\
& + Z b \beta^2 \eta \lambda \mu + 2 Z \beta^2 \eta \kappa \lambda p - 2 Z \beta \delta \eta \kappa \mu p - 3 Z \beta \eta \kappa^2 \lambda \gamma m + 2 Z \beta \eta \kappa \lambda \omega \gamma \\
& - 3 Z \delta \eta \kappa^2 \mu \gamma m + 4 Z \delta \eta \kappa \mu \omega \gamma + 2 Z \eta \kappa \mu^2 \omega \gamma m + \alpha^3 b \beta \delta r - \alpha^3 \beta \omega p r \\
& + \alpha^2 b \beta^2 \lambda r - 2 \alpha^2 \beta \delta \kappa p r + 2 \alpha^2 \kappa \mu \omega r \gamma m - \alpha \beta^2 \kappa \lambda p r + 2 \alpha \beta \kappa^2 \lambda r \gamma m \\
& - \alpha \beta \kappa \lambda \omega r \gamma + \alpha \delta \kappa^2 \mu r \gamma m - \alpha^3 b \beta \delta + \alpha^3 \beta \omega p - \alpha^2 b \beta^2 \lambda + \alpha^2 b \beta \delta \mu \\
& + 3 \alpha^2 \beta \delta \kappa p - \alpha^2 \beta \mu \omega p - 3 \alpha^2 \kappa \mu \omega \gamma m + \alpha^2 \mu \omega^2 \gamma + \alpha b \beta^2 \lambda \mu + 2 \alpha \beta^2 \kappa \lambda p \\
& - 2 \alpha \beta \delta \kappa \mu p - 3 \alpha \beta \kappa^2 \lambda \gamma m + 2 \alpha \beta \kappa \lambda \omega \gamma - 3 \alpha \delta \kappa^2 \mu \gamma m + 4 \alpha \delta \kappa \mu \omega \gamma \\
& + 2 \alpha \kappa \mu^2 \omega \gamma m - \beta^2 \kappa \lambda \mu p + \beta \delta \kappa^2 \lambda \gamma + \beta \kappa^2 \lambda \mu \gamma m + \beta \kappa \lambda \mu \omega \gamma + \delta^2 \kappa^2 \mu \gamma \\
& + \delta \kappa^2 \mu^2 \gamma m
\end{aligned}$$

