ANALISIS DINAMIK MODEL MATEMATIKA RESPONS IMUN SECARA LITIS DAN NON-LITIS TERHADAP INFEKSI SARS-COV-2

SKRIPSI

OLEH:
ABDUL MUIZ ALHANIF
NIM. 200601110046

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

ANALISIS DINAMIK MODEL MATEMATIKA RESPONS IMUN SECARA LITIS DAN NON-LITIS TERHADAP INFEKSI SARS-COV-2

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
Abdul Muiz Alhanif
NIM. 200601110046

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

ANALISIS DINAMIK MODEL MATEMATIKA RESPONS IMUN SECARA LITIS DAN NON-LITIS TERHADAP INFEKSI SARS-COV-2

SKRIPSI

Oleh
Abdul Muiz Alhanif
NIM. 200601110046

Telah Disetujui Untuk Diuji
Malang, 29 Oktober 2024

Dosen Pembimbing I	Dosen Pembimbing II
Dr. Usman Pagalay, M.Si	Erna Herawati, M.Pd.
NIP. 19650414 200312 1 001	NIPPPK. 19760723 202321 2 006

Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika

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

Dipindai dengan CamScanner

ANALISIS DINAMIK MODEL MATEMATIKA RESPONS IMUN SECARA LITIS DAN NON-LITIS TERHADAP INFEKSI SARS-COV-2

SKRIPSI

Oleh
Abdul Muiz Alhanif
NIM. 200601110046

Telah Dipertahankan di Depan Penguji Skripsi
dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)
Tanggal 11 Desember 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	: Erna Herawati, M.pd.	.....

Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika

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

Dipindai dengan CamScanner

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya bertanda tangan di bawah ini

Nama	:	Abdul Muiz Alhanif
NIM	:	200601110046
Program Studi	:	Matematika
Fakultas	:	Sains dan Teknologi
Judul	:	Analisis Dinamik Model Matematika Respons Imun Secara Litis dan Non-litis Terhadap Infeksi SARS-CoV-2

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 di kemudian hari terbukti skripsi ini adalah hasil jiplakan atau tiruan, maka saya bersedia menerima sanksi yang berlaku atas perbuatan tersebut.

Malang, 11 Desember 2024



Abdul Muiz Alhanif

Nim. 200601110046

Dipindai dengan CamScanner

HALAMAN MOTO

"Barangsiapa yang mengerjakan kebaikan sekecil apapun, niscaya dia akan melihat (balasan)nya." (Q.S Al-Zalzalah: 7)

HALAMAN PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan kepada:
Kedua orang tua penulis, Ibu Yatmari dan Bapak Kasidi yang memberikan dukungan dan doa dalam setiap keputusan yang penulis ambil. Kakak Lucky Apriliana Kharisma yang membantu, mendukung, dan mendoakan penulis supaya selesai mengerjakan skripsi ini. Sahabat penulis Abdul Khayi yang mendukung dan mendokan penulis. Keluarga dan teman-teman penulis yang belum bisa penulis sebutkan satu persatu.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Berkat pertolongan Allah SWT, penulis dapat menyelesaikan penyusunan proposal skripsi ini sebagai salah satu syarat kelulusan program studi matematika di Fakultas Sains dan Teknologi, UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.

Penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang tulus kepada semua pihak yang telah memberikan tuntunan dan dukungan dalam proses penyusunan proposal skripsi ini. Terutama kepada:

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, M.A., selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
2. Prof. 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. Erna Herawati, M.Pd., selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan arahan, bimbingan, serta motivasi kepada penulis.
6. Segenap dosen Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang terutama seluruh dosen yang telah memberikan bimbingan dalam proses perkuliahan.
7. Ayah dan Ibu serta kakak tercinta yang telah memberikan do'a, restu, dan motivasi demi keberhasilan penulis.
8. Seluruh mahasiswa Program Studi Matematika angkatan 2020, terutama teman-teman dekat yang telah memberikan motivasi dan semangat kepada penulis.
9. Semua pihak yang ikut membantu dalam menyelesaikan proposal skripsi ini baik berupa materil maupun moril.

Diiringi doa dan harapan, semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Dengan ridho-Nya, penulis berharap

skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi diri penulis maupun para pembacanya. Aamiin.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Malang, 11 Desember 2024

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL ..... **i**
HALAMAN PENGAJUAN ..... **ii**
HALAMAN PERSETUJUAN ..... **iii**
HALAMAN PENGESAHAN ..... **iv**
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN ..... **v**
HALAMAN MOTO ..... **vi**
HALAMAN PERSEMBAHAN ..... **vii**
KATA PENGANTAR ..... **viii**
DAFTAR ISI ..... **x**
DAFTAR SIMBOL ..... **xii**
DAFTAR TABEL ..... **xiii**
DAFTAR GAMBAR ..... **xiv**
DAFTAR LAMPIRAN ..... **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 6
1.4 Manfaat Penelitian 6
1.5 Batasan Masalah 6
1.6 Definisi Istilah 7
BAB II KAJIAN PUSTAKA **9**
2.1 Teori Pendukung 9
2.1.1 Persamaan diferensial 9
2.1.2 Titik Kesetimbangan 12
2.1.3 Matriks Jacobian 13
2.1.4 Nilai Eigen 14
2.1.5 Kriteria Routh-Hurwitz 15
2.1.6 Bilangan Reproduksi Dasar 17
2.2 Kajian Integrasi Menghadapi Wabah Covid-19 17
2.3 Kajian Topik dengan Teori Pendukung 24
BAB III METODE PENELITIAN **26**
3.1 Jenis Penelitian 26
3.2 Tahapan Penelitian 26
BAB IV PEMBAHASAN **28**
4.1 Analisis Dinamik Model Matematika SARS-CoV-2 28
4.2 Titik Kesetimbangan Model Matematika SARS-CoV-2 30
4.2.1 Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit 30
4.2.2 Titik Kesetimbangan Endemik 32
4.3 Matriks Jacobian dan Nilai Eigen 35
4.3.1 Nilai Eigen Kondisi Bebas Penyakit 36
4.3.2 Nilai Eigen Kondisi Endemik 38
4.4 Bilangan Reproduksi Dasar 40

4.5 Simulasi Numerik Model Matematika SARS-CoV-2..... 43
4.6 Kajian Islami Menghadapi Pandemi Covid-19 Dalam Prespektif Islam..... 59
BAB V PENUTUP..... 62
5.1 Kesimpulan 62
5.2 Saran..... 64
DAFTAR PUSTAKA..... 65
LAMPIRAN..... 67
RIWAYAT HIDUP..... 69

DAFTAR SIMBOL

$U(t)$: Banyaknya sel host yang rentan terhadap infeksi pada waktu t

$W(t)$: Banyaknya sel host yang telah terinfeksi pada waktu t

$V(t)$: Banyaknya virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus(*SARS-CoV-2*)* pada waktu t

$A(t)$: Banyaknya Respon Antibodi pada waktu t

$C(t)$: Banyaknya Respon *Cytotoxic T Lymphocytes* pada waktu t

ρ : Laju pembentukan sel host yang rentan terhadap infeksi

δ : Laju kematian sel host yang rentan terhadap infeksi

μ : Laju replikasi virus SARS-CoV-2

η : Laju penghambatan repliksi virus oleh kekuatan non-/

a : Laju kematian sel host yang telah terinfeksi

p : Laju kematian sel host yang telah terinfeksi oleh kekuatan komponen litis

κ : Laju sel host telah terinfeksi yang dihasilkan oleh virus *SARS-CoV-2*

q : Laju penurunan virus SARS-CoV-2 oleh netralisasi antibodi

ϕ : Laju *decays* pada virus SARS-CoV-2

h : Laju penurunan pada respons antibodi

g : Laju aktivasi antibodi yang dipengaruhi oleh virus SARS-CoV-2

c : Laju aktivasi *Cytotoxic T Lymphocytes* terhadap antigen virus yang berasal dari sel host yang telah terinfeksi

b : Laju penurunan dalam respons *Cytotoxic T Lymphocytes*

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.5	Tabel Routh-Hurwitz	15
Tabel 4.3.1	Tabel Routh-Hurwitz Kestabilan Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit	37
Tabel 4.3.2	Tabel Routh-Hurwitz Kestabilan Titik Kesetimbangan Endemik	39
Tabel 4.5.2.1	Perbandingan Hasil Simulasi Numerik Nilai $U(t)$ Dengan Uji Parameter Laju Aktivasi Antibodi	49
Tabel 4.5.2.2	Perbandingan Hasil Simulasi Numerik Nilai $U(t)$ Dengan Uji Parameter Laju Aktivasi CTL	49
Tabel 4.5.2.3	Perbandingan Hasil Simulasi Numerik Nilai $W(t)$ Dengan Uji Parameter Laju Aktivasi Antibodi	51
Tabel 4.5.2.4	Perbandingan Hasil Simulasi Numerik Nilai $W(t)$ Dengan Uji Parameter Laju Aktivasi CTL	51
Tabel 4.5.2.5	Perbandingan Hasil Simulasi Numerik Nilai $V(t)$ Dengan Uji Parameter Laju Aktivasi Antibodi	53
Tabel 4.5.2.6	Perbandingan Hasil Simulasi Numerik Nilai $V(t)$ Dengan Uji Parameter Laju Aktivasi CTL	53
Tabel 4.5.2.7	Perbandingan Hasil Simulasi Numerik Nilai $A(t)$ Dengan Uji Parameter Laju Aktivasi Antibodi	55
Tabel 4.5.2.8	Perbandingan Hasil Simulasi Numerik Nilai $A(t)$ Dengan Uji Parameter Laju Aktivasi CTL	56
Tabel 4.5.2.9	Perbandingan Hasil Simulasi Numerik Nilai $C(t)$ Dengan Uji Parameter Laju Aktivasi Antibodi	57
Tabel 4.5.2.10	Perbandingan Hasil Simulasi Numerik Nilai $C(t)$ Dengan Uji Parameter Laju Aktivasi CTL	58

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.1	Dinamika Populasi Sel Dan Partikel Virus	10
Gambar 4.5.1.1	Grafik $U(t)$ Atau Banyaknya Sel Host Rentan Terinfeksi Dengan Parameter $t = [0, 400]$	44
Gambar 4.5.1.2	Grafik $W(t)$ Atau Banyaknya Sel Host Yang Telah Terinfeksi Dengan $t = [0, 400]$	44
Gambar 4.5.1.3	Grafik $V(t)$ Atau Banyaknya Virus SARS-CoV-2 Dengan Nilai $t = [0,400]$	45
Gambar 4.5.1.4	Grafik $A(t)$ Atau Banyaknya Respons Antibodi Yang Telah Terinfeksi Dengan Nilai $t = [0, 400]$	46
Gambar 4.5.1.5	Grafik $C(t)$ Atau Banyaknya Respons Cytotoxyc T Lymphocytes Yang Telah Terinfeksi Dengan Nilai $t = [0,400]$.....	47
Gambar 4.5.2.1	Grafik Perbandingan $U(t)$ Atau Sel Host Yang Telah Terinfeksi Dengan Nilai $\mathrm{t} = [0,400]$	48
Gambar 4.5.2.2	Grafik Perbandingan $W(t)$ Atau Sel Host Yang Telah Terinfeksi Dengan Nilai $\mathrm{t} = [0,400]$	50
Gambar 4.5.2.3	Grafik Perbandingan $V(t)$ Atau Virus SARS-CoV-2 Dengan Nilai $t = [0, 400]$.....	52
Gambar 4.5.2.4	Grafik Perbandingan $A(t)$ Atau Banyaknya Respon Antibodi Dengan Nilai $t = [0, 400]$	55
Gambar 4.5.2.5	Grafik Perbandingan $C(t)$ Atau Banyaknya Respons Cytotoxyc T Lymphocytes Dengan Nilai $t = [0, 400]$.....	57

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Perhitungan Maple untuk Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit dan Endemik menggunakan nilai paramater 67

ABSTRAK

Alhanif, Abdul Muiz. 2024. **Analisis Dinamik Model Matematika Respons Imun Secara Litis dan Non-litis Terhadap Infeksi SARS-CoV-2.** Skripsi. Program Studi Matematika, Fakultasn Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (I) Dr. Usman Pagalay, M.si (II) Erna Herawati, M.Pd.

Kata Kunci: SARS-CoV-2, model matematika, respons imun, antibodi, Cytotoxic T Lymphocytes.

Penelitian ini membahas analisis dinamik model milik Yu dkk. (2021) yakni model matematika respons imun terhadap infeksi SARS-CoV-2, baik secara litis (dipengaruhi oleh antibodi) maupun non-litis (dipengaruhi oleh CTL). Model matematika milik Yu dkk. (2021) mencakup 5 variabel yakni sel host rentan terinfeksi (U), sel host terinfeksi (W), virus SARS-CoV-2 (V), respons antibodi (A), dan respons CTL (C). Pada penelitian tersebut telah membahas titik kesetimbangan model, matriks jacobian, nilai eigen, dan bilangan reproduksi dasar. Sedangkan, pada penelitian ini ditambahkan poin penting yakni uji nilai parameter untuk mengetahui bagaimana perubahan nilai parameter tersebut terhadap dinamika virus dan sel terinfeksi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana pengaruh perubahan nilai parameter laju aktivasi antibodi dan laju aktivasi CTL. Dalam konteks pandemi COVID-19, pemahaman tentang interaksi antara sel host yang terinfeksi dan partikel virus sangat penting untuk pengembangan strategi pengendalian infeksi. Hasil uji peningkatan nilai paramater laju aktivasi CTL sebesar 19,5% dapat mengurangi jumlah sel host terinfeksi sebesar 6% dan meningkatkan virus SARS-CoV-2 sebesar 0,012% dalam 400 hari pertama. Selain itu, peningkatan nilai parameter laju aktivasi Antibodi sebesar 19,5% dapat mengurangi virus SARS-CoV-2 sebesar 32% dan 19,5% dapat menurunkan jumlah sel terinfeksi sebesar 6% dalam 400 hari pertama. Berdasarkan hasil analisis, didapatkan manfaat bahwa pengembangan vaksin dapat diprioritaskan untuk peningkatan laju aktivasi antibodi daripada laju aktivasi CTL. Dikarenakan, peningkatan laju aktivasi antibodi bisa mengurangi virus dan sel terinfeksi. Sedangkan, peningkatan laju CTL hanya berpengaruh signifikan pada berkurangnya sel terinfeksi.

ABSTRACT

Alhanif, Abdul Muiz. 2024. **Dynamic Analysis of Mathematical Models of Litis and Non-litis Immune Response to SARS-CoV-2 Infection.** Thesis. Mathematics Study Program, Faculty of Science and Technology, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Supervisor: (I) Dr. Usman Pagalay, M.si (II) Erna Herawati, M.Pd.

Keywords: SARS-CoV-2, mathematical model, immune response, antibodies, Cytotoxic T Lymphocytes

This study discusses the dynamic analysis of the model of Yu et al. (2021), namely a mathematical model of the immune response to SARS-CoV-2 infection, both lithic (influenced by antibodies) and non-litis (influenced by CTL). The mathematical model of Yu et al. (2021) includes 5 variables, namely susceptible host cells to infection, infected host cells, SARS-CoV-2 virus, antibody response, and CTL response. The study has discussed the equilibrium points of the model, the jacobian matrix, eigenvalues, and basic reproductive numbers. Meanwhile, an important point was added to this study, namely the parameter value test to find out how the parameter value changes to the dynamics of the virus and infected cells. This study aims to find out how the effect of changes in the value of antibody activation rate parameters and CTL activation rate are affected. In the context of the COVID-19 pandemic, understanding the interactions between infected host cells and virus particles is critical for the development of infection control strategies. The test results increased the parametric value of the CTL activation rate by 19.5% could reduce the number of infected host cells by 6% and increase the SARS-CoV-2 virus by 0.012% in the first 400 days. In addition, an increase in the value of the Antibody activation rate parameter by 19.5% can reduce the SARS-CoV-2 virus by 32% and 19.5% can reduce the number of infected cells by 6% in the first 400 days. Based on the results of the analysis, it is beneficial that vaccine development can be prioritized for increasing the activation rate of antibodies rather than the activation rate of CTL. Because, increasing the rate of antibody activation can reduce viruses and infected cells. Meanwhile, the increase in CTL rate only had a significant effect on the reduction of infected cells.

مستخلص البحث

الحنيف، عبد المعز. ٢٠٢٤. **التحليل الديناميكي للنماذج الرياضية للاستجابة المناعية للالتهاب وغير المصاب بالتهاب لعدوى *SARS-CoV-2***. البحث العلمي. قسم الرايضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرف: (I) د. عثمان باغالاي ، الماجستير(II) إيرنا هيراواتي ، الماجستيرة.

الكلمات المفتاحية: *SARS-CoV-2* ، نموذج ماتيماتيكا ، مسؤوليات إيمون ، مضاد للجسم ، الخلايا الليمفاوية التائية السامة للخلايا.

تناقش هذه الدراسة التحليل الديناميكي لنموذج ، أي نموذج رياضي للاستجابة المناعية لعدوى *SARS-CoV-2* ، سواء الصخرية (المتأثرة بالأجسام المضادة) أو غير الخفيفة (متأثرة ب *CTL*). النموذج الرياضي يتضمن ٥ متغيرات ، وهي الخلايا المضيفة المعرضة للعدوى ، والخلايا المضيفة المصابة ، وفيروس *SARS-CoV-2* ، واستجابة الأجسام المضادة ، واستجابة *CTL* . ناقشت الدراسة نقاط التوازن في النموذج ، والمصفوفة اليعقوبية ، والقيم الذاتية ، والأعداد التناسلية الأساسية. وفي الوقت نفسه ، تمت إضافة نقطة مهمة إلى هذه الدراسة ، وهي اختبار قيمة المعلمة لمعرفة كيف تتغير قيمة المعلمة في ديناميكيات الفيروس والخلايا المصابة. تهدف هذه الدراسة إلى معرفة كيفية تأثير التغيرات في قيمة معلمات معدل تنشيط الجسم المضاد ومعدل تنشيط *CTL*. في سياق جائحة *COVID-19* ، يعد فهم التفاعلات بين الخلايا المضيفة المصابة وجزيئات الفيروس أمرا بالغ الأهمية لتطوير استراتيجيات مكافحة العدوى. زادت نتائج الاختبار من القيمة البارامترية لمعدل تنشيط *CTL* بنسبة 19.5٪ ، ويمكن أن تقلل من عدد الخلايا المضيفة المصابة بنسبة 6٪ وتزيد من فيروس *SARS-CoV-2* بنسبة 0.012٪ في أول 400 يوم. بالإضافة إلى ذلك ، يمكن أن تؤدي الزيادة في قيمة المعلمة معدل تنشيط الجسم المضاد بنسبة 19.5٪ إلى تقليل فيروس *SARS-CoV-2* بنسبة 32٪ و 19.5٪ يمكن أن تقلل من عدد الخلايا المصابة بنسبة 6٪ في أول 400 يوم. بناء على نتائج التحليل ، من المفيد إعطاء الأولوية لتطوير اللقاح لزيادة معدل تنشيط الأجسام المضادة بدلا من معدل تنشيط *CTL*. لأن زيادة معدل تنشيط الأجسام المضادة يمكن أن تقلل من الفيروسات والخلايا المصابة. وفي الوقت نفسه ، كان لزيادة معدل *CTL* تأثير كبير فقط على تقليل الخلايا المصابة.

