

**MODEL MATEMATIKA SEL T
PADA PENYAKIT PARKINSON**

SKRIPSI

**OLEH:
ELIZA OKTAVIA PRIYANTI
NIM. 210601110040**



**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2025**

**MODEL MATEMATIKA SEL T
PADA PENYAKIT PARKINSON**

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
Eliza Oktavia Priyanti
NIM. 210601110040**

**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2025**

MODEL MATEMATIKA SEL T PADA PENYAKIT PARKINSON

SKRIPSI

Oleh
Eliza Oktavia Priyanti
NIM. 210601110040

Telah Disetujui Untuk Diuji

Malang, 21 Februari 2025

Dosen Pembimbing I


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

Dosen Pembimbing II


Evawati Alisah, M.Pd.
NIP. 19720604 199903 2 001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika

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


MODEL MATEMATIKA SEL T PADA PENYAKIT PARKINSON

SKRIPSI

Oleh
Eliza Oktavia Priyanti
NIM. 210601110040

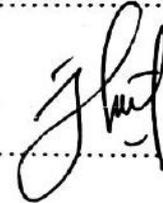
Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat.)

Malang, 10 Juni 2025

Ketua Penguji : Dr. Mohammad Jamhuri, M.Si.



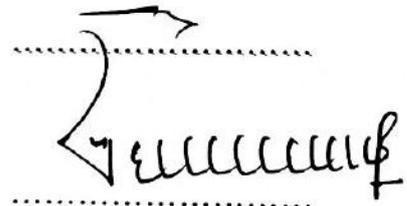
Anggota Penguji 1 : Juhari, M.Si.



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



Anggota Penguji 3 : Evawati Alisah, M.Pd.



Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika




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

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Eliza Oktavia Priyanti

NIM : 210601110040

Program Studi : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Model Matematika Sel T pada Penyakit Parkinson

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

Malang, 10 Juni 2025

Yang membuat pernyataan,



Eliza Oktavia Priyanti

NIM. 210601110040

MOTO

“Kuat bukan berarti tidak pernah jatuh, tapi selalu bangkit setiap kali terjatuh”

“Apabila yang ada di depan membuatmu takut dan yang di belakang membuatmu luka. Maka lihatlah ke atas, sungguh Allah Swt. tak pernah gagal menolongmu”

PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Segala puji bagi Allah Swt. atas limpahan nikmat kesehatan, kekuatan, serta kemudahan yang telah diberikan hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Dengan penuh rasa syukur dan hormat, karya ini penulis persembahkan kepada:

Almarhum Bapak Gatot Budi Priyanti S.Pd. dan Ibu Suprapti Wahyuni, S.H. yang senantiasa menjadi sumber kekuatan penulis dalam setiap langkah kehidupan penulis. Terima kasih atas cinta dan kasih sayang yang tulus, serta segala bentuk pengorbanan yang tidak dapat terlukiskan dengan kata-kata. Terima kasih atas segala doa yang selalu menyertai setiap perjalanan penulis. Kepada ibunda tersayang, terima kasih atas segala perjuangan dan ketulusan dalam mendampingi dan mendukung setiap langkah. Kepada ayahanda tercinta, terima kasih atas cinta dan keteladanan yang telah diberikan semasa hidup penulis rasakan dan semoga kelak kita dipertemukan kembali dalam waktu yang lebih panjang.

Kepada kakak-kakak tersayang, Pratama Wahyu Priangga, Dhika Wahyu Dhitama, Dyah Ayu Damayanti, dan Yolanda Chikita Diyanto Putri terima kasih atas dukungan, semangat, dan perhatian yang telah diberikan selama ini.

Serta diri sendiri yang selalu berusaha memberikan yang terbaik dan tidak mudah menyerah. Terima kasih telah menjadi pribadi yang tangguh di setiap situasi dan kondisi sehingga akhirnya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan sebaik-baiknya.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur senantiasa penulis panjatkan kehadirat Allah Swt. yang telah melimpahkan rahmat, taufik, dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi dengan judul “Model Matematika Sel T pada Penyakit Parkinson” dengan baik. Tidak lupa, selawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi Muhammad saw., yang telah membawa umat manusia ke jalan yang penuh dengan ilmu pengetahuan dan kebenaran. Penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, arahan, serta doa dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Prof. Dr. H. M. Zainuddin, M.A., selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Ibu Prof. Dr. Hj. Sri Harini, M.Si., selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Ibu Dr. Elly Susanti, S.Pd., M.Sc., selaku ketua Program Studi Matematika, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Bapak Dr. Usman Pagalay, M.Si., selaku dosen pembimbing I, atas bimbingan, arahan, dan motivasi yang diberikan selama proses penyusunan skripsi ini.
5. Ibu Evawati Alisah, M.Pd., selaku dosen pembimbing II, atas saran dan masukan yang berharga untuk menyempurnakan ini.
6. Bapak Abdul Aziz, M.Si., selaku dosen wali, atas dukungan, motivasi, dan arahnya kepada penulis selama masa perkuliahan.
7. Bapak Dr. Mohammad Jamhuri, M.Si., selaku ketua penguji dalam ujian skripsi, atas kritik, saran, dan masukan yang membangun bagi penyempurnaan skripsi ini.
8. Bapak Juhari, M.Si., selaku anggota penguji dalam ujian skripsi, atas arahan dan masukan yang diberikan selama proses ujian skripsi.
9. Seluruh dosen Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, atas ilmu dan pengalaman yang dibagikan selama masa perkuliahan.

10. Cinta pertamaku, Alm. Bapak Gatot Budi Priyanto, S.Pd. dan pintu surgaku, Ibu Suprapti Wahyuni S.H. yang selalu menjadi *support system* bagi penulis dan memberikan kasih sayang, doa, serta motivasi yang tak pernah putus hingga saat ini.
11. Kakak-kakak tercinta yakni Pratama Wahyu Priangga, Dhika Wahyu Dhitama, serta kakak ipar yakni Dyah Ayu Damayanti dan Yolanda Chikita Diyanto Putri, atas semangat, dukungan, dan doa yang selalu menyertai penulis.
12. Sahabat-sahabat terbaik yakni teman-teman kontrakan, Keluarga Indomie, dan Meg *Family*, yang senantiasa memberikan kebersamaan dan dukungan moral selama perjalanan ini.
13. Seseorang yang belum bisa penulis tuliskan dengan jelas namanya di sini, namun sudah tertulis jelas di *Lauhul Mahfudz* untukku. Terima kasih sudah menjadi salah satu sumber motivasi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini sebagai salah satu bentuk penulis untuk memantaskan diri. Meskipun saat ini penulis tidak tahu keberadaanmu entah di bumi bagian mana dan menggenggam tangan siapa. Semoga takdir akan mempertemukan kita di waktu yang tepat dan semoga Allah senantiasa menjaga dan meridai setiap langkah kita.

14. Seluruh mahasiswa Program Studi Matematika angkatan 2021.

Penulis menyadari bahwa dalam proses penyusunan skripsi ini, banyak kekurangan dan keterbatasan. Oleh karena itu, dengan hati yang terbuka, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi kesempurnaan penelitian ini di masa mendatang. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi penulis, pengembangan ilmu pengetahuan, dan pembaca yang membutuhkan.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Malang, 10 Juni 2025

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	v
MOTO	vi
PERSEMBAHAN.....	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SIMBOL	xv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT.....	xvii
مستخلص البحث.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	7
1.4 Manfaat Penelitian.....	7
1.5 Batasan Masalah.....	8
1.6 Definisi Istilah	8
BAB II KAJIAN TEORI	11
2.1 Teori Pendukung	11
2.1.1 Persamaan Diferensial.....	11
2.1.2 Persamaan Diferensial Biasa.....	13
2.1.3 Sistem Persamaan Diferensial.....	13
2.1.4 Analisis Dinamik.....	14
2.1.5 Titik Keseimbangan	15
2.1.6 Metode Linearisasi	16
2.1.7 Nilai Eigen dan Vektor Eigen	17
2.1.8 Analisis Kestabilan.....	19
2.1.9 Bilangan Reproduksi Dasar.....	20
2.1.10 Penyakit Parkinson.....	21
2.1.11 Sistem Imun	24
2.1.12 Sistem Imun Bawaan.....	25
2.1.13 Sistem Imun Adaptif	27
2.2 Kajian Integrasi Topik dengan Al-Qur'an/Hadits.....	28
2.3 Kajian Topik dengan Teori Pendukung	30
BAB III METODE PENELITIAN	33
3.1 Jenis Penelitian.....	33
3.2 Pra Penelitian.....	33
3.3 Tahapan Penelitian	34
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	36

4.1	Modifikasi Model Matematika Sel T pada Penyakit Parkinson....	36
4.1.1	Diagram Kompartemen.....	36
4.1.2	Persamaan Diferensial berdasarkan Diagram Kompartemen.....	39
4.1.3	Definisi Variabel dan Nilai Parameter	44
4.2	Analisis Dinamik Modifikasi Model Matematika Sel T pada Penyakit Parkinson.....	46
4.2.1	Titik Keseimbangan Model.....	46
4.2.2	Analisis Kestabilan Model	53
4.2.3	Bilangan Reproduksi Dasar.....	58
4.3	Simulasi Numerik Model Matematika	60
4.4	Analisis Dinamik Model Matematika Sel T pada Penyakit Parkinson dalam Perspektif Islam	71
BAB V PENUTUP.....		74
5.1	Kesimpulan.....	74
5.2	Saran.....	75
DAFTAR PUSTAKA		76
LAMPIRAN.....		79
RIWAYAT HIDUP		97

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1	Definisi Variabel Model Matematika Penyakit Parkinson	39
Tabel 4.2	Nilai Parameter Model Matematika Penyakit Parkinson.....	45
Tabel 4.3	Nilai Variabel $N(t)$ Model Badrah & Al-Tuwairqi (2022).....	62
Tabel 4.4	Nilai Variabel $N(t)$ Model Al-Tuwairqi & Badrah (2022).....	62
Tabel 4.5	Nilai Variabel $N(t)$ Model Kontruksi (2022).....	62
Tabel 4.6	Nilai Variabel $I(t)$ Model Badrah & Al-Tuwairqi (2022).....	64
Tabel 4.7	Nilai Variabel $I(t)$ Model Al-Tuwairqi & Badrah (2022)	64
Tabel 4.8	Nilai Variabel $I(t)$ Model Kontruksi.....	64
Tabel 4.9	Nilai Variabel $\alpha S(t)$ Model Badrah & Al-Tuwairqi (2022)	65
Tabel 4.10	Nilai Variabel $\alpha S(t)$ Model Al-Tuwairqi & Badrah (2022).....	66
Tabel 4.11	Nilai Variabel $\alpha S(t)$ Model Kontruksi.....	66
Tabel 4.12	Nilai Variabel $Ma(t)$ Model Badrah & Al-Tuwairqi (2022)	67
Tabel 4.13	Nilai Variabel $M(t)$ Model Al-Tuwairqi & Badrah (2022).....	67
Tabel 4.14	Nilai Variabel $Ma(t)$ Model Kontruksi.....	68
Tabel 4.15	Nilai Variabel $Mr(t)$ Model Badrah & Al-Tuwairqi (2022).....	69
Tabel 4.16	Nilai Variabel $Mr(t)$ Model Kontruksi	69
Tabel 4.17	Nilai Variabel $T(t)$ Model Badrah & Al-Tuwairqi (2022).....	70
Tabel 4.18	Nilai Variabel $T(t)$ Model Kontruksi	70

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Patogenesis pada Penyakit Parkinson (Sumber: Jankovic & Tan, 2020).....	23
Gambar 4.1	Diagram Kompartemen Model Matematika Badrah & Al-Tuwairqi (2022).....	37
Gambar 4.2	Diagram Kompartemen Model Matematika Al-Tuwairqi & Badrah (2022)	37
Gambar 4.3	Diagram Kompartemen Modifikasi Model Matematika.....	38
Gambar 4.4	Simulasi Numerik Model Badrah & Al-Tuwairqi (2022) $N(t)$	61
Gambar 4.5	Simulasi Numerik Model Al-Tuwairqi & Badrah (2022) $N(t)$	61
Gambar 4.6	Simulasi Numerik Model Kontruksi $N(t)$	62
Gambar 4.7	Simulasi Numerik Model Badrah & Al-Tuwairqi (2022) $I(t)$	63
Gambar 4.8	Simulasi Numerik Model Al-Tuwairqi & Badrah (2022) $I(t)$	63
Gambar 4.9	Simulasi Numerik Model Kontruksi $I(t)$	63
Gambar 4.10	Simulasi Numerik Model Badrah & Al-Tuwairqi (2022) $\alpha S(t)$	65
Gambar 4.11	Simulasi Numerik Model Al-Tuwairqi & Badrah (2022) $\alpha S(t)$	65
Gambar 4.12	Simulasi Numerik Model Kontruksi $\alpha S(t)$	65
Gambar 4.13	Simulasi Numerik Model Badrah & Al-Tuwairqi (2022) $Ma(t)$	67
Gambar 4.14	Simulasi Numerik Model Al-Tuwairqi & Badrah (2022) $M(t)$	67
Gambar 4.15	Simulasi Numerik Model Kontruksi $Ma(t)$	67
Gambar 4.16	Simulasi Numerik Model Badrah & Al-Tuwairqi (2022) $Mr(t)$	68
Gambar 4.17	Simulasi Numerik Model Kontruksi $Mr(t)$	68
Gambar 4.18	Simulasi Numerik Model Al-Tuwairqi & Badrah (2022) $T(t)$	70
Gambar 4.19	Simulasi Numerik Model Kontruksi $T(t)$	70

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	<i>Script</i> Model Matematika Sel T pada Penyakit Parkinson Menggunakan <i>Software</i> Maple.....	79
Lampiran 2.	<i>Script</i> Simulasi Numerik Model Matematika Sel T pada Penyakit Parkinson Menggunakan <i>Software</i> Matlab.....	91

DAFTAR SIMBOL

$N(t)$: Kepadatan neuron sehat di otak pada waktu t
$I(t)$: Kepadatan neuron terinfeksi di otak pada waktu t
$\alpha S(t)$: Kepadatan α -syn di otak pada waktu t
$M_a(t)$: Kepadatan mikroglia aktif pada waktu t
$M_r(t)$: Kepadatan mikroglia istirahat pada waktu t
$T(t)$: Kepadatan sel T aktif pada waktu t
τ_1	: Kepadatan neuron baru per hari karena neurogenesis
τ_2	: Kepadatan mikroglia baru per hari karena neurogenesis
β	: Laju infeksi neuron
μ_1	: Laju apoptosis pada neuron
μ_2	: Laju pemusnahan dari mikroglia aktif
μ_3	: Laju apoptosis dari mikroglia
μ_4	: Laju pemusnahan dari sel T aktif
d_1	: Laju kematian pada neuron terinfeksi karena agregasi α -syn
e	: Persentase dari α -syn bertahan hidup dari kematian neuron terinfeksi
a_1	: Laju aktivasi dari mikroglia karena α -syn dan neuron terinfeksi
a_2	: Laju aktivasi dari sel T karena α -syn dan neuron terinfeksi

ABSTRAK

Priyanti, Eliza Oktavia. 2025. **Model Matematika Sel T pada Penyakit Parkinson.** Skripsi. Program Studi Matematika Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (2) Evawati Alisah, M.Pd.

Kata Kunci: Analisis Dinamik, Model Matematika, Penyakit Parkinson, Sel T, Sistem Imun

Penelitian ini mengkaji analisis dinamik kontruksi modifikasi model matematika sel T pada penyakit parkinson. Model mencakup interaksi antara neuron sehat, neuron terinfeksi, α -synuclein, mikroglia aktif, mikroglia istirahat, dan sel T. Analisis dilakukan melalui penentuan titik kesetimbangan, linierisasi, nilai eigen, serta analisis kestabilan dan bilangan reproduksi dasar. Simulasi numerik yang dilakukan menggunakan *software* Matlab mendukung validasi model yang telah dimodifikasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa titik kesetimbangan bebas penyakit stabil asimtotik dan titik kesetimbangan endemik tidak stabil. Bilangan reproduksi dasar yang dihasilkan menunjukkan $R_0 < 1$, mengindikasikan bahwa penyakit parkinson akan berangsur-angsur menghilang seiring waktu. Kemudian hasil simulasi numerik menunjukkan bahwa grafik solusi cenderung ke arah titik kesetimbangan $E_0 = (0.002488, 0, 0, 0, 0.0025, 0)$. Oleh karena itu, nilai simulasi numerik model matematika sel T pada penyakit parkinson sesuai dengan hasil kualitatif. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap pemodelan matematika penyakit parkinson secara komprehensif tanpa intervensi terapi tertentu.

ABSTRACT

Priyanti, Eliza Oktavia. 2025. **Mathematical Model of T Cells in Parkinson's Disease**. Thesis. Mathematics Study Program, Faculty of Science and Technology, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Advisors: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (II) Evawati Alisah, M.Pd.

Keywords: Dynamic Analysis, Mathematical Model, Parkinson's Disease, T Cells, Immune System

This study examines the dynamic analysis of a modified mathematical model of T cells in Parkinson's disease. The model includes interactions between healthy neurons, infected neurons, α -synuclein, active microglia, resting microglia, and T cells. The analysis was conducted through the determination of equilibrium points, linearization, eigenvalues, as well as stability analysis and basic reproduction numbers. Numerical simulations conducted using Matlab software support the validation of the modified model. The results show that the disease-free equilibrium point is asymptotically stable, while the endemic equilibrium point is unstable. The basic reproduction number obtained indicates $R_0 < 1$, suggesting that Parkinson's disease will gradually disappear over time. Furthermore, the numerical simulation results show that the solution graph tends toward the equilibrium point $E_0 = (0.002488, 0, 0, 0, 0.0025, 0)$. Therefore, the numerical simulation values of the T-cell mathematical model for Parkinson's disease align with the qualitative results. This study is expected to contribute to a comprehensive mathematical modeling of Parkinson's disease without specific therapeutic interventions.

مستخلص البحث

بريانتي، إيزا أوكنافايا. 2025. نموذج رياضي للخلايا التائية في مرض باركنسون. البحث العلمي. قسم الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرف: (١) د.رعثمان باجالاي، ماجستير في العلوم (٢) إيفاواتي أليساه، ماجستير في العلوم.