> $A1 := \text{coeff}(\text{PersT2}, T, 1);$

$$\begin{aligned}
A1 := & Z^3 \beta \delta \eta^3 p - Z^3 \eta^3 \mu \omega \gamma m - Z^2 \alpha \beta \delta \eta^2 p r + Z^2 \alpha \eta^2 \mu \omega r \gamma m + 3 Z^2 \alpha \beta \delta \eta^2 p \\
& - 3 Z^2 \alpha \eta^2 \mu \omega \gamma m + Z^2 \beta^2 \eta^2 \lambda p - Z^2 \beta \delta \eta^2 \mu p - 3 Z^2 \beta \eta^2 \kappa \lambda \gamma m + Z^2 \beta \eta^2 \lambda \omega \gamma \\
& - 3 Z^2 \delta \eta^2 \kappa \mu \gamma m + 2 Z^2 \delta \eta^2 \mu \omega \gamma + Z^2 \eta^2 \mu^2 \omega \gamma m - 2 Z \alpha^2 \beta \delta \eta p r \\
& + 2 Z \alpha^2 \eta \mu \omega r \gamma m - Z \alpha \beta^2 \eta \lambda p r + 4 Z \alpha \beta \eta \kappa \lambda r \gamma m - Z \alpha \beta \eta \lambda \omega r \gamma \\
& + 2 Z \alpha \delta \eta \kappa \mu r \gamma m - \alpha^2 \beta \kappa \lambda r^2 \gamma m + 3 Z \alpha^2 \beta \delta \eta p - 3 Z \alpha^2 \eta \mu \omega \gamma m + 2 Z \alpha \beta^2 \eta \lambda p \\
& - 2 Z \alpha \beta \delta \eta \mu p - 6 Z \alpha \beta \eta \kappa \lambda \gamma m + 2 Z \alpha \beta \eta \lambda \omega \gamma - 6 Z \alpha \delta \eta \kappa \mu \gamma m \\
& + 4 Z \alpha \delta \eta \mu \omega \gamma + 2 Z \alpha \eta \mu^2 \omega \gamma m - Z \beta^2 \eta \lambda \mu p + 2 Z \beta \delta \eta \kappa \lambda \gamma + 2 Z \beta \eta \kappa \lambda \mu \gamma m \\
& + Z \beta \eta \lambda \mu \omega \gamma + 2 Z \delta^2 \eta \kappa \mu \gamma + 2 Z \delta \eta \kappa \mu^2 \gamma m - \alpha^3 \beta \delta p r + \alpha^3 \mu \omega r \gamma m \\
& - \alpha^2 \beta^2 \lambda p r + 4 \alpha^2 \beta \kappa \lambda r \gamma m - \alpha^2 \beta \lambda \omega r \gamma + 2 \alpha^2 \delta \kappa \mu r \gamma m - \alpha \beta \delta \kappa \lambda r \gamma \\
& - \alpha \beta \kappa \lambda \mu r \gamma m + \alpha^3 \beta \delta p - \alpha^3 \mu \omega \gamma m + \alpha^2 \beta^2 \lambda p - \alpha^2 \beta \delta \mu p - 3 \alpha^2 \beta \kappa \lambda \gamma m \\
& + \alpha^2 \beta \lambda \omega \gamma - 3 \alpha^2 \delta \kappa \mu \gamma m + 2 \alpha^2 \delta \mu \omega \gamma + \alpha^2 \mu^2 \omega \gamma m - \alpha \beta^2 \lambda \mu p + 2 \alpha \beta \delta \kappa \lambda \gamma \\
& + 2 \alpha \beta \kappa \lambda \mu \gamma m + \alpha \beta \lambda \mu \omega \gamma + 2 \alpha \delta^2 \kappa \mu \gamma + 2 \alpha \delta \kappa \mu^2 \gamma m + \beta^2 \kappa \lambda^2 \gamma + \beta \delta \kappa \lambda \mu \gamma
\end{aligned}$$

> $A0 := \text{coeff}(\text{PersT2}, T, 0);$

$$\begin{aligned}
A0 := & -(Z \beta \eta \lambda + Z \delta \eta \mu - \alpha \beta \lambda r + \alpha \beta \lambda + \alpha \delta \mu) (Z^2 \eta^2 \gamma m - Z \alpha \eta r \gamma m + 2 Z \alpha \eta \gamma m \\
& - Z \delta \eta \gamma - Z \eta \mu \gamma m - \alpha^2 r \gamma m + \alpha^2 \gamma m - \alpha \delta \gamma - \alpha \mu \gamma m - \beta \lambda \gamma)
\end{aligned}$$

Lampiran 4 Simulasi Pada Model Respon Imun Terhadap Infeksi Malaria

```

function dxdt=bismillah(t,x)
dxdt=zeros(5,1);
lambda=2.5*10^(8);
mu=0.025;
beta=2*10^(-9);
alpha=1;
r=12;
delta=48;
kappa=10^(-8);
omega=10^(-8);
ym=0.1;
yy=0.1;
p=0.1;
b=10^(-9);
lambda_Z=30;
rho=2.5*10^(-5);
k=1;
delta_Z=0.05;
eta=10^(-10);

X=x(1);
Y=x(2);
M=x(3);
T=x(4);
Z=x(5);

dxdt_1=lambda-mu*X-beta*X*M;
dxdt_2=beta*X*M-alpha*Y-kappa*Y*T-eta*Y*Z;
dxdt_3=alpha*r*Y-delta*M-beta*(X+Y)*M-omega*M*T;
dxdt_4=ym*M+yy*Y+p*T-b*T^2;
dxdt_5=lambda_Z+(rho*Y/k+Y)-delta_Z*Z;

dxdt=[dxdt_1;dxdt_2;dxdt_3;dxdt_4;dxdt_5];
end
clc;clear all;close all;
tic;
initial_X=6*10^(9);
initial_Y=4*10^(7);
initial_M=8*10^(6);
initial_T=10^(8);
initial_Z=3*10^(5);

[t,y]=ode45(@bismillah,[0
200],[initial_X;initial_Y;initial_M;initial_T;initial_Z]');
toc;
figure(1)
plot(t, y(:, 1), 'b-', 'LineWidth',1.5);
title('(b) Populasi Eritrosit Sehat X(t) dengan Adanya Pengaruh
Makrofag', 'FontSize',15);
xlabel('waktu (hari)', 'FontSize',15);
ylabel('X(t) (sel/ml)', 'FontSize',15);
legend('Populasi Eritrosit Sehat');
grid on

figure(2)