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penelitian ini menganalisis model matematika respon sistem imun terhadap SARS-CoV-2 di dalam tubuh manusia (Wodarz, 2005; Yu dkk., 2021). Model Matematika tersebut terdiri dari variabel sel host yang rentan terhadap infeksi (U), sel host terinfeksi SARS-CoV-2 (W), virus SARS-CoV-2 (V), respons antibodi (A), dan CTL/*Cytotoxic T Lymphocytes* (C). SARS-CoV-2 masuk ke dalam sel manusia terutama melalui interaksi dengan reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2). Virus ini terutama menargetkan sel epitel saluran pernapasan (Sel Host yang rentan terinfeksi), melapisi saluran pernapasan, yang berperan penting untuk pertukaran gas di paru-paru. Virus SARS-CoV-2 menargetkan sel host tersebut untuk menjadi inangnya sehingga sel host tersebut menjadi sel yang terinfeksi. Sel host yang terinfeksi menjadi tempat berkembangnya virus-virus baru. Namun, terdapat respons imun litis (respons antibodi) dan non-litis (respons CTL) yang masing-masing dipelopori oleh sel B dan sel T. Sel B dirangsang untuk melepaskan antibodi yang bersikulasi dalam darah dan masuk ke dalam cairan tubuh lainnya dan mengikat antigen virus untuk dinetralkan. Sel T memiliki kemampuan untuk menemukan partikel virus yang bersembunyi dalam sel terinfeksi dan membunuh sel tersebut (Bratawidjaya & Rengganis, 2018).

Antibodi merupakan efektor dalam imunitas spesifik humoral terhadap infeksi virus. Antibodi diproduksi dan hanya efektif terhadap virus dalam fase ekstraseluler. Virus dapat ditemukan pada awal infeksi sebelum virus masuk ke

dalam sel atau bila dilepas oleh sel terinfeksi yang dihancurkan. Antibodi dapat menetralkan virus, mencegah virus menempel pada sel dan masuk ke dalam sel terinfeksi. Virus yang berhasil masuk ke dalam sel, tidak dapat lagi dimusnahkan oleh efek antibodi. Respons imun terhadap virus intraseluler tergantung dari sel CD8+/CTL yang membunuh sel terinfeksi. Untuk membunuh sel terinfeksi, dibutuhkan sel CTL efektor yang merupakan hasil diferensiasi dari sel CD8+ naif dibantu oleh sel CD4+ (Bratawidjaya & Rengganis, 2018).

Penelitian ini difokuskan pada analisis dinamik dan analisis uji pengaruh parameter dari model matematika SARS-CoV-2. Sel host yang rentan terhadap infeksi diproduksi dengan tingkat ρ, berkurang karena mati dengan tingkat δ, dan berkurang karena terinfeksi oleh replikasi virus dengan tingkat μ. Sel host yang telah terinfeksi bertambah karena respon replikasi virus dengan tingkat μ, replikasi virus dapat dihambat oleh respons imun komponen non-litis dengan laju η, berkurang karena mati dengan tingkat a dan berkurang karena dibunuh oleh kekuatan respons CTL dengan tingkat p. Virus SARS-CoV-2 bertambah karena diproduksi oleh sel host yang telah terinfeksi dengan tingkat κ, mengalami penurunan secara alami karena *decays* dengan tingkat ϕ, dan berkurangnya virus SARS-CoV-2 karena dinetralkan oleh antibodi dengan tingkat q. Antibodi berkembang karena aktivasi antibodi yang dipengaruhi oleh virus SARS-CoV-2 dengan tingkat g dan mengalami penurunan alami pada respons antibody karena *decays* dengan tingkat h. Respon *Cytotoxic T Lymphocytes* berkembang sebagai respons terhadap antigen virus yang berasal dari sel terinfeksi dengan tingkat c, dan mengalami penurunan dalam penurunan dalam respons *Cytotoxic T Lymphocytes* karena *decays* dengan tingkat b (Wodarz, 2005; Yu dkk., 2021).

Dalam penelitian Yu dkk. (2021), membahas pemodelan matematis untuk menganalisis dinamika infeksi SARS-CoV-2 dan interaksi antara respons imun, termasuk sel T sitotoksik (CTL) dan antibodi. Yu dkk. (2021) mengembangkan model yang mencakup dua titik kesetimbangan: satu untuk kondisi tidak terinfeksi dan satu untuk kondisi terinfeksi, dengan stabilitas titik kesetimbangan tersebut bergantung pada angka reproduksi dasar R_0. Hasil penelitian menunjukkan bahwa titik kesetimbangan tidak terinfeksi stabil jika $R_0 < 1$, sedangkan titik kesetimbangan terinfeksi stabil jika $R_0 > 1$. Temuan ini memberikan wawasan penting untuk merancang strategi pengendalian infeksi berdasarkan parameter yang mempengaruhi dinamika sistem, serta menyoroti pentingnya pemahaman tentang interaksi antara virus dan respons imun dalam konteks epidemiologi. Dalam penelitian ini, penulis ingin menambahkan uji nilai parameter c dan g supaya dapat diketahui pengaruhnya terhadap dinamika infeksi SARS-CoV-2. Uji Coba parameter ini dilakukan dengan cara mensubstitusi nilainya dipersekitara 20,5 sehingga dipilih nilai 16,5 dan 24,5. Pentingnya dilakukan uji coba nilai parameter c dan g dikarenakan antibodi dapat menetralkan virus dan opsoni serta sel CTL dapat menghapuskan sel terinfeksi.

Analisis dinamik pada penelitian ini dilakukan dengan menentukan beberapa hal sebagai berikut: titik kesetimbangan, kestabilan dari titik kesetimbangan, nilai reproduksi dasar dan melakukan simulasi pada model dengan menggunakan bantuan software Matlab. Selanjutnya, dilakukan analisis uji parameter dari model matematika SARS-CoV-2 dengan melakukan perubahan nilai parameter laju aktivasi antibodi pada kehadiran partikel virus (g) dan laju respon Cytotoxic T Lymphocytes yang kemudian diamati pengaruhnya terhadap

antigen virus yang berasal dari sel terinfeksi (c) mempengaruhi variabel pada sel host yang telah terinfeksi, partikel virus SARS-CoV-2, respon antibodi, dan respons cytotoxic T lymphocytes. Parameter yang diuji dalam penelitian ini divariasikan dari nilai awal 20,5 menjadi 16,5 dan 24,5. Tujuan dari analisis dinamik ini adalah untuk mengamati perilaku berbagai kompartemen dalam model, seperti Virus SARS-CoV-2, sel host yang terinfeksi, antibodi, dan sel CTL. Memahami perilaku ini sangat penting karena dapat memberikan wawasan tentang bagaimana interaksi antara elemen-elemen tersebut mempengaruhi respons imun secara keseluruhan, serta membantu dalam merumuskan strategi pengendalian infeksi yang lebih efektif.

Sebagai manusia kita juga harus berikhtiar mencegah penularan virus kepada diri sendiri dan orang-orang yang kita sayangi, baik dalam skala individu maupun berjamaah. Pada skala individu, ikhtiar dapat dilakukan dengan menjaga kesehatan, mencuci tangan, makan makanan bergizi, memakai masker di tempat ramai, dan menghindari keramaian jika tidak diperlukan. Pada skala berjamaah, ikhtiar dapat berupa isolasi bagi yang terinfeksi atau diduga terpapar virus, dan upaya pencegahan lebih luas. berdasarkan hadist Nabi Muhammad SAW yakni:

حَدَّثَنَا رَوْحٌ حَدَّثَنَا مُحَمَّدُ بْنُ أَبِي حَفْصَةَ حَدَّثَنَا الزُّهْرِيُّ عَنْ عُبَيْدِ اللَّهِ بْنِ عَبْدِ اللَّهِ عَنِ ابْنِ عَبَّاسٍ قَالَ سَمِعْتُ عَبْدَ الرَّحْمَنِ بْنَ عَوْفٍ يَقُولُ سَمِعْتُ رَسُولَ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ يَقُولُ إِذَا كَانَ الْوَبَاءُ بِأَرْضٍ وَلَسْتَ بِهَا فَلَا تَدْخُلْهَا وَإِذَا كَانَ بِأَرْضٍ وَأَنْتَ بِهَا فَلَا تَخْرُجْ مِنْهَا (رَوَاهُ أَحْمَدُ ١٥٧٧)

Artinya: Telah menceritakan kepada kami [Rauh] telah menceritakan kepada kami [Muhammad bin Abu Hafshah] telah menceritakan kepada kami [Az Zuhri] dari ['Ubaidullah bin Abdullah] dari [Ibnu Abbas] berkata; saya mendengar [Abdurrahman bin Auf] berkata; Rasulullah shallallahu 'alaihi wasallam bersabda: "Apabila wabah penyakit sedang menyebar di suatu tempat dan kamu tidak berada di dalamnya, janganlah kalian memasukinya, dan jika kamu di dalamnya maka janganlah kamu keluar darinya (HR. Ahmad 1577)

Penelitian ini penting karena membantu memahami bagaimana virus SARS-CoV-2 berinteraksi dengan sistem kekebalan tubuh manusia melalui model matematika yang dapat memprediksi penyebaran infeksi dan efektivitas sistem kekebalan. Dengan memodelkan pengaruh faktor penting seperti laju aktivasi antibodi dan laju respons cytotoxic T lymphocytes, penelitian ini sangat penting untuk menemukan metode pengobatan yang lebih efisien. Oleh karena itu, penelitian ini tidak hanya meningkatkan pemahaman ilmiah tentang bagaimana infeksi terjadi dan bagaimana sistem kekebalan bekerja, tetapi juga memungkinkan pengembangan obat yang lebih tepat dan efektif untuk melawan COVID-19. Respons antibodi dan CTL dapat dirangsang oleh vaksin mRNA BNT162b1 dan mRNA-1273 yang menunjukkan bahwa vaksin ini memiliki potensi untuk melindungi tubuh terhadap COVID-19.

1.2 Rumusan Masalah

Berlandaskan latar belakang yang telah dibahas di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini antara lain:

1. Bagaimana analisis dinamik model matematika respons imun secara litis dan non-litis terhadap infeksi SARS-CoV-2 ?
2. Bagaimana uji nilai parameter laju aktivasi antibodi pada kehadiran partikel virus (g) dan laju respon *Cytotoxic T Lymphocytes* terhadap antigen virus yang berasal dari sel terinfeksi (c) pada variabel sel host yang telah terinfeksi, partikel virus SARS-CoV-2, respon antibodi, dan respon *Cytotoxic T Lymphocytes* dalam model respon imun terhadap SARS-CoV-2?

1.3 Tujuan Penelitian

Berlandaskan rumusan masalah yang telah diuraikan diatas, maka tujuan dari penelitian ini, sebagai berikut:

1. Untuk melakukan analisis dinamik model matematika respons imun secara litis dan non-litis terhadap infeksi SARS-CoV-2.
2. Untuk melakukan uji nilai parameter laju aktivasi antibodi (g) dan laju aktivasi respon CTL (c) terhadap virus SARS-CoV-2 dan sel terinfeksi dalam model respon imun terhadap SARS-CoV-2 agar dapat dilakukan pengobatan secara efisien.

1.4 Manfaat Penelitian

Berdasarkan tujuan pada penelitian ini, manfaat dari penelitian ini yaitu:

1. Dapat membantu memahami bagaimana sistem kekebalan tubuh melawan virus SARS-CoV-2 secara non-litis maupun litis.
2. Dapat membantu memahami bagaimana variabel-variabel imunologi berinteraksi selama infeksi virus setelah dilakukan perubahan paramater laju aktivasi antibodi dan laju respons CTL

1.5 Batasan Masalah

Agar penelitian ini tetap fokus pada tujuan yang diinginkan, maka perlu untuk menetapkan beberapa batasan masalah sebagai berikut:

1. Model yang digunakan mengacu pada Yu dkk. (2021) dengan sistem

persamaan diferensial sebagai berikut:

$$\frac{dU(t)}{dt} = \rho - \delta U(t) - \frac{\mu V(t) U(t)}{1 + \eta U(t)}$$

$$\frac{dW(t)}{dt} = \frac{\mu V(t) U(t)}{1 + \eta U(t)} - \alpha W(t) - pW(t)C(t)$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = \kappa W(t) - qV(t)A(t) - \phi V(t)$$

$$\frac{dA(t)}{dt} = gV(t)A(t) - hA(t)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = cW(t)C(t) - bC(t)$$

2. Parameter yang akan diuji adalah laju aktivasi antibodi pada kehadiran partikel virus (g) dan laju respon CTL terhadap antigen virus yang berasal dari sel terinfeksi (c).
3. Kondisi awal pada penelitian ini yakni $U_0 = 50$, $W_0 = 0.01$, $V_0 = 0.35$, $A_0 = 0.01$ dan $C_0 = 0.01$. Nilai awal dan parameter dalam sistem ini mengacu pada penelitian sebelumnya (Yu dkk., 2021).

1.6 Definisi Istilah

Antibodi : berperan mengikat virus untuk menetralkan dan mencegah infeksi virus lebih lanjut, serta berkontribusi pada pengendalian virus (respons imun non-lytic).

CTL : *Cytotoxic T Lymphocytes* berfungsi mengenali dan menghancurkan sel-sel yang terinfeksi dengan cara mengikat antigen virus yang disajikan oleh MHC kelas I pada permukaan sel yang terinfeksi

Antigen : Suatu zat yang dapat bereaksi dengan antibody

MHC : *Major Histocompatibility Complex* Sebuah bagian yang dibentuk oleh lokus genetic yang mengikat antigen peptide dan menyajikan ke sel-sel T

Litis : Mekanisme di mana sel-sel imun, khususnya sel T sitotoksik (CTL), menghancurkan sel-sel yang terinfeksi virus.

Non-litis : Mekanisme yang tidak langsung menghancurkan sel yang terinfeksi, tetapi lebih fokus pada pencegahan infeksi dan netralisasi virus yang dilakukan oleh Antibodi

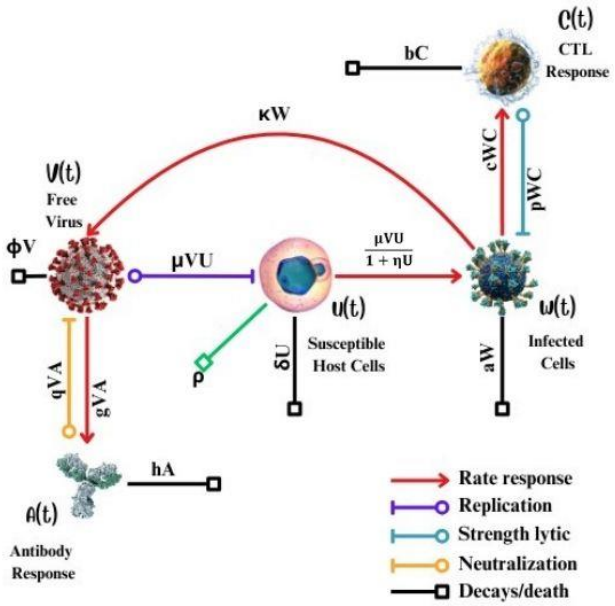
BAB II
KAJIAN PUSTAKA

2.1 Teori Pendukung

2.1.1 Persamaan diferensial

Sistem persamaan diferensial adalah persamaan yang melibatkan turunan, seperti $\frac{dy}{dt}$ atau $\frac{dy}{dx}$, sehingga disebut sebagai persamaan diferensial. Dalam persamaan $\frac{dy}{dx}$, x merupakan variabel bebas, sedangkan y adalah variabel terikat. Persamaan diferensial digunakan untuk memahami fenomena alam dan memprediksi perilaku alamiah. Oleh karena itu, persamaan diferensial merupakan representasi matematis dari model atau tiruan fenomena fisika, kimia, atau biologi. Secara umum, bentuk persamaan diferensial menggambarkan hubungan antara suatu objek yang diamati (variabel terikat) sebagai fungsi dari waktu (t) dan/atau ruang (x, y, z) (Sasongko, 2010).

Model dapat membantu kita memahami interaksi kompleks antara berbagai komponen sistem, seperti sel host yang rentan, sel terinfeksi, partikel virus, dan respon antibodi dan CTL. Contoh di bawah ini menunjukkan dinamika populasi sel dan partikel virus.



Gambar 2.1.1 Dinamika Populasi Sel Dan Partikel Virus

$$\frac{dU(t)}{dt} = \rho - \delta U(t) - \frac{\mu V(t)U(t)}{1 + \eta U(t)} \tag{2.1}$$

Berdasarkan persamaan 2.1 merupakan banyaknya sel host yang rentan terhadap infeksi pada waktu t. Sel host yang rentan terhadap infeksi bertambahan dengan laju pembentukan sebesar ρ, berkurang dengan laju $\delta U(t)$ dikarenakan kematian, dan berkurang dengan laju $\mu V(t)U(t)$ dikarenakan replikasi virus SARS-CoV-2 namun pengurangan tersebut dihambat oleh kekuatan non-litis dengan laju $1 + \eta U(t)$.

$$\frac{dW(t)}{dt} = \frac{\mu V(t)U(t)}{1 + \eta U(t)} - \alpha W(t) - pW(t)C(t) \tag{2.2}$$

Berdasarkan persamaan 2.2 merupakan banyaknya sel host yang telah terinfeksi pada waktu t. Sel host yang telah terinfeksi bertambah karena respon replikasi virus dengan tingkat $\mu V(t)U(t)$. Sedangkan, laju Replikasi virus dihambat oleh respons imun adalah $1 + \eta U(t)$. Lalu, berkurang dengan laju

$aW(t)$ dikarenakan kematian dan berkurang dengan laju $pW(t)C(t)$ karena dieliminasi oleh kekuatan respons CTL.

$$\frac{dV(t)}{dt} = \kappa W(t) - qV(t)A(t) - \phi V(t) \tag{2.3}$$

Berdasarkan persamaan 2.3 merupakan banyaknya virus Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pada waktu t. Virus SARS-CoV-2 bertambah dengan laju $\kappa W(t)$ karena sel terinfeksi yang dihasilkan oleh virus bebas, berkurang secara alami dengan laju $\phi V(t)$ karena decays, dan berkurang dengan laju $qV(t)A(t)$ karena dinetralkan oleh antibodi.

$$\frac{dA(t)}{dt} = gV(t)A(t) - hA(t) \tag{2.4}$$

Berdasarkan persamaan 2.4 merupakan banyaknya Respon Antibodi pada waktu t. Antibodi jumlahnya bertambah dengan laju $gV(t)A(t)$ karena aktivasi antibodi yang dipengaruhi oleh masuknya virus SARS-CoV-2 dan berkurang secara alami dengan laju $hA(t)$ karena decays.

$$\frac{dC(t)}{dt} = cW(t)C(t) - bC(t) \tag{2.5}$$

Berdasarkan persamaan 2.5 merupakan banyaknya Respon Cytotoxic T Lymphocytes pada waktu t. Respon Cytotoxic T Lymphocytes bertambah dengan laju $cW(t)C(t)$ sebagai respons terhadap antigen virus yang berasal dari sel terinfeksi, dan mengalami penurunan dalam penurunan dalam respons Cytotoxic T Lymphocytes karena decays dengan tingkat $bC(t)$ (Wodarz, 2005; Yu dkk., 2021).

Misalkan diberikan sekumpulan variabel $x_1, x_2, \dots, x_n$ yang mana masing-masing bergantung pada variabel bebas, misalnya t, sehingga dapat

ditulis hubungan tersebut sebagai berikut: $x_1 = x_1(t), x_2 = x_2(t), \dots, x_n = x_n(t)$. Selain itu, misalkan dinamika variabel-variabel tersebut saling terkait melalui persamaan diferensial dalam bentuk

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= g_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \frac{dx_2}{dt} &= g_2(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \frac{dx_n}{dt} &= g_n(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \end{aligned} \tag{2.6}$$

Kumpulan persamaan ini disebut sistem persamaan diferensial. Di sisi kiri, terdapat $\frac{dx_\text{i}}{dt}$ merupakan suatu turunan fungsi x_i terdapat t. Di sisi kanan g_i merupakan fungsi yang bergantung pada variabel $x_1, x_2, \dots, x_n$ dan t menurut (Neuhauser, 2014).