الكلمات الأساسية: تحليل ديناميكي، نموذج رياضي، مرض باركنسون، الخلايا التائية، الجهاز المناعي

تناولت هذه الدراسة التحليل الديناميكي لبناء النموذج الرياضي معدل للخلايا التائية في مرض باركنسون. وتضمن النموذج تفاعلات بين الخلايا العصبية السليمة، والخلايا العصبية المصابة، α - سينوكليين، والخلايا الدبقية الصغيرة النشطة، والخلايا الدبقية الصغيرة المستريحة، والخلايا التائية. تم إجراء التحليل من خلال تحديد نقاط التوازن، والخطية، والقيم الأصلية، وكذلك تحليل الاستقرار وأرقام التكاثر الأساسية. دعمت المحاكاة العددية باستخدام برنامج *Matlab* التحقق من صحة النموذج المعدل. أظهرت النتائج أن نقطة التوازن الخالية من المرض كانت مستقرة بشكل تقريبي وأن نقطة التوازن المتوطنة كانت غير مستقرة. ظهر رقم التكاثر الأساسي الناتج $R_0 < 1$ ، مما يشير إلى أن مرض باركنسون سيختفي تدريجياً مع مرور الوقت. ثم ظهر نتائج المحاكاة العددية أن الرسم البياني للحل يميل نحو نقطة التوازن $E_0 = (0.002488, 0, 0, 0, 0.0025, 0)$. لذلك، تتوافق قيمة المحاكاة العددية للنموذج الرياضي للخلايا التائية في مرض باركنسون مع النتائج النوعية. من المتوقع أن يساهم هذا البحث في النمذجة الرياضية لمرض باركنسون بشكل شامل دون تدخل علاجي محدد.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Fase lanjut usia merupakan suatu fase kehidupan yang tidak dapat dihindari, yang membawa tantangan tersendiri bagi individu yang telah memasuki usia 60 tahun ke atas. Populasi lanjut usia di dunia menunjukkan peningkatan yang signifikan, khususnya di negara-negara berkembang seperti Indonesia. Berdasarkan data dari Badan Kesehatan Dunia atau WHO, sekitar 8% populasi di kawasan Asia Tenggara, atau sekitar 142 juta jiwa merupakan kelompok penduduk lanjut usia (Kemenkes, 2013). Di Indonesia, jumlah penduduk lanjut usia diperkirakan mencapai sekitar 80 juta jiwa pada tahun 2020, menurut data dari Kemenkes (2013). Jumlah penduduk lanjut usia di Indonesia terus mengalami pertumbuhan setiap tahunnya, seiring dengan meningkatnya angka harapan hidup. Namun, penambahan usia seringkali diiringi dengan adanya gangguan gizi akibat perubahan struktur tubuh dan penurunan fungsi organ. Berbagai penyakit dapat menyerang individu lansia, seperti penyakit alzheimer, parkinson, diabetes, hipertensi, dan penyakit lainnya.

Perubahan yang terjadi pada fase lanjut usia berdampak pada perubahan signifikan pada tubuhnya, baik secara fisik, mental, dan biologis. Sel-sel tubuh menjadi semakin rentan terhadap kerusakan akibat radikal bebas dan dapat diperparah dengan adanya penurunan efektivitas sistem imun dalam melawan infeksi dan menangani inflamasi (*immunosenescence*). Sehingga dalam fase lanjut usia, siklus ini memerlukan perhatian khusus untuk menjaga kualitas hidup. Seperti

yang telah dijelaskan dalam Al-Qur'an bahwa setiap fase kehidupan manusia merupakan bagian dari perjalanan yang sudah ditetapkan oleh Allah Swt. (Kemenag, 2022), sebagai berikut:

هُوَ الَّذِي خَلَقَكُمْ مِنْ تُرَابٍ ثُمَّ مِنْ نُطْفَةٍ ثُمَّ مِنْ عَلَقَةٍ ثُمَّ يُخْرِجُكُمْ طِفْلًا ثُمَّ لِتَبْلُغُوا أَشُدَّكُمْ ثُمَّ لِتَكُونُوا شُيُوخًا وَمِنْكُمْ مَنْ يُوْتَىٰ مِنْ قَبْلٍ وَلِتَبْلُغُوا أَجَلًا مُّسَمًّىٰ وَلَعَلَّكُمْ تَعْقِلُونَ

Artinya: “Dialah yang menciptakanmu dari tanah, kemudian dari setetes mani, lalu dari darah yang menggumpal, kemudian Dia lahirkan kamu sebagai seorang anak kecil, kemudian (Dia membiarkan) kamu sampai dewasa, lalu menjadi tua. (Akan tetapi,) di antara kamu ada yang dimatikan sebelum itu. (Dia pun membiarkan) agar kamu sampai kepada kurun waktu yang ditentukan dan agar kamu mengerti.” (QS. Ghafir/40:67)

Penyakit yang paling umum kedua menyerang lansia di seluruh dunia adalah penyakit parkinson (*parkinson disease*). Menurut Badrah & Al-Tuwairqi (2022), diperkirakan 6,9 juta orang di seluruh dunia didiagnosis dengan *parkinson disease* pada tahun 2015 dan tahun 2040 jumlah pasien diperkirakan mencapai 14,2 juta. Penyakit parkinson lebih mudah menyerang pria dibandingkan wanita, serta lebih umum terjadi pada individu berkulit putih dibandingkan individu yang berasal dari ras asia atau afrika. Dalam konteks Indonesia, Zein & Khairunnisa (2023) mencatat bahwa negara ini menduduki peringkat ke-12 di dunia atau ke-5 di Asia, dalam hal ini jumlah kematian terbanyak akibat penyakit parkinson, dengan prevalensi 1.100 kematian pada tahun 2002 dan sebanyak 876.665 orang yang menderita penyakit parkinson. Tingginya angka prevalensi menunjukkan bahwa penyakit parkinson tidak hanya menjadi masalah kesehatan global, melainkan juga menjadi tantangan besar dalam pengelolaan penyakit di tingkat nasional.

Penyakit parkinson ditandai oleh berbagai gejala motorik seperti ketidakseimbangan, tremor saat istirahat, serta kekakuan otot dan sendi (rigiditas). Di samping itu, penyakit ini juga menimbulkan gejala non-motorik seperti

gangguan kognitif, depresi, dan rasa lelah yang berkepanjangan. Kombinasi antara gejala motorik dan non-motorik ini secara signifikan menurunkan kualitas hidup penderita. Kompleksitas gejala yang dialami membatasi kemampuan penderita dalam menjalani aktivitas sehari-hari terutama jika beraktivitas tanpa adanya bantuan dan pengawasan dari orang lain. Di sisi lain, sistem imun, yang terdiri dari sistem imun bawaan dan adaptif, memainkan peran penting dalam melindungi tubuh dari infeksi dan kerusakan. Di mana pada penyakit parkinson terjadi disfungsi sistem imun terutama dalam respon inflamasi sehingga dapat memperburuk kerusakan neuron. Kerusakan ini berakibat memperburuk gejala motorik dan non-motorik. Dalam sistem imun bawaan melalui aktivitas mikroglia berfungsi memberikan perlindungan awal, sedangkan sistem imun adaptif melalui sel T memberikan respon spesifik terhadap ancaman tertentu.

Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian mengenai model matematika penyakit parkinson semakin berkembang. Model ini digunakan untuk memahami interaksi antara faktor penyebab, progresi penyakit, dan mekanisme biologis yang mendasarinya. Kuznetsov & Kuznetsov (2015) mengembangkan model transport α -synuclein dalam akson untuk menjelaskan kesalahan transportasi protein ini dapat menyebabkan akumulasi dan pembentukan *lewy bodies*, yang menjadi ciri khas penyakit parkinson. Sementara itu, Kuznetsov & Kuznetsov (2016) membangun model kompartemen yang menjelaskan proses agregasi α -synuclein di dalam neuron. Hasil model menunjukkan bahwa kegagalan sistem degradasi α -synuclein adalah faktor utama yang memicu awal terjadinya penyakit parkinson. Selain itu, penelitian Sneppen, dkk. (2009) mengembangkan model dinamika proteasome untuk memahami bagaimana disfungsi sistem kontrol kualitas protein

dapat memicu akumulasi α -synuclein dan menyebabkan kerusakan neuron. Model ini menunjukkan bahwa jika jumlah proteasome yang tersedia tidak mencukupi untuk mengurai agregat protein, maka sel akan mengalami siklus degradasi yang tidak stabil, yang pada akhirnya mempercepat progresi penyakit parkinson.

Studi lainnya oleh Badrah & Al-Tuwairqi (2022) membahas model dinamika respon imun bawaan pada penyakit parkinson dengan pengobatan terapeutik, dengan fokus pada hubungan antara protein α -syn dan penularannya dari neuron yang terinfeksi ke neuron yang sehat. Selain itu juga, penelitian ini membahas mengenai reaksi sel imun bawaan yakni mikroglia terhadap keberadaan protein α -syn di luar neuron. Pada artikel Badrah & Al-Tuwairqi (2022) juga menyelidiki efektivitas pengobatan yang dapat mengurangi keberadaan protein α -syn atau aktivasi mikroglia. Model matematika yang digunakan dalam artikel Badrah & Al-Tuwairqi (2022) terdiri dari lima kompartemen yakni kepadatan neuron sehat di otak pada waktu t , $N(t)$; kepadatan neuron terinfeksi di otak pada waktu t , $I(t)$; kepadatan α -syn di otak pada waktu t , $\alpha S(t)$; kepadatan mikroglia aktif pada waktu t , $M_a(t)$; dan kepadatan mikroglia yang beristirahat pada waktu t , $M_r(t)$. Pada model matematika tersebut diasumsikan bahwa neuron baru diproduksi pada tingkat τ_1 karena neurogenesis di striatum dan substansia nigra, sementara mikroglia berkembang biak pada tingkat τ_2 . Selain itu, apoptosis neuron dan mikroglia terjadi pada tingkat μ_1 dan μ_3 . α -syn bertindak seperti prion dan ditransfer ke neuron sehat dengan kecepatan β , akibatnya neuron menjadi terinfeksi. Agregasi α -syn dalam neuron yang terinfeksi menyebabkan kematiannya pada tingkat d_1 . Neuron yang terinfeksi juga melepaskan sebagian α -syn ke wilayah ekstraseluler. Mikroglia yang beristirahat akan diaktifkan pada laju

α sebagai respons terhadap neuron yang terinfeksi dan keberadaan α -syn. Setelah stimulus menghilang, mikroglia yang teraktivasi akan kembali ke keadaan istirahat dengan kecepatan μ_2 .

Penelitian lanjutan oleh Al-Tuwairqi & Badrah (2022) membahas tentang model dinamika respon imun bawaan dan adaptif pada penyakit parkinson dengan imunoterapi. Penelitian ini dilakukan dengan menambahkan komponen berupa respon imun adaptif yakni sel T dan menghilangkan mikroglia yang beristirahat. Fokus penelitian berkaitan dengan interaksi antara neuron, α -syn, serta sel imun bawaan dan adaptif. Model matematika yang digunakan dalam penelitian lanjutan Al-Tuwairqi & Badrah (2022) kurang lebih sama seperti penelitian sebelumnya, yakni terdiri dari lima kompartemen. Kompartemen tersebut terdiri dari kepadatan neuron sehat di otak pada waktu t , $N(t)$; kepadatan neuron terinfeksi di otak pada waktu t , $I(t)$; kepadatan α -syn di otak pada waktu t , $\alpha S(t)$; kepadatan mikroglia aktif pada waktu t , $M(t)$; dan kepadatan sel T aktif pada waktu t , $T(t)$. Dari penelitian lanjutan yang dilakukan oleh Al-Tuwairqi & Badrah (2022), peneliti dapat memodifikasi model matematika dengan menambahkan variabel sel T aktif, $T(t)$ untuk mengarah pada analisis terperinci dan hasil yang lebih komprehensif.

Model matematika yang telah dimodifikasi memiliki enam kompartemen yakni kepadatan neuron sehat di otak pada waktu t , $N(t)$; kepadatan neuron terinfeksi di otak pada waktu t , $I(t)$; kepadatan α -syn di otak pada waktu t , $\alpha S(t)$; kepadatan mikroglia aktif pada waktu t , $M_a(t)$; kepadatan mikroglia istirahat pada waktu t , $M_r(t)$; dan kepadatan sel T aktif pada waktu t , $T(t)$. Model yang dibentuk dengan penambahan variabel sel T aktif, $T(t)$ bertujuan untuk mengintegrasikan peran sistem imun adaptif dalam mekanisme penyakit parkinson. Selain itu, model

ini dirancang untuk memberikan pemahaman lebih komprehensif terkait interaksi antara sistem imun bawaan dan adaptif, tanpa bergantung pada perlakuan pengobatan seperti terapi ataupun imunoterapi. Dengan demikian, penelitian ini fokus pada mekanisme alami penyakit sehingga lebih sesuai untuk memahami dinamika penyakit sebelum intervensi medis. Dengan melakukan analisis dinamik yang mencakup titik kesetimbangan, linierisasi, nilai dan vektor eigen, serta analisis kestabilan dan bilangan reproduksi dasar, model ini mampu memberikan solusi dari persamaan diferensial orde satu pada model matematika sel T pada penyakit parkinson.

Penjelasan di atas menunjukkan bahwa penelitian ini berpotensi mengarah pada pemahaman yang lebih mendalam terkait mekanisme biologis yang memengaruhi progresivitas penyakit. Di mana model matematika menjadi alat yang berguna untuk membantu mempelajari permasalahan ini. Diharapkan, penelitian ini dapat memberikan kontribusi signifikan terhadap pengembangan model matematika terkait penyakit parkinson dan memberikan pemahaman yang lebih mendalam tanpa melibatkan intervensi terapi tertentu.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah disampaikan sebelumnya, penelitian ini akan mengangkat beberapa permasalahan sebagai berikut:

1. Bagaimana konstruksi model matematika pada penyakit parkinson yang memadukan sistem imun bawaan dan adaptif melalui penambahan variabel sel T?

2. Bagaimana analisis dinamik dari model matematika pada penyakit parkinson setelah penambahan sel T?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang yang telah disampaikan, penelitian ini bertujuan untuk:

1. Untuk melakukan kontruksi model matematika pada penyakit parkinson yang memadukan sistem imun bawaan dan adaptif melalui penambahan variabel sel T.
2. Untuk mengetahui hasil analisis dinamik dari model matematika pada penyakit parkinson setelah penambahan sel T.

1.4 Manfaat Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah tersebut, penelitian ini memiliki sejumlah manfaat, antara lain:

1. Memberikan kontribusi dalam pengembangan model matematika penyakit parkinson melalui kontruksi model yang menggabungkan sistem imun bawaan dan adaptif dengan penambahan variabel sel T, serta analisis dinamik berupa titik kesetimbangan dan kestabilan untuk memahami perilaku sistem secara matematis.
2. Memberikan wawasan kuantitatif bagi pengembangan pendekatan terapi dan pemahaman medis terhadap peran sistem imun, khususnya sel T, dalam progresi penyakit parkinson, serta dapat menjadi referensi awal dalam penelitian medis berbasis pemodelan matematika.

1.5 Batasan Masalah

Berdasarkan penelitian di atas, agar sesuai dengan yang dimaksud maka peneliti membatasi sebagai berikut:

1. Penelitian ini memodifikasi model matematika dari penelitian (Badrah & Al-Tuwairqi, 2022) dan penelitian (Al-Tuwairqi & Badrah, 2022). Model awal dari kedua penelitian tersebut memiliki lima kompartemen yang mencakup kepadatan neuron sehat di otak, kepadatan neuron terinfeksi di otak, kepadatan α -syn di otak, kepadatan mikroglia aktif, serta kepadatan mikroglia istirahat atau kepadatan sel T aktif. Maka dari itu, modifikasi model matematika yang diperoleh mencakup enam kompartemen yakni kepadatan neuron sehat di otak pada waktu t , $N(t)$; kepadatan neuron terinfeksi di otak pada waktu t , $I(t)$; kepadatan α -syn di otak pada waktu t , $\alpha S(t)$; kepadatan mikroglia aktif pada waktu t , $M_a(t)$; kepadatan mikroglia istirahat pada waktu t , $M_r(t)$; dan kepadatan sel T aktif pada waktu t , $T(t)$.
2. Nilai parameter yang digunakan dalam proses penelitian ini mengacu pada beberapa penelitian yang memiliki karakteristik serupa.
3. Penelitian yang dilakukan dengan memodifikasi model matematika tanpa memperhatikan pemberian perlakuan pendekatan terapeutik seperti imunoterapi.

1.6 Definisi Istilah

Definisi istilah-istilah yang digunakan dalam penelitian ini sangat penting untuk menyeragamkan pemahaman dan mencegah perbedaan interpretasi. Berikut merupakan penjelasan beberapa istilah yang digunakan dalam penelitian ini:

1. Neurogenesis : Proses pembentukan neuron baru di otak khususnya pada area *gyrus dentatus hippocampus*.
2. Neurodegenerasi : Kerusakan atau kematian neuron yang ditandai dengan kematian sel neuron secara progresi disertai disfungsi kognitif dan motorik.
3. Apoptosis : Proses kematian sel terprogram yang bertujuan untuk menjaga kestabilan populasi sel (Nugrahaningsih & Yuniastuti, 2014).
4. Agregasi : Proses protein α -syn mengalami *misfolding* (salah lipatan) dan membentuk agregat yang tidak larut.
5. *Lewy Bodies* : Penumpukan protein abnormal (α -syn) di dalam sel saraf.
6. Substantia Nigra : Bagian otak tengah yang berperan penting dalam memodulasi gerakan motorik.
7. α -synuclein : Protein presinaptik yang membentuk agregat sitoplasma abnormal dalam kelainan *lewy bodies* (Schaser dkk., 2019).
8. Mikroglia : Sel imun bawaan dari sistem saraf pusat (Chen & Trapp, 2015).
9. Sel T : Bagian dari sistem imun adaptif yang berperan dalam mengenali dan melawan patogen secara spesifik.

10. Tremor : Gerakan yang tidak disengaja, berirama, dan berosilasi yang mungkin melibatkan satu atau beberapa bagian tubuh (Lenka & Jankovic, 2021).
11. Rigiditas : Kekakuan otot dan sendi pada seluruh tubuh atau sebagian tubuh.
12. Akinesia : Ketidakmampuan menggerakkan otot dan anggota tubuh.
13. *Postural Instability* : Kemampuan untuk menjaga keseimbangan tubuh yang terganggu pada penderita parkinson.

BAB II

KAJIAN TEORI

2.1 Teori Pendukung

2.1.1 Persamaan Diferensial

Persamaan diferensial merupakan cabang ilmu matematika yang berperan penting dalam memodelkan berbagai fenomena yang diungkapkan dalam bentuk persamaan. Dalam kehidupan sehari-hari, persamaan diferensial juga dapat dijumpai di berbagai disiplin ilmu seperti Astronomi, Kedokteran, Ekonomi, dan Teknik Kimia. Salah satu contoh penggunaan persamaan diferensial seperti digunakan dalam menghitung kecepatan populasi tumbuh manusia, hewan, bakteri, dan lain-lain. Boyce dkk. (2017) menyatakan bahwa persamaan yang mengandung turunan dikategorikan sebagai persamaan diferensial. Variabel dalam persamaan yang mengandung satu atau lebih turunan dari variabel itu sendiri disebut variabel bebas dan dinamakan variabel tidak bebas jika terdapat turunan dari variabel tersebut.

Persamaan diferensial dapat dibedakan menjadi 2 jenis utama, yaitu persamaan diferensial biasa (*Ordinary Differential Equations/ODEs*) dan persamaan diferensial parsial (*Partial Differential Equations/PDEs*). Persamaan diferensial biasa hanya melibatkan satu variabel bebas dan sering digunakan dalam model yang menggambarkan satu dimensi, seperti perubahan populasi yang bergantung pada waktu. Di sisi lain, persamaan diferensial parsial melibatkan lebih dari satu variabel bebas dan digunakan dalam menggambarkan fenomena multidimensi, seperti penyebaran panas dalam suatu medium.