```

```

plot(t, y(:, 2), 'b-', 'LineWidth', 1.5);
title('(b) Populasi Eritrosit Terinfeksi Y(t) dengan Pengaruh
Makrofag', 'FontSize', 15);
xlabel('waktu (hari)', 'FontSize', 15);
ylabel('Y(t) (sel/ml)', 'FontSize', 15);
legend('Populasi Eritrosit Terinfeksi');
grid on

figure(3)
plot(t, y(:, 3), 'b-', 'LineWidth', 1.5);
title('(b) Populasi Merozoit M(t) dengan Pengaruh
Makrofag', 'FontSize', 15);
xlabel('waktu (hari)', 'FontSize', 15);
ylabel('M(t) (sel/ml)', 'FontSize', 15);
legend('Populasi Merozoit');
grid on

figure(4)
plot(t, y(:, 4), 'b-', 'LineWidth', 1.5);
title('Populasi Sel Imun T(t) Terhadap Waktu', 'FontSize', 15);
xlabel('waktu (hari)', 'FontSize', 15);
ylabel('T(t) (sel/ml)', 'FontSize', 15);
legend('Populasi Sel Imun');
grid on

figure(5)
plot(t, y(:, 5), 'b-', 'LineWidth', 1.5);
title('Populasi Sel Makrofag Z(t) Terhadap Waktu', 'FontSize', 15);
xlabel('waktu (hari)', 'FontSize', 15);
ylabel('Z(t) (sel/ml)', 'FontSize', 15);
legend('Populasi Sel Makrofag');
grid off

```

RIWAYAT HIDUP



Amaylia Ayu Kusumaningtyas, lebih dikenal dengan panggilan Amay. Lahir di Pasuruan, 16 Mei 2002. Anak kedua dari dua bersaudara. Menempuh pendidikan dasar di SDN Randupitu dan lulus pada tahun 2014. Setelah itu, melanjutkan sekolah di SMPN 1 Pandaan, lulus pada tahun 2017. Pendidikan selanjutnya ditempuh di SMAN 1 Pandaan dan lulus pada tahun 2020. Selanjutnya pada tahun yang sama melanjutkan pendidikan di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang dengan mengambil Program Studi Matematika.



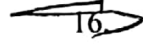
BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Amaylia Ayu Kusumaningtyas
NIM : 200601110088
Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi/Matematika
Judul Skripsi : Analisis Dinamik Modifikasi Model Matematika Respon
Imun Terhadap Infeksi Malaria
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si.
Pembimbing II : Dr. Fachrur Rozi, M.Si.

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	5 Desember 2023	Konsultasi Judul dan Bab I	1.
2.	9 Januari 2024	Konsultasi Bab I, II, dan III	2.
3.	25 Januari 2024	Konsultasi Kajian Agama	3.
4.	27 Januari 2024	ACC Kajian Agama Bab I dan II	4.
5.	8 Februari 2024	ACC Bab I, II, dan III	5.
6.	9 Februari 2024	ACC Seminar Proposal	6.
7.	15 Mei 2024	Konsultasi Revisi Seminar Proposal	7.
8.	20 Mei 2024	Konsultasi Bab IV dan V	8.
9.	22 Mei 2024	Konsultasi Kajian Agama Bab IV	9.
10.	28 Mei 2024	ACC Bab IV dan V	10.
11.	30 Mei 2024	ACC Kajian Agama Bab IV	11.
12.	16 Juni 2024	ACC Seminar Hasil	12.
13.	20 Juni 2024	Konsultasi Revisi Seminar Hasil	13.
14.	25 Juni 2024	ACC Matriks Revisi Seminar Hasil	14.
15.	18 Juli 2024	ACC Sidang Skripsi	15.



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

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
16.	30 Agustus 2024	ACC Keseluruhan	

Malang, 30 Agustus 2024

Mengetahui,

Ketua Program Studi Matematika



D. Ely Susanti, M.Sc.

NIP. 19741129 200012 2 005