2.1.2 Titik Kesetimbangan

Titik kesetimbangan adalah kondisi di mana suatu sistem tidak mengalami perubahan seiring berjalannya waktu, atau dengan kata lain, tetap konstan dalam periode waktu tertentu (Strogatz, 1994). Misalkan terdapat suatu sistem persamaan diferensial sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x, y) \\ \dot{y} &= g(x, y) \end{aligned} \tag{2.7}$$

dan persamaan (1) memiliki titik kesetimbangan ketika memenuhi :

$$f(x^*, y^*) = 0 \text{ dan } g(x^*, y^*) = 0.$$

2.1.3 Matriks Jacobian

Matriks Jacobian dapat berupa matriks kuadrat dengan jumlah baris dan kolom yang sama atau matriks persegi panjang dengan jumlah baris dan kolom yang berbeda. Selain itu, matriks Jacobian juga didefinisikan sebagai matriks yang mengandung turunan parsial orde pertama dari fungsi multivariable (Ndii, 2018).

Misalkan terdapat himpunan n persamaan $y = f(x)$ dalam n variable $x_1, x_2, x_3, \ldots, x_n$ yang dituliskan sebagai:

$$y = \begin{bmatrix} f_1(x) \\ f_2(x) \\ f_3(x) \\ f_4(x) \\ f_5(x) \\ \vdots \\ f_n(x) \end{bmatrix} \tag{2.8}$$

Atau secara lebih eksplisit sebagai

$$\begin{aligned} y_1 &= f_1(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5 \ldots, x_n) \\ y_2 &= f_2(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5 \ldots, x_n) \\ y_3 &= f_3(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5 \ldots, x_n) \\ y_4 &= f_4(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5 \ldots, x_n) \\ y_5 &= f_5(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5 \ldots, x_n) \\ &\ldots \\ y_n &= f_n(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5 \ldots, x_n) \end{aligned} \tag{2.9}$$

Maka matriks jacobian didefinisikan sebagai:

$$J\left(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5 \ldots, x_n\right) = \begin{bmatrix} \frac{\partial y_1}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial y_1}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial y_n}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial y_1}{\partial x_n} \end{bmatrix} \quad (2.10)$$

Jika semua nilai eigen matriks Jacobian memiliki bagian riil yang negatif, titik tetap (x^*, y^*) dianggap stabil secara asimtotik. Jika, sebaliknya, setidaknya satu nilai eigen matriks Jacobian memiliki bagian riil yang positif, titik tetap tersebut dianggap tidak stabil. Menurut Ndii (2018), tidak mungkin untuk mencapai kestabilan titik tetap dalam situasi di mana bagian riil dari nilai eigen adalah nol.

Selain itu, metode Routh-Hurwitz dapat digunakan untuk menentukan stabilitas sistem dalam matriks jacobian. Metode ini melibatkan pembentukan matriks Routh-Hurwitz berdasarkan koefisien persamaan karakteristik berikut (Ndii, 2018), $p(\lambda) = \lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + a_2\lambda^{n-2} + a_3\lambda^{n-3} + \cdots + a_{n-1}\lambda + a_n$ di mana koefisien a_1 adalah konstanta riil untuk $i = 1,2,3,4, \ldots, n$.

2.1.4 Nilai Eigen

Nilai eigen dari matriks A dapat dicari menggunakan persamaan karakteristik, $det(A - \lambda I) = 0$, di mana A adalah matriks berordo $n \times n$, λ adalah nilai eigen, dan I adalah matriks identitas berordo $n \times n$.

Persamaan karakteristik harus diselesaikan sebelum dapat menemukan nilai eigen. Karena persamaan ini mengandung n variabel dan merupakan persamaan polinomial dari tingkat n variabel tersebut, lalu mencari nilai-nilai yang memenuhi persamaan. Setiap nilai eigen yang memenuhi persamaan

karakteristik menerima nilai eigen yang terkait. Kita dapat menemukan vektor eigen yang sesuai untuk setiap nilai eigen dengan mengubah nilai eigen tersebut ke dalam persamaan $Ax = \lambda x$ (Mursita, 2010).

2.1.5 Kriteria *Routh-Hurwitz*

Nilai eigen bisa didapatkan dengan cara menentukan akar-akar persamaan karakteristik $\det(A - \lambda I)$. Namun, akar-akar persamaan karakteristik seringkali sulit ditemukan. Sehingga, ada cara alternatif untuk menemukan nilai eigen dari suatu polinomial yang sulit ditemukan yakni kriteria *Routh-Hurwitz*. Kriteria Routh-Hurwitz merupakan cara menunjukkan kestabilan suatu sistem dengan memperhatikan koefisien persamaan karakteristik tanpa menghitung akarnya (Side, 2016). Misalkan diberikan persamaan karakteristik orde-n sebagai berikut (Hasnawati dkk, 2017).

$$P(\lambda) = a_0\lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + a_2\lambda^{n-2} + \cdots + a_{n-1}\lambda + a_n = 0$$

Dengan koefisien adalah besaran real dan $a_n \neq 0$, selanjutnya dibentuk tabel Routh-Hurwitz sebagai berikut:

Tabel 2.1.5 Tabel *Routh-Hurwitz*

λ^n	a_0	a_2	a_4	...
λ^n	a_1	a_3	a_5	...
λ^n	b_1	b_2	b_3	...
λ^n	c_1	c_2	...	...
λ^n	d_1	$\vdots$	$\ddots$	...
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\ddots$

Koefisien untuk baris pertama dan kedua diambil dari koefisien karekteristik, selanjutnya koefisien untuk baris ketiga dan seterusnya menggunakan aturan sebagai berikut:

$$b_1 = \frac{a_1 a_2 - a_0 a_3}{a_1};\ b_2 = \frac{a_1 a_4 - a_0 a_5}{a_1};\ b_3 = \frac{a_1 a_6 - a_0 a_7}{a_1};$$

$$c_1 = \frac{b_1 a_3 - a_1 b_2}{b_1};\ c_2 = \frac{b_1 a_5 - a_1 b_3}{b_1};$$

$$d_1 = \frac{b_1 a_3 - a_1 b_2}{b_1};$$

Dan seterusnya hingga semua koefisien yang didapatkan membentuk matriks setengah piramida terbalik. Kriteria Kestabilan Routh-Hurwitz merupakan sebagai berikut:

1. Jika setiap akar dari polinomial memiliki nilai negatif atau bagian real negatif, maka semua koefisien pada kolom pertama tabel Routh-Hurwitz adalah positif.
2. Jika terdapat satu atau lebih koefisien bernilai negatif pada kolom pertama, maka sistem tidak stabil.
3. Jumlah perubahan tanda pada kolom pertama menunjukkan jumlah akar positif dari persamaan karakteristik.

Oleh karena itu, jika terdapat nol atau koefisien negatif di antara koefisien positif, hal ini menunjukkan adanya satu atau lebih akar dengan bagian real positif atau akar imajiner, yang berarti sistem tersebut tidak stabil.

2.1.6 Bilangan Reproduksi Dasar

Bilangan reproduksi dasar (R_0) dalam epidemiologi menunjukkan tingkat penyebaran penyakit infeksi dalam populasi. (R_0) adalah rata-rata individu yang rentan terinfeksi yang ditularkan secara langsung ke populasi yang masih rentan (Giesecke, 2017).

Angka reproduksi dasar R_0 diformulasikan dengan mengevaluasi matriks K yang disebut sebagai matriks next generation, matriks infeksi F dan matriks transmisi V yang dibangun dari matriks Jacobian. Angka reproduksi R_0 merupakan radius spektral dari matriks $K = FV^{-1}$ (Brauer et al., 2008) .

Menurut (Giesecke, 2017) nilai R_0 terdiri dari tiga jenis, yakni :

1. $R_0 < 1$ berarti penularan mengalami penurunan sehingga penularan dapat hilang dengan sendirinya.
2. $R_0 = 1$ berarti kasus yang terjadi konstan.
3. $R_0 > 1$ berarti penularan bertambah dari waktu ke waktu.

2.2 Kajian Integrasi Menghadapi Wabah Covid-19

Berdasarkan pengamatan para pakar kesehatan dan laporan media, awalnya Covid-19 ditularkan dari hewan ke manusia, namun kini penularannya terjadi antar manusia. Ribuan orang di seluruh dunia meninggal akibat Covid-19, sehingga WHO (World Health Organization) mengklasifikasikannya sebagai pandemi global dan mengumumkan status darurat kesehatan masyarakat, yang mendorong berbagai pihak untuk bersama-sama memerangi penyebaran virus ini. Berbagai negara mengambil langkah pencegahan dan pengendalian dengan menerapkan perubahan sosial untuk menghentikan penyebaran Covid-19. Hadis

Rasulullah SAW, yang diakui sebagai pedoman kedua setelah Al-Qur'an, memiliki kandungan komprehensif untuk mengatasi berbagai masalah di setiap zaman. Para ulama sejak masa klasik telah mengembangkan metode pemahaman terhadap hadis dengan berbagai pendekatan, dan hadis ini diakui sebagai sumber informasi penting dalam menghadapi situasi dan kondisi masa depan, termasuk dalam menangani wabah seperti Covid-19. Fokus penelitian ini juga membahas obat serta solusi yang ditawarkan oleh agama Islam menghadapi pandemi. (Mardiana, 2021).

Berikut hadist tentang *social distancing* berdasarkan hadist dalam menghadapi covid 19 :

حَدَّثَنَا عَبْدُ اللَّهِ بْنُ يُوسُفَ أَخْبَرَنَا مَالِكٌ عَنْ ابْنِ شِهَابٍ عَنْ عَبْدِ الْحَمِيدِ بْنِ عَبْدِ الرَّحْمَنِ بْنِ زَيْدِ بْنِ الْخَطَّابِ عَنْ عَبْدِ اللَّهِ بْنِ عَبْدِ اللَّهِ بْنِ الحَارِثِ بْنِ نَوْفَلٍ عَنْ عَبْدِ اللَّهِ بْنِ عَبَّاسٍ أَنَّ عُمَرَ بْنَ الْخَطَّابِ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهُ خَرَجَ إِلَى الشَّأْمِ حَتَّى إِذَا كَانَ بِسَرْغَ لَقِيَهُ أُمَرَاءُ الْأَجْنَادِ أَبُو عُبَيْدَةَ بْنُ الْجَرَّاحِ وَأَصْحَابُهُ فَأَخْبَرُوهُ أَنَّ الْوَبَاءَ قَدْ وَقَعَ بِأَرْضِ الشَّأْمِ قَالَ ابْنُ عَبَّاسٍ فَقَالَ عُمَرُ ادْعُ لِي الْمُهَاجِرِينَ الْأَوَّلِينَ فَدَعَاهُمْ فَاسْتَشَارَهُمْ وَأَخْبَرَهُمْ أَنَّ الْوَبَاءَ قَدْ وَقَعَ بِالشَّأْمِ فَاخْتَلَفُوا فَقَالَ بَعْضُهُمْ قَدْ خَرَجْتَ لِأَمْرٍ وَلَا نَرَى أَنْ تَرْجِعَ عَنْهُ وَقَالَ بَعْضُهُمْ مَعَكَ بَقِيَّةُ النَّاسِ وَأَصْحَابُ رَسُولِ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ وَلَا نَرَى أَنْ تُقْدِمَهُمْ عَلَى هَذَا الْوَبَاءِ فَقَالَ ارْتَفِعُوا عَنِّي ثُمَّ قَالَ ادْعُوا لِي الْأَنْصَارَ فَدَعَوْتُهُمْ فَاسْتَشَارَهُمْ فَسَلَكُوا سَبِيلَ الْمُهَاجِرِينَ وَاخْتَلَفُوا كَاخْتِلَافِهِمْ فَقَالَ ارْتَفِعُوا عَنِّي ثُمَّ قَالَ ادْعُ لِي مَنْ كَانَ هَا هُنَا مِنْ مَشْيَخَةِ قُرَيْشٍ مِنْ مُهَاجِرَةِ الْفَتْحِ فَدَعَوْتُهُمْ فَلَمْ يَخْتَلِفْ مِنْهُمْ عَلَيْهِ رَجُلَانِ فَقَالُوا نَرَى أَنْ تَرْجِعَ بِالنَّاسِ وَلَا تُقْدِمَهُمْ عَلَى هَذَا الْوَبَاءِ فَنَادَى عُمَرُ فِي النَّاسِ إِنِّي مُصَبِّحٌ عَلَى ظَهْرٍ فَأَصْبِحُوا عَلَيْهِ قَالَ أَبُو عُبَيْدَةَ بْنُ الْجَرَّاحِ أَفِرَارًا مِنْ قَدَرِ اللَّهِ فَقَالَ عُمَرُ لَوْ غَيْرُكَ قَالَهَا يَا أَبَا عُبَيْدَةَ نَعَمْ نَفِرُّ مِنْ قَدَرِ اللَّهِ إِلَى قَدَرِ اللَّهِ أَرَأَيْتَ لَوْ كَانَ لَكَ إِبِلٌ هَبَطَتْ وَادِيًا لَهُ عُدْوَتَانِ إِحْدَاهُمَا خَصِبَةٌ وَالْأُخْرَى جَدْبَةٌ أَلَيْسَ إِنْ رَعَيْتَ الْخَصْبَةَ رَعَيْتَهَا بِقَدَرِ اللَّهِ وَإِنْ رَعَيْتَ الْجَدْبَةَ رَعَيْتَهَا بِقَدَرِ اللَّهِ قَالَ فَجَاءَ عَبْدُ الرَّحْمَنِ بْنُ عَوْفٍ وَكَانَ مُتَغَيِّبًا فِي بَعْضِ حَاجَتِهِ فَقَالَ إِنَّ عِنْدِي فِي هَذَا عِلْمًا سَمِعْتُ رَسُولَ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ يَقُولُ إِذَا سَمِعْتُمْ بِهِ بِأَرْضٍ فَلَا تَقْدَمُوا عَلَيْهِ وَإِذَا وَقَعَ بِأَرْضٍ وَأَنْتُمْ بِهَا فَلَا تَخْرُجُوا فِرَارًا مِنْهُ قَالَ فَحَمِدَ اللَّهَ عُمَرُ ثُمَّ انْصَرَفَ (رَوَاهُ أَبُو دَاوُد ٣٣٧٦)

Artinya: Telah menceritakan kepada kami [Abdullah bin Yusuf] telah mengabarkan kepada kami [Malik] dari [Ibnu Syihab] dari [Abdul Hamid bin Abdurrahman bin Zaid bin Al Khatthab] dari [Abdullah bin Abdullah bin Al Harits bin Naufal] dari [Abdullah bin Abbas] bahwa Umar bin Khatthab pernah bepergian menuju Syam, ketika ia sampai di daerah Sargha, dia bertemu dengan panglima pasukan yaitu Abu 'Ubaidah bersama sahabat-sahabatnya, mereka mengabarkan bahwa negeri Syam sedang terserang wabah. Ibnu Abbas berkata; "Lalu Umar bin Khattab berkata; 'Panggilkan untukku orang-orang muhajirin yang pertama kali (hijrah), ' kemudian mereka dipanggil, lalu dia bermusyawarah dengan mereka dan memberitahukan bahwa negeri Syam sedang terserang wabah, merekapun berselisih pendapat. Sebagian dari mereka berkata; 'Engkau telah keluar untuk suatu keperluan, kami berpendapat bahwa engkau tidak perlu menarik diri.' Sebagian lain berkata; 'Engkau bersama sebagian manusia dan beberapa sahabat Rasulullah Shalla Allahu 'alaihi wa sallam. Kami berpendapat agar engkau tidak menghadapkan mereka dengan wabah ini, ' Umar berkata; 'Keluarlah kalian, ' dia berkata; 'Panggilkan untukku orang-orang Anshar'. Lalu mereka pun dipanggil, setelah itu dia bermusyawarah dengan mereka, sedangkan mereka sama seperti halnya orang-orang Muhajirin dan berbeda pendapat seperti halnya mereka berbeda pendapat. Umar berkata; 'keluarlah kalian, ' dia berkata; 'Panggilkan untukku siapa saja di sini yang dulu menjadi tokoh Quraisy dan telah berhijrah ketika Fathul Makkah.' Mereka pun dipanggil dan tidak ada yang berselisih dari mereka kecuali dua orang. Mereka berkata; 'Kami berpendapat agar engkau kembali membawa orang-orang dan tidak menghadapkan mereka kepada wabah ini.' Umar menyeru kepada manusia; 'Sesungguhnya aku akan bangun pagi di atas pelana (maksudnya hendak berangkat pulang di pagi hari), bagunlah kalian pagi hari, ' Abu Ubaidah bin Jarrah bertanya; 'Apakah engkau akan lari dari takdir Allah? ' maka Umar menjawab; 'Kalau saja yang berkata bukan kamu, wahai Abu 'Ubaidah! Ya, kami lari dari takdir Allah menuju takdir Allah yang lain. Bagaimana pendapatmu, jika kamu memiliki unta kemudian tiba di suatu lembah yang mempunyai dua daerah, yang satu subur dan yang lainnya kering, tahukah kamu jika kamu membawanya ke tempat yang subur, niscaya kamu telah membawanya dengan takdir Allah. Apabila kamu membawanya ke tempat yang kering, maka kamu membawanya dengan takdir Allah juga.' Ibnu Abbas berkata; "Kemudian datanglah [Abdurrahman bin 'Auf], dia tidak ikut hadir (dalam musyawarah) karena ada keperluan. Dia berkata; "Saya memiliki kabar tentang ini dari Rasulullah Shalla Allahu 'alaihi wa sallam beliau bersabda: "Jika kalian mendengar suatu negeri terjangkit wabah, maka janganlah kalian menuju ke sana, namun jika dia menjangkiti suatu negeri dan kalian berada di dalamnya, maka janganlah kalian keluar dan lari darinya." Ibnu 'Abbas berkata; "Lalu Umar memuji Allah kemudian pergi (HR.Abu Daud 3376)."

Hadis di atas menjelaskan bagaimana sebuah keputusan dapat diambil ketika suatu wilayah dilanda wabah. Dalam konteks hadis ini, Umar bin Khattab,

sebagai pemimpin rombongan yang hendak menuju Syam, bertemu di perjalanan dengan rombongan Abu Ubaidah yang memberitahukan bahwa Syam sedang dilanda wabah. Sebagai sunnatullah, dalam situasi yang memerlukan keputusan, perbedaan pendapat muncul, sehingga terjadi pro dan kontra. Umar bin Khattab dan Abu Ubaidah berbeda pandangan mengenai melanjutkan perjalanan ke Syam atau tidak. Abdurrahman bin Auf kemudian menengahi dengan mengingatkan bahwa ia pernah mendengar Rasulullah bersabda, jika suatu wilayah terjangkit wabah, maka jangan pergi ke sana, dan jika sudah berada di dalamnya, jangan keluar dari wilayah tersebut. Sabda Rasulullah SAW. ini menunjukkan tujuan untuk menekan penyebaran penyakit dengan memberlakukan larangan mendekati dan meninggalkan wilayah wabah. Dengan demikian, penyakit dapat lebih mudah dikendalikan dalam wilayah terbatas. Jika wabah menyebar ke luar, penyebaran akan meluas dengan cepat, sehingga kontrol menjadi lebih sulit dan semakin banyak orang yang tertular (Wahab dkk., 2021).