Selain kedua klasifikasi tersebut, persamaan diferensial juga dapat dibedakan berdasarkan urutan/orde dan pangkatnya, linieritas, serta homogenitas. Klasifikasi yang pertama adalah tingkat atau orde persamaan. Boyce dkk. (2017) menyatakan bahwa urutan/orde suatu persamaan diferensial adalah tingkat turunan tertinggi yang terdapat di dalamnya. Sebagai contoh, persamaan diferensial yang melibatkan turunan pertama terhadap variabel terikat, maka disebut persamaan orde pertama dan begitu seterusnya hingga orde n . Sedangkan, pangkat suatu persamaan diferensial merujuk pada pangkat tertinggi dari derivatif peubah tak bebas serta turunannya dalam persamaan tersebut. Klasifikasi yang kedua yakni linieritas persamaan. Di dalam persamaan diferensial, persamaan dibagi menjadi persamaan linier dan non-linier. Boyce dkk. (2017) menyatakan bahwa persamaan diferensial biasa:

$$F(t, y, y', \dots, y^{(n)}) = 0 \quad (2.1)$$

dikatakan linier jika F merupakan fungsi linier dari variabel $y, y', \dots, y^{(n)}$. Definisi ini juga berlaku untuk persamaan diferensial parsial, sehingga persamaan diferensial parsial orde- n adalah:

$$a_0(t)y^{(n)} + a_1(t)y^{(n-1)} + \dots + a_n(t)y = g(t). \quad (2.2)$$

Klasifikasi yang ketiga yakni homogenitas persamaan. Persamaan diferensial dikatakan homogen jika nilai $g(t)$ adalah 0 atau ditulis $g(t) = 0$ dan dikatakan non-homogen jika nilai $g(t)$ tidak sama dengan 0 atau dapat ditulis $g(t) \neq 0$.

2.1.2 Persamaan Diferensial Biasa

Persamaan diferensial biasa hanya memiliki satu variabel bebas, yang berarti bahwa turunannya dalam persamaan tersebut adalah turunan biasa. Boyce dkk. (2017) menyatakan bahwa hanya turunan biasa yang muncul dalam persamaan diferensial ini, sehingga membentuk yang dikenal dengan persamaan diferensial biasa dan dituliskan dengan:

$$\frac{dy}{dx} = f(x, y) \quad (2.3)$$

di mana penyelesaian persamaan diferensial tersebut berupa fungsi eksplisit $y = f(x)$. Untuk persamaan diferensial biasa orde- n dapat dituliskan dalam bentuk:

$$F(x, y, y', y'', \dots, y^{(n)}) = 0 \quad (2.4)$$

dengan variabel bebasnya adalah x , variabel terikatnya adalah $y(x)$, dan turunannya adalah $y, y', y'', \dots, y^{(n)}$.

2.1.3 Sistem Persamaan Diferensial

Boyce dkk. (2017) menyatakan bahwa sistem persamaan diferensial diterapkan ketika terdapat dua atau lebih fungsi yang belum diketahui. Misalnya, persamaan Lotka-Volterra, Predator-Prey, dan persamaan pemodelan ekologi. Menurut Ndi (2022), sistem persamaan diferensial dengan n fungsi-fungsi dapat ditulis dalam bentuk:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= a_{11}x_1 + \dots + a_{1n}x_n + f_1 \\ \frac{dx_2}{dt} &= a_{21}x_1 + \dots + a_{2n}x_n + f_2 \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= a_{n1}x_1 + \dots + a_{nn}x_n + f_n \end{aligned} \quad (2.5)$$

Apabila sistem persamaan diferensial di atas non-homogen, maka persamaannya dapat ditulis ulang menjadi:

$$\frac{dx}{dt} = A(t)x + f(t) \quad (2.6)$$

di mana $x = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix} \in \mathbb{R}^n$, $f = \begin{bmatrix} f_1 \\ f_2 \\ \vdots \\ f_n \end{bmatrix} \in \mathbb{R}^n$ adalah fungsi t dan x dengan selang waktu

t dan A merupakan matriks berukuran $n \times n$ yaitu $\begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \cdots & a_{nn} \end{bmatrix}$.

Contoh sistem persamaan diferensial non-linier yang akan dianalisis dalam skripsi ini diambil dari model dalam jurnal (Badrah & Al-Tuwairqi, 2022) dan akan dijelaskan lebih lanjut pada bab berikutnya:

$$\begin{aligned} N'(t) &= \tau_1 - \beta(1 - \sigma_1)N(t)\alpha S(t) - \mu_1 N(t) - a(1 - \sigma_2)N(t)M_a(t) \\ I'(t) &= \beta(1 - \sigma_1)N(t)\alpha S(t) - d_1 I(t) - a(1 - \sigma_2)I(t)M_a(t) \\ \alpha S'(t) &= ed_1 I(t) - a(1 - \sigma_2)\alpha S(t)M_a(t) \\ M_a'(t) &= a(1 - \sigma_2)(I(t) + \alpha S(t))M_r(t) - \mu_2 M_a(t) \\ M_r'(t) &= \tau_2 - a(1 - \sigma_2)(I(t) + \alpha S(t))M_r(t) + \mu_2 M_a(t) - \mu_3 M_r(t) \end{aligned} \quad (2.7)$$

2.1.4 Analisis Dinamik

Analisis dinamik dari sebuah fenomena dapat dilakukan dengan teknik pemodelan matematika. Dalam representasi fenomena dalam model matematika diperlukan asumsi-asumsi yang kemudian dilakukan pencarian solusi dari asumsi-asumsi tersebut. Solusi tersebut dapat diperoleh dalam bentuk analitik ataupun numerik. Solusi analitik diperoleh untuk permasalahan persamaan matematika

yang sederhana. Sedangkan, solusi numerik diperoleh untuk persamaan atau model matematika yang lebih rumit seperti model penyebaran penyakit.

Proses analisis dinamik ini dimulai dengan mencari nilai titik kesetimbangan/ekuilibrium, baik itu nilai titik kesetimbangan bebas penyakit maupun nilai titik kesetimbangan endemik. Selanjutnya, kestabilan dari titik kesetimbangan tersebut akan dianalisis menggunakan metode linierisasi yaitu mendekati sistem non-linier dengan sistem linier di sekitar titik kesetimbangan. Kemudian, akan dilakukan analisis kestabilan dengan menghitung nilai eigen dari matriks Jacobian. Di mana nilai eigen yang diperoleh menunjukkan perilaku sistem di sekitar kesetimbangan yang ditentukan oleh tanda bagian real nilai eigen. Sedangkan vektor eigen yang diperoleh digunakan untuk menggambarkan pola perubahan solusi di sekitar kesetimbangan. Selain itu, dalam beberapa fenomena, dihitung juga bilangan reproduksi dasar. Bilangan reproduksi ini berfungsi sebagai indikator suatu wabah penyakit dapat menyebar dengan cepat dan menyebabkan wabah.

2.1.5 Titik Kesetimbangan

Titik kesetimbangan dapat disebut sebagai titik kritis atau titik ekuilibrium (Finizio & Ladas, 1988). Titik kesetimbangan dapat diperoleh dengan menetapkan turunan pertama suatu persamaan diferensial bernilai nol. Dalam bentuk umum, suatu persamaan diferensial berdimensi- n dapat ditulis sebagai $x_0 \in R^n$ dengan $f = (f_1, f_2, \dots, f_n)^T$ di mana f adalah fungsi tak linier dan kontinu. Titik $\bar{x} \in R^n$ tersebut dianggap sebagai titik kesetimbangan dari persamaan di atas jika memenuhi syarat tertentu. Syarat yang dimaksud yakni $f(x_0) = 0$. Karena

turunan suatu konstanta sama dengan nol, akibatnya titik x_0 merupakan titik kesetimbangan, maka sepasang fungsi konstanta $x(t) = x_0$ tersebut merupakan solusi kesetimbangan sistem untuk semua t (Finizio & Ladas, 1988).

2.1.6 Metode Linearisasi

Model matematika seringkali disajikan dalam bentuk persamaan diferensial non-linier. Untuk memahami perilaku solusi dari model non-linier perlu dilakukan linierisasi sistem agar dapat memperoleh sistem linier. Proses linierisasi ini penting dilakukan karena sistem linier biasanya memberikan hasil analisisnya lebih jelas dan mudah dibandingkan dengan analisis dari sistem non-linier. Linierisasi yaitu langkah yang mengubah sistem persamaan diferensial non-linier menjadi sistem persamaan diferensial linier (Ni'mah & Savitri, 2022).

Proses linierisasi menggunakan Matriks Jacobian untuk membantu menggambarkan perubahan kecil di sekitar titik kesetimbangan dalam memengaruhi sistem. Matriks ini merepresentasikan turunan parsial pertama dari fungsi-sungsi dalam sistem terhadap setiap variabel. Dalam penelitian ini, digunakan sistem persamaan diferensial berdimensi enam yang sesuai dengan model matematika yang akan dianalisis pada bab IV sebagai hasil modifikasi, yang terdiri dari enam kompartemen, yaitu neuron sehat, neuron terinfeksi, α -synuclein, mikroglia aktif, mikroglia istirahat, dan sel T. Misalkan terdapat sistem persamaan diferensial berdimensi enam yang melibatkan fungsi diferensiabel $f_1, f_2, f_3, f_4, f_5, f_6$, yakni:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = f_1(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6) \\ \frac{dx_2}{dt} = f_2(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6) \\ \frac{dx_3}{dt} = f_3(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6) \\ \frac{dx_4}{dt} = f_4(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6) \\ \frac{dx_5}{dt} = f_5(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6) \\ \frac{dx_6}{dt} = f_6(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6) \end{cases} \quad (2.8)$$

Maka matriks jacobian dari sistem persamaan diferensial di atas yakni:

$$J(f(\bar{x})) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(\bar{x}) & \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(\bar{x}) & \frac{\partial f_1}{\partial x_3}(\bar{x}) & \frac{\partial f_1}{\partial x_4}(\bar{x}) & \frac{\partial f_1}{\partial x_5}(\bar{x}) & \frac{\partial f_1}{\partial x_6}(\bar{x}) \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(\bar{x}) & \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(\bar{x}) & \frac{\partial f_2}{\partial x_3}(\bar{x}) & \frac{\partial f_2}{\partial x_4}(\bar{x}) & \frac{\partial f_2}{\partial x_5}(\bar{x}) & \frac{\partial f_2}{\partial x_6}(\bar{x}) \\ \frac{\partial f_3}{\partial x_1}(\bar{x}) & \frac{\partial f_3}{\partial x_2}(\bar{x}) & \frac{\partial f_3}{\partial x_3}(\bar{x}) & \frac{\partial f_3}{\partial x_4}(\bar{x}) & \frac{\partial f_3}{\partial x_5}(\bar{x}) & \frac{\partial f_3}{\partial x_6}(\bar{x}) \\ \frac{\partial f_4}{\partial x_1}(\bar{x}) & \frac{\partial f_4}{\partial x_2}(\bar{x}) & \frac{\partial f_4}{\partial x_3}(\bar{x}) & \frac{\partial f_4}{\partial x_4}(\bar{x}) & \frac{\partial f_4}{\partial x_5}(\bar{x}) & \frac{\partial f_4}{\partial x_6}(\bar{x}) \\ \frac{\partial f_5}{\partial x_1}(\bar{x}) & \frac{\partial f_5}{\partial x_2}(\bar{x}) & \frac{\partial f_5}{\partial x_3}(\bar{x}) & \frac{\partial f_5}{\partial x_4}(\bar{x}) & \frac{\partial f_5}{\partial x_5}(\bar{x}) & \frac{\partial f_5}{\partial x_6}(\bar{x}) \\ \frac{\partial f_6}{\partial x_1}(\bar{x}) & \frac{\partial f_6}{\partial x_2}(\bar{x}) & \frac{\partial f_6}{\partial x_3}(\bar{x}) & \frac{\partial f_6}{\partial x_4}(\bar{x}) & \frac{\partial f_6}{\partial x_5}(\bar{x}) & \frac{\partial f_6}{\partial x_6}(\bar{x}) \end{bmatrix} \quad (2.9)$$

Persamaan (2.9) dinamakan matriks Jacobian dari f pada titik \bar{x} . Kestabilan titik kesetimbangan dapat dilakukan dengan menentukan nilai eigen dan vektor eigen dari matriks jacobian $J(f(\bar{x}))$.

2.1.7 Nilai Eigen dan Vektor Eigen

Vektor eigen dari suatu matriks J berukuran 6×6 adalah vektor tak nol x sehingga $Jx = \lambda x$ dengan skalar λ . Skalar λ disebut sebagai nilai eigen dari J jika terdapat solusi nontrivial x dari $Jx = \lambda x$, di mana vektor x disebut vektor eigen yang bersesuaian dengan λ (Lay dkk., 2016). Dalam menentukan nilai eigen dari

matriks J berukuran 6×6 , diperlukan persamaan karakteristik. λ merupakan nilai eigen dari matriks 6×6 jika dan hanya jika persamaan di atas menjadi:

$$(J - \lambda I)x = 0 \quad (2.10)$$

atau:

$$\begin{pmatrix} j_{11} & j_{21} & j_{31} & j_{41} & j_{51} & j_{61} \\ j_{21} & j_{22} & j_{32} & j_{42} & j_{52} & j_{62} \\ j_{31} & j_{23} & j_{33} & j_{43} & j_{53} & j_{63} \\ j_{41} & j_{24} & j_{34} & j_{44} & j_{54} & j_{64} \\ j_{51} & j_{25} & j_{35} & j_{45} & j_{55} & j_{65} \\ j_{61} & j_{26} & j_{36} & j_{46} & j_{56} & j_{66} \end{pmatrix} - \lambda \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} x = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (2.11)$$

$$\begin{pmatrix} j_{11} - \lambda & j_{21} & j_{31} & j_{41} & j_{51} & j_{61} \\ j_{21} & j_{22} - \lambda & j_{32} & j_{42} & j_{52} & j_{62} \\ j_{31} & j_{23} & j_{33} - \lambda & j_{43} & j_{53} & j_{63} \\ j_{41} & j_{24} & j_{34} & j_{44} - \lambda & j_{54} & j_{64} \\ j_{51} & j_{25} & j_{35} & j_{45} & j_{55} - \lambda & j_{65} \\ j_{61} & j_{26} & j_{36} & j_{46} & j_{56} & j_{66} - \lambda \end{pmatrix} x = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Agar λ dapat menjadi nilai eigen, maka solusi dari persamaan tersebut harus memiliki solusi nontrivial. Solusi nontrivial merupakan solusi nilai x tidak sama dengan 0. Persamaan (2.11) mempunyai solusi tak nol jika dan hanya jika:

$$\det(J - \lambda I) = 0. \quad (2.12)$$

atau:

$$\det \begin{pmatrix} j_{11} - \lambda & j_{21} & j_{31} & j_{41} & j_{51} & j_{61} \\ j_{21} & j_{22} - \lambda & j_{32} & j_{42} & j_{52} & j_{62} \\ j_{31} & j_{23} & j_{33} - \lambda & j_{43} & j_{53} & j_{63} \\ j_{41} & j_{24} & j_{34} & j_{44} - \lambda & j_{54} & j_{64} \\ j_{51} & j_{25} & j_{35} & j_{45} & j_{55} - \lambda & j_{65} \\ j_{61} & j_{26} & j_{36} & j_{46} & j_{56} & j_{66} - \lambda \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (2.13)$$

Kemudian, nilai eigen diperoleh dengan menghitung determinan dan diperoleh persamaan polinomial derajat 6 berbentuk:

$$P(\lambda) = \lambda^6 + c_5\lambda^5 + c_4\lambda^4 + \dots + c_1\lambda + c_0 = 0. \quad (2.14)$$

2.1.8 Analisis Kestabilan

Kestabilan dari titik kesetimbangan menunjukkan bagaimana solusi sistem akan berubah seiring waktu. Semakin stabil suatu titik kesetimbangan, maka solusi sistem akan semakin mendekati titik kesetimbangan tersebut, bahkan ketika terdapat gangguan pada sistem. Begitu sebaliknya, semakin tidak stabil suatu titik kesetimbangan, maka solusi sistem akan semakin menjauh dari titik kesetimbangan tersebut, bahkan ketika terdapat suatu gangguan yang sangat kecil. Hasil nilai eigen yang diperoleh akan menentukan jenis kestabilan titik kesetimbangan suatu sistem linier dan pola geometri dari jenis kestabilan tersebut yaitu λ_i di mana $i = 1, 2, \dots, n$. Berdasarkan (Finizio & Ladas, 1988), sifat kestabilan titik kesetimbangan pada sistem persamaan dibagi menjadi 3 jenis, yakni:

1. Stabil: kondisi ini terjadi jika dan hanya jika, keenam akar dari persamaan (2.14) memiliki bagian riil kurang dari atau sama dengan nol.
2. Stabil asimtotis: kondisi ini terjadi jika dan hanya jika, keenam akar dari persamaan (2.14) bersifat riil dan negatif.
3. Tidak stabil: kondisi ini terjadi jika terdapat salah satu atau lebih akar dari persamaan (2.14) bersifat riil dan positif.

Menurut Upadhyay & Iyengar (2014), jenis kestabilan titik kesetimbangan sistem linier adalah sebagai berikut:

1. Titik simpul stabil (*sink*), jika semua nilai eigen dari matriks J memiliki bagian real negatif.
2. Titik simpul tidak stabil (*source*), jika semua nilai eigen dari matriks J memiliki bagian real positif.

3. Titik kesetimbangan hiperbolik, jika semua nilai eigen dari matriks J memiliki bagian real bukan nol.
4. Titik pelana (*saddle*), jika merupakan titik kesetimbangan hiperbolik dan J memiliki paling sedikit satu nilai eigen dengan bagian real positif dan paling sedikit satu nilai eigen dengan bagian real negatif.
5. Titik pusat (*center*), jika nilai eigen dari J imajiner dan tak nol, adalah titik tetap non-hiperbolik.

2.1.9 Bilangan Reproduksi Dasar

Bilangan reproduksi dasar (R_0) merupakan ambang batas penyebaran suatu wabah penyakit yang berkaitan dengan keberadaan individu yang terinfeksi pada suatu populasi yang rentan terinfeksi (Driessche & Watmough, 2002). Bilangan reproduksi dasar berfungsi sebagai ukuran seberapa cepat suatu penyakit atau perilaku dapat menyebar dengan cepat dan dapat menyebabkan wabah. Penentuan bilangan reproduksi dasar pada model yang kompleks dilakukan menggunakan pendekatan *Next Generation Matrix*. Langkah pertama yang dilakukan adalah menentukan titik kesetimbangan bebas penyakit. Selanjutnya, sistem persamaan diferensial dilinierisasi di sekitar titik kesetimbangan bebas penyakit, dan diperoleh matriks Jacobian yang kemudian dipisahkan menjadi 2 bagian yakni matriks \mathcal{F} yang mempresentasikan laju munculnya kasus baru dan matriks \mathcal{V} yang menggambarkan laju perpindahan antar-kompartemen yang tidak berkaitan langsung dengan infeksi baru. Selanjutnya, invers dari matriks \mathcal{V} kemudian dihitung untuk memperoleh bentuk *Next Generation Matrix*. Bilangan reproduksi dasar R_0 dengan *Next Generation Matrix* diperoleh dengan

menghitung radius spektral (nilai eigen terbesar secara mutlak) dari matriks perkalian \mathcal{FV}^{-1} . Dengan demikian, bilangan reproduksi dasar didefinisikan sebagai $R_0 = \rho(\mathcal{FV}^{-1})$.

Interpretasi dari bilangan reproduksi dasar memberikan informasi mengenai potensi dinamika penyebaran penyakit dalam populasi. Berikut adalah beberapa kondisi yang akan terjadi berdasarkan nilai R_0 :

1. Wabah: Jika $R_0 > 1$, maka penyakit atau perilaku tersebut akan menyebar dengan cepat dan menyebabkan wabah. Wabah terjadi ketika jumlah kasus baru meningkat secara eksponensial.
2. Endemik: Jika $R_0 < 1$, maka penyakit atau perilaku tersebut akan menyebar dengan lambat dan menyebabkan endemik. Wabah terjadi ketika jumlah kasus baru tetap stabil dari waktu ke waktu.
3. Pemusnahan: Jika $R_0 = 0$, maka penyakit atau perilaku tersebut akan mati. Pemusnahan terjadi ketika semua orang di populasi kebal terhadap penyakit atau perilaku tersebut.
4. Penyebaran yang stabil: Jika $R_0 = 1$, maka penyakit atau perilaku tersebut akan menyebar dengan stabil di populasi. Penyebaran yang stabil terjadi ketika jumlah kasus baru tetap konstan dari waktu ke waktu.