Berikut merupakan hadis tentang berobat untuk menghadapi Wabah Covid-19 :

حَدَّثَنَا مُحَمَّدُ بْنُ عُبَادَةَ الْوَاسِطِيُّ حَدَّثَنَا يَزِيدُ بْنُ هَارُونَ أَخْبَرَنَا إِسْمَعِيلُ بْنُ عَيَّاشٍ عَنْ ثَعْلَبَةَ بْنِ مُسْلِمٍ عَنْ أَبِي عِمْرَانَ الْأَنْصَارِيِّ عَنْ أُمِّ الدَّرْدَاءِ عَنْ أَبِي الدَّرْدَاءِ قَالَ قَالَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ إِنَّ اللَّهَ أَنْزَلَ الدَّاءَ وَالدَّوَاءَ وَجَعَلَ لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءً فَتَدَاوَوْا وَلَا تَدَاوَوْا بِحَرَامٍ(رَوَاهُ أَبُو دَاوُد ٣٣٧٦)

Artinya: Telah menceritakan kepada kami [Muhammad bin 'Ubadah Al Wasithi] telah menceritakan kepada kami [Yazid bin Harun] telah mengabarkan kepada kami [Isma'il bin 'Ayyasy] dari [Tsa'labah bin Muslim] dari [Abu Imran Al Anshari] dari [Ummu Ad Darda] dari [Abu Ad Darda] ia berkata, "Rasulullah shallallahu 'alaihi wasallam bersabda: "Sesungguhnya Allah telah menurunkan penyakit dan obat, dan menjadikan bagi setiap penyakit terdapat obatnya, maka berobatlah dan jangan berobat dengan sesuatu yang haram!'' (HR.Abu Daud 3376)

Hadis tersebut diriwayatkan oleh Abu Dawud dalam kitab Sunannya, tepatnya dalam *Kitab al-Tib, Bab al-Adawiyyah al-Makruhah*. Hadis ini diriwayatkan oleh ulama-ulama dari negeri Syam. Hal ini menunjukkan adanya kemungkinan besar bahwa setiap perawi bertemu dalam penukilannya (sanadnya bersambung). Dari segi kualitas, setiap perawi hadis tersebut dinilai siqah oleh para ulama kritikus hadis. Oleh karena itu, sanad hadis tersebut layak dinilai sahih.

Berdasarkan hadist di atas terdapat 3 kandungan makna yang penting. Pertama, Allah SWT menciptakan segala penyakit yang disertai obatnya, kedua perintah untuk berobat, dan ketiga larangan untuk berobat dengan yang haram. Lebih lengkapnya, akan dijelaskan secara berurutan (Abduh, 2017):

1. إِنَّ اللهَ أَنْزَلَ الدَّاءَ وَالدَّوَاءَ وَجَعَلَ لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءً

   Abu al-Hasan al-Hurali dalam kitabnya Turas Abi al-Hasan al-Hural menjelaskan bahwa kata "penyakit" (الدَّاءَ) adalah sesuatu yang melemahkan kekuatan serta mengubah kebebasan dan kebahagiaan menjadi cacat atau celaan.

   Sementara itu, ‘Abd al-Ra‘uf bin Taj al-‘Arifin dalam kitabnya Faid al-Qadir menjelaskan bahwa maksud dari penggalan hadis tersebut adalah bahwa tidak ada penyakit yang menimpa seseorang tanpa ditetapkan pula obatnya. Makna dari "diturunkannya penyakit dan obat" mengacu pada malaikat yang diutus untuk menurunkan penyakit dan obat kepada manusia. Sedangkan kalimat وَجَعَلَ لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءً dalam penggalan hadis ini menegaskan bahwa Allah SWT telah menetapkan setiap penyakit bersama obat yang dapat menyembuhkan penyakit tersebut.

2. فَتَدَاوَوْا

Kalimat فَتَدَاوَوْا pada penggalan hadis di atas menggunakan lafal fi‘l al-amr (kata perintah) yang menunjukkan adanya instruksi kepada seseorang yang terkena penyakit untuk berobat menggunakan obat yang sesuai dengan penyakitnya.

3. وَلَا تَدَاوَوْا بِحَرَامٍ

Kalimat لاتداووا pada penggalan hadis di atas menggunakan lafal fi‘l al-nahyi (kata kerja larangan) yang menunjukkan larangan untuk berobat menggunakan sesuatu yang haram. Ibn Faris dalam kitabnya Mu‘jam Maqayis al-Lugah menjelaskan bahwa kata حرم yang terdiri dari huruf -ح ر-م menunjukkan makna al-Man‘u (larangan) dan al-Tasydid (penegasan). Sehingga dengan adanya larangan dan lafal حرام pada penggalan hadis tersebut, dapat dipahami bahwa segala penyakit pasti ada obatnya, baik dari sesuatu yang halal maupun haram. Namun, larangan ini membatasi seseorang untuk berobat hanya dengan sesuatu yang halal, bukan dengan yang haram.

Pandemi COVID-19 adalah krisis kesehatan global yang memengaruhi hampir seluruh dunia dan berdampak signifikan pada kesehatan mental masyarakat. Banyak yang mengalami gangguan mental, terutama kecemasan dan depresi. Kecemasan (ansietas) adalah perasaan yang muncul akibat salah penafsiran atau perubahan dalam tubuh yang dirasakan, dan sebenarnya dapat melindungi individu dalam aktivitas sehari-hari. Namun, selama wabah penyakit menular, terutama di negara berkembang, kecemasan dapat meningkat secara

berlebihan karena adanya informasi yang tidak akurat atau berlebihan dari media, yang kemudian memicu gangguan kesehatan mental. Depresi sendiri merupakan faktor risiko untuk kondisi seperti serangan jantung, osteoporosis, penurunan fungsi tubuh, dan kematian, serta berhubungan dengan penurunan respons imun. Pada penderita depresi, terdapat penurunan sel NK sitotoksik, melemahnya respons sel T terhadap mitogen phytohemagglutinin (PHA), dan berkurangnya produksi sitokin IL-2, IL-4, dan IFN-γ (Levani et al., 2021).

Dalam Islam, agama berfungsi sebagai terapi kesehatan mental, yang dijelaskan secara jelas dalam ayat-ayat Al-Qur'an, termasuk ayat-ayat yang membahas tentang ketenangan, diantaranya (Kementerian Agama RI, 2019):

ٱلَّذِينَ ءَامَنُوا وَتَطْمَئِنُّ قُلُوبُهُم بِذِكْرِ ٱللَّهِ أَلَا بِذِكْرِ ٱللَّهِ تَطْمَئِنُّ ٱلْقُلُوبُ ﴿٢٨﴾

Artinya: (Yaitu) orang-orang yang beriman dan hati mereka menjadi tenteram dengan mengingat Allah. Ingatlah, hanya dengan mengingat Allah-lah hati menjadi tenteram. (Q.S. Ar-Ra'd:28)

Allah SWT menuturkan siapa saja yang berhak mendapatkan hidayah dan petunjuk. Allah SWT menunjukkan orang-orang yang membenarkan dan mempercayai Allah SWT dan rasul-rasul-Nya. Hati mereka merasa tenang dan nyaman dengan mengingat Allah SWT, mengesakan-Nya, dan mengingat janji-Nya. Merasa nyaman bersandar dan senantiasa berharap kepada-Nya. Ketahuilah, hanya dengan mengingat Allah SWT, merenungi ayat-ayat-Nya, dan memahami kesempurnaan kuasa-Nya dengan sepenuh hati dan keyakinan, hati orang-orang Mukmin dapat merasa tenang dan nyaman. Bukan itu saja, kegalauan pun lenyap dari mereka karena cahaya keimanan yang meresap kuat dalam hati (Az-Zuhaili, 2014).

يَٰٓأَيُّهَا ٱلنَّاسُ قَدْ جَآءَتْكُم مَّوْعِظَةٌ مِّن رَّبِّكُمْ وَشِفَآءٌ لِّمَا فِى ٱلصُّدُورِ وَهُدًى وَرَحْمَةٌ لِّلْمُؤْمِنِينَ ﴿٥٧﴾

Artinya : Wahai manusia! Sungguh, telah datang kepadamu pelajaran (Al-Qur'an) dari Tuhanmu, penyembuh bagi penyakit yang ada dalam dada, dan petunjuk serta rahmat bagi orang yang beriman. (Q.S. Yunus:57)

Al-Qur'an merupakan nasihat dari Allah SWT yang berisi peringatan dan pelajaran agar manusia menjauhi keburukan. Selain itu, Al-Qur'an berfungsi sebagai penyembuh bagi penyakit hati seperti keraguan dan kecemasan, serta menjadi petunjuk yang menuntun manusia pada jalan yang benar. Bagi orang-orang yang beriman, Al-Qur'an adalah rahmat yang membawa ketenangan dan kasih sayang Allah SWT bagi kehidupan mereka (Az-Zuhaili, 2015)

2.3 Kajian Topik dengan Teori Pendukung

Penelitian yang dilakukan oleh Yu dkk. (2021) menyajikan model matematis yang mengeksplorasi dinamika infeksi SARS-CoV-2 dan respons imun yang dihasilkan, dengan fokus pada interaksi antara respons lytic (sel T sitotoksik) dan non-lytic (dimediasi oleh antibodi). Penelitian ini menyoroti pentingnya respons imun yang tertunda, menunjukkan bahwa ketidakseimbangan antara kedua mekanisme ini dapat mengakibatkan kontrol virus yang belum optimal. Hasil penelitian ini memperlihatkan interaksi tersebut dan meramalkan perilaku periodik dari transmisi virus, memberikan wawasan berharga yang dapat membantu dalam strategi pengobatan dan metode pengujian cepat untuk COVID-19 (Yu dkk., 2021).

Penelitian yang dilakukan oleh Wodarz (2005) membahas model matematika yang telah mempelajari pentingnya respons imun litik dan non-litik dalam mengendalikan infeksi virus. Respons imun litik melawan virus dengan

membunuh sel yang terinfeksi, sementara respons imun non-litik melawan virus dengan menghambat replikasi virus tetapi membiarkan sel yang terinfeksi tetap hidup. Model-model ini menunjukkan jenis atau kombinasi respons imun yang dibutuhkan untuk mengatasi infeksi yang berbeda-beda, seperti laju replikasi virus dan laju kematian sel yang disebabkan oleh virus. Penelitian tersebut menyelidiki bagaimana evolusi virus dan penghindaran antigen dapat mempengaruhi keseimbangan relatif antara respons litik dan non-litik seiring waktu, dan bagaimana hal ini mungkin berkorelasi dengan transisi dari infeksi tanpa gejala ke patologi. Hal ini dibahas secara spesifik dalam konteks infeksi virus hepatitis C (Wodarz, 2005).

Munculnya virus RNA baru seperti SARS-CoV-2 merupakan ancaman besar bagi kesehatan manusia. Oleh karena itu, penelitian yang dilakukan oleh Hattaf dkk. (2023) bertujuan untuk mengembangkan model matematika baru untuk lebih memahami bagaimana virus ini berkembang di dalam tubuh manusia dan menentukan strategi pengendalian untuk mengatasi ancaman tersebut. Model yang dibuat memperhitungkan dua mode penularan dan dua jenis sel yang terinfeksi, yaitu sel yang terinfeksi laten dan sel yang terinfeksi aktif yang menghasilkan partikel virus. Hasilnya menunjukkan bahwa angka reproduksi dasar (R_0) menentukan stabilitas infeksi; $R_0 \leq 1$ memungkinkan pengendalian infeksi, sedangkan $R_0 > 1$ memungkinkan virus bertahan. Pengobatan dapat menurunkan R_0, berpotensi menghapus virus dari pasien. (Hattaf dkk., 2023).

BAB III
METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini menggunakan pendekatan kualitatif dengan metode studi pustaka. Metode studi pustaka dilakukan dengan mengumpulkan informasi dari berbagai sumber literatur yang sudah ada, seperti buku, artikel jurnal, makalah, tugas akhir, dan referensi lain yang berkaitan dengan topik penelitian. Dalam proses ini, peneliti mencari, membaca, dan menganalisis berbagai tulisan yang relevan untuk memperoleh pemahaman mendalam tentang masalah yang diteliti. Hasil dari pengumpulan literatur ini kemudian digunakan untuk mendukung analisis dan pembahasan dalam penelitian.

3.2 Tahapan Penelitian

Penelitian ini memiliki tahapan yakni sebagai berikut :

1. Mempelajari bagaimana variabel sel host yang telah terinfeksi dan partikel virus SARS-CoV-2 yang dipengaruhi oleh variabel respon antibodi, dan respon *Cytotoxic T Lymphocytes* sebagai berikut:
   a. Memberikan penjelasan tentang diagram kompartemen model matematika respon imun terhadap infeksi virus SARS-CoV-2.
   b. Menentukan titik kesetimbangan model matematika.
   c. Menentukan matriks jacobian dan nilai eigen dari model matematika.
   d. Menentukan bilangan reproduksi dasar dari model matematika.
2. Akan dilakukan uji coba parameter laju aktivasi antibodi mempengaruhi kehadiran partikel virus (g) dan laju respon Cytotoxic T Lymphocytes

terhadap antigen virus yang berasal dari sel terinfeksi (c) pada variabel sel host yang telah terinfeksi, partikel virus SARS-CoV-2, respon antibodi, dan respon Cytotoxic T Lymphocytes dalam model respon imun terhadap SARS-CoV-2.

BAB IV
PEMBAHASAN

4.1 Analisis Dinamik Model Matematika SARS-CoV-2

Dalam penelitian ini, penulis akan menganalisis model peran respon antibodi imunoglobulin dan respon sel sitotoksik limfosit T dalam aktivasi sistem imun terhadap infeksi SARS-CoV-2 (Yu et al., 2021). Berdasarkan model yang dirumuskan oleh Yu et al. (2021), didapatkan model sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
\frac{dU(t)}{dt} &= \rho - \delta U(t) - \frac{\mu V(t)U(t)}{1+\eta U(t)} \\
\frac{dW(t)}{dt} &= \frac{\mu V(t)U(t)}{1+\eta U(t)} - aW(t) - pW(t)C(t) \\
\frac{dV(t)}{dt} &= \kappa W(t) - qV(t)A(t) - \phi V(t) \\
\frac{dA(t)}{dt} &= gVA(t) - hA(t) \\
\frac{dC(t)}{dt} &= cW(t)C(t) - bC(t)
\end{aligned} \tag{4.1}$$

dengan kondisi awal yang non-negatif, yaitu $U(0) \geq 0, W(0) \geq 0, V(0) \geq 0, A(0) \geq 0, dan\ C(0) \geq 0$.

Tabel 4.1 Variabel dan Parameter Yang Digunakan

Parameter	Deskripsi	Nilai	Satuan	Sumber
$U(t)$	Banyaknya sel host yang rentan terhadap infeksi pada waktu t	0.01	*Cell/mL*	(Yu et al., 2021)
$W(t)$	Banyaknya sel host yang telah terinfeksi pada waktu t	0.01	*Cell/mL*	(Yu et al., 2021)

Parameter	Deskripsi	Nilai	Satuan	Sumber
$V(t)$	Banyaknya virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* pada waktu t	0.01	*Copies/mL*	(Yu et al., 2021)
$A(t)$	Banyaknya Respon Antibodi pada waktu t	0.01	*S/CO*	(Wodarz, 2005)
$C(t)$	Banyaknya Respon *Cytotoxic T Lymphocytes* pada waktu t	0.01	*S/CO*	(Wodarz, 2005)
ρ	Laju pembentukan sel host yang rentan terhadap infeksi	110	*Cells/(day.mL)*	(Yu et al., 2021)
δ	Laju kematian sel host yang rentan terhadap infeksi	0.01	*Cells/(day.mL)*	(Yu et al., 2021)
μ	Laju replikasi virus SARS-CoV-2	0.01	*Cells/(day.mL)*	(Yu et al., 2021)
η	Laju penghambatan repliksi virus oleh kekuatan non-litis	0.1	*mL/molecules*	(Hattaf et al., 2023)
a	Laju kematian sel yang terinfeksi	0.09	*Cells/(day.mL)*	(Hattaf & Yousfi, 2020)
p	Laju kematian sel host yang telah terinfeksi oleh kekuatan komponen litis	1	*Cells/(day.mL)*	(Yu et al., 2021)
κ	Laju sel host telah terinfeksi yang dihasilkan oleh virus SARS-CoV-2	2	*Copies/(day.mL)*	(Yu et al., 2021)
q	Laju penurunan virus SARS-CoV-2 oleh netralisasi antibodi	1	*Copies/(day.mL)*	(Yu et al., 2021)
ϕ	Laju *decays* pada virus SARS-CoV-2	1	*Copies/(day.mL)*	(Yu et al., 2021)
h	Laju penurunan pada respons antibodi	0.1	*(Copies/(day.mL)) (S/CO)*	(Yu et al., 2021)
g	Laju aktivasi antibodi ang dipengaruhi oleh virus SARS-CoV-2	20.5	*(Copies/(day.mL)) (S/CO)*	*(Yu et al., 2021)*
c	Laju aktivasi Cytotoxic T Lymphocytes terhadap antigen virus yang berasal dari sel host yang telah terinfeksi	20.5	*(Copies/(day.mL)) (S/CO)*	*(Yu et al., 2021)*

Parameter	Deskripsi	Nilai	Satuan	Sumber
b	Laju penurunan dalam respons Cytotoxic T Lymphocytes	0.1	*(Copies/(day.mL)) (S/CO)*	*(Yu et al., 2021)*

4.2 Titik Kesetimbangan Model Matematika SARS-CoV-2

Suatu titik dimana sistem persamaan berada dalam kondisi konstan terhadap waktu disebut sebagai titik kesetimbangan, berarti turunan waktu dari setiap variabel adalah nol. Jika U, W, V, A dan C adalah variabel-variabel sistem, maka titik kesetimbangan tercapai ketika $\frac{dU}{dt} = 0, \frac{dW}{dt} = 0, \frac{dV}{dt} = 0, \frac{dA}{dt} = 0, \frac{dC}{dt} = 0$.

$$\rho - dU - \frac{\mu VU}{1 + \eta U} = 0 \tag{4.2}$$

$$\frac{\mu VU}{1 + \eta U} - aW - pWC = 0 \tag{4.3}$$

$$\kappa W - qVA - \phi V = 0 \tag{4.4}$$

$$gVA - hA = 0 \tag{4.5}$$

$$cWC - bC = 0 \tag{4.6}$$

4.2.1 Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit

Titik Ekuilibrium bebas penyakit adalah titik ekuilibrium pada saat tidak ada penyakit dalam populasi sehingga $V = 0$ dan $W = 0$, maka perhatikan :

Nilai U dapat diperoleh dengan :

$$\frac{-\mu U(0)}{1+\eta U} - dU + \rho = 0$$

$$-dU + \rho = 0$$

$$dU = \rho$$

$$U = \frac{\rho}{d}$$

Mencari nilai C dengan mensubstitusi nilai W ke (4.6):

$$
\begin{aligned}
cCW - bC &= 0 \\
cC(0) - bC &= 0 \\
0 - bC &= 0 \\
bC &= 0 \\
C &= 0
\end{aligned}
$$

Mencari nilai nilai V dan A dengan mensubstitusi nilai W ke (4.4):

$$
\begin{aligned}
\kappa W - qVA - \phi V &= 0 \\
\kappa(0) - qV(0) - \phi V &= 0 \\
0 - \phi V &= 0 \\
\phi V &= 0 \\
V &= 0
\end{aligned}
$$

Mencari nilai A dengan mensubstitusi nilai V ke (4.5):

$$
\begin{aligned}
gVA - hA &= 0 \\
g(0)A - hA &= 0 \\
0 - hA &= 0 \\
hA &= 0 \\
A &= 0
\end{aligned}
$$

Mencari nilai dengan mensubstitusi nilai C ke (4.2):

$$
\begin{aligned}
\frac{\mu UV}{1+\eta U} - aW - pWC &= 0 \\
\frac{\mu U(0)}{1+\eta U} - aW - pW(0) &= 0 \\
0 - aW - 0 &= 0 \\
aW &= 0 \\
W &= 0
\end{aligned}
$$

Sehingga diperoleh titik kesetimbangan bebas penyakit sebagai berikut :

$$
\begin{aligned}
A_0^* &= 0 \\
C_0^* &= 0 \\
U_0^* &= \frac{\rho}{d} \\
V_0^* &= 0 \\
W_0^* &= 0
\end{aligned}
$$

Substitusi nilai paramater $\rho = 100$, $\delta = 0.01$, $\mu = 0.01$, $a = 0.01$, $p = 1$, $\kappa = 10$, $q = 1$, $\phi = 1$, $h = 0.1$, $g = 20.5$, $c = 20.5$, dan $b = 0.1$ maka diperoleh

$$A_0^* = 0$$
$$C_0^* = 0$$
$$U_0^* = 11000$$
$$V_0^* = 0$$
$$W_0^* = 0$$

4.2.2 Titik Kesetimbangan Endemik

Respons CTL dan antibodi berkembang untuk melawan virus dan sel terinfeksi yang ada di dalam tubuh. Titik kesetimbangan dinyatakan sebagai berikut:

Selesaikan persamaan (4.6), sehingga diperoleh solusi :

$$cCW - bC = 0$$
$$cCW = bC$$
$$W = \frac{bC}{cC}$$
$$W_1^* = \frac{b}{c}$$

Selesaikan persamaan (4.5), sehingga diperoleh solusi :

$$gVA - hA = 0$$
$$gVA = hA$$
$$V = \frac{hA}{gA}$$

$$V_1^* = \frac{h}{g}$$

substitusi nilai V dan W ke (4.4) untuk mencari nilai A :

$$\kappa W - qVA - \phi V = 0$$
$$\kappa\left(\frac{b}{c}\right) - q\left(\frac{h}{g}\right)A - \phi\left(\frac{h}{g}\right) = 0$$
$$q\left(\frac{h}{g}\right)A = \kappa\left(\frac{b}{c}\right) - \phi\left(\frac{h}{g}\right)$$
$$A_1^* = \frac{bg\kappa - ch\phi}{chq}$$

Substitusi nilai V ke (4.2):

$$\frac{-\mu U(V)}{1+\eta U} - \delta U + \rho = 0$$
$$-\delta U + \rho = \frac{\mu U\left(\frac{h}{g}\right)}{1+\eta U}$$
$$(1+\eta U)(-\delta U + \rho) = \mu U\left(\frac{h}{g}\right)$$
$$\delta\eta U^2 + \delta U - \rho\eta U + \mu U\left(\frac{h}{g}\right) - \rho = 0$$
$$\delta\eta U^2 + \left[\delta - \rho\eta + \mu\left(\frac{h}{g}\right)\right]U - \rho = 0$$

Untuk mencari nilai U gunakan rumus :

$$U_{1,2} = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}$$

Diperoleh nilai 2 nilai U yakni :

$$U_{1,2} = \frac{\left[-\delta g + \rho\eta g + \mu h\right] \pm \sqrt{\delta^2 g^2 + 2\mu\delta hg + \rho^2\eta^2 g^2 - 2\rho\eta\mu hg + \mu^2 h^2 + 2\delta\eta\rho g^2}}{2\delta\eta g}$$

Dengan

$$U_1 = \frac{\left[-\delta g + \rho\eta g + \mu h\right] + \sqrt{\delta^2 g^2 + 2\mu\delta hg + \rho^2\eta^2 g^2 - 2\rho\eta\mu hg + \mu^2 h^2 + 2\delta\eta\rho g^2}}{2\delta\eta g}$$
$$U_2 = \frac{\left[-\delta g + \rho\eta g + \mu h\right] - \sqrt{\delta^2 g^2 + 2\mu\delta hg + \rho^2\eta^2 g^2 - 2\rho\eta\mu hg + \mu^2 h^2 + 2\delta\eta\rho g^2}}{2\delta\eta g}$$

Dipilih U_1 yang bernilai positif yakni :

$$U_1^* = \frac{1}{2}\frac{\eta g \rho - \delta g - \mu h + \sqrt{\eta^2 g^2 \rho^2 + 2\delta\eta g^2 \rho - 2\eta g h \mu \rho + \delta^2 g^2 + 2\delta g h \mu + h^2 \mu^2}}{\delta \eta g}$$

Lalu dicari nilai C dengan cara substitusi semua nilai ke (4.3) menjadi :

$$\frac{\mu VU}{1+\eta U} - aW - pWC = 0$$

$$pWC = \frac{\mu VU}{1+\eta U} - aW$$

$$C = \frac{\frac{\mu VU}{1+\eta U} - aW}{pW}$$

$$C_1^* = \frac{\mu V_4^* U_4^*}{\left(1+\eta U_4^*\right) p W_4^*} - \frac{a}{p}$$

Diperoleh titik kesetimbangannya yakni :

$$A_1^* = \frac{bg\kappa - ch\phi}{chq}$$

$$V_1^* = \frac{h}{g}$$

$$W_1^* = \frac{b}{c}$$

$$U_1^* = \frac{\eta g \rho - d g - \mu h}{2d\eta g} + \frac{\sqrt{\eta^2 g^2 \rho^2 + 2d\eta g^2 \rho - 2\eta g h \mu \rho + d^2 g^2 + 2d g h \mu + h^2 \mu^2}}{2d\eta g}$$

$$C_1^* = \frac{\mu V_4^* U_4^*}{\left(1+\eta U_4^*\right) p W_4^*} - \frac{a}{p}$$

Substitusi nilai paramater $\rho = 100$, $\delta = 0.01$, $\mu = 0.01$, $a = 0.01$, $p = 1$, $\kappa = 10$, $q = 1$, $\phi = 1$, $h = 0.1$, $g = 20.5$, $c = 20.5$, dan $b = 0.1$ maka diperoleh :

$$A_1^* = 1$$

$$V_1^* = 0.004878048780$$

$$W_1^* = 0.004878048780$$

$$U_1^* = 10999.95126$$

$$C_1^* = 0.009909173076$$

4.3 Matriks Jacobian dan Nilai Eigen

Ketika menganalisis titik kesetimbangan, langkah yang diambil melibatkan penggunaan matriks Jacobian untuk menghitung nilai eigen. Matriks Jacobian ini dibentuk dari persamaan yang diberikan. Sebagai hasilnya, matriks Jacobian dapat dinyatakan sebagai berikut. Misalkan terdapat himpunan n persamaan $y = (x)$ dengan n variabel u, w, v, a, c, yang ditulis sebagai:

$$
\begin{aligned}
y_1 &= f_1(u,w,v,a,c)\\
y_2 &= f_2(u,w,v,a,c)\\
y_3 &= f_3(u,w,v,a,c)\\
y_4 &= f_4(u,w,v,a,c)\\
y_5 &= f_5(u,w,v,a,c)
\end{aligned}
$$

Berikut definisi dari matriks jacobian :

$$
J(u,w,v,a,c) = \begin{bmatrix}
\frac{dy_1}{du} & \frac{dy_1}{dw} & \frac{dy_1}{dv} & \frac{dy_1}{da} & \frac{dy_1}{dc}\\
\frac{dy_2}{du} & \frac{dy_2}{dw} & \frac{dy_2}{dv} & \frac{dy_2}{da} & \frac{dy_2}{dc}\\
\frac{dy_3}{du} & \frac{dy_3}{dw} & \frac{dy_3}{dv} & \frac{dy_3}{da} & \frac{dy_3}{dc}\\
\frac{dy_4}{du} & \frac{dy_4}{dw} & \frac{dy_4}{dv} & \frac{dy_4}{da} & \frac{dy_4}{dc}\\
\frac{dy_5}{du} & \frac{dy_5}{dw} & \frac{dy_5}{dv} & \frac{dy_5}{da} & \frac{dy_5}{dc}
\end{bmatrix}
$$

Diperoleh matriks jacobian dari model matematika SARS-CoV-2 :

$$
J(U,W,V,A,C) = \begin{bmatrix}
-d - \frac{-\mu V}{(1+\eta U)^2} & 0 & \frac{-\mu U}{1+\eta U} & 0 & 0\\
\frac{\mu V}{(1+\eta U)^2} & -a - pC & \frac{-\mu U}{1+\eta U} & 0 & 0\\
0 & \kappa & qA - \phi & qV & 0\\
0 & 0 & gA & gV - h & 0\\
0 & cC & 0 & 0 & -b
\end{bmatrix}
$$

4.3.1 Nilai Eigen Kondisi Bebas Penyakit

Pada tahap ini, persamaan Jacobian akan disubstitusi dengan nilai titik kesetimbangan pada kondisi $E_0^* = (U_0^*, W_0^*, V_0^*, A_0^*, C_0^*)$, di mana $U_0^* = 1100, W_0^* = 0, V_0^* = 0, A_0^* = 0, C_0^* = 0$. Dari kondisi ini, matriks Jacobian akan dihitung berdasarkan nilai-nilai tersebut, menghasilkan matriks Jacobian yang sesuai untuk analisis kestabilan.

$$J\left(E_0^*\right) = \begin{bmatrix} -d & 0 & \dfrac{-\mu\left(\dfrac{\rho}{\delta}\right)}{1+\eta\left(\dfrac{\rho}{\delta}\right)} & 0 & 0 \\ 0 & -a & \dfrac{-\mu\left(\dfrac{\rho}{\delta}\right)}{1+\eta\left(\dfrac{\rho}{\delta}\right)} & 0 & 0 \\ 0 & \kappa & -\phi & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -h & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -b \end{bmatrix}$$

$$J\left(E_0^*\right) = \begin{bmatrix} -d & 0 & \dfrac{-\mu\rho}{\delta\left(1+\dfrac{\eta\rho}{\delta}\right)} & 0 & 0 \\ 0 & -a & \dfrac{-\mu\rho}{\delta\left(1+\dfrac{\eta\rho}{\delta}\right)} & 0 & 0 \\ 0 & \kappa & -\phi & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -h & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -b \end{bmatrix}$$

Substitusi nilai parameter ke $J(E_0^*)$, diperoleh :

$$J\left(E_0^*\right) = \begin{bmatrix} -0.01 & 0 & -0.09990917348 & 0 & 0 \\ 0 & -0.01 & 0.09990917348 & 0 & 0 \\ 0 & 10 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -0.1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -0.1 \end{bmatrix}$$

Selanjutnya dicari nilai eigen dari matriks tersebut $\det(J(E_0^*) - \lambda I) = 0$

$$\det\left(\begin{bmatrix} -0.01 & 0 & -0.09990917348 & 0 & 0 \\ 0 & -0.01 & 0.09990917348 & 0 & 0 \\ 0 & 10 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -0.1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -0.1 \end{bmatrix} - \lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}\right) = 0$$

$$\det\left(\begin{bmatrix} -0.01-\lambda & 0 & -0.09990917348 & 0 & 0 \\ 0 & -0.01-\lambda & 0.09990917348 & 0 & 0 \\ 0 & 10 & -1-\lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -0.1-\lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -0.1-\lambda \end{bmatrix}\right) = 0$$

Menggunakan bantuan maple, sehingga didapatkan persamaan karakteristik sebagai berikut :

$$-\lambda^5 - 9.210817442\lambda^4 + 7.99890913\lambda^3 - 0.09810163853\lambda^2$$
$$- 0.001790108090\lambda + 3.614802780 \times 10^{-22}$$

Akan digunakan tabel *Routh-Hurwitz* untuk mencari kestabilan titik kesetimbangan bebas penyakit, yakni:

Tabel 4.3.1 Tabel *Routh-Hurwitz* Kestabilan Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit

λ^5	$a_0 = -1$	$a_2 = 0.7649917348$	$a_4 = 0.01176810082$
λ^4	$a_1 = -1.22$	$a_3 = 0.1954892643$	$a_5 = 0.00009890917348$
λ^3	$b_1 = \frac{a_1a_2 - a_0a_3}{a_1} = 0.6047546329$	$b_2 = \frac{a_1a_4 - a_0a_5}{a_1} = 0.01168702773$	$b_3 = \frac{a_1a_6 - a_0a_7}{a_1} = 0$
λ^2	$c_1 = \frac{b_1a_3 - b_2a_1}{b_1} = 0.2190660557$	$c_2 = \frac{b_1a_5 - b_3a_5}{b_1} = 0.1954892643$	$c_3 = \frac{b_1a_6 - b_3a_7}{b_1} = 0$
λ^1	$d_1 = \frac{c_1b_2 - c_2b_1}{c_1} = -0.5279814202$	$d_1 = \frac{c_1b_3 - c_3b_1}{c_1} = 0$	
λ^0	$c_2 = 0.1954892643$		

Suatu sistem dikatakan stabil jika semua nilai pada kolom pertama tabel *Routh-Hurwitz* memiliki tanda yang sama, bernilai positif semua atauu bernilai

negatif semua. Berdasarkan perhitungan kriteria Routh-Hurwitz di atas diketahui bahwa terdapat perubahan tanda pada kolom pertama yaitu $a_0, a_1,\ d_1$ bernilai negatif sedangkan b_1, c_1, e_1 bernilai positif, yang bermaka titik kesetimbangan bebas penyakit pada model SARS-CoV-2 tidak stabil.

4.3.2 Nilai Eigen Kondisi Endemik

Pada tahap ini, persamaan Jacobian akan disubstitusi dengan nilai titik kesetimbangan pada kondisi $E_1^* = (U_1^*, W_1^*, V_1^*, A_1^*, C_1^*)$, di mana $U_1^* = 10999.95126, W_1^* = 0.004878048780, V_1^* = 0.004878048780,\ A_1^* = 9, C_1^* = 0.08990917307$. Dari kondisi ini, matriks Jacobian akan dihitung berdasarkan nilai-nilai tersebut, menghasilkan matriks Jacobian yang sesuai untuk analisis kestabilan.

$$J(E_1) = \begin{bmatrix} -0.1000000004 & 0 & -0.9990917308 & 0 & 0 \\ 4.024160\times10^{(-11)} & -0.9990917307 & 0.9990917308 & 0 & -0.4873618199 \\ 0 & 2 & -2 & -0.487804878 & 0 \\ 0 & 0 & 20.5 & -1\times10^{(-11)} & 0 \\ 0 & 0.2031380481 & 0 & 0 & -1\times10^{(-11)} \end{bmatrix}$$

Akan ditentukan titik kestabilan pada titik kesetimbangan pada kondisi $E_1^* = (U_1^*, W_1^*, V_1^*, A_1^*, C_1^*)$, dengan menggunakan matriks Jacobian.

$$\det\left(\begin{bmatrix} -0.1000000004 & 0 & -0.9990917308 & 0 & 0 \\ 4.024160\times10^{(-11)} & -0.9990917307 & 0.9990917308 & 0 & -0.4873618199 \\ 0 & 2 & -2 & -0.487804878 & 0 \\ 0 & 0 & 20.5 & -1\times10^{(-11)} & 0 \\ 0 & 0.2031380481 & 0 & 0 & -1\times10^{(-11)} \end{bmatrix} - \lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}\right) = 0$$

$$\det\left(\begin{bmatrix} -0.1000000004 & 0 & -0.9990917308 & 0 & 0 \\ 4.024160\times10^{(-11)} & -0.9990917307 & 0.9990917308 & 0 & -0.4873618199 \\ 0 & 2 & -2 & -0.487804878 & 0 \\ 0 & 0 & 20.5 & -1\times10^{(-11)} & 0 \\ 0 & 0.2031380481 & 0 & 0 & -1\times10^{(-11)} \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix}\right) = 0$$

$$\det\left(\begin{bmatrix} -0.1000000004-\lambda & 0 & -0.9990917308 & 0 & 0 \\ 4.024160\times10^{(-11)} & -0.9990917307-\lambda & 0.9990917308 & 0 & -0.4873618199 \\ 0 & 2 & -2-\lambda & -0.487804878 & 0 \\ 0 & 0 & 20.5 & -1\times10^{(-11)}-\lambda & 0 \\ 0 & 0.2031380481 & 0 & 0 & -1\times10^{(-11)}-\lambda \end{bmatrix}\right) = 0$$

Menggunakan bantuan maple, sehingga didapatkan persamaan karakteristik sebagai berikut :

$$-\lambda^5 - 2.109909173\lambda^4 - 0.1219900091\lambda^3 - 0.01298266111\lambda^2$$
$$- 0.002188192506\lambda - 9.909173129 \times 10^{-7}$$

Akan digunakan tabel *Routh-Hurwitz* untuk mencari kestabilan titik kesetimbangan bebas penyakit, yakni:

Tabel 4.3.2 Tabel *Routh-Hurwitz* Kestabilan Titik Kesetimbangan Endemik

λ^5	$a_0 = -1$	$a_2 = -0.1219900091$	$a_4 = -0.002188192506$
λ^4	$a_1 = -2.109909173$	$a_3 = -0.01298266111$	$a_5 = -9.909173129 \times 10^{-7}$
λ^3	$b_1 = \frac{a_1a_2 - a_0a_3}{a_1} = -0.1158368243$	$b_2 = \frac{a_1a_4 - a_0a_5}{a_1} = -0.0002183496013$	$b_3 = \frac{a_1a_6 - a_0a_7}{a_1} = 0$
λ^2	$c_1 = \frac{b_1a_3 - b_2a_1}{b_1} = -0.009005533545$	$c_2 = \frac{b_1a_5 - b_3a_5}{b_1} = -0.01298266111$	$c_3 = \frac{b_1a_6 - b_3a_7}{b_1} = 0$
λ^1	$d_1 = \frac{c_1b_2 - c_2b_1}{c_1} = 0.1667756687$	$d_2 = \frac{c_1b_3 - c_3b_1}{c_1} = 0$	
λ^0	$e_1 = \frac{d_1c_2 - d_2c_1}{d_1} = -0.01298266111$		

Suatu sistem dikatakan stabil jika semua nilai pada kolom pertama tabel *Routh-Hurwitz* memiliki tanda yang sama, bernilai positif semua atauu bernilai negatif semua. Berdasarkan perhitungan kriteria Routh-Hurwitz di atas diketahui bahwa terdapat perubahan tanda pada kolom pertama yaitu a_0, a_1, c_1, b_1, e_1

bernilai negatif sedangkan d_1 bernilai positif, yang bermaka titik kesetimbangan bebas penyakit pada model SARS-CoV-2 tidak stabil.

4.4 Bilangan Reproduksi Dasar

Bilangan reproduksi dasar (R_0) dalam model matematika SARS-CoV-2 menunjukkan kestabilan asimtotik lokal pada titik ekuilibrium yang tidak terinfeksi maupun yang terinfeksi. Pada titik ekuilibrium yang tidak terinfeksi, model ini akan stabil secara lokal jika nilai $R_0 < 1$, sementara pada titik ekuilibrium yang terinfeksi, kestabilan lokal tercapai jika nilai $R_0 > 1$. Selanjutnya, akan diteliti apakah model matematika SARS-CoV-2 bersifat stabil secara lokal pada kondisi tidak terinfeksi dan terinfeksi. Titik ekuilibrium yang tidak terinfeksi, $E_0^* = \left(\frac{\rho}{\delta}, 0, 0, 0, 0\right)$.