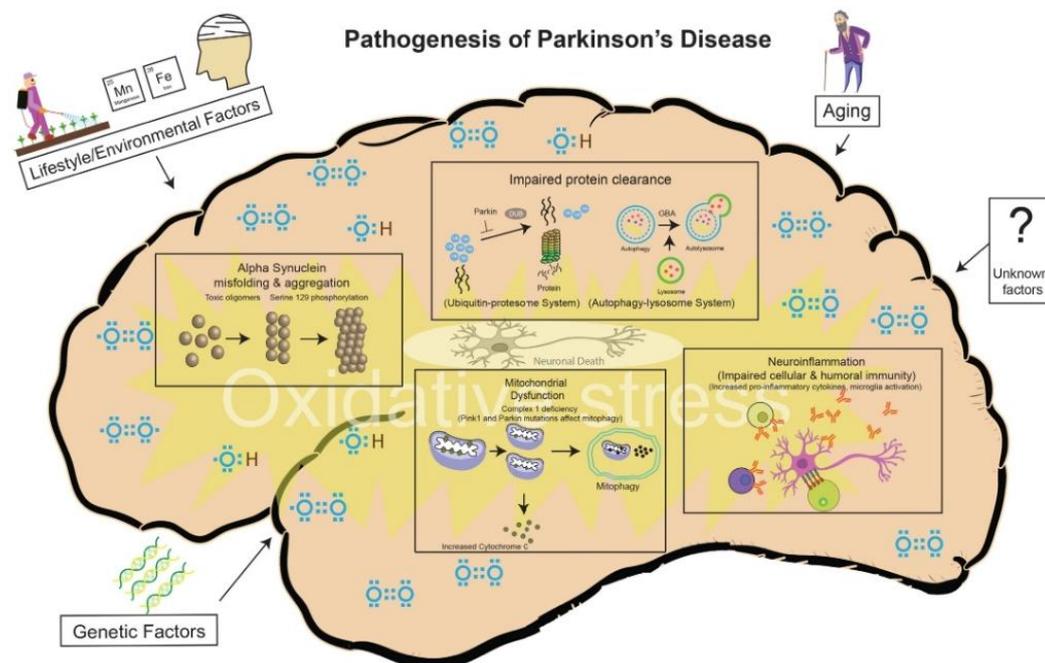
2.1.10 Penyakit Parkinson

Penyakit neurodegeneratif yang paling umum diderita setelah penyakit alzheimer adalah penyakit parkinson (Badrah & Al-Tuwairqi, 2022). Terjadinya kematian pada sel neuron dopaminergik di otak terutama pada area substantia nigra pars compacta dan adanya penumpukan protein α -syn yang membentuk

badan lewy dalam neuron merupakan gambaran utama penyakit ini. Terdapat 2 istilah mengenai parkinson, yakni penyakit parkinson dan parkinsonisme. Menurut Hamdan (2008), penyakit parkinson adalah bagian dari kelompok kondisi yang dikenal sebagai parkinsonisme. Secara patologis, hal ini ditandai oleh degenerasi ganglia basalis, terutama pada bagian substantia nigra pars compacta (SNc), serta adanya inklusi sitoplasma eosinofilik yang dikenal sebagai *lewy bodies* (Shahab, 2007). Dalam pengertian Hamdan (2008), parkinsonisme dapat didefinisikan sebagai sebuah sindrom yang ditandai oleh gejala seperti tremor saat istirahat, kekakuan, bradikinesia, dan hilangnya refleks postural, yang disebabkan oleh penurunan kadar dopamin akibat berbagai faktor (Shahab, 2007).

Penderita penyakit parkinson di Indonesia berada pada peringkat ke-5 se-Asia dan peringkat ke-12 di dunia. Hal ini diperkirakan terus meningkat seiring dengan bertambahnya populasi lansia dan faktor risiko lainnya. Salah satu faktor utama pemicu penyakit parkinson adalah akibat penuaan. Biasanya penyakit ini terjadi mulai usia 50 tahun dan meningkat di usia 60 tahun ke atas. Penyakit parkinson jarang terjadi pada orang dengan usia kurang dari 30 tahun kecuali ada faktor genetik dari keluarganya. Prevalensi penyakit ini dipengaruhi oleh faktor usia, hal ini mengartikan bahwa dalam 25 tahun ke depan jumlah kasus meningkat sekitar 25-30% (Tanazza & Erawati, 2022). Selain itu, penyakit parkinson cenderung lebih banyak menyerang pada pria dibandingkan wanita. Hal ini dibuktikan dengan beberapa studi yang menyatakan bahwa sekitar 0,3% dari populasi umum mengalami penyakit ini, dengan prevalensi yang lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita, dengan rasio 1,5:1,0 (Zein & Khairunnisa, 2023).

Gejala penyakit parkinson muncul sebagai gangguan gerakan. Dalam mendiagnosa penyakit parkinson, para ahli membagi gejala penyakit parkinson menjadi 2, yaitu gejala motorik dan non-motorik. Gejala motorik paling umum terjadi dikenal dengan akronim TRAP (tremor, rigiditas, akinesia, *postural instability*). Untuk gejala non-motorik pada penyakit parkinson adalah gangguan pada indera penciuman, gangguan tidur, depresi dan ansietas, fatigue, penurunan kognitif (pemikiran, penilaian umum, pencarian kata), serta penurunan berat badan.



Gambar 2.1 Patogenesis pada Penyakit Parkinson (Sumber: Jankovic & Tan, 2020)

Secara patofisiologis, neurodegenerasi penyakit parkinson berkembang akibat kombinasi berbagai faktor seperti genetik, lingkungan, penuaan, stress oksidatif, dan gaya hidup. Sesuai dengan gambar 2.1, patogenesis pada penyakit ini terjadi akibat beberapa mekanisme. Salah satunya adalah protein α -syn yang salah lipat dan mengalami agregasi hingga membentuk *lewy bodies* yang bersifat

toksik bagi neuron dopaminergik. Proses ini dapat dipengaruhi oleh stres oksidatif, mutasi gen, dan *overexpression* (Zein & Khairunnisa, 2023). Selain itu, disfungsi mitokondria yang ditandai dengan gangguan mitofagi dan meningkatnya akumulasi dopamin teroksidasi. Gangguan sistem pembersihan protein, termasuk sistem ubiquitin-proteasome dan autophagy-lysosome, merupakan ketidakmampuan sistem untuk membersihkan protein abnormal sehingga kondisi ini memperparah akumulasi protein abnormal dan memicu aktivasi mikroglia serta peradangan saraf (*neuroinflammation*). Ketiga mekanisme tersebut saling berkaitan satu sama lain dan menjadi dasar timbulnya gejala motorik dan non-motorik pada penderita penyakit parkinson.

2.1.11 Sistem Imun

Tubuh manusia secara konstan terpapar berbagai virus dan bakteri yang ada di lingkungan. Namun, tubuh memiliki bentuk pertahanan yang efektif untuk melawan agen penyebab infeksi pada tubuh yang dinamakan dengan sistem imun tubuh. Sistem imun merupakan suatu mekanisme pertahanan tubuh dengan melibatkan sejumlah sel dan molekul yang bekerja sama untuk melindungi tubuh dari ancaman patogen seperti bakteri, virus, dan parasit dengan mengaktifkan respon kekebalan (respon imun). Selain melawan infeksi, sistem imun juga memantau dan mengendalikan sel-sel abnormal termasuk sel tumor dan sel kanker, sehingga sistem imun dianggap berfungsi sebagai pengawasan penting bagi kesehatan tubuh apabila bekerja secara optimal.

Sistem imun sangat diperlukan bagi tubuh manusia. Sistem ini terdiri komponen eksternal dan internal. Komponen eksternal berfungsi sebagai garis

pertahanan pertama mencakup barrier fisik seperti air mata, kulit, air liur, rambut hidung, kelenjar keringat, mukosa, serta enzim pencernaan dan biofloral yang membantu melindungi tubuh dari ancaman (Budiono, dkk., 2024). Di sisi lain, komponen internal mencakup organ dan sel penting seperti limpa, sumsum tulang, sel darah putih, antibodi, dan hormon yang berperan langsung dalam garis pertahanan kedua yaitu fagositosis, inflamasi, dan demam (Budiono, dkk., 2024). Apabila pertahanan bawaan tidak berhasil menyingkirkan mikroorganisme, maka sistem imun adaptif sebagai garis pertahanan ketiga akan mengambil alih dengan respons yang lebih spesifik (Budiono, dkk., 2024). Maka dari itu, secara garis besar sistem imun tubuh dapat dibedakan menjadi 2 jenis, yakni sistem imun bawaan yang bersifat non-spesifik dan memberikan perlindungan awal, serta sistem imun adaptif yang bersifat spesifik dan mampu memberikan perlindungan jangka panjang dengan membentuk memori imun.

2.1.12 Sistem Imun Bawaan

Sistem imun bawaan merupakan bentuk respon imun yang cepat dan tidak spesifik terhadap ancaman. Tidak spesifik di sini mengartikan bahwa patogen tidak perlu dikenali secara spesifik untuk memicu reaksi dan merespon semua patogen dengan cara yang sama. Wasityastuti dkk. (2020) menyatakan bahwa sel-sel utama yang berperan dalam sistem imun bawaan (non-adaptif) adalah sel mononuklear seperti monosit dan makrofag, serta polimorfonuklear atau granulosit seperti neutrofil. Sel-sel imun ini memiliki fungsi krusial dalam menangkap dan mengenali antigen, serta merepresentasikan kepada sel T dalam

sistem imun adaptif. Oleh karena itu, sel-sel ini dikenal sebagai *antigen presenting cell* (APC).

Pada penyakit parkinson, sistem imun bawaan memiliki hubungan erat dengan penyakit ini. Di mana sel imun bawaan berfungsi sebagai pertahanan utama di sistem saraf pusat (SSP). Sel imun bawaan yang dimaksud adalah sel mikroglia. Mikroglia merupakan sel imun bawaan spesifik yang berperan sebagai makrofag khusus di sistem saraf pusat (SSP). Mikroglia berada dalam dua fase yakni mikroglia istirahat (*resting microglia*) dan mikroglia aktif (*activated microglia*). Dalam kondisi normal, mikroglia istirahat tetap memantau lingkungan otak dan mempertahankan homeostasis dengan membersihkan sel-sel rusak serta protein-protein berbahaya melalui fagositosis. Mikroglia menjadi aktif dengan cepat apabila terjadi perubahan akibat virus, bakteri, atau cedera pada sistem saraf pusat (SSP). Pada penyakit parkinson (PD), adanya protein α -syn yang *misfolding* memicu aktivasi mikroglia. Mikroglia aktif kemudian melepaskan sitokin anti-inflamasi untuk melindungi sebelum kerusakan terjadi dan memberi peringatan untuk sel di sekitar untuk bertindak. Ketika terdapat neuron yang mengalami kerusakan, mikroglia akan mengaktifkan sel kematian untuk menyerap dan membuang α -syn yang terlipat. Hal tersebut dilakukan untuk mencegah degenerasi saraf dengan cara membersihkan protein yang dilepaskan dari neuron. Namun, mikroglia yang teraktivasi selama peradangan parah juga dapat menyebabkan kerusakan bahkan kematian neuron sehat karena adanya peningkatan tak terkendali dari mikroglia aktif.

2.1.13 Sistem Imun Adaptif

Sistem imun adaptif berperan penting ketika sistem imun bawaan tidak dapat menjalankan tugasnya dalam mengatasi patogen. Sistem imun adaptif adalah bagian dari mekanisme pertahanan tubuh yang bersifat spesifik dan memiliki kemampuan memori imunologis. Berbeda dengan sistem imun bawaan, sistem ini merespons patogen secara cepat melalui interaksi sel T dan sel B terutama jika terjadi infeksi oleh patogen yang sama. Sistem imun adaptif diperantarai oleh sel T spesifik antigen dan sel B yang berdiferensial menjadi sel plasma untuk menghasilkan antibodi (Prakoeswa dkk., 2022). Sel B yang berdiferensiasi dalam respons imun humoral berfungsi menetralkan patogen di cairan tubuh dan mengaktifkan sistem komplemen. Sementara itu, respons imun seluler bergantung pada sel T sitotoksik (CD8+) yang membunuh sel terinfeksi dan sel T pembantu (CD4+) yang mengoordinasikan aktivasi sel B dan T lainnya. Maka dari itu, di dalam sistem imun adaptif ini terdiri dari respons imun humoral dan seluler.

Pada penyakit parkinson, terjadinya peradangan parah dapat menyebabkan meningkatnya permeabilitas sawar darah-otak sehingga pergerakan α -syn di luar sistem saraf pusat. Hal ini menyebabkan sistem imun adaptif bekerja dengan mengaktifkan sel T. Sel T sitotoksik (CD8+) kemudian menyerang neuron yang menunjukkan antigen spesifik dari protein α -syn yang *misfolding*. Hal ini menyebabkan kematian neuron yang disebabkan oleh aktivasi sel T sehingga mempercepat neurodegenerasi yang memperburuk kondisi penyakit parkinson. Sedangkan, sel T pembantu (CD4+) berperan dengan mengeluarkan sitokin yang memperkuat respons inflamasi. Namun, sel T regulator (Treg) mengalami

disfungsi yaitu berfungsi menekan respons imun berlebihan. Ketidakseimbangan fungsi ini menyebabkan respons inflamasi tidak terkendali dan kerusakan pada jaringan otak.

2.2 Kajian Integrasi Topik dengan Al-Qur'an/Hadits

Pada kehidupan dan alam semesta, Allah Swt. telah menciptakan manusia dalam bentuk yang paling sempurna dan sebaik-baiknya. Penciptaan manusia berbeda dengan malaikat dan binatang. Allah Swt. menciptakan manusia dengan dibekali akal dan nafsu sehingga manusia diharapkan mampu membedakan antara kebaikan dan keburukan. Sebagai makhluk yang kompleks, manusia terdiri dari jiwa, raga, dan ruh (Fitriani dkk., 2021). Perkembangan manusia dimulai sejak berada di dalam rahim ibu, diawali dengan proses pertemuan antara sel sperma dan sel telur. Selanjutnya, perkembangan berlanjut secara bertahap hingga akhirnya terbentuk wujud bayi. Dari bayi, manusia tumbuh dan berkembang hingga mencapai puncak kedewasaan dengan kondisi fisik yang kuat, kemudian secara bertahap kemampuan fisik mengalami penurunan seiring bertambahnya usia dan memasuki fase lanjut usia.

Pada fase lanjut usia, manusia mengalami kondisi yang menyerupai awal kehidupan. Penurunan fungsi fisik mulai terjadi, seperti alat indera tidak berfungsi dengan baik, kulit yang menjadi keriput, munculnya berbagai penyakit akibat dari kerusakan sel tubuh karena proses penuaan. Penyakit yang sering muncul pada usia lanjut umumnya bersifat neurodegeneratif seperti alzheimer, parkinson, huntington, dan penyakit neurodegeneratif lainnya. Selain penyakit neurodegeneratif, lanjut usia juga rentan terhadap penyakit degeneratif lainnya, seperti diabetes, hipertensi,

penyakit jantung, dan osteoarthritis. Berkurangnya fungsi organ tubuh, melemahnya sistem imun, serta menurunnya metabolisme menjadi faktor utama yang menyebabkan berbagai penyakit mudah menyerang. Kondisi ini diperparah oleh pilihan gaya hidup yang tidak sehat, seperti pola makan yang tidak seimbang dan kurangnya aktivitas fisik selama masa produktif. Oleh karena itu, menjaga pola hidup sehat pada masa produktif sangat penting bagi setiap individu. Hal ini sejalan dengan anjuran Al-Qur'an yang menekankan pentingnya menjaga kesehatan melalui asupan nutrisi yang baik (Kemenag, 2022), yakni:

﴿ يٰٓاَيُّهَا اٰدَمُ خُذْ وَاٰزِيٰتِكَ مَتَاعَ الْجَنَّةِ ۗ كُلُوْا وَشَرِبُوْا وَلَا تُسْرِفُوْا ۗ اِنَّهٗ لَا يُحِبُّ الْمُسْرِفِيْنَ ۗ ۝۳۱﴾

Artinya: “Wahai anak cucu Adam, pakailah pakaianmu yang indah pada setiap (memasuki) masjid dan makan serta minumlah, tetapi janganlah berlebihan. Sesungguhnya Dia tidak menyukai orang-orang yang berlebihan.” (QS. Al-A'raf/7:31)

Makna dari ayat 31 surah Al-A'raf tersebut menjelaskan bahwa menjaga pola makan yang sehat dapat dilakukan dengan menghindari sikap berlebihan, mencukupi kebutuhan tubuh dengan nutrisi yang seimbang, serta memilih makanan halal serta baik (*thayyib*) sesuai dengan syariat Islam. Dengan menerapkan hal tersebut, seseorang dapat menjalani kehidupan yang lebih berkualitas, terhindar dari berbagai penyakit, dan melaksanakan aktivitas sehari-hari dengan baik. Dapat disimpulkan bahwa tanggung jawab seorang Muslim untuk menjaga tubuh merupakan amanah dari Allah Swt., sehingga kesehatan tubuh dapat dipertahankan hingga usia lanjut.

Selain ayat tersebut menjelaskan tentang mengonsumsi makanan yang halal dan baik, terdapat hadis yang juga menjelaskan mengenai memakan makanan yang baik (Muslim, 2007), yakni:

عَنْ أَبِي هُرَيْرَةَ قَالَ قَالَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ : « أَيُّهَا النَّاسُ إِنَّ اللَّهَ طَيِّبٌ لَا يَقْبَلُ إِلَّا طَيِّبًا وَإِنَّ اللَّهَ أَمَرَ الْمُؤْمِنِينَ بِمَا أَمَرَ بِهِ الْمُرْسَلِينَ فَقَالَ (يَا أَيُّهَا الرُّسُلُ كُلُّوا مِنَ الطَّيِّبَاتِ وَاعْمَلُوا صَالِحًا إِنِّي بِمَا تَعْمَلُونَ عَلِيمٌ) وَقَالَ (يَا أَيُّهَا الَّذِينَ آمَنُوا كُلُوا مِنْ طَيِّبَاتِ مَا رَزَقْنَاكُمْ) ». ثُمَّ ذَكَرَ الرَّجُلُ يُطِيلُ السَّفَرَ أَشْعَثَ أَغْبَرَ يَمُدُّ يَدَيْهِ إِلَى السَّمَاءِ يَا رَبِّ يَا رَبِّ وَمَطْعَمُهُ حَرَامٌ وَمَشْرَبُهُ حَرَامٌ وَمَلْبَسُهُ حَرَامٌ وَغُذِيَ بِالْحَرَامِ فَأَنَّى يُسْتَجَابَ لِذَلِكَ

Artinya: “Dari Abu Hurairah r.a. dia berkata: Rasulullah saw. bersabda: Sesungguhnya Allah ta’ala itu baik, tidak menerima kecuali yang baik. Dan sesungguhnya Allah memerintahkan kepada orang yang beriman sebagaimana Ia memerintahkan kepada para Rasul-Nya dengan firman-Nya: “Wahai para Rasul makanlah yang baik-baik dari apa yang Kami rizkikan kepada kalian”. Kemudian beliau menyebutkan ada seseorang yang melakukan perjalanan jauh dalam keadaan kusut dan berdebu. Dia mengangkat tangannya ke langit seraya berkata: “Ya Tuhanku, padahal makanannya haram, minumannya haram, pakaiannya haram dan kebutuhannya dipenuhi dari sesuatu yang haram, maka (jika begitu keadaannya) bagaimana doanya akan dikabulkan. (HR. Muslim)”.