Angka reproduksi dasar R_0 dihitung menggunakan nilai eigen terbesar dari matriks K:

$$K = FV^{-1}$$

Dengan :

F : Matriks infeksi dari matriks jacobian J

V^{-1} : Invers matriks transmisi dari matriks jacobian J

Matriks Jacobian untuk $J_0 = E_0^* = \left(\frac{\rho}{\delta}, 0, 0, 0, 0\right)$ pada titik ekuilibrium yang tidak terinfeksi adalah sebagai berikut :

$$J\left(E_0^*\right)=\begin{bmatrix} -d & 0 & \dfrac{-\mu\rho}{\delta\left(1+\dfrac{\eta\rho}{\delta}\right)} & 0 & 0 \\ 0 & -a & \dfrac{-\mu\rho}{\delta\left(1+\dfrac{\eta\rho}{\delta}\right)} & 0 & 0 \\ 0 & \kappa & \phi & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -h & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -b \end{bmatrix}$$

Matriks infeksi F dan sisa dari matriks transmisi V dituliskan sebagai berikut :

$$F=\begin{bmatrix} 0 & 0 & \dfrac{-\mu\rho}{\delta\left(1+\dfrac{\eta\rho}{\delta}\right)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \dfrac{-\mu\rho}{\delta\left(1+\dfrac{\eta\rho}{\delta}\right)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$V=\begin{bmatrix} d & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & a & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\kappa & -\phi & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & h & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & b \end{bmatrix}$$

Dengan :

$$V^{-1}=\begin{bmatrix} \dfrac{1}{d} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \dfrac{1}{a} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\dfrac{\kappa}{a\phi} & -\dfrac{1}{\phi} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dfrac{1}{h} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dfrac{1}{b} \end{bmatrix}$$

Diperoleh matriks $K = FV^{-1}$ yang ditulis sebagai berikut :

$$K = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \dfrac{-\mu\rho}{\delta\left(1+\dfrac{\eta\rho}{\delta}\right)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \dfrac{-\mu\rho}{\delta\left(1+\dfrac{\eta\rho}{\delta}\right)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \dfrac{1}{d} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \dfrac{1}{a} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\dfrac{\kappa}{a\phi} & -\dfrac{1}{\phi} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dfrac{1}{h} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dfrac{1}{b} \end{bmatrix}$$

$$K = \begin{bmatrix} 0 & \dfrac{\kappa\mu\rho}{a\delta\left(1+\dfrac{\eta\rho}{\delta}\right)\phi^2} & \dfrac{\mu\rho}{\delta\left(1+\dfrac{\eta\rho}{\delta}\right)\phi^2} & 0 & 0 \\ 0 & \dfrac{\kappa\mu\rho}{a\delta\left(1+\dfrac{\eta\rho}{\delta}\right)\phi^2} & \dfrac{\mu\rho}{\delta\left(1+\dfrac{\eta\rho}{\delta}\right)\phi^2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Bilangan reproduksi dasar diperoleh dari nilai eigen terbesar matriks $K = FV^{-1}$ model matematika SARS-CoV-2 yaitu :

$$\left|K - \lambda I\right| = 0$$

$$\begin{vmatrix} -\lambda & \dfrac{-\kappa\mu\rho}{a\delta\left(1+\dfrac{\eta\rho}{\delta}\right)\phi^2} & \dfrac{-\mu\rho}{\delta\left(1+\dfrac{\eta\rho}{\delta}\right)\phi^2} & 0 & 0 \\ 0 & \dfrac{\kappa\mu\rho}{a\delta\left(1+\dfrac{\eta\rho}{\delta}\right)\phi^2} - \lambda & \dfrac{\mu\rho}{\delta\left(1+\dfrac{\eta\rho}{\delta}\right)\phi^2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\lambda \end{vmatrix} = 0$$

Diperoleh persamaan karakteristik yakni :

$$\lambda^4\left(\frac{\kappa\mu\rho}{a\delta\left(1+\frac{\eta\rho}{\delta}\right)\phi^2}-\lambda\right)=0$$

$$R_0=\frac{\kappa\mu\rho}{a\delta\left(1+\frac{\eta\rho}{\delta}\right)\phi^2}$$

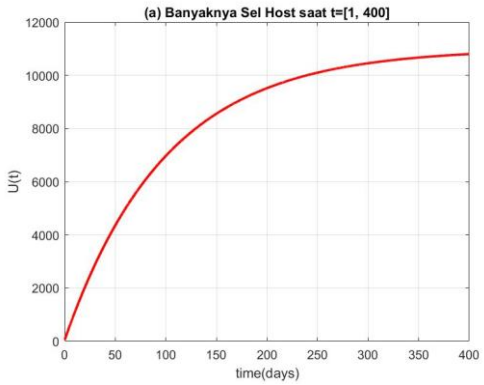
Setelah disubstitusi nilai $\kappa = 2,\ \mu = 0.01,\ \rho = 110,\ a = 0.09,\ \delta = 0.01,\ \eta = 0.1,\ \phi = 1$ diperoleh $R_0 = 2.220203856$. Maka, titik kesetimbangannya akan menuju titik kesetimbangan Endemik.

4.5 Simulasi Numerik Model Matematika SARS-CoV-2

Penelitian ini menjelaskan simulasi numerik yang akan menampilkan grafik dari kelima variabel. Dalam simulasi numerik model SARS-CoV-2 ini, penyelesaian dilakukan menggunakan software Matlab.

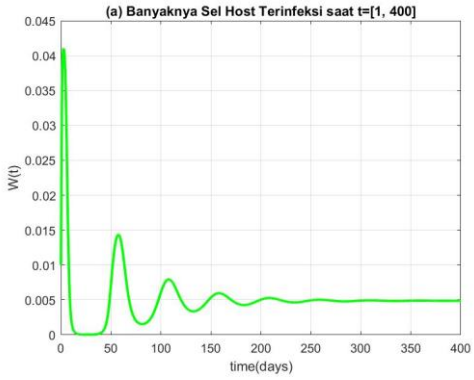
4.5.1 Simulasi Numerik Model Matematika SARS-CoV-2 Tanpa Uji Parameter

Menggunakan nilai awal dan parameter-parameter yang telah digunakan dipenelitian sebelumnya yakni sebagai berikut, $U_0 = 0.01,\ W_0 = 0.01,\ V_0 = 0.01,\ A_0 = 0.01,\ C_0 = 0.01,\ \rho = 110,\ \delta = 0.01,\ \mu = 0.01,\ a = 0.09,\ p = 1,\ \kappa = 2,\ q = 1, \phi = 1, h = 0.1, g = 20.5, c = 20.5,$ dan $b = 0.1,$ dengan nilai $t = [0, 100]$ dan nilai $t = [0, 400]$. Maka, diperoleh grafik sebagai berikut :



Gambar 4.5.1.1 Grafik $\boldsymbol{U(t)}$ Atau Banyaknya Sel Host Rentan Terinfeksi Dengan Parameter $\boldsymbol{t = [0, 400]}$

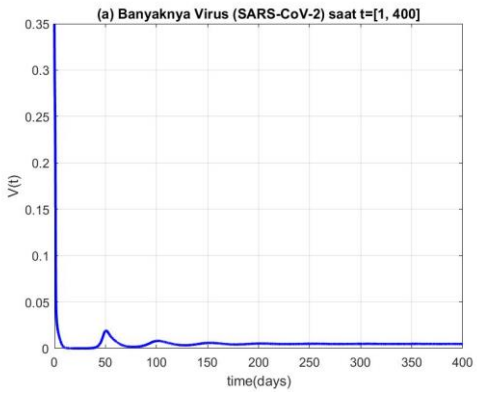
Berdasarkan Gambar 4.5.1.1 merupakan hasil simulasi banyaknya sel host rentan terinfeksi. Di awal infeksi hingga akhir infeksi terlihat bahwa nilainya terus naik hingga menuju titik kesetimbangannya. Hal tersebut dikarenakan sistem imun bekerja dengan baik dalam menghadang virus yang masuk ke tubuh.



Gambar 4.5.1.2 Grafik $\boldsymbol{W(t)}$ Atau Banyaknya Sel Host Yang Telah Terinfeksi Dengan $\boldsymbol{t = [0, 400]}$

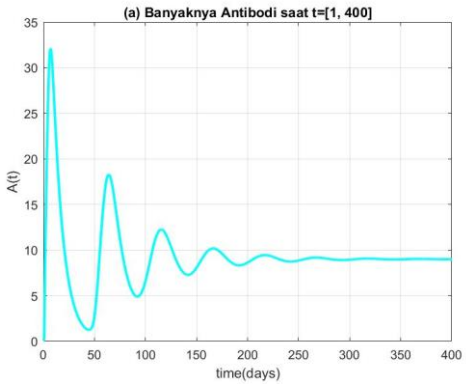
Berdasarkan Gambar 4.5.1.2 merupakan hasil simulasi banyaknya sel host telah terinfeksi. Di awal infeksi, jumlah sel host yang terinfeksi kemungkinan akan meningkat seiring dengan penyebaran virus. kemudian

menurun ketika sel-sel host akan menurun setelah jumlah sel terinfeksi mencapai puncaknya karena respons imun berhasil mengurangi infeksi.



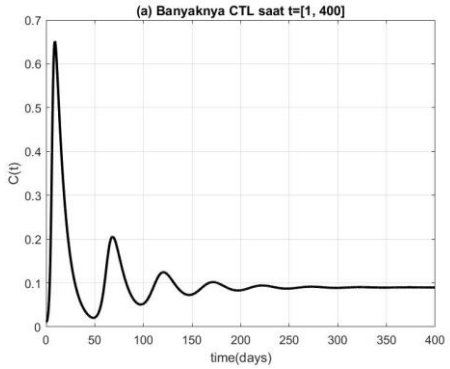
Gambar 4.5.1.3 Grafik $\boldsymbol{V(t)}$ Atau Banyaknya Virus SARS-CoV-2 Dengan Nilai $\boldsymbol{t = [0, 400]}$

Berdasarkan Gambar 4.5.1.3 merupakan hasil simulasi banyaknya virus (SARSCoV-2). Virus akan bereplikasi dengan cepat, menyebabkan jumlah virus meningkat tajam. Setelah mencapai puncak, jumlah virus mengalami penurunan karena respon imun mulai efektif melawan infeksi. Penurunan jumlah virus dan sel yang terinfeksi menunjukkan efektivitas respon imun tubuh, baik melalui antibodi maupun CTL, dalam menekan pertumbuhan virus dan menghancurkan sel-sel terinfeksi. Penurunan ini merupakan indikasi bahwa sistem imun berhasil merespons secara efektif.



Gambar 4.5.1.4 Grafik $\boldsymbol{A(t)}$ Atau Banyaknya Respons Antibodi Yang Telah Terinfeksi Dengan Nilai $\boldsymbol{t = [0, 400]}$

Gambar 4.5.1.4 menunjukkan hasil simulasi jumlah antibodi. Produksi antibodi mulai meningkat ketika sistem kekebalan mulai merespons infeksi. Setelah mencapai puncak, jumlah antibodi mengalami fluktuasi, namun tren keseluruhannya dapat menurun jika infeksi berhasil dikendalikan dan produksi antibodi tidak lagi dalam jumlah besar. Penurunan antibodi setelah mencapai puncak menandakan bahwa sistem kekebalan telah berhasil mengendalikan infeksi, sehingga produksi antibodi berkurang. Setelah fase akut infeksi teratasi, produksi antibodi akan stabil atau menurun karena tubuh tidak lagi membutuhkan produksi dalam jumlah besar.

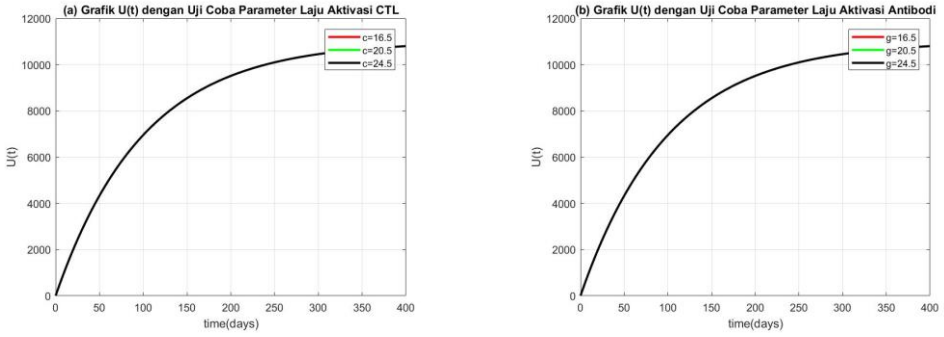


Gambar 4.5.1.5 Grafik $\boldsymbol{C(t)}$ Atau Banyaknya Respons Cytotoxyc T Lymphocytes Yang Telah Terinfeksi Dengan Nilai $\boldsymbol{t = [0, 400]}$

Gambar 4.5.1.5 menunjukkan hasil simulasi jumlah Cytotoxic T Lymphocytes (CTL). Aktivasi dan proliferasi CTL meningkat sebagai respons terhadap infeksi. Jumlah CTL berfluktuasi naik-turun, seiring dengan siklus aktivitas melawan sel yang terinfeksi, diikuti dengan penurunan saat infeksi terkendali. Peningkatan jumlah CTL mencerminkan aktivitas sistem imun yang meningkat dalam menyerang dan menghancurkan sel terinfeksi. Fluktuasi jumlah CTL yang meningkat, diikuti dengan penurunan jumlah antibodi, virus, dan sel terinfeksi, menunjukkan dinamika respons imun dalam mengendalikan dan mengeliminasi infeksi SARS-CoV-2. Respons imun yang efektif akan mengurangi jumlah virus dan sel terinfeksi, sementara respons adaptif dari antibodi dan CTL akan berfluktuasi sesuai dengan kebutuhan tubuh dalam melawan infeksi.

4.5.2 Simulasi Numerik Model Matematika SARS-CoV-2 Dengan Uji Parameter

Menggunakan nilai awal dan parameter-parameter yang telah digunakan dipenelitian sebelumnya yakni sebagai berikut, $U_0 = 0.01$, $W_0 = 0.01$, $V_0 = 0.01$, $A_0 = 0.01$, $C_0 = 0.01$, $\rho = 110$, $\delta = 0.01$, $\mu = 0.01$, $a = 0.09$, $p = 1$, $\kappa = 2$, $q = 1$, $\phi = 1$, $h = 0.1$, dan $b = 0.1$, dengan nilai $t = [0, 100]$ dan nilai $t = [0, 400]$. Dengan dilakukan uji coba parameter $g_1 = 16.5$, $g_2 = 20.5$, $g_3 = 24.5$, dan $c_1 = 16.5$, $c_2 = 20.5$, $c_3 = 24.5$, Maka, diperoleh grafik sebagai berikut :



Gambar 4.5.2.1 Grafik Perbandingan $\boldsymbol{U(t)}$ Atau Sel Host Yang Telah Terinfeksi Dengan Nilai $\mathbf{t = [0, 400]}$

Berdasarkan Gambar 4.5.2.2 menunjukkan perbedaan yang signifikan antara simulasi numerik nilai $U(t)$ dengan uji parameter laju aktivasi antibodi dan laju aktivasi CTL yang dapat dilihat pada tabel sebagai berikut:

Tabel 4.5.2.1 Perbandingan Hasil Simulasi Numerik Nilai $\boldsymbol{U(t)}$ Dengan Uji Parameter Laju Aktivasi Antibodi

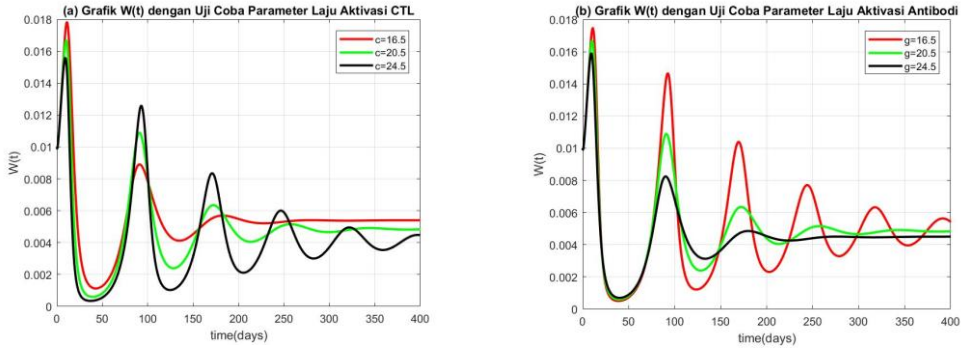
$\boldsymbol{U(t)}$			
$waktu\ (hari)$	$g\_1 = 16.5$	$g\_2 = 20.5$	$g\_3 = 24.5$
0	0.01	0.01	0.01
25	2433.163834	2433.16933	2433.173478
50	4328.139126	4328.143365	4328.146543
75	5803.941023	5803.944303	5803.94729
100	6953.272196	6953.284467	6953.292864
125	7848.399283	7848.407415	7848.413798
150	8545.52302	8545.529081	8545.534749
175	9088.426667	9088.441715	9088.450471
200	9511.255288	9511.266008	9511.274161
225	9840.554891	9840.563303	9840.570431
250	10097.00379	10097.01848	10097.02638
275	10296.73433	10296.74601	10296.75427
300	10452.28486	10452.29477	10452.30261
325	10573.42242	10573.436	10573.44384
350	10667.7688	10667.78066	10667.78869
375	10741.24572	10741.25654	10741.26453
400	10798.46688	10798.47966	10798.48758

Tabel 4.5.2.2 Perbandingan Hasil Simulasi Numerik Nilai $\boldsymbol{U(t)}$ Dengan Uji Parameter Laju Aktivasi CTL

$\boldsymbol{U(t)}$			
waktu (hari)	$c_1 = 16.5$	$c_2 = 20.5$	$c_3 = 24.5$
0	0.01	0.01	0.01
25	2433.163834	2433.16933	2433.173478
50	4328.139126	4328.143365	4328.146543
75	5803.941023	5803.944303	5803.94729
100	6953.272196	6953.284467	6953.292864
125	7848.399283	7848.407415	7848.413798
150	8545.52302	8545.529081	8545.534749
175	9088.426667	9088.441715	9088.450471
200	9511.255288	9511.266008	9511.274161
225	9840.554891	9840.563303	9840.570431
250	10097.00379	10097.01848	10097.02638
275	10296.73433	10296.74601	10296.75427
300	10452.28486	10452.29477	10452.30261
325	10573.42242	10573.436	10573.44384
350	10667.7688	10667.78066	10667.78869
375	10741.24572	10741.25654	10741.26453
400	10798.46688	10798.47966	10798.48758

Berdasarkan hasil simulasi pada Tabel 4.5.2.3 dan 4.5.2.2, dilakukan perbandingan jumlah sel host yang terinfeksi dengan variasi parameter laju aktivasi antibodi dan laju aktivasi CTL. Dari simulasi interaksi antara Virus (SARS-CoV-2) dan Respon Antibodi $gV(t)A(t)$ pada interval waktu $t \in [0, 100]$ dan $t \in [0, 400]$, dengan parameter uji coba $g_1 = 16{,}5, g_2 = 20{,}5$, dan $g_3 = 24{,}5$, didapatkan bahwa tidak ada perubahan signifikan terhadap nilai $U(t)$ seiring peningkatan laju aktivasi antibodi.

Sementara itu, pada interaksi Virus (SARS-CoV-2) dan Respon Cytotoxic T Lymphocytes (CTL) $cW(t)C(t)$, dengan interval waktu yang sama dan parameter uji coba $c_1 = 16{,}5, c_2 = 20{,}5$, serta $c_3 = 24{,}5$, didapatkan bahwa tidak ada perubahan signifikan terhadap nilai $U(t)$ seiring peningkatan laju aktivasi CTL.



Gambar 4.5.2.4 Grafik Perbandingan $\boldsymbol{W(t)}$ Atau Sel Host Yang Telah Terinfeksi Dengan Nilai $\mathbf{t = [0, 400]}$

Berdasarkan Gambar 4.5.2.2 menunjukkan perbedaan yang signifikan antara simulasi numerik nilai $W(t)$ dengan uji parameter laju aktivasi antibodi dan laju aktivasi CTL yang dapat dilihat pada tabel sebagai berikut:

Tabel 4.5.2.3 Perbandingan Hasil Simulasi Numerik Nilai $\boldsymbol{W(t)}$ Dengan Uji Parameter Laju Aktivasi Antibodi

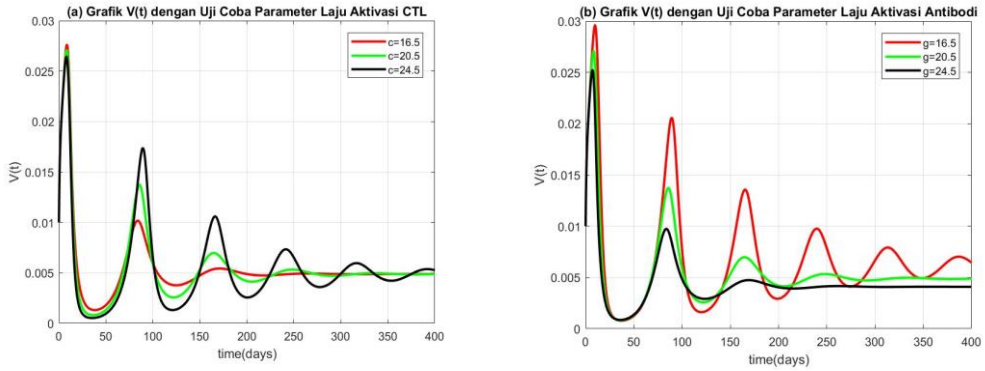
$\boldsymbol{W(t)}$			
waktu (hari)	$g_1 = 16.5$	$g_2 = 20.5$	$g_3 = 24.5$
0	0.01	0.01	0.01
25	1.49E-03	1.65E-03	1.84E-03
50	0.000733758	0.000822697	0.000897198
75	0.004835035	0.004823289	0.00448113
100	0.009158508	0.00814885	0.006812679
125	0.001224238	0.002437226	0.003295337
150	0.004110526	0.003959082	0.003658866
175	0.009197878	0.006305963	0.004818155
200	0.002347226	0.004396239	0.004533838
225	0.004449532	0.004255317	0.004259887
250	0.007171682	0.005098255	0.004407292
275	0.003347718	0.004921883	0.00450518
300	0.004792611	0.004657816	0.004473888
325	0.005998687	0.004833459	0.004465787
350	0.003991704	0.004908097	0.004489169
375	0.004936629	0.004829016	0.004500953
400	0.005418259	0.004834361	0.004502524

Tabel 4.5.2.4 Perbandingan Hasil Simulasi Numerik Nilai $\boldsymbol{W(t)}$ Dengan Uji Parameter Laju Aktivasi CTL

$\boldsymbol{W(t)}$			
waktu (hari)	$c_1 = 16.5$	$c_2 = 20.5$	$c_3 = 24.5$
0	0.01	0.01	0.01
25	3.63E-03	1.65E-03	7.93E-04
50	0.001277352	0.000822697	0.000557786
75	0.005116565	0.004823289	0.00392615
100	0.007842721	0.00814885	0.008371021
125	0.004367991	0.002437226	0.001030051
150	0.004536136	0.003959082	0.00314873
175	0.005623224	0.006305963	0.007853484
200	0.005482133	0.004396239	0.002227404
225	0.005212865	0.004255317	0.003427593
250	0.005310012	0.005098255	0.005891791
275	0.005405508	0.004921883	0.003178197
300	0.005388675	0.004657816	0.003725703
325	0.005376674	0.004833459	0.004917077
350	0.005392351	0.004908097	0.003671225
375	0.005402488	0.004829016	0.003894446
400	0.005403394	0.004834361	0.004472263

Berdasarkan hasil simulasi pada Tabel 4.5.2.3 dan 4.5.2.4, dilakukan perbandingan jumlah sel host yang terinfeksi dengan variasi parameter laju aktivasi antibodi dan laju aktivasi CTL. Dari simulasi interaksi antara Virus (SARS-CoV-2) dan Respon Antibodi $gV(t)A(t)$ pada interval waktu $t \in [0, 100]$ dan $t \in [0, 400]$, dengan parameter uji coba $g_1 = 16{,}5, g_2 = 20{,}5$, dan $g_3 = 24{,}5$, ditemukan bahwa nilai $W(t)$ menurun seiring peningkatan laju aktivasi antibodi. Kesimpulannya, penurunan laju aktivasi antibodi sebesar 19,5% dapat meningkatkan jumlah sel host yang terinfeksi sebesar 12%, sedangkan peningkatan sebesar 19,5% dapat menurunkan jumlah sel terinfeksi sebesar 6% dalam 400 hari pertama.

Sementara itu, pada interaksi Virus (SARS-CoV-2) dan Respon Cytotoxic T Lymphocytes (CTL) $cW(t)C(t)$, dengan interval waktu yang sama dan parameter uji coba $c_1 = 16{,}5, c_2 = 20{,}5$, serta $c_3 = 24{,}5$, didapatkan bahwa nilai $W(t)$ berkurang seiring dengan penurun laju aktivasi CTL. Dengan demikian, penurunan laju aktivasi CTL sebesar 19,5% meningkatkan jumlah sel host yang terinfeksi sebesar 11%, dan peningkatan sebesar 19,5% menurunkan jumlah sel yang terinfeksi sebesar 7% dalam 400 hari pertama.



Gambar 4.5.2.5 Grafik Perbandingan $\boldsymbol{V(t)}$ Atau Virus SARS-CoV-2 Dengan Nilai $\boldsymbol{t = [0, 400]}$

Berdasarkan Gambar 4.5.2.6 menunjukkan perbedaan yang signifikan antara simulasi numerik nilai $V(t)$ dengan uji parameter laju aktivasi antibodi dan laju aktivasi CTL yang dapat dilihat pada tabel sebagai berikut:

Tabel 4.5.2.5 Perbandingan Hasil Simulasi Numerik Nilai $\boldsymbol{V(t)}$ Dengan Uji Parameter Laju Aktivasi Antibodi

$\boldsymbol{V(t)}$			
waktu (hari)	$g_1 = 16.5$	$g_2 = 20.5$	$g_3 = 24.5$
0	0.01	0.01	0.01
25	1.76E-03	1.53E-03	1.42E-03
50	0.001258463	0.001331793	0.001364563
75	0.008627825	0.00825445	0.007226752
100	0.007657082	0.005862441	0.004833961
125	0.00172304	0.002602708	0.002917155
150	0.006848236	0.005321733	0.004026387
175	0.009099709	0.006216304	0.00467826
200	0.002929378	0.004193179	0.004037421
225	0.006717249	0.004666032	0.003956822
250	0.007835827	0.005325158	0.0041351
275	0.004104328	0.00485134	0.004135726
300	0.006663565	0.004741303	0.004077501
325	0.006915184	0.004952887	0.004079108
350	0.004925401	0.004928903	0.004092941
375	0.006513786	0.004846718	0.004089474
400	0.006446931	0.004877408	0.004084283

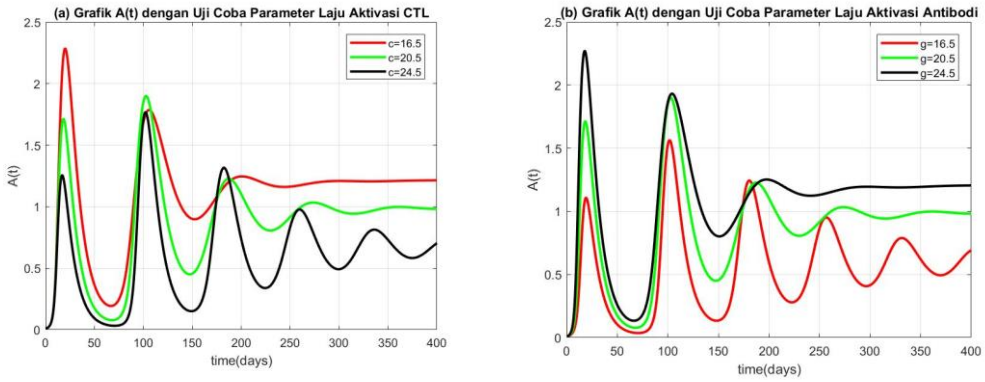
Tabel 4.5.2.6 Perbandingan Hasil Simulasi Numerik Nilai $\boldsymbol{V(t)}$ Dengan Uji Parameter Laju Aktivasi CTL

$\boldsymbol{V(t)}$			
waktu (hari)	$c_1 = 16.5$	$c_2 = 20.5$	$c_3 = 24.5$
0	0.01	0.01	0.01
25	2.52E-03	1.53E-03	9.46E-04
50	0.001810213	0.001331793	0.000962069
75	0.007894732	0.00825445	0.007023674
100	0.005921435	0.005862441	0.006497966
125	0.003770904	0.002602708	0.001381231
150	0.004743448	0.005321733	0.005182236
175	0.005411972	0.006216304	0.007801364
200	0.004889151	0.004193179	0.00256726
225	0.00476579	0.004666032	0.004979939
250	0.004908759	0.005325158	0.006517132

V(t)			
waktu (hari)	$c_1 = 16.5$	$c_2 = 20.5$	$c_3 = 24.5$
275	0.004927082	0.00485134	0.003621748
300	0.004879292	0.004741303	0.004930333
325	0.004874251	0.004952887	0.00567967
350	0.004885345	0.004928903	0.004892483
375	0.004884235	0.004846718	0.005265957
400	0.004879868	0.004877408	0.00487820

Berdasarkan hasil simulasi pada Tabel 4.5.2.7 dan 4.5.2.6, dilakukan perbandingan jumlah Virus (SARS-CoV-2) dengan variasi parameter laju aktivasi antibodi dan laju aktivasi CTL. Dari simulasi interaksi antara Virus (SARS-CoV-2) dan Respon Antibodi $gV(t)A(t)$ pada interval waktu $t \in [0, 100]$ dan $t \in [0, 400]$, dengan parameter uji coba $g_1 = 16{,}5, g_2 = 20{,}5$, dan $g_3 = 24{,}5$, ditemukan bahwa nilai $V(t)$ menurun seiring peningkatan laju aktivasi antibodi. Kesimpulannya, pengurangan laju aktivasi antibodi sebesar 19,5% dapat meningkatkan jumlah virus SARS-CoV-2 sebesar 32%, sedangkan peningkatan sebesar 19,5% dapat mengurangi jumlah virus sebesar 16% dalam 400 hari pertama.

Sementara itu, pada interaksi Virus (SARS-CoV-2) dan Respon Cytotoxic T Lymphocytes (CTL) $cW(t)C(t)$, dengan interval waktu yang sama dan parameter uji coba $c_1 = 16{,}5, c_2 = 20{,}5$, serta $c_3 = 24{,}5$, didapatkan bahwa nilai $V(t)$ berkurang dan bertambah tidak signifikan seiring dengan kenaikan laju aktivasi CTL. Dengan demikian, penurunan laju aktivasi CTL sebesar 19,5% meningkatkkan jumlah virus SARS-CoV-2 sebesar 0,05%, dan penurunan sebesar 19,5% meningkatkan jumlah virus sebesar 0,012% dalam 400 hari pertama.



Gambar 4.5.2.7 Grafik Perbandingan $\boldsymbol{A(t)}$ Atau Banyaknya Respon Antibodi Dengan Nilai $\boldsymbol{t = [0, 400]}$

Berdasarkan Gambar 4.5.2.4 menunjukkan perbedaan yang signifikan antara simulasi numerik nilai $A(t)$ dengan uji parameter laju aktivasi antibodi dan laju aktivasi CTL yang dapat dilihat pada tabel sebagai berikut:

Tabel 4.5.2.8 Perbandingan Hasil Simulasi Numerik Nilai $\boldsymbol{A(t)}$ Dengan Uji Parameter Laju Aktivasi Antibodi

A(t)			
waktu (hari)	$g_1 = 16.5$	$g_2 = 20.5$	$g_3 = 24.5$
0	0.01	0.01	0.01
25	0.929784206	1.324838036	1.740348609
50	0.084004736	0.129600741	0.185459102
75	0.013000684	0.031639773	0.066818509
100	0.302857132	1.626788346	2.026599675
125	1.236410657	1.57440708	1.731870538
150	0.168206514	0.479850129	0.850557069
175	0.141601751	0.701244384	0.947825678
200	1.494949268	1.304094063	1.277602994
225	0.406829455	0.923370818	1.206917993
250	0.28486925	0.835893509	1.13399204
275	1.057129836	1.024897224	1.173236136
300	0.516088554	1.014285587	1.202789566
325	0.426051522	0.949236454	1.197347437
350	0.83344716	0.979669381	1.1960943
375	0.554921504	1.003306263	1.203161961
400	0.517444261	0.988767419	1.207456429

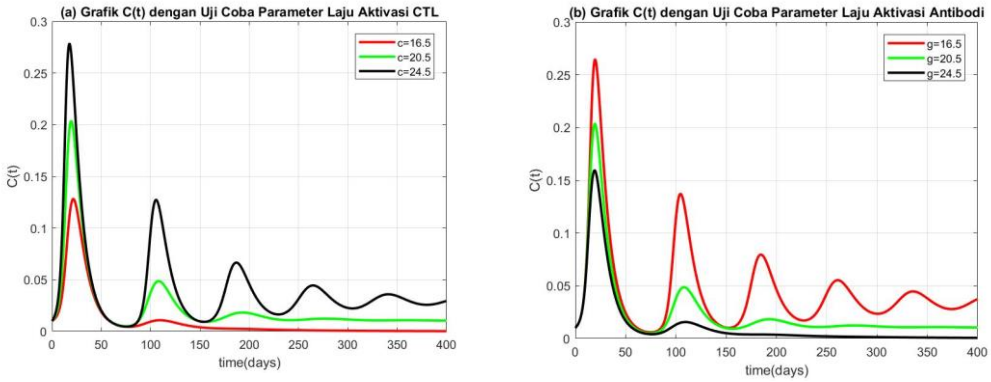
Tabel 4.5.2.9 Perbandingan Hasil Simulasi Numerik Nilai $\boldsymbol{A(t)}$ Dengan Uji Parameter Laju Aktivasi CTL

$\boldsymbol{A(t)}$			
waktu (hari)	$c_1 = 16.5$	$c_2 = 20.5$	$c_3 = 24.5$
0	0.01	0.01	0.01
25	1.988111544	1.280986189	0.807933808
50	0.364056725	0.17535775	0.092958791
75	0.246023164	0.097014947	0.034929478
100	1.687138458	1.850019046	1.708286364
125	1.316433915	0.863804418	0.469832062
150	0.900651744	0.455524785	0.150810857
175	1.080116825	1.0478358	1.072923252
200	1.245958642	1.102258874	0.737744331
225	1.186745091	0.814530632	0.338555725
250	1.162632369	0.9156464	0.833441203
275	1.194574043	1.03275398	0.7601235
300	1.209037114	0.963293147	0.491897121
325	1.206057747	0.950769735	0.74249721
350	1.207518023	0.99250504	0.729756791
375	1.212256559	0.992835441	0.582497845
400	1.214585191	0.981952527	0.703418871

Berdasarkan hasil simulasi pada Tabel 4.5.2.7 dan 4.5.2.8, dilakukan perbandingan jumlah respons antibodi dengan variasi parameter laju aktivasi antibodi dan laju aktivasi CTL. Pada interaksi Virus (SARS-CoV-2) dan Respon Antibodi $gV(t)A(t)$, yang disimulasikan pada interval waktu $t \in [0, 100]$ dan $t \in [0, 400]$, dengan parameter uji coba $g_1 = 16{,}5$, $g_2 = 20{,}5$, dan $g_3 = 24{,}5$, didapatkan bahwa nilai $A(t)$ meningkat seiring dengan bertambahnya laju aktivasi antibodi. Kesimpulannya, penurunan laju aktivasi antibodi sebesar 19,5% dapat menurunakn respon antibodi sebesar 47,6%, sementara peningkatan sebesar 19,5% dapat meningkatkan respon antibodi sebesar 22,1% dalam 400 hari pertama.

Di sisi lain, untuk interaksi Virus (SARS-CoV-2) dan Respon Cytotoxic T Lymphocytes (CTL) $cW(t)C(t)$, dengan interval waktu yang sama dan

parameter uji coba $c_1 = 16{,}5, c_2 = 20{,}5$, serta $c_3 = 24{,}5$, ditemukan bahwa nilai $A(t)$ berkurang seiring kenaikan laju aktivasi CTL. Dengan demikian, penurunan laju aktivasi CTL sebesar 19,5% meningkatkan respon antibodi sebesar 23,6%, dan kenaikan sebesar 19,5% menurunkan respon antibodi sebesar 28,3% dalam 400 hari pertama.



Gambar 4.5.2.8 Grafik Perbandingan $\boldsymbol{C(t)}$ Atau Banyaknya Respons Cytotoxyc T Lymphocytes Dengan Nilai $\boldsymbol{t = [0, 400]}$

Berdasarkan Gambar 4.5.2.5 menunjukkan perbedaan yang signifikan antara simulasi numerik nilai $C(t)$ dengan uji parameter laju aktivasi antibodi dan laju aktivasi CTL yang dapat dilihat pada tabel sebagai berikut:

Tabel 4.5.2.10 Perbandingan Hasil Simulasi Numerik Nilai $\boldsymbol{C(t)}$ Dengan Uji Parameter Laju Aktivasi Antibodi

$\boldsymbol{C(t)}$			
waktu (hari)	$g_1 = 16.5$	$g_2 = 20.5$	$g_3 = 24.5$
0	0.01	0.01	0.01
25	0.107710311	0.091951501	0.07983924
50	0.009573662	0.008587357	0.007827365
75	0.001218187	0.001305825	0.001316713
100	0.005494811	0.009527608	0.005632072
125	0.106033743	0.039226859	0.010817044
150	0.013964713	0.010922198	0.004562548
175	0.006316191	0.008108648	0.002823823

C(t)			
waktu (hari)	$g_1 = 16.5$	$g_2 = 20.5$	$g_3 = 24.5$
200	0.087341848	0.01653971	0.002818049
225	0.030062691	0.013400744	0.002326707
250	0.014218807	0.010090189	0.001729013
275	0.055947076	0.011271284	0.001386706
300	0.034316002	0.011651829	0.001152364
325	0.02199103	0.010583692	0.000941423
350	0.045016132	0.010389889	0.000767413
375	0.034264447	0.010576161	0.000632053
400	0.027433013	0.010379094	0.000522795

Tabel 4.5.2.11 Perbandingan Hasil Simulasi Numerik Nilai $\boldsymbol{C(t)}$ Dengan Uji Parameter Laju Aktivasi CTL

C(t)			
waktu (hari)	$c_1 = 16.5$	$c_2 = 20.5$	$c_3 = 24.5$
0	0.01	0.01	0.01
25	0.11872229	0.162084341	0.187238377
50	0.018683002	0.019862126	0.020102944
75	0.004550482	0.004959935	0.004573527
100	0.009424255	0.037714775	0.097632868
125	0.008364207	0.027654333	0.041801516
150	0.003950224	0.009828853	0.009649742
175	0.002707333	0.013686487	0.038285846
200	0.002266834	0.0175795	0.04567648
225	0.001664808	0.012063071	0.017026357
250	0.001189163	0.011076015	0.031418215
275	0.000894198	0.012329542	0.038924549
300	0.00068129	0.011518969	0.022664926
325	0.00051439	0.01067868	0.029933203
350	0.000389082	0.010764646	0.034164088
375	0.0002961	0.010709399	0.026007709
400	0.000225771	0.010411758	0.029480543

Berdasarkan hasil simulasi pada Tabel 4.5.2.9 dan 4.5.2.10, dilakukan perbandingan jumlah Respons Cytotoxyc T Lymphocytes dengan variasi parameter laju aktivasi antibodi dan laju aktivasi CTL. Pada interaksi antara Virus (SARS-CoV-2) dan Respon Antibodi $gV(t)A(t)$ yang disimulasikan pada interval waktu $t \in [0, 400]$, dengan parameter uji coba $g_1 = 16{,}5, g_2 = 20{,}5,$

dan $g_3 = 24{,}5$, ditemukan bahwa nilai $C(t)$ menurun seiring dengan peningkatan laju aktivasi antibodi. Kesimpulannya, penurunan laju aktivasi antibodi sebesar 19,5% dapat meningkatkan respon Cytotoxic T Lymphocytes (CTL) sebesar 164%, sedangkan peningkatan sebesar 19,5% dapat menurunkan respon CTL sebesar 94% dalam 400 hari pertama.