Dari hadis tersebut, menjelaskan bahwa Allah Swt. hanya menerima yang baik dan halal termasuk mengenai makanan dan minuman. Hal ini menunjukkan bahwa pola hidup yang halal dan baik tidak hanya berdampak pada tubuh, namun juga kualitas ibadah dan hubungan spiritual dengan Allah Swt. Dalam relevansinya menjaga pola makanan yang sehat dapat mencegah penyakit terutama penyakit parkinson. Di mana pola makanan yang tidak sehat, seperti mengonsumsi makanan olahan, makanan berlemak tinggi, dan makanan tidak bergizi dapat merusak tubuh dan memicu berbagai penyakit di masa yang akan datang. Sebaliknya, jika mengonsumsi makanan yang bersifat halal dan baik (*thayyib*) dapat menjaga kesehatan tubuh dan memperbaiki sistem imun.

2.3 Kajian Topik dengan Teori Pendukung

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Badrah & Al-Tuwairqi (2022) dikembangkan sebuah model dinamika respons imun bawaan terhadap

penyakit parkinson dengan mempertimbangkan metode terapeutik. Model dinamika yang dibangun terdiri dari lima kompartemen yakni kepadatan neuron sehat di otak pada waktu t , $N(t)$; kepadatan neuron terinfeksi di otak pada waktu t , $I(t)$; kepadatan α -syn di otak pada waktu t , $\alpha S(t)$; kepadatan mikroglia aktif pada waktu t , $M_a(t)$; dan kepadatan mikroglia yang beristirahat pada waktu t , $M_r(t)$. Analisis menunjukkan bahwa titik kesetimbangan bebas tidak stabil, sementara titik kesetimbangan endemik stabil. Dua intervensi terapeutik yakni dengan pengurangan α -syn dan meminimalkan peradangan yang disebabkan oleh mikroglia yang teraktivasi di sistem saraf pusat. Hasilnya menunjukkan bahwa pengurangan α -syn lebih efektif dalam melindungi neuron dan menunda progresivitas penyakit parkinson, baik dengan terapinya terbatas maupun dalam kombinasi dengan terapi lainnya. Sebaliknya, pengurangan aktivasi mikroglia dapat memperburuk kondisi neuron dengan cepat.

Penelitian selanjutnya dilakukan oleh peneliti yang sama yakni Al-Tuwairqi & Badrah (2022) mengenai model dinamika respons imun bawaan dan adaptif terhadap penyakit parkinson dengan imunoterapi. Model dinamika yang dibangun terdiri dari lima kompartemen yakni kepadatan neuron sehat di otak pada waktu t , $N(t)$; kepadatan neuron terinfeksi di otak pada waktu t , $I(t)$; kepadatan α -syn di otak pada waktu t , $\alpha S(t)$; kepadatan mikroglia aktif pada waktu t , $M(t)$; dan kepadatan sel T aktif pada waktu t , $T(t)$. Model dalam penelitian ini menggunakan persamaan diferensial tunda untuk mempelajari efek imunoterapi aktif dan pasif dalam memperlambat perkembangan penyakit parkinson. Model ini melibatkan respons imun bawaan dan adaptif dengan analisis sensitivitasnya menunjukkan bahwa pengobatan berupa imunoterapi yang diberikan pada tahap awal penyakit

dapat menghambat α -syn, menekan aktivasi mikroglia dan sel T, serta melindungi neuron sehat secara efektif. Sebaliknya, imunoterapi pasif dengan semakin lama waktu untuk pemberian pengobatan, maka semakin memperburuk kondisi penderita penyakit parkinson. Maka dari itu, imunoterapi aktif lebih efektif sebagai perlindungan jangka panjang daripada imunoterapi pasif yang memerlukan dosis berulang.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini menggunakan pendekatan kualitatif dengan melakukan kajian teori atau kajian literatur. Pendekatan kualitatif bertujuan untuk menyelidiki, menemukan, mendeskripsikan, dan menjelaskan kualitas ataupun karakteristik dari pengaruh sosial yang tidak dapat dijelaskan, diukur, atau direpresentasikan melalui pendekatan kuantitatif. Dengan menggunakan pendekatan kualitatif, penelitian ini memperoleh hasil analisis data informasi yang dibutuhkan dan pengembangan teori sebagai bahan penjas dari kasus yang dikaji. Kajian teori atau literatur ini dilakukan dengan menelaah beberapa sumber ilmiah seperti jurnal, buku, maupun bahan literatur lainnya yang berhubungan dengan topik yang akan dibahas.

3.2 Pra Penelitian

Pra penelitian merupakan langkah awal yang dilakukan penulis sebelum memulai penelitian. Pada tahap ini, penulis melakukan beberapa hal antara lain: menentukan studi kasus yang akan diteliti, mengumpulkan dan mengkaji berbagai literatur yang relevan dengan topik penelitian, terutama jurnal rujukan utama sebagai referensi (Badrah & Al-Tuwairqi, 2022), menentukan rumusan dan batasan masalah penelitian, menganalisis formula model matematika sel T pada penyakit parkinson.

3.3 Tahapan Penelitian

Tahapan yang dilakukan penulis dalam menganalisis model matematika sel T pada penyakit parkinson meliputi:

1. Mengontruksi dan memodifikasi model matematika berdasarkan jurnal rujukan utama (Badrah & Al-Tuwairqi, 2022) dan (Al-Tuwairqi & Badrah, 2022).:
 - a. Menyusun diagram kompartemen model matematika modifikasi pada penyakit parkinson dengan penambahan sel T sebagai bagian dari sistem imun adaptif.
 - b. Mendefinisikan variabel serta nilai parameter dari diagram kompartemen tersebut.
 - c. Menyusun persamaan diferensial yang sesuai dengan diagram kompartemen yang telah dibuat.
2. Melakukan analisis dinamik pada model matematika sel T untuk penyakit parkinson:
 - a. Menentukan titik kesetimbangan model, yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit dan titik kestimbangan endemik.
 - b. Melakukan linierisasi terhadap model matematika.
 - c. Mengidentifikasi jenis kestabilan pada titik kesetimbangan dengan menganalisis nilai eigen dan vektor eigen yang diperoleh melalui metode linierisasi.
 - d. Menentukan bilangan reproduksi dasar.
3. Melakukan simulasi numerik model matematika menggunakan *software* Matlab.

- a. Menginisialisasi parameter dan waktu.
- b. Menginisialisasi parameter model.
- c. Menginisialisasi nilai awal populasi.
- d. Mendefinisikan fungsi diferensial.
- e. Mengimplementasikan metode Runge-Kutta orde 4.
- f. Menampilkan visualisasi hasil simulasi numerik.

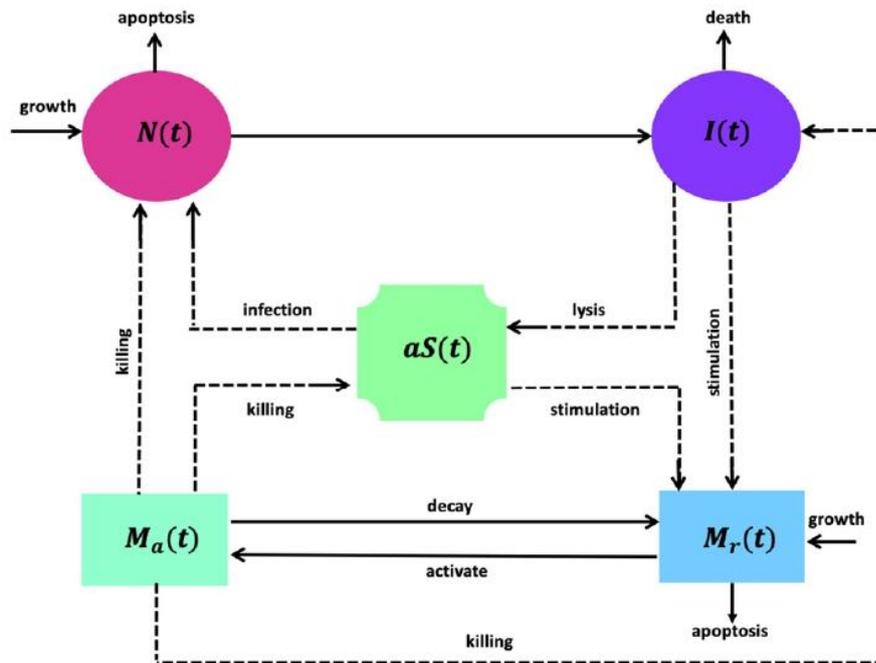
BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

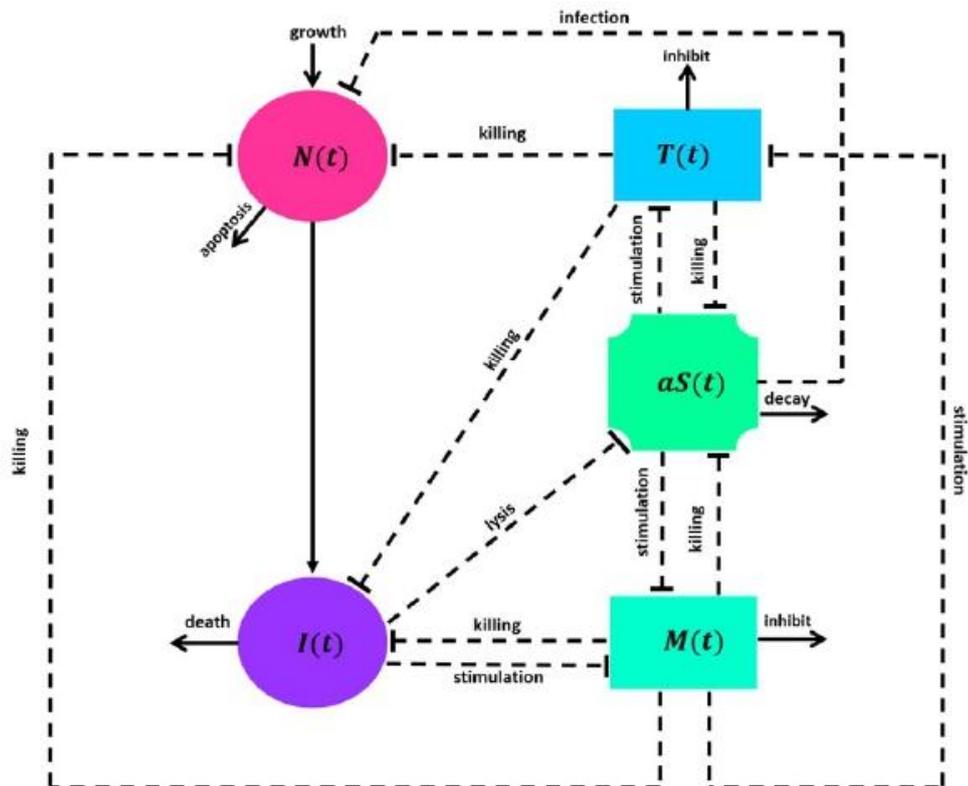
4.1 Modifikasi Model Matematika Sel T pada Penyakit Parkinson

4.1.1 Diagram Kompartemen

Penelitian oleh Badrah & Al-Tuwairqi (2022) memodelkan dinamika respons imun bawaan terhadap penyakit parkinson dengan intervensi terapeutik melalui lima kompartemen, yakni: kepadatan neuron sehat di otak pada waktu t ($N(t)$); kepadatan neuron terinfeksi di otak pada waktu t , $I(t)$; kepadatan α -syn di otak pada waktu t , $\alpha S(t)$; kepadatan mikroglia aktif pada waktu t , $M_a(t)$; dan kepadatan mikroglia yang beristirahat pada waktu t , $M_r(t)$. Interaksi antar-kompartemen ini divisualisasikan pada gambar 4.1. Sedangkan, pada gambar 4.2 merupakan visualisasi interaksi antar-variabel dari penelitian lanjutan oleh Al-Tuwairqi & Badrah (2022) dengan mengembangkan model sebelumnya dengan memasukkan respons adaptif yakni kompartemen kepadatan sel T aktif pada waktu t , $T(t)$. Sehingga pada penelitian Al-Tuwairqi & Badrah (2022) terdapat lima kompartemen, yakni: kepadatan neuron sehat di otak pada waktu t , $N(t)$; kepadatan neuron terinfeksi di otak pada waktu t , $I(t)$; kepadatan α -syn di otak pada waktu t , $\alpha S(t)$; kepadatan mikroglia aktif pada waktu t , $M(t)$; dan kepadatan sel T aktif pada waktu t , $T(t)$.

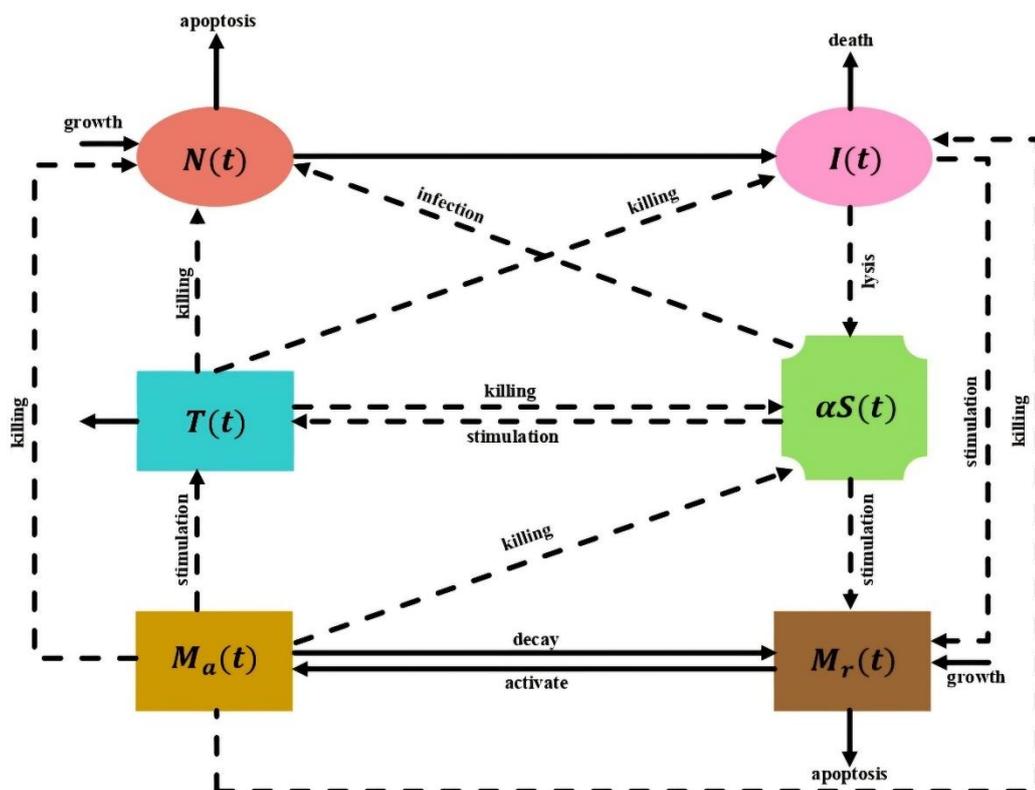


Gambar 4.1 Diagram Kompartemen Model Matematika Badrah & Al-Tuwairqi (2022)



Gambar 4.2 Diagram Kompartemen Model Matematika Al-Tuwairqi & Badrah (2022)

Modifikasi yang dilakukan dalam penelitian ini dibentuk merujuk pada kedua model dengan mempertahankan kompartemen $M_r(t)$ dari model awal penelitian Badrah & Al-Tuwairqi (2022) karena secara biologis mikroglia dapat berada dalam fase aktif maupun istirahat serta dengan menambahkan variabel sel T sebagai bagian dari sistem imun adaptif berdasarkan penelitian Al-Tuwairqi & Badrah (2022). Modifikasi ini bertujuan membuat model yang lebih komprehensif dalam mempresentasikan antara sistem imun bawaan dan adaptif dalam konteks penyakit parkinson. Oleh karena itu, didapatkan diagram kompartemen yang menggambarkan hubungan antara $N(t)$, $I(t)$, $\alpha S(t)$, $M_a(t)$, $M_r(t)$, dan $T(t)$. Berikut adalah diagram kompartemen yang telah dikonstruksi dan dimodifikasi berdasarkan kedua penelitian:



Gambar 4.3 Diagram Kompartemen Modifikasi Model Matematika

Pada gambar 4.3, mikroglia terbagi menjadi dua kompartemen, yaitu mikroglia aktif dan mikroglia istirahat, serta terdapat penambahan kompartemen sel T sebagai bentuk respons dari sistem imun adaptif. Hal ini didasarkan pada pemahaman mekanisme imunologi dan neurodegenerasi yang terjadi pada sistem saraf pusat. Interaksi antara mikroglia dan sel T dalam penyakit parkinson berperan dalam mengontrol ataupun memperburuk kondisi neurodegenerasi. Dalam perannya, aktivasi dan regulasi mikroglia yang terlibat berperan membersihkan α -syn yang salah lipat dan neuron yang mati, namun aktivasi yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Di sisi lain, aktivasi sel T dapat meningkatkan proses pembersihan atau menyebabkan kerusakan juga tergantung pada aktivasi sistem imun yang terjadi.