Sementara itu, pada interaksi Virus (SARS-CoV-2) dan Respon Cytotoxic T Lymphocytes $cW(t)C(t)$, dengan interval waktu yang sama dan parameter uji coba $c_1 = 16{,}5, c_2 = 20{,}5$, serta $c_3 = 24{,}5$ didapatkan bahwa nilai $C(t)$ bertambah seiring dengan kenaikan laju aktivasi CTL. Dengan demikian, penurunan laju aktivasi CTL sebesar 19,5% dapat menurunkan respon CTL sebesar 97,8%, dan kenaikan sebesar 19,5% dapat meningkatkan respon CTL sebesar 183,1% dalam 400 hari pertama.

4.6 Kajian Islami Menghadapi Pandemi Covid-19 Dalam Prespektif Islam

Pemerintah menganjurkan *social distancing* dan vaksinasi COVID-19 sebagai upaya untuk menekan penyebaran cepat virus. *Social distancing* memiliki keunggulan dalam menekan pandemi berupa penyebaran secara eksternal (orang per orang). Berdasarkan hadis Nabi SAW., redaksi yang digunakan adalah: “Maka apabila kamu mendengar penyakit tha’un berjangkit di suatu negeri, janganlah kamu datang ke negeri itu, dan apabila penyakit itu berjangkit di negeri tempat kamu berada, janganlah kamu keluar dari negeri itu untuk melarikan diri darinya.” Penegasan yang dapat dipahami dari hadis ini adalah adanya larangan masuk dan keluar dari suatu wilayah yang terkena wabah. Artinya, perlu adanya pengawasan ketat terhadap batas-batas wilayah, baik antarprovinsi maupun antarkota di

Indonesia. Namun, ini bukan berarti wilayah tersebut harus lumpuh total, dan aktivitas ekonomi tetap dapat dilakukan untuk memenuhi kebutuhan masyarakat.

Sedangkan, Vaksin berperan dalam memperkuat sistem kekebalan tubuh sehingga mampu melawan virus. Dengan vaksinasi, tubuh diberi kesempatan untuk menghasilkan antibodi, yang membuat sistem imun lebih efektif dalam menangkal penyakit. Secara umum, salah satu fungsi obat adalah mencegah perkembangan kondisi patologis, seperti yang dilakukan oleh vaksin dan serum. Karena itu, vaksin dapat dianggap sebagai bagian dari kategori obat-obatan. Rasulullah SAW. juga menganjurkan agar umatnya berobat ketika tertimpa penyakit.

Al-Qastalani menyatakan bahwa Allah SWT tidak akan menimpakan suatu penyakit kepada seseorang tanpa menyediakan obatnya, atau memberikan wahyu melalui malaikat yang diutus untuk mengajarkan pengobatan kepada makhluk di bumi. Vaksin, dari segi fungsinya, bukanlah untuk menyembuhkan penyakit, melainkan untuk memberikan perlindungan pada manusia agar tidak tertular oleh virus menular. Namun, secara logis, penulis memahami bahwa langkah vaksinasi ini merupakan salah satu cara agar penyakit menular dapat lenyap, karena virus tidak lagi memiliki inang untuk berkembang biak.

Pandemi ini tidak hanya berdampak pada fisik, tetapi juga pada kondisi psikologis masyarakat. Banyak yang mengalami gangguan mental seperti kecemasan dan depresi akibat ketakutan akan virus, ketidakpastian ekonomi, dan tekanan sosial. Dalam Islam, menjaga kesehatan mental adalah bagian dari menjaga kesejahteraan manusia secara keseluruhan. Al-Qur'an menyebutkan bahwa ketenangan dapat diperoleh melalui ingat kepada Allah SWT. Seperti yang

terdapat dalam Q.S. Ar-Ra'd ayat 28: *"Ingatlah, hanya dengan mengingat Allah-lah hati menjadi tenteram."* Ini menggarisbawahi pentingnya zikir dan ibadah sebagai cara untuk menenangkan hati di tengah ketidakpastian.

Keyakinan kepada Allah SWT dan menjalankan ibadah secara konsisten juga memberikan kekuatan mental dan fisik. Al-Qur'an mengajarkan bahwa ketenangan batin dapat dicapai melalui ibadah dan kedekatan dengan Allah, sebagaimana disebutkan dalam Q.S. Yunus ayat 57: *"Al-Qur'an adalah penyembuh bagi penyakit yang ada dalam dada, dan petunjuk serta rahmat bagi orang-orang yang beriman."* Dalam konteks pandemi, keimanan ini tidak hanya menjadi sumber ketenangan mental tetapi juga membantu memperkuat sistem imun tubuh, yang berperan penting dalam melawan penyakit. Panduan spiritual ini menunjukkan bahwa ajaran agama berperan besar dalam membantu umat Muslim menghadapi pandemi dengan lebih kuat, baik secara fisik maupun mental.

BAB V
PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan yang telah dipaparkan sebelumnya, diperoleh kesimpulan sebagai berikut :

1. Berdasarkan hasil dari analisis model matematika SARS-CoV-2 terdapat dua titik yakni :
   a. Titik kesetimbangan bebas penyakit.

$$A_0^* = 0$$
$$C_0^* = 0$$
$$U_0^* = 11000$$
$$V_0^* = 0$$
$$W_0^* = 0$$

   Selanjutnya, dilakukan pengecekkan sistem tersebut kestabilan model dengan metode *Routh-Hurwitz*. Berdasarkan perhitungan kriteria Routh-Hurwitz diketahui bahwa terdapat perubahan tanda pada kolom pertama yaitu a_0, a_1, d_1 bernilai negatif sedangkan b_1, c_1, e_1 bernilai positif, yang bermaka titik kesetimbangan bebas penyakit pada model SARS-CoV-2 tidak stabil.

   b. Titik kesetimbangan endemik.

$$A_1^* = 1$$
$$V_1^* = 0.004878048780$$
$$W_1^* = 0.004878048780$$
$$U_1^* = 10999.95126$$
$$C_1^* = 0.009909173076$$

Berdasarkan perhitungan kriteria Routh-Hurwitz di atas diketahui bahwa terdapat perubahan tanda pada kolom pertama yaitu a_0, a_1, c_1, d_1, e_1 bernilai negatif sedangkan b_1 bernilai positif, yang bermaka titik kesetimbangan bebas penyakit pada model SARS-CoV-2 tidak stabil.

2. Diperoleh bilangan reproduksi dasar :

$$R_0 = \frac{\kappa \mu \rho}{a\delta\left(1+\frac{\eta\rho}{\delta}\right)\phi^2}$$

Setelah disubstitusi nilai parameternya, diperoleh $R_0 = 2.220203856$. Maka, titik kesetimbangannya akan menuju titik kesetimbangan Endemik.

3. Berdasarkan hasil uji coba parameter yang telah dilakukan, didapatkan bahwa nilai $W(t)$ berkurang seiring dengan penurun laju aktivasi CTL. Penurunan laju aktivasi CTL sebesar 19,5% meningkatkan jumlah sel host yang terinfeksi sebesar 11%, dan peningkatan sebesar 19,5% meningkatkan jumlah sel yang terinfeksi sebesar 7% dalam 400 hari pertama. Di sisi lain, diperoleh bahwa nilai $V(t)$ menurun seiring peningkatan laju aktivasi antibodi. Kesimpulannya, pengurangan laju aktivasi antibodi sebesar 19,5% dapat meningkatkan jumlah virus SARS-CoV-2 sebesar 32%, sedangkan peningkatan sebesar 19,5% dapat mengurangi jumlah virus sebesar 16% dalam 400 hari pertama. Didapatkan manfaat bahwa pengembangan vaksin pra-infeksi dapat diprioritaskan untuk peningkatan laju aktivasi antibodi daripada laju aktivasi CTL. Dikarenakan, peningkatan laju aktivasi antibodi bisa mengurangi virus dan sel terinfeksi. Sedangkan, peningkatan laju CTL hanya berpengaruh signifikan pada berkurangnya sel terinfeksi.

5.2 Saran

Dalam penelitian selanjutnya, disarankan untuk mempertimbangkan pengaruh parameter-parameter lain, seperti laju replikasi virus, laju kekuatan komponen litis, dan laju kematian virus akibat netralisasi antibodi dalam model matematika SARS-CoV-2. Hal ini akan membantu memperdalam pemahaman mengenai interaksi antara sel host yang rentan terinfeksi, sel host yang telah terinfeksi, dan virus SARS-CoV-2, serta faktor-faktor lain yang mempengaruhi model secara keseluruhan. Selain itu, penggunaan metode simulasi numerik yang lebih kompleks dapat memberikan wawasan yang lebih mendalam tentang karakteristik dinamik dari model matematika SARS-CoV-2.

DAFTAR PUSTAKA

Abduh, M. (2017). Larangan Menggunakan Barang Haram Sebagai Obat. *AHDIS*, *8*, 21–31. https://doi.org/https://doi.org/10.24252/tahdis.v8i1.3998

Az-Zuhaili, W. (2014). *Tafsir Al-Munir (Jilid 7)*. Gema Insani.

Az-Zuhaili, W. (2015). *Tafsir Al-Munir (Jilid 6)*. Gema Insani.

Bratawidjaya, K. G., & Rengganis, I. (2018). *Imunologi Dasar* (12th ed.). FKUI.

Brauer, F., Van Den Driessche, P., & Wu, J. (2008). Mathematical Epidemiology. In *Bmj* (Vol. 1, Issue 5082). Springer-Verlag Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1136/bmj.1.5082.1287-a

Giesecke, J. (2017). *Modern Infectious Disease Epidemiology* (3rd ed.). CRC Press. https://doi.org/10.1201/9781315222714

Hattaf, K., El Karimi, M. I., Mohsen, A. A., Hajhouji, Z., El Younoussi, M., & Yousfi, N. (2023). Mathematical Modeling and Analysis of the Dynamics of RNA Viruses in Presence of Immunity and Treatment: A Case Study of SARS-CoV-2. *Vaccines*, *11*(2), 1–17. https://doi.org/10.3390/vaccines11020201

Hattaf, K., & Yousfi, N. (2020). Dynamics of SARS-CoV-2 infection model with two modes of transmission and immune response. *Mathematical Biosciences and Engineering*, *17*(5), 5326–5340. https://doi.org/10.3934/MBE.2020288

Kementerian Agama RI. (2019). Quran Kemenag. Lajnah Pentashihan Mushaf AlQur'an.

Levani, Y., Hasanah, U., & Fatwakiningsih, N. (2021). Stress dan Kesehatan Mental di Masa Pandemi COVID-19. *Jurnal Online Universitas Muhammadiyah Surabaya*, 134–144 .https://journal.um-surabaya.ac.id/Pro/article/view/7848

Mardiana, D. (2021). Rasulullah Saw. dan Pencegahan Wabah Covid-19: Studi Tematik Hadis-hadis Penyakit Menular. *Jurnal Penelitian Ilmu Ushuluddin*, *1*(3), 147–167. https://doi.org/10.15575/jpiu.12461

Mursita, D. (2010). *Aljabar linear*. Bandung : Rekayasa Sains.

Ndii, M. Z. (2018). *Pemodelan matematika dinamika populasi dan penyebaran penyakit teori, aplikasi, dan numerik*. books.google.com.

Neuhauser, C. (2014). *Calculus for Biology and Medicine* (3rd ed.). Pearson.

Sasongko, S. B. (2010). *Metode Numerik dengan Scilab*. Yogyakarta: Penerbit Andi.

Strogatz, S. H. (1994). Nonlinear dynamics and chaos. In *Growing Explanations*. Perseus Books.

Wahab, M. R. N. F., Najib, A. A., & Hikmah, S. F. (2021). Kontekstualisasi Hadist Tentang Tha'un Dalam Menangani Pandemi Covid-19. *Jurnal Ekonomi Syariah Darussalam*, *2*(I), 151–171.

Wodarz, D. (2005). Mathematical models of immune effector responses to viral infections: Virus control versus the development of pathology. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, *184*(1), 301–319. https://doi.org/10.1016/j.cam.2004.08.016

Yu, Z., Sohail, A., Nutini, A., & Arif, R. (2021). Delayed Modeling Approach to Forecast the Periodic Behavior of SARS-2. *Frontiers in Molecular Biosciences*, *7*(April). https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.585245

LAMPIRAN

Lampiran 1 Perhitungan Maple untuk Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit dan Endemik menggunakan nilai paramater

```
> restart : with(plots) : with(DEtools) : with(linalg) :
      unprotect(γ) : DFE :
> ρ := 110 : d := 0.01 : μ := 0.01 : a := 0.01 : p := 1 : κ
      := 10 : q := 1 : ϕ := 1 : g := 20.5 : h := 0.1 : c
      := 20.5 : b := 0.1 : η := 0.1 :
> dU := ρ − d·U − μ·V·U / (1 + η·U);
  dW := μ·V·U / (1 + η·U) - a·W − p·W·C;
  dV := κ·W − q·V·A − ϕ·V;
  dA := g·V·A − h·A;
  dC := c·W·C − b·C;
```

$$dU := 110 - 0.01\,U - \frac{0.01\,V\,U}{0.1\,U + 1}$$

$$dW := \frac{0.01\,V\,U}{0.1\,U + 1} - 0.01\,W - W\,C$$

$$dV := -A\,V - V + 10\,W$$

$$dA := 20.5\,A\,V - 0.1\,A$$

$$dC := 20.5\,W\,C - 0.1\,C$$

```
>
> fixpoint := solve({dU, dW, dV, dA, dC}, {U, W, V, A,
      C}) :
> fixpoint1 := {A = 0, C = 0, U = 11000, V = 0, W = 0};
```

$$fixpoint1 := \{A = 0, C = 0, U = 11000, V = 0, W = 0\}$$

```
> fixpoint2 := {A = 9, C = 0.08990917307, U
      = 10999.95126, V = 0.004878048780, W
      = 0.04873618199};
```

$$fixpoint2 := \{A = 9, C = 0.08990917307, U = 10999.95126, V = 0.004878048780, W = 0.04873618199\}$$

```
>
> Jacobian := Matrix(jacobian([dU, dW, dV, dA, dC],
      [U, W, V, A, C]));
```

$$Jacobian := \left[\left[-0.01 - \frac{0.01\,V}{0.1\,U+1} + \frac{0.001\,V\,U}{(0.1\,U+1)^2}, 0, -\frac{0.01\,U}{0.1\,U+1}, 0, 0\right],\right.$$
$$\left[\frac{0.01\,V}{0.1\,U+1} - \frac{0.001\,V\,U}{(0.1\,U+1)^2}, -0.01 - C, \frac{0.01\,U}{0.1\,U+1}, 0, -W\right],$$
$$\left[0, 10, -A - 1, -V, 0\right],$$
$$\left[0, 0, 20.5\,A, 20.5\,V - 0.1, 0\right],$$
$$\left.\left[0, 20.5\,C, 0, 0, 20.5\,W - 0.1\right]\right]$$

> $Jacobian1 := subs(fixpoint1, Jacobian);$

$$Jacobian1 := \begin{bmatrix} -0.01 & 0 & -0.09990917348 & 0 & 0 \\ 0. & -0.01 & 0.09990917348 & 0 & 0 \\ 0 & 10 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0. & -0.1 & 0 \\ 0 & 0. & 0 & 0 & -0.1 \end{bmatrix}$$

> $eigenvalues(Jacobian1);$

$$-0.0100000000000000,\ 0.610399809395716,\ -1.62039980939572,\ -0.100000000000000,\ -0.100000000000000$$

> $Jacobian2 := subs(fixpoint2, Jacobian);$

$$Jacobian2 := \left[\left[-0.01000000004, 0, -0.09990917308, 0, 0\right],\right.$$
$$\left[4.024160\ 10^{-11}, -0.09990917307, 0.09990917308, 0, -0.04873618199\right],$$
$$\left[0, 10, -10, -0.004878048780, 0\right],$$
$$\left[0, 0, 184.5, -1.\ 10^{-11}, 0\right],$$
$$\left.\left[0, 1.843138048, 0, 0, 0.8990917308\right]\right]$$

> $eigenvalues(Jacobian2);$

$$-10.0108208534302,\ -0.00999999989987498,\ 0.0227130057839261,\ 0.787290405285003,\ -5.88193380199526\ 10^{-11}$$

RIWAYAT HIDUP



Abdul Muiz Alhanif lahir pada tanggal Oktober 2001 di Ngawi. Penulis tinggal di Kelurahan Sidolaju, Kecamatan Widodaren, Kabupaten Ngawi, Provinsi Jawa Timur. Penulis adalah anak ke dua dari dua bersaudara, lahir dari pasangan Bapak Kasidi dan Ibu Yatmari.

Pendidikan dasar ditempuh di SDN Sidolaju 7 dari tahun 2008 hingga pada tahun 2014. Kemudian pendidikan menengah pertama di SMPN 4 Widodaren, lulus tahun 2017. Penulis kemudian menamatkan pendidikan menengah atas di MAN 3 Ngawi pada tahun 2020. Saat ini, penulis melanjutkan studi S1 di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, mengambil Program Studi Matematika di Fakultas Sains dan Teknologi sejak tahun 2020.

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

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Abdul Muiz Alhanif
NIM : 200601110046
Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi/Matematika
Judul Skripsi : Analisis Dinamik Model Matematika Respons Imun Secara Litis dan Non-Litis Terhadap Infeksi SARS-CoV-2
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si
Pembimbing II : Erna Herawati, M.Pd

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	17 Juli 2024	Konsultasi Bab I, II, dan III	1.
2.	24 Juli 2024	Konsultasi Revisi Bab I, II, dan III	2.
3.	31 Juli 2024	Konsultasi Kajian Agama	3.
4.	5 Agustus 2024	Konsultasi Kajian Agama	4.
5.	6 Agustus 2024	Konsultasi Revisi Kajian Agama	5.
6.	8 Agustus 2024	ACC Kajian Agama Bab I dan II	6.
7.	8 Agustus 2024	ACC Bab I, II, dan III	7.
8.	8 Agustus 2024	ACC *Seminar Proposal*	8.
9.	24 September 2024	Konsultasi Revisi Seminar Proposal	9.
10.	11 Oktober 2024	Konsultasi Bab IV	10.
11.	1 Oktober 2024	Konsultasi Bab IV dan V	11.
12.	8 Oktober 2024	Konsultasi Kajian Agama Bab IV	12.
13.	14 Oktober 2024	Konsultasi Kajian Agama Bab IV	13.
14.	17 Oktober 2024	ACC Kajian Agama Bab IV	14.

Dipindai dengan CamScanner

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
15.	21 Oktober 2024	ACC Bab IV dan V	15.
16.	21 Oktober 2024	ACC Seminar Hasil	16.
17.	15 November 2024	Konsultasi Revisi Seminar Hasil	17.
18.	25 November 2024	ACC Matriks Revisi Seminar Hasil	18.
19.	3 Desember 2024	ACC Sidang Skripsi	19.
20.	11 Desember 2024	ACC Keseluruhan	20.

Malang, 11 Desember 2024
Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika

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

Dipindai dengan CamScanner