4.1.2 Definisi Variabel

Variabel yang digunakan dalam pembentukan diagram kompartemen berdasarkan asumsi yang telah dibentuk yang bersumber dari penelitian (Badrah & Al-Tuwairqi, 2022) dan penelitian (Al-Tuwairqi & Badrah, 2022). Berikut ini merupakan definisi variabel-variabel yang digunakan dalam model matematika sel T pada penyakit parkinson:

Tabel 4.1 Definisi Variabel Model Matematika Penyakit Parkinson

Simbol	Definisi	Satuan
t	Waktu	Day
$N(t)$	Kepadatan neuron sehat di otak pada waktu t	g/ml
$I(t)$	Kepadatan neuron terinfeksi di otak pada waktu t	g/ml
$\alpha S(t)$	Kepadatan α -syn di otak pada waktu t	g/ml
$M_a(t)$	Kepadatan mikroglia aktif pada waktu t	g/ml
$M_r(t)$	Kepadatan mikroglia istirahat pada waktu t	g/ml
$T(t)$	Kepadatan sel T aktif pada waktu t	g/ml

4.1.3 Persamaan Diferensial berdasarkan Diagram Kompartemen

Berdasarkan diagram kompartemen yang telah dibuat, maka persamaan diferensial yang dihasilkan menggambarkan dinamika penambahan sel imun bawaan dan adaptif tanpa memperhatikan adanya intervensi terapeutik seperti imunoterapi atau terapi lainnya. Model yang didapatkan memiliki enam variabel yaitu: $N(t)$, $I(t)$, $\alpha S(t)$, $Ma(t)$, $Mr(t)$, dan $T(t)$. Maka didapatkan modifikasi model matematika pada penyakit parkinson adalah:

1. Kompartemen Neuron Sehat

Diasumsikan neuron baru yang sehat diproduksi dengan laju τ_1 selama neurogenesis di striatum dan substantia nigra. Namun neuron sehat juga dapat hilang melalui berbagai mekanisme. Pertama, neuron sehat dapat terinfeksi oleh α -syn yang bertindak sebagai prion dan ditransfer ke sel neuron sehat dengan laju β . Neuron sehat yang berpindah menjadi neuron terinfeksi mengandung agregat α -syn yang dapat menyebabkan degenerasi. Proses infeksi ini dimodelkan dengan laju $\beta N(t)\alpha S(t)$. Kedua, neuron sehat juga mengalami kematian dengan laju μ_1 selama apoptosis terjadi. Proses ini dimodelkan dengan laju $\mu_1 N(t)$. Selain itu, neuron sehat dapat mengalami kerusakan akibat respon imun bawaan dan adaptif. Di mana mikroglia yang sedang beristirahat akan diaktifkan dan menyebabkan neurodegenerasi, karena dapat melepaskan sitokin pro-inflamasi dan menyebabkan kerusakan jaringan dengan laju a_1 . Proses ini dimodelkan dengan laju $a_1 N(t)$. Sementara itu, pada sel T dapat mempercepat kematian neuron sehat akibat peradangan parah yang terjadi dengan laju a_2 . Proses ini dimodelkan dengan laju $a_2 N(t)$.

$$\frac{dN}{dt} = \tau_1 - \beta N(t)\alpha S(t) - a_1 N(t) - a_2 N(t) - \mu_1 N(t) \quad (4.1)$$

2. Kompartemen Neuron Terinfeksi

Neuron terinfeksi adalah neuron sehat yang telah mengalami akumulasi agregat α -syn yang menyebabkan gangguan fungsional dan perubahan struktur. Neuron sehat yang terinfeksi α -syn dengan laju β dapat menyebabkan neuron mengalami disfungsi bahkan kematian neuron, baik secara internal ataupun akibat respon imun. Proses ini dimodelkan dengan laju $\beta N(t)\alpha S(t)$. Neuron terinfeksi secara alami mati melalui apoptosis dengan laju d_1 . Proses ini dimodelkan dengan laju $d_1 I(t)$. Neuron terinfeksi dan α -syn di sistem saraf pusat menyebabkan respon imun bawaan dan memicu aktivasi mikroglia. Akibatnya mikroglia mengeluarkan sitokin dengan laju a_1 yang mengakibatkan kematian neuron terinfeksi. Proses ini dimodelkan dengan laju $a_1 I(t)$. Peradangan akibat aktivasi mikroglia meningkatkan permeabilitas sawar darah-otak, yang menyebabkan pergerakan α -syn di luar sistem saraf pusat. Oleh karena itu sel T diaktifkan. Infiltrasi sel T yang teraktivasi menyebarkan peradangan yang menyebabkan kematian neuron dan α -syn dengan laju a_2 . Proses ini dimodelkan dengan laju $a_2 I(t)$.

$$\frac{dI}{dt} = \beta N(t)\alpha S(t) - d_1 I(t) - a_1 I(t) - a_2 I(t) \quad (4.2)$$

3. Kompartemen α -syn

Protein α -syn dihasilkan ketika neuron yang terinfeksi mengalami apoptosis dan sebagian dari α -syn yang bertahan hidup dari neuron yang terinfeksi dilepaskan wilayah ekstraseluler dengan laju e . Proses ini

dimodelkan dengan laju $ed_1I(t)$. α -syn yang berada pada wilayah ekstraseluler menjadi agen penularan yang menyebabkan infeksi lebih lanjut pada neuron sehat. Sehingga mikroglia aktif berusaha membersihkan α -syn dengan menyerap dan membuang protein α -syn yang terlipat yang dilepaskan neuron untuk mencegah terjadinya degenerasi, tetapi efektivitasnya terbatas. Oleh karena itu, α -syn hanya dapat dieliminasi oleh mikroglia aktif dengan laju a_1 . Proses ini dimodelkan dengan laju $a_1\alpha S(t)$. Selain itu, sel T juga membantu menghilangkan α -syn melalui mekanisme fagositosis dan aktivasi respons imun adaptif, dengan laju a_2 . Proses ini dimodelkan dengan laju $a_2\alpha S(t)$.

$$\frac{d\alpha S}{dt} = ed_1I(t) - a_1\alpha S(t) - a_2\alpha S(t) \quad (4.3)$$

4. Kompartemen Mikroglia Aktif

Mikroglia adalah sel imun bawaan utama di otak yang bertanggung jawab atas deteksi, pembersihan, dan respons terhadap patogen atau protein yang salah lipat seperti α -syn. Mikroglia memiliki dua keadaan yakni istirahat dan aktif. Mikroglia dalam keadaan istirahat dapat menjadi aktif ketika mereka mendeteksi neuron yang terinfeksi atau adanya protein α -syn. Kedua agen ini bertindak sebagai stimulus inflamasi, sehingga mempercepat aktivasi mikroglia dengan laju a_1 . Proses ini dimodelkan dengan laju $a_1(I(t) + \alpha S(t))M_r(t)$. Setelah aktif, mikroglia menjalankan fungsinya, tetapi jika aktivasi berlangsung terlalu lama mengakibatkan mikroglia menjadi neurotoksik dan memperburuk kerusakan otak. Mikroglia aktif akan berkurang melalui proses inaktivasi,

apoptosis, atau kembali ke keadaan istirahat dengan laju μ_2 . Proses ini dimodelkan dengan laju $\mu_2 M_a$.

$$\frac{dM_a}{dt} = a_1(I(t) + \alpha S(t))M_r(t) - \mu_2 M_a(t) \quad (4.4)$$

5. Kompartemen Mikroglia Istirahat

Mikroglia istirahat adalah bentuk mikroglia yang tidak aktif tetapi tetap melakukan pemeriksaan pada lingkungan otak. Mikroglia istirahat diproduksi dengan laju τ_2 dari sumsum tulang belakang atau diferensiasi sel progenitor. Namun, mikroglia istirahat dapat bertransisi menjadi mikroglia aktif saat mendeteksi keberadaan neuron terinfeksi atau protein α -syn dengan laju a_1 . Proses ini dimodelkan dengan laju $a_1(I(t) + \alpha S(t))M_r(t)$. Kemudian, ketika sebagian dari mikroglia aktif yang telah menyelesaikan fungsinya akan kembali ke keadaan istirahat dengan laju μ_2 . Proses ini dimodelkan dengan laju $\mu_2 M_a(t)$. Sebaliknya, mikroglia istirahat juga dapat mengalami kematian atau degradasi dengan laju μ_3 . Proses ini dimodelkan dengan laju $\mu_3 M_r(t)$.

$$\frac{dM_r}{dt} = \tau_2 - a_1(I(t) + \alpha S(t))M_r(t) + \mu_2 M_a(t) - \mu_3 M_r(t) \quad (4.5)$$

6. Kompartemen Sel T

Sel T adalah bagian dari respons imun adaptif yang diaktifkan untuk mengatasi infeksi dan menghilangkan protein salah lipat seperti α -syn. Sel T menjadi aktif melalui dua jalur utama. Pertama, keberadaan neuron terinfeksi merangsang aktivasi sel T dengan laju a_1 . Proses ini dimodelkan dengan laju $a_1 I(t)$. Kedua, peradangan akibat aktivasi mikroglia meningkatkan permeabilitas sawar darah-otak yang menyebabkan

pergerakan α -syn di luar sistem saraf pusat. Hal ini menyebabkan respon imun adaptif yakni sel T diaktifkan oleh keberadaan neuron terinfeksi dan protein α -syn dengan laju a_2 . Proses ini dimodelkan dengan laju $a_1\alpha S(t) + a_2\alpha S(t)$. Namun, sel T juga dapat mengalami pengurangan populasi secara alami baik kematian, penonaktifan, atau homeostasis imun dengan laju μ_4 . Proses ini dimodelkan dengan laju $\mu_4 T(t)$.

$$\frac{dT}{dt} = a_1 I(t) + a_1 \alpha S(t) + a_2 \alpha S(t) - \mu_4 T(t) \quad (4.6)$$

Berdasarkan persamaan (4.1) hingga (4.6), diperoleh model matematika

Sel T pada penyakit parkinson tanpa intervensi terapeutik yakni:

$$\begin{aligned} \frac{dN}{dt} &= \tau_1 - \beta N(t)\alpha S(t) - a_1 N(t) - a_2 N(t) - \mu_1 N(t) \\ \frac{dI}{dt} &= \beta N(t)\alpha S(t) - d_1 I(t) - a_1 I(t) - a_2 I(t) \\ \frac{d\alpha S}{dt} &= e d_1 I(t) - a_1 \alpha S(t) - a_2 \alpha S(t) \\ \frac{dM_a}{dt} &= a_1 (I(t) + \alpha S(t)) M_r(t) - \mu_2 M_a(t) \\ \frac{dM_r}{dt} &= \tau_2 - a_1 (I(t) + \alpha S(t)) M_r(t) + \mu_2 M_a(t) - \mu_3 M_r(t) \\ \frac{dT}{dt} &= a_1 I(t) + a_1 \alpha S(t) + a_2 \alpha S(t) - \mu_4 T(t) \end{aligned} \quad (4.7)$$

4.1.4 Estimasi Nilai Parameter

Nilai parameter yang digunakan pada diagram kompartemen yang telah dibentuk, didefinisikan sesuai dengan peran dan fungsinya dalam sistem. Serta beberapa nilai parameter didasarkan pada penelitian Badrah & Al-Tuwairqi (2022) yang memodelkan respons imun bawaan terhadap penyakit parkinson.

Nilai-nilai parameter tersebut meliputi: kepadatan neuron baru per hari karena neurogenesis (τ_1), kepadatan mikroglia baru per hari karena neurogenesis (τ_2), laju infeksi neuron (β), persentase dari α -syn bertahan hidup dari kematian neuron terinfeksi (e), dan laju aktivasi dari mikroglia karena α -syn dan neuron terinfeksi (a_1).

Untuk memperluas cakupan model dengan sistem imun adaptif digunakan pula nilai parameter dari penelitian Al-Tuwairqi & Badrah (2022). Di antaranya adalah laju kematian pada neuron terinfeksi karena agregasi α -syn (d_1) dan laju aktivasi sel T karena ekstraseluler α -syn dan neuron terinfeksi (a_2). Selain itu, terdapat dua parameter yang digunakan dari kedua penelitian yakni laju apoptosis pada neuron (μ_1) dan laju pemusnahan dari mikroglia aktif (μ_2).

Sebagian parameter juga disesuaikan berdasarkan sumber lain. Misalnya, penelitian Shu, dkk. (2022) yang menggunakan laju apoptosis dari mikroglia (μ_3) sebesar 0.2 day^{-1} . Sementara itu, laju pemusnahan dari sel T aktif (μ_4) 0.33 day^{-1} diambil dari penelitian Hao & Friedman (2014). Berdasarkan penjabaran parameter tersebut, berikut disajikan nilai parameter yang digunakan pada model matematika tersebut yaitu:

Tabel 4.2 Nilai Parameter Model Matematika Penyakit Parkinson

Simbol	Definisi	Nilai	Satuan
τ_1	Kepadatan neuron baru per hari karena neurogenesis	0.0001	g/ml/day
τ_2	Kepadatan mikroglia baru per hari karena neurogenesis	0.0005	g/ml/day
β	Laju infeksi neuron	0.5	g/ml/day
μ_1	Laju apoptosis pada neuron	1.9×10^{-4}	day^{-1}
μ_2	Laju pemusnahan dari mikroglia aktif	6×10^{-3}	day^{-1}
μ_3	Laju apoptosis dari mikroglia	0.2	day^{-1}
μ_4	Laju pemusnahan dari sel T aktif	0.33	day^{-1}

d_1	Laju kematian pada neuron terinfeksi karena agregasi α -syn	0.1	day^{-1}
e	Persentase dari α -syn bertahan hidup dari kematian neuron terinfeksi	0.5	.
a_1	Laju aktivasi dari mikroglia karena α -syn dan neuron terinfeksi	2×10^{-2}	ml/g/day
a_2	Laju aktivasi dari sel T karena ekstraseluler α -syn dan neuron terinfeksi	2×10^{-2}	ml/g/day

4.2 Analisis Dinamik Modifikasi Model Matematika Sel T pada Penyakit

Parkinson

4.2.1 Titik Keseimbangan Model

Titik keseimbangan dibagi menjadi dua, yakni titik keseimbangan bebas penyakit dan titik keseimbangan endemik. Titik keseimbangan diperoleh ketika setiap persamaan pada sistem persamaan (4.7) bernilai nol atau $\frac{dN}{dt} = 0, \frac{dI}{dt} = 0, \frac{d\alpha S}{dt} = 0, \frac{dM_a}{dt} = 0, \frac{dM_r}{dt} = 0, \frac{dT}{dt} = 0$. Berdasarkan kondisi tersebut, diperoleh bentuk sistem persamaan sebagai berikut:

$$\tau_1 - \beta N(t)\alpha S(t) - a_1 N(t) - a_2 N(t) - \mu_1 N(t) = 0 \quad (4.8)$$

$$\beta N(t)\alpha S(t) - d_1 I(t) - a_1 I(t) - a_2 I(t) = 0 \quad (4.9)$$

$$ed_1 I(t) - a_1 \alpha S(t) - a_2 \alpha S(t) = 0 \quad (4.10)$$

$$a_1 (I(t) + \alpha S(t)) M_r(t) - \mu_2 M_a(t) = 0 \quad (4.11)$$

$$\tau_2 - a_1 (I(t) + \alpha S(t)) M_r(t) + \mu_2 M_a(t) - \mu_3 M_r(t) = 0 \quad (4.12)$$

$$a_1 I(t) + a_1 \alpha S(t) + a_2 \alpha S(t) - \mu_4 T(t) = 0 \quad (4.13)$$

1. Titik Keseimbangan Bebas Penyakit

Titik keseimbangan bebas penyakit adalah kondisi di mana tidak ada infeksi yang terjadi dalam sistem. Hal ini mengartikan bahwa semua kompartemen yang berhubungan dengan infeksi yakni $I(t)$ harus bernilai

nol. Langkah awal yang dilakukan yaitu $I(t) = 0$ disubstitusikan ke persamaan (4.10), maka diperoleh:

$$\begin{aligned}
 ed_1 I(t) - a_1 \alpha S(t) - a_2 \alpha S(t) &= 0 \\
 ed_1(0) - a_1 \alpha S(t) - a_2 \alpha S(t) &= 0 \\
 -(a_1 + a_2) \alpha S(t) &= 0 \\
 \alpha S(t) &= 0
 \end{aligned} \tag{4.14}$$

Kemudian, substitusikan $\alpha S(t) = 0$ dan $I(t) = 0$ ke dalam persamaan (4.13) dan (4.11), sehingga diperoleh:

$$\begin{aligned}
 a_1 I(t) + a_1 \alpha S(t) + a_2 \alpha S(t) - \mu_4 T(t) &= 0 \\
 a_1(0) + a_1(0) + a_2(0) - \mu_4 T(t) &= 0 \\
 -\mu_4 T(t) &= 0 \\
 T(t) &= 0
 \end{aligned} \tag{4.15}$$

dan

$$\begin{aligned}
 a_1(I(t) + \alpha S(t))M_r(t) - \mu_2 M_a(t) &= 0 \\
 a_1(0 + 0)M_r(t) - \mu_2 M_a(t) &= 0 \\
 -\mu_2 M_a(t) &= 0 \\
 M_a(t) &= 0
 \end{aligned} \tag{4.16}$$

Dengan mensubstitusikan $I(t) = \alpha S(t) = M_a(t) = T(t) = 0$ ke dalam persamaan (4.8) dan (4.12), maka didapatkan:

$$\begin{aligned}
 \tau_1 - \beta N(t) \alpha S(t) - a_1 N(t) - a_2 N(t) - \mu_1 N(t) &= 0 \\
 \tau_1 - \beta N(t)(0) - (a_1 + a_2 + \mu_1)N(t) &= 0 \\
 \tau_1 - (a_1 + a_2 + \mu_1)N(t) &= 0 \\
 -(a_1 + a_2 + \mu_1)N(t) &= -\tau_1
 \end{aligned}$$

$$N(t) = \frac{\tau_1}{a_1 + a_2 + \mu_1} \quad (4.17)$$

dan

$$\begin{aligned} \tau_2 - a_1(I(t) + \alpha S(t))M_r(t) + \mu_2 M_a(t) - \mu_3 M_r(t) &= 0 \\ \tau_2 - a_1(0 + 0)M_r(t) + \mu_2(0) - \mu_3 M_r(t) &= 0 \\ \tau_2 - \mu_3 M_r(t) &= 0 \\ -\mu_3 M_r(t) &= -\tau_2 \\ M_r(t) &= \frac{\tau_2}{\mu_3} \end{aligned} \quad (4.18)$$

Maka dari itu, diperoleh titik kesetimbangan bebas penyakitnya adalah $E_0 = \left(\frac{\tau_1}{a_1+a_2+\mu_1}, 0, 0, 0, \frac{\tau_2}{\mu_3}, 0\right)$. Dengan mensubstitusikan nilai parameter yang ada, maka diperoleh titik kesetimbangan bebas penyakit sebagai berikut $E_0 = (0.002488, 0, 0, 0, 0.0025, 0)$.

2. Titik Kesetimbangan Endemik

Titik kesetimbangan endemik dalam model matematika penyakit adalah suatu kondisi di mana penyakit tetap ada di dalam populasi dalam jangka panjang, tetapi jumlah individu dalam setiap kompartemen tetap konstan dari waktu ke waktu. Jika $N(t) \neq 0$, $I(t) \neq 0$, $\alpha S(t) \neq 0$, $M_a(t) \neq 0$, $M_r(t) \neq 0$, $T(t) \neq 0$, dan untuk titik kesetimbangan endemik ini dianggap $I(t) > 0$ yang mengartikan bahwa adanya infeksi pada populasi. Maka dengan menambahkan persamaan (4.11) karena berkaitan dengan mikroglia, maka didapatkan:

$$\begin{aligned} a_1(I(t) + \alpha S(t))M_r(t) - \mu_2 M_a(t) &= 0 \\ -\mu_2 M_a(t) &= -a_1(I(t) + \alpha S(t))M_r(t) \end{aligned}$$

$$M_a(t) = \frac{a_1(I(t) + \alpha S(t))M_r(t)}{\mu_2} \quad (4.19)$$

Kemudian persamaan (4.19) disubstitusikan ke persamaan (4.12), maka didapatkan:

$$\begin{aligned} \tau_2 - a_1(I(t) + \alpha S(t))M_r(t) + \mu_2 \left(\frac{a_1(I(t) + \alpha S(t))M_r(t)}{\mu_2} \right) - \mu_3 M_r(t) &= 0 \\ \tau_2 - a_1(I(t) + \alpha S(t))M_r(t) + a_1(I(t) + \alpha S(t))M_r(t) - \mu_3 M_r(t) &= 0 \\ \tau_2 - \mu_3 M_r(t) &= 0 \\ -\mu_3 M_r(t) &= -\tau_2 \\ M_r(t) &= \frac{\tau_2}{\mu_3} \quad (4.20) \end{aligned}$$

Substitusikan persamaan (4.20) ke persamaan (4.19), maka didapatkan:

$$\begin{aligned} M_a(t) &= \frac{a_1(I(t) + \alpha S(t))M_r(t)}{\mu_2} \\ M_a(t) &= \frac{a_1(I(t) + \alpha S(t))\tau_2}{\mu_2\mu_3} \quad (4.21) \end{aligned}$$

Kemudian, untuk selanjutnya persamaan (4.10), maka diperoleh:

$$\begin{aligned} ed_1 I(t) - a_1 \alpha S(t) - a_2 \alpha S(t) &= 0 \\ -(a_1 + a_2) \alpha S(t) &= -ed_1 I(t) \\ \alpha S(t) &= \frac{ed_1 I(t)}{a_1 + a_2} \quad (4.22) \end{aligned}$$

Untuk selanjutnya persamaan (4.22) akan disubstitusikan ke persamaan (4.13) diperoleh:

$$\begin{aligned} a_1 I(t) + a_1 \left(\frac{ed_1 I(t)}{a_1 + a_2} \right) + a_2 \left(\frac{ed_1 I(t)}{a_1 + a_2} \right) - \mu_4 T(t) &= 0 \\ \left(a_1 + \frac{a_1 ed_1}{a_1 + a_2} + \frac{a_2 ed_1}{a_1 + a_2} \right) I(t) &= \mu_4 T(t) \end{aligned}$$

$$\left(a_1 + \frac{ed_1(a_1 + a_2)}{a_1 + a_2}\right)I(t) = \mu_4 T(t)$$

$$(a_1 + ed_1)I(t) = \mu_4 T(t)$$

$$I(t) = \frac{\mu_4 T(t)}{a_1 + ed_1} \quad (4.23)$$

Kemudian, substitusi persamaan (4.22) dan (4.23) ke persamaan (4.9),

sehingga diperoleh:

$$\beta N(t) \left(\frac{ed_1 \left(\frac{\mu_4 T(t)}{a_1 + ed_1} \right)}{a_1 + a_2} \right) - d_1 \left(\frac{\mu_4 T(t)}{a_1 + ed_1} \right) - a_1 \left(\frac{\mu_4 T(t)}{a_1 + ed_1} \right) - a_2 \left(\frac{\mu_4 T(t)}{a_1 + ed_1} \right) = 0$$

$$\beta N(t) \left(\frac{ed_1}{a_1 + a_2} \cdot \frac{\mu_4 T(t)}{a_1 + ed_1} \right) - (d_1 + a_1 + a_2) \left(\frac{\mu_4 T(t)}{a_1 + ed_1} \right) = 0$$

$$\beta N(t) \left(\frac{ed_1}{a_1 + a_2} \cdot \frac{\mu_4 T(t)}{a_1 + ed_1} \right) = (d_1 + a_1 + a_2) \left(\frac{\mu_4 T(t)}{a_1 + ed_1} \right)$$

$$\beta N(t) \left(\frac{ed_1}{a_1 + a_2} \right) = (d_1 + a_1 + a_2)$$

$$\beta N(t) = (d_1 + a_1 + a_2) \frac{a_1 + a_2}{ed_1}$$

$$\beta N(t) = \frac{(d_1 + a_1 + a_2)(a_1 + a_2)}{ed_1}$$

$$N(t) = \frac{(a_1 + a_2 + d_1)(a_1 + a_2)}{ed_1 \beta} \quad (4.24)$$

Kemudian, substitusikan persamaan (4.22), (4.23), dan (4.24) ke persamaan (4.8), sehingga diperoleh:

$$\tau_1 - \beta N(t) \alpha S(t) - (a_1 + a_2 + \mu_1) N(t) = 0$$

$$\tau_1 - \beta \left(\frac{(a_1 + a_2 + d_1)(a_1 + a_2)}{ed_1 \beta} \right) \left(\frac{ed_1 \left(\frac{\mu_4 T(t)}{a_1 + ed_1} \right)}{a_1 + a_2} \right) - (a_1 + a_2 + \mu_1) \left(\frac{(a_1 + a_2 + d_1)(a_1 + a_2)}{ed_1 \beta} \right) = 0$$

$$\tau_1 - \beta \left(\frac{(a_1 + a_2 + d_1)(a_1 + a_2)}{ed_1 \beta} \right) \left(\frac{ed_1}{a_1 + a_2} \left(\frac{\mu_4 T(t)}{a_1 + ed_1} \right) \right) - (a_1 + a_2 + \mu_1) \left(\frac{(a_1 + a_2 + d_1)(a_1 + a_2)}{ed_1 \beta} \right) = 0$$

$$\begin{aligned}
& \tau_1 - (a_1 + a_2 + d_1) \left(\frac{\mu_4 T(t)}{a_1 + ed_1} \right) - \frac{(a_1 + a_2 + \mu_1)(a_1 + a_2 + d_1)(a_1 + a_2)}{ed_1\beta} = 0 \\
& -(a_1 + a_2 + d_1) \left(\frac{\mu_4 T(t)}{a_1 + ed_1} \right) = -\tau_1 + \frac{(a_1 + a_2 + \mu_1)(a_1 + a_2 + d_1)(a_1 + a_2)}{ed_1\beta} \\
& (a_1 + a_2 + d_1) \left(\frac{\mu_4 T(t)}{a_1 + ed_1} \right) = \tau_1 - \frac{(a_1 + a_2 + \mu_1)(a_1 + a_2 + d_1)(a_1 + a_2)}{ed_1\beta} \\
& T(t) = \frac{a_1 + ed_1}{(a_1 + a_2 + d_1)\mu_4} \left(\tau_1 - \frac{(a_1 + a_2 + \mu_1)(a_1 + a_2 + d_1)(a_1 + a_2)}{ed_1\beta} \right) \\
& T(t) = \frac{1}{ed_1\beta(a_1 + a_2 + d_1)\mu_4} ((a_1 + ed_1)(ed_1\beta\tau_1 - (a_1 + a_2 + \mu_1)(a_1 + a_2 + d_1)(a_1 + a_2)) \\
& T(t) = \frac{1}{ed_1\beta(a_1 + a_2 + d_1)\mu_4} ((a_1 + ed_1)(ed_1\beta\tau_1 - a_1^3 - 3a_1^2a_2 - a_1^2d_1 - a_1^2\mu_1 - \\
& \quad 3a_1a_2^2 - 2a_1a_2d_1 - 2a_1a_2\mu_1 - a_1d_1\mu_1 - a_2^3 - a_2^2d_1 - a_2^2\mu_1 - a_2d_1\mu_1)) \tag{4.25}
\end{aligned}$$

Untuk mendapatkan nilai $I(t)$, maka persamaan (4.25) disubstitusikan ke persamaan (4.23), sehingga diperoleh:

$$\begin{aligned}
I(t) &= \frac{\mu_4}{a_1 + ed_1} \left(\frac{1}{ed_1\beta(a_1 + a_2 + d_1)\mu_4} \left((a_1 + ed_1)(ed_1\beta\tau_1 - a_1^3 - 3a_1^2a_2 \right. \right. \\
& \quad \left. \left. - a_1^2d_1 - a_1^2\mu_1 - 3a_1a_2^2 - 2a_1a_2d_1 - 2a_1a_2\mu_1 - a_1d_1\mu_1 \right. \right. \\
& \quad \left. \left. - a_2^3 - a_2^2d_1 - a_2^2\mu_1 - a_2d_1\mu_1) \right) \right) \\
I(t) &= \frac{1}{ed_1\beta(a_1 + a_2 + d_1)} \left(ed_1\beta\tau_1 - a_1^3 - 3a_1^2a_2 - a_1^2d_1 - a_1^2\mu_1 - 3a_1a_2^2 \right. \\
& \quad \left. - 2a_1a_2d_1 - 2a_1a_2\mu_1 - a_1d_1\mu_1 - a_2^3 - a_2^2d_1 - a_2^2\mu_1 \right. \\
& \quad \left. - a_2d_1\mu_1 \right) \tag{4.26}
\end{aligned}$$

Kemudian akan dihitung nilai $\alpha S(t)$ dengan mensubstitusikan persamaan (4.26) disubstitusikan ke persamaan (4.22), sehingga diperoleh:

$$\begin{aligned}
\alpha S(t) &= \frac{ed_1}{a_1 + a_2} \left(\frac{1}{ed_1\beta(a_1 + a_2 + d_1)} (ed_1\beta\tau_1 - a_1^3 - 3a_1^2a_2 - a_1^2d_1 - a_1^2\mu_1 \right. \\
&\quad - 3a_1a_2^2 - 2a_1a_2d_1 - 2a_1a_2\mu_1 - a_1d_1\mu_1 - a_2^3 - a_2^2d_1 - a_2^2\mu_1 \\
&\quad \left. - a_2d_1\mu_1) \right) \\
\alpha S(t) &= \frac{1}{\beta(a_1 + a_2 + d_1)(a_1 + a_2)} (ed_1\beta\tau_1 - a_1^3 - 3a_1^2a_2 - a_1^2d_1 - a_1^2\mu_1 \\
&\quad - 3a_1a_2^2 - 2a_1a_2d_1 - 2a_1a_2\mu_1 - a_1d_1\mu_1 - a_2^3 - a_2^2d_1 \\
&\quad - a_2^2\mu_1 - a_2d_1\mu_1) \tag{4.27}
\end{aligned}$$

Selanjutnya untuk mendapatkan nilai M_a , maka persamaan (4.26) dan (4.27) disubstitusikan ke persamaan (4.21), sehingga diperoleh:

$$\begin{aligned}
M_a(t) &= \frac{1}{\mu_2\mu_3} \left(a_1 \left(\frac{1}{ed_1\beta(a_1 + a_2 + d_1)} (ed_1\beta\tau_1 - a_1^3 - 3a_1^2a_2 \right. \right. \\
&\quad - a_1^2d_1 - a_1^2\mu_1 - 3a_1a_2^2 - 2a_1a_2d_1 - 2a_1a_2\mu_1 \\
&\quad - a_1d_1\mu_1 - a_2^3 - a_2^2d_1 - a_2^2\mu_1 \\
&\quad \left. \left. - a_2d_1\mu_1) \frac{1}{\beta(a_1 + a_2 + d_1)(a_1 + a_2)} (ed_1\beta\tau_1 - a_1^3 \right. \right. \tag{4.28} \\
&\quad - 3a_1^2a_2 - a_1^2d_1 - a_1^2\mu_1 - 3a_1a_2^2 - 2a_1a_2d_1 \\
&\quad - 2a_1a_2\mu_1 - a_1d_1\mu_1 - a_2^3 - a_2^2d_1 - a_2^2\mu_1 \\
&\quad \left. \left. - a_2d_1\mu_1) \tau_2 \right) \right)
\end{aligned}$$

Maka dari itu, diperoleh titik kesetimbangan endemik penyakitnya adalah $E_1 = (N(t), I(t), \alpha S(t), M_a(t), M_r(t), T(t))$ secara berturut-turut yakni pada persamaan (4.24), (4.26), (4.27), (4.28), (4.20), dan (4.25). Dengan mensubstitusikan nilai parameter yang ada pada tabel 4.2 maka

diperoleh titik kesetimbangan endemik sebagai berikut $E_1 = (0.224, -0.063589, -0.079487, -0.001192, 0.0025, -0.013488)$

4.2.2 Analisis Kestabilan Model

Analisis kestabilan model dilakukan untuk mengetahui perilaku solusi sistem di sekitar kesetimbangan. Pendekatan yang digunakan dalam analisis ini adalah metode linierisasi sistem nonlinier di sekitar titik kesetimbangan melalui pembentukan matriks Jacobian. Dengan mengevaluasi nilai eigen dari matriks Jacobian di titik kesetimbangan dapat dianalisis secara lokal. Dalam analisis kestabilan ini, nilai parameter yang digunakan disubstitusikan sesuai dengan nilai yang tercantum pada tabel 4.2. Sistem model yang dianalisis dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dN}{dt} = f_1(N, I, \alpha S, M_a, M_r, T) = 0.0001 - 0.5N(t)\alpha S(t) - 0.04019N(t)$$

$$\frac{dI}{dt} = f_2(N, I, \alpha S, M_a, M_r, T) = 0.5N(t)\alpha S(t) - 0.14I(t)$$

$$\frac{d\alpha S}{dt} = f_3(N, I, \alpha S, M_a, M_r, T) = 0.05I(t) - 0.04\alpha S(t)$$

$$\frac{dM_a}{dt} = f_4(N, I, \alpha S, M_a, M_r, T) = 0.02(I(t) + \alpha S(t))M_r(t) - 0.06M_a(t)$$

$$\frac{dM_r}{dt} = f_5(N, I, \alpha S, M_a, M_r, T) = 0.0005 - 0.02(I(t) + \alpha S(t))M_r(t) + 0.06M_a(t) - 0.2M_r(t)$$

$$\frac{dT}{dt} = f_6(N, I, \alpha S, M_a, M_r, T) = 0.02I(t) + 0.04\alpha S(t) - 0.33T(t)$$

Dalam sistem persamaan diferensial tersebut, menghasilkan matriks Jacobian berukuran 6×6 sebagaimana ditunjukkan berikut ini:

$$J = \begin{bmatrix} j_{11} & j_{21} & j_{31} & j_{41} & j_{51} & j_{61} \\ j_{21} & j_{22} & j_{32} & j_{42} & j_{52} & j_{62} \\ j_{31} & j_{23} & j_{33} & j_{43} & j_{53} & j_{63} \\ j_{41} & j_{24} & j_{34} & j_{44} & j_{54} & j_{64} \\ j_{51} & j_{25} & j_{35} & j_{45} & j_{55} & j_{65} \\ j_{61} & j_{26} & j_{36} & j_{46} & j_{56} & j_{66} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial N} & \frac{\partial f_1}{\partial I} & \frac{\partial f_1}{\partial \alpha S} & \frac{\partial f_1}{\partial M_a} & \frac{\partial f_1}{\partial M_r} & \frac{\partial f_1}{\partial T} \\ \frac{\partial f_2}{\partial N} & \frac{\partial f_2}{\partial I} & \frac{\partial f_2}{\partial \alpha S} & \frac{\partial f_2}{\partial M_a} & \frac{\partial f_2}{\partial M_r} & \frac{\partial f_2}{\partial T} \\ \frac{\partial f_3}{\partial N} & \frac{\partial f_3}{\partial I} & \frac{\partial f_3}{\partial \alpha S} & \frac{\partial f_3}{\partial M_a} & \frac{\partial f_3}{\partial M_r} & \frac{\partial f_3}{\partial T} \\ \frac{\partial f_4}{\partial N} & \frac{\partial f_4}{\partial I} & \frac{\partial f_4}{\partial \alpha S} & \frac{\partial f_4}{\partial M_a} & \frac{\partial f_4}{\partial M_r} & \frac{\partial f_4}{\partial T} \\ \frac{\partial f_5}{\partial N} & \frac{\partial f_5}{\partial I} & \frac{\partial f_5}{\partial \alpha S} & \frac{\partial f_5}{\partial M_a} & \frac{\partial f_5}{\partial M_r} & \frac{\partial f_5}{\partial T} \\ \frac{\partial f_6}{\partial N} & \frac{\partial f_6}{\partial I} & \frac{\partial f_6}{\partial \alpha S} & \frac{\partial f_6}{\partial M_a} & \frac{\partial f_6}{\partial M_r} & \frac{\partial f_6}{\partial T} \end{bmatrix}$$

Kemudian, akan dihitung turunan parsialnya satu-persatu untuk membentuk matriks Jacobian J :

- Turunan parsial dari f_1

$$\frac{\partial f_1}{\partial N} = -0.5\alpha S(t) - 0.4019$$

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

$$\frac{\partial f_1}{\partial \alpha S} = -0.5N(t)$$

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

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

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

- Turunan parsial dari f_2

$$\frac{\partial f_2}{\partial N} = 0.5\alpha S(t)$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial I} = -0.14$$

- Turunan parsial dari f_4

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

$$\frac{\partial f_4}{\partial I} = 0.02M_r(t)$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial \alpha S} = 0.02M_r(t)$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial M_a} = -0.006$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial M_r} = 0.02(I(t)) + \alpha S(t)$$

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

- Turunan parsial dari f_5

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

$$\frac{\partial f_5}{\partial I} = -0.02M_r(t)$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial \alpha S} = 0.5N(t)$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial \alpha S} = -0.02M_r(t)$$

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

$$\frac{\partial f_5}{\partial M_a} = 0.006$$

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

$$\frac{\partial f_5}{\partial M_r} = -0.02(I(t) + \alpha S(t)) - 0.2$$

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

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

- Turunan parsial dari f_3

- Turunan parsial dari f_6

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

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

$$\frac{\partial f_3}{\partial I} = 0.05$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial I} = 0.02$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial \alpha S} = -0.04$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial \alpha S} = 0.04$$

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

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

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

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

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

$$\frac{\partial f_6}{\partial T} = -0.33$$

Dari turunan parsial yang didapatkan, maka diperoleh matriks Jacobiannya sebagai berikut:

$$J = \begin{bmatrix} -0.5\alpha S(t) - 0.04019 & 0 & -0.5N(t) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.5\alpha S(t) & -0.14 & 0.5N(t) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.05 & -0.04 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.02M_r(t) & 0.02M_r(t) & -0.006 & 0.02(I(t) + \alpha S(t)) & 0 & 0 \\ 0 & -0.02M_r(t) & -0.02M_r(t) & 0.006 & -0.02(I(t) + \alpha S(t)) - 0.2 & 0 & 0 \\ 0 & 0.02 & 0.04 & 0 & 0 & 0 & -0.33 \end{bmatrix}$$

1. Titik Keseimbangan Bebas Penyakit

Berdasarkan titik keseimbangan bebas penyakit yakni $E_0 = (0.002488, 0, 0, 0, 0.0025, 0)$, maka akan disubstitusikan titik keseimbangan bebas penyakit pada matriks Jacobian yang didapatkan dari

hasil linierisasi di sekitar titik kesetimbangan bebas penyakit, sehingga didapatkan:

$$J = \begin{bmatrix} -0.04019 & 0 & -0.001244 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -0.14 & 0.001244 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.05 & -0.04 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.00005 & 0.00005 & -0.006 & 0 & 0 \\ 0 & -0.00005 & -0.00005 & 0.006 & -0.2 & 0 \\ 0 & 0.02 & 0.04 & 0 & 0 & -0.33 \end{bmatrix}$$

Lalu akan disubstitusikan nilai parameter pada tabel 4.2 ke dalam matriks di atas, maka diperoleh:

$$\begin{bmatrix} -0.04019 - \lambda & 0 & -0.001244 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -0.14 - \lambda & 0.001244 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.05 & -0.04 - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.00005 & 0.00005 & -0.006 - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & -0.00005 & -0.00005 & 0.006 & -0.2 - \lambda & 0 \\ 0 & 0.02 & 0.04 & 0 & 0 & -0.33 - \lambda \end{bmatrix} = 0$$

Berdasarkan perhitungan dari Maple, diperoleh persamaan karakteristiknya adalah:

$$\begin{aligned} &1.000000083\lambda^6 + 0.75618859\lambda^5 + 0.199982629\lambda^4 \\ &+ 0.022672118\lambda^3 + 0.00112202\lambda^2 + 6.004 \times 10^{-6}\lambda \\ &+ 8.813534401 \times 10^{-8} = 0 \end{aligned}$$

Setelah persamaan karakteristik diperoleh, selanjutnya menentukan titik kesetimbangan dengan menghitung nilai eigen dari persamaan karakteristik tersebut. Dihasilkan nilai eigen dari persamaan karakteristik yakni:

$$\lambda_1 = -0.002022 + 0.009088I$$

$$\lambda_2 = -0.090282 + 0.066211I$$

$$\lambda_3 = -0.262033$$

$$\lambda_4 = -0.309543$$

$$\lambda_5 = -0.090282 - 0.066211I$$

$$\lambda_6 = -0.002022 - 0.009088I$$

Berdasarkan nilai eigen yang diperoleh yakni terdapat semua akar real negatif yaitu $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5, \lambda_6 < 0$. Dari hasil yang diperoleh tersebut mengartikan bahwa jenis kestabilan titik kesetimbangan bebas penyakit adalah stabil asimtotik.

2. Titik Kesetimbangan Endemik

Berdasarkan titik kesetimbangan endemik yakni $E_1 = (0.224, -0.063589, -0.079487, -0.001192, 0.0025, -0.013488)$ maka akan disubstitusikan titik kesetimbangan endemik pada matriks Jacobian yang didapatkan dari hasil linierisasi di sekitar titik kesetimbangan bebas penyakit, sehingga didapatkan:

$$J = \begin{bmatrix} -0.000446 & 0 & -0.112000 & 0 & 0 & 0 \\ -0.039743 & -0.14 & 0.112000 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.05 & -0.04 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.00005 & 0.00005 & -0.006 & -0.002861 & 0 \\ 0 & -0.00005 & -0.00005 & 0.006 & -0.197138 & 0 \\ 0 & 0.02 & 0.04 & 0 & 0 & -0.33 \end{bmatrix}$$

Lalu akan disubstitusikan nilai parameter pada tabel 4.2 ke dalam matriks di atas, maka diperoleh:

$$\begin{bmatrix} -0.000446 - \lambda & 0 & -0.112000 & 0 & 0 & 0 \\ -0.039743 & -0.14 - \lambda & 0.112000 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.05 & -0.04 - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.00005 & 0.00005 & -0.006 - \lambda & -0.002861 & 0 \\ 0 & -0.00005 & -0.00005 & 0.006 & -0.197138 - \lambda & 0 \\ 0 & 0.02 & 0.04 & 0 & 0 & -0.33 - \lambda \end{bmatrix} = 0$$

Dengan bantuan *software* Maple, diperoleh persamaan karakteristiknya sebagai berikut:

$$0.999999\lambda^6 + 0.713585\lambda^5 + 0.164517\lambda^4 + 0.012532\lambda^3 - 0.000045\lambda^2 - 0.000013\lambda - 8.813534 \times 10^{-8} = 0$$

Setelah persamaan karakteristik diperoleh, selanjutnya menentukan titik kesetimbangan dengan menghitung nilai eigen dari persamaan karakteristik tersebut. Dihasilkan nilai eigen dari persamaan karakteristik yakni:

$$\lambda_1 = 0.031273$$

$$\lambda_2 = -0.185360 + 0.018346I$$

$$\lambda_3 = -0.006819$$

$$\lambda_4 = -0.035943$$

$$\lambda_5 = -0.331374$$

$$\lambda_6 = -0.185360 - 0.018346I$$

Berdasarkan nilai eigen yang diperoleh yakni terdapat lima akar real negatif yaitu $\lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5, \lambda_6 < 0$ dan satu akar real positif yaitu $\lambda_1 > 0$. Dari hasil yang diperoleh tersebut mengartikan bahwa jenis kestabilan titik kesetimbangan endemik penyakit adalah tidak stabil.

4.2.3 Bilangan Reproduksi Dasar

Penentuan bilangan reproduksi dasar (R_0) dalam suatu model dinamika penyakit, salah satu metode yang dapat digunakan adalah dengan pendekatan *Next Generation Matrix*. Metode ini memberikan pendekatan sistematis untuk menghitung jumlah rata-rata kasus yang dihasilkan oleh suatu individu terinfeksi dalam suatu populasi yang rentan. Langkah awal dalam penerapan metode ini adalah mengidentifikasi kompartemen-kompartemen dalam model yang secara langsung berkontribusi terhadap infeksi. Dalam model ini, kompartemen $I(t)$ dan $\alpha S(t)$ yang berhubungan langsung dengan infeksi.

Langkah selanjutnya adalah melakukan linierisasi terhadap sistem persamaan diferensial di sekitar titik kesetimbangan bebas penyakit. Proses ini dilakukan dengan menyusun matriks Jacobian dari sistem, khususnya terhadap kompartemen $I(t)$ dan $\alpha S(t)$. Matriks Jacobian yang diperoleh yakni:

$$J(E_1) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial I} & \frac{\partial f_1}{\partial \alpha S} \\ \frac{\partial f_2}{\partial I} & \frac{\partial f_2}{\partial \alpha S} \end{bmatrix}$$

$$J(E_1) = \begin{bmatrix} -a_1 - a_2 - d_1 & \beta N \\ ed_1 & -a_1 - a_2 \end{bmatrix}$$

dengan mensubstitusikan nilai $N = \frac{\tau_1}{a_1 + a_2 + \mu_1}$ dari titik kesetimbangan bebas penyakit, maka matriks Jacobian menjadi:

$$J(E_1) = \begin{bmatrix} -a_1 - a_2 - d_1 & \frac{\beta \tau_1}{a_1 + a_2 + \mu_1} \\ ed_1 & -a_1 - a_2 \end{bmatrix}$$

Selanjutnya dilakukan dekomposisi matriks dengan menguraikan menjadi 2 bagian yakni, matriks \mathcal{F} yang mempresentasikan laju munculnya kasus baru dan matriks \mathcal{V} yang menggambarkan laju perpindahan antar-kompartemen yang tidak berkaitan langsung dengan infeksi baru. Maka dari itu diperoleh matriks \mathcal{F} dan \mathcal{V} masing-masing sebagai berikut:

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} 0 & \frac{\beta \tau_1}{a_1 + a_2 + \mu_1} \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$\mathcal{V} = \begin{bmatrix} -a_1 - a_2 - d_1 & 0 \\ ed_1 & -a_1 - a_2 \end{bmatrix}$$

Invers dari matriks kemudian dihitung untuk memperoleh bentuk *Next Generation Matrix*. Hasil invers dari \mathcal{V} adalah:

$$\mathcal{V}^{-1} = \begin{bmatrix} -\frac{1}{a_1 + a_2 + d_1} & 0 \\ -\frac{ed_1}{(a_1 + a_2 + d_1)(a_1 + a_2)} & -\frac{1}{a_1 + a_2} \end{bmatrix}$$

Bilangan reproduksi dasar R_0 dengan *Next Generation Matrix* diperoleh dengan menghitung radius spektral (nilai eigen terbesar secara mutlak) dari matriks perkalian $K = \mathcal{F}\mathcal{V}^{-1}$, sebagai berikut:

$$K = \mathcal{F}\mathcal{V}^{-1} = \begin{bmatrix} -\frac{ed_1\beta\tau_1}{(a_1+a_2+\mu_1)(a_1+a_2+d_1)(a_1+a_2)} & -\frac{\beta\tau_1}{(a_1+a_2+\mu_1)(a_1+a_2)} \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Oleh karena itu, diperoleh bilangan reproduksi dasar sebagai berikut:

$$R_0 = \left| \frac{ed_1\beta\tau_1}{(a_1 + a_2 + \mu_1)(a_1 + a_2 + d_1)(a_1 + a_2)} \right|$$

Penggunaan nilai parameter yang ada pada tabel 4.2 melalui bantuan *software* Maple, maka menghasilkan bilangan reproduksi dasar yakni:

$$R_0 = 0.011107$$

Berdasarkan hasil perhitungan menggunakan *Next-Generation Matrix*, diperoleh bilangan reproduksi dasar $R_0 = 0.011107$. Nilai R_0 ini mengindikasikan bahwa setiap individu yang terinfeksi hanya akan menghasilkan infeksi baru dengan jumlah yang jauh lebih kecil dari 1. Hal ini mengartikan bahwa penyakit parkinson dalam model ini diperkirakan tidak akan menyebar luas dalam populasi, namun akan berangsur-angsur menghilang seiring waktu.

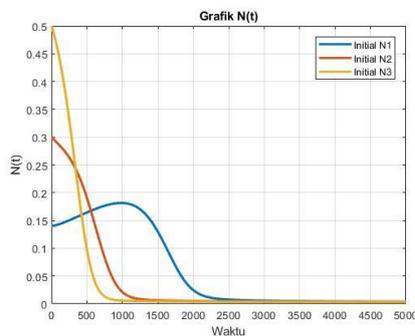
4.3 Simulasi Numerik Model Matematika

Simulasi numerik model dilakukan untuk menggambarkan perilaku dengan menggunakan nilai parameter tertentu. Proses simulasi ini memanfaatkan metode Runge-Kutta melalui fungsi yang diimplementasikan pada *software* Matlab.

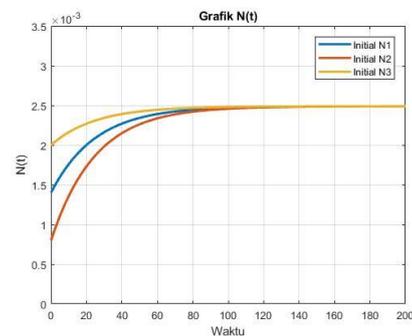
Analisis numerik dilakukan dengan dua tahap: pertama, menjalankan beberapa percobaan numerik untuk mendukung analisis kualitatif sebelumnya. Kedua, mengeksplorasi pengaruh dari parameter terhadap penyakit Parkinson. Hasil dari simulasi ini akan ditampilkan dalam bentuk grafik yang menggambarkan dinamika model matematika sel T pada penyakit Parkinson.

Persamaan yang disimulasikan merupakan sistem persamaan diferensial non-linier yang terdiri dari enam kompartemen, yaitu kepadatan neuron sehat di otak pada waktu t , $N(t)$; kepadatan neuron terinfeksi di otak pada waktu t , $I(t)$; kepadatan α -syn di otak pada waktu t , $\alpha S(t)$; kepadatan mikroglia aktif pada waktu t , $M_a(t)$; kepadatan mikroglia istirahat pada waktu t , $M_r(t)$; dan kepadatan sel T aktif pada waktu t , $T(t)$. Sistem persamaan tersebut memodelkan interaksi antar-variabel yang telah divisualisasikan dalam diagram kompartemen. Parameter yang digunakan dalam simulasi ini merujuk pada tabel 4.2 agar diperoleh hasil yang relevan. Berikut ini adalah hasil grafik dari model matematika sel T pada penyakit Parkinson:

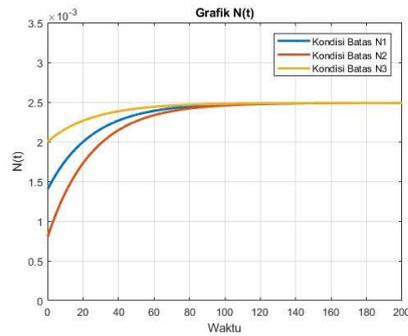
1. Neuron Sehat



Gambar 4.4 Simulasi Numerik Model Badrah & Al-Tuwairqi (2022) $N(t)$



Gambar 4.5 Simulasi Numerik Model Al-Tuwairqi & Badrah (2022) $N(t)$



Gambar 4.6 Simulasi Numerik Model Kontruksi $N(t)$

Tabel 4.3 Nilai Variabel $N(t)$ Model Badrah & Al-Tuwairqi (2022)

Waktu (hari)	$N(t)$		
	Kondisi Batas 1	Kondisi Batas 2	Kondisi Batas 3
10	0.1402	0.2986	0.4959
20	0.1404	0.2973	0.4916
30	0.1407	0.296	0.487
⋮	⋮	⋮	⋮
5000	0.003687	0.003782	0.003687

Tabel 4.4 Nilai Variabel $N(t)$ Model Al-Tuwairqi & Badrah (2022)

Waktu (hari)	$N(t)$		
	Kondisi Batas 1	Kondisi Batas 2	Kondisi Batas 3
10	0.00176	0.001359	0.002162
20	0.002001	0.0001733	0.00227
30	0.002162	0.001983	0.002342
⋮	⋮	⋮	⋮
200	0.002488	0.002488	0.002488

Tabel 4.5 Nilai Variabel $N(t)$ Model Kontruksi (2022)

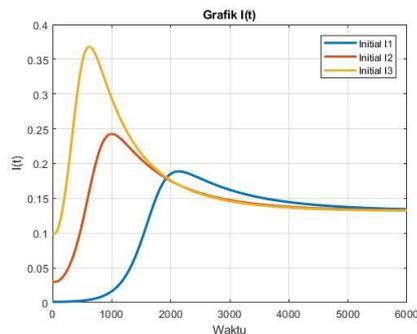
Waktu (hari)	$N(t)$		
	Kondisi Batas 1	Kondisi Batas 2	Kondisi Batas 3
10	0.001759	0.001358	0.002159
20	0.001999	0.00173	0.002264
30	0.002159	0.001979	0.002335
⋮	⋮	⋮	⋮
200	0.002488	0.002488	0.002488

Pada kompartemen $N(t)$, gambar 4.4 menunjukkan bahwa grafik mengalami penurunan hingga mendekati nol. Grafik ini dihasilkan dari model Badrah & Al-Tuwairqi (2022) dengan nilai kondisi awal yang diberikan pada

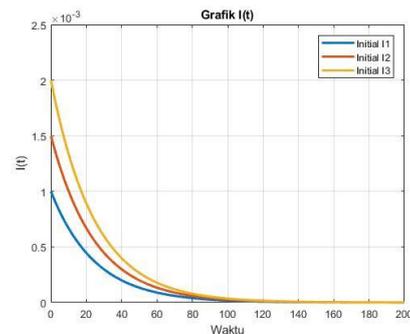
yakni $(0.14, 0.3, 0.5)$. Penurunan ini menunjukkan akumulasi α -syn terus menyebar, serta belum adanya peran sistem imun adaptif seperti sel T dalam model tersebut, sehingga tidak ada mekanisme signifikan yang menghambat kerusakan neuron.

Sebaliknya, pada gambar 4.5 dan 4.6, yang merupakan hasil dari model Al-Tuwairqi & Badrah (2022) dan model modifikasi yang dikembangkan, menunjukkan peningkatan populasi neuron sehat secara stabil hingga mencapai titik kesetimbangan di sekitar 0.002488. Simulasi ini menggunakan kondisi awal $(0.0014, 0.0008, 0.0002)$. Hal ini terjadi karena adanya proses neurogenesis dan peran sistem imun yang membantu menekan penyebaran α -syn serta mencegah infeksi terhadap neuron sehat.

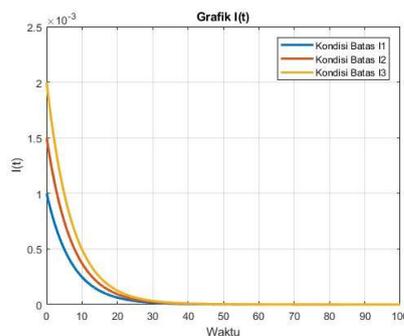
2. Neuron Terinfeksi



Gambar 4.7 Simulasi Numerik Model Badrah & Al-Tuwairqi (2022) $I(t)$



Gambar 4.8 Simulasi Numerik Model Al-Tuwairqi & Badrah (2022) $I(t)$



Gambar 4.9 Simulasi Numerik Model Kontruksi $I(t)$

Tabel 4.6 Nilai Variabel $I(t)$ Model Badrah & Al-Tuwairqi (2022)

Waktu (hari)	$I(t)$		
	Kondisi Batas 1	Kondisi Batas 2	Kondisi Batas 3
10	0.0009934	0.02978	0.09909
20	0.0009882	0.02964	0.09862
30	0.0009844	0.02958	0.09856
⋮	⋮	⋮	⋮
6000	0.1342	0.1326	0.1321

Tabel 4.7 Nilai Variabel $I(t)$ Model Al-Tuwairqi & Badrah (2022)

Waktu (hari)	$I(t)$		
	Kondisi Batas 1	Kondisi Batas 2	Kondisi Batas 3
10	0.000668	0.001002	0.001336
20	0.0004463	0.0006694	0.0008626
30	0.0002981	0.0004472	0.0005963
⋮	⋮	⋮	⋮
100	3.541×10^{-5}	2.656×10^{-5}	1.77×10^{-5}

Tabel 4.8 Nilai Variabel $I(t)$ Model Kontruksi

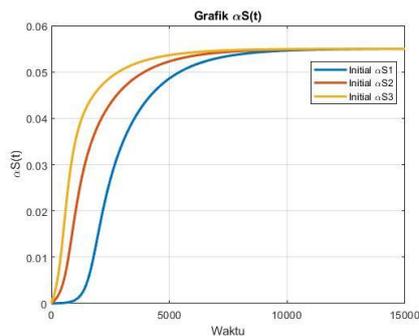
Waktu (hari)	$I(t)$		
	Kondisi Batas 1	Kondisi Batas 2	Kondisi Batas 3
10	0.0002474	0.0003707	0.0004951
20	6.2909×10^{-5}	9.277×10^{-5}	0.0001246
30	1.625×10^{-5}	2.413×10^{-5}	3.277×10^{-5}
40	4.715×10^{-6}	6.935×10^{-6}	9.571×10^{-6}
50	1.666×10^{-6}	2.428×10^{-6}	3.399×10^{-6}

Gambar 4.7 menunjukkan bahwa grafik $I(t)$ mengalami peningkatan di awal akibat infeksi neuron sehat oleh α -syn, kemudian menurun secara perlahan menuju keadaan stabil di sekitar 0.13. Penurunan terjadi lebih lambat akibat tidak melibatkan sistem imun adaptif sehingga kematian neuron terinfeksi lebih lambat. Simulasi ini menggunakan kondisi awal (0.001, 0.03, 0.1).

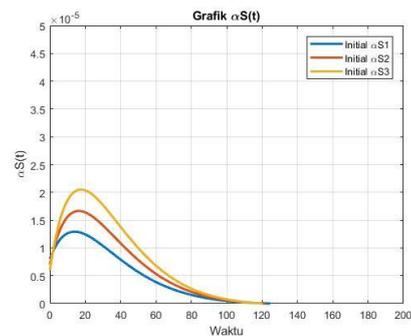
Sebaliknya hasil simulasi gambar 4.8 dan 4.9 menunjukkan penurunan hingga mendekati nol dalam rentang waktu yang lebih singkat. Dengan kondisi awal yang diberikan lebih kecil yaitu (0.001, 0.0015, 0.002). Pada

gambar 4.9 mengalami penurunan lebih cepat hingga mendekati nol daripada nilai $I(t)$ gambar 4.8. Hal ini disebabkan karena adanya perubahan nilai parameter dalam model modifikasi yang menyebabkan respons imun berlangsung dalam waktu singkat dan efisien serta mempercepat fase inflamasi.

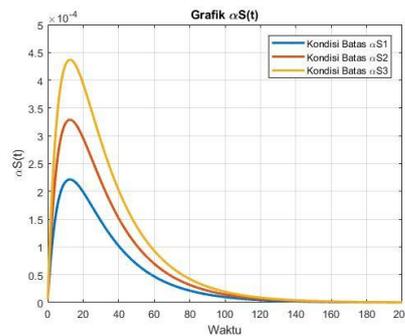
3. α -synuclein



Gambar 4.10 Simulasi Numerik Model Badrah & Al-Tuwairqi (2022) $\alpha S(t)$



Gambar 4.11 Simulasi Numerik Model Al-Tuwairqi & Badrah (2022) $\alpha S(t)$



Gambar 4.12 Simulasi Numerik Model Kontruksi $\alpha S(t)$

Tabel 4.9 Nilai Variabel $\alpha S(t)$ Model Badrah & Al-Tuwairqi (2022)

Waktu (hari)	$\alpha S(t)$		
	Kondisi Batas 1	Kondisi Batas 2	Kondisi Batas 3
10	1.701×10^{-6}	6.059×10^{-6}	0.0001695
20	3.376×10^{-6}	0.0001106	0.000356
30	5.038×10^{-6}	0.0001602	0.0005
⋮	⋮	⋮	⋮
15000	0.05498	0.05499	0.055

Tabel 4.10 Nilai Variabel $\alpha S(t)$ Model Al-Tuwairqi & Badrah (2022)

Waktu (hari)	$\alpha S(t)$		
	Kondisi Batas 1	Kondisi Batas 2	Kondisi Batas 3
10	1.264×10^{-5}	1.0561×10^{-5}	1.858×10^{-5}
20	1.243×10^{-5}	1.639×10^{-5}	1.404×10^{-5}
30	1.036×10^{-5}	2.036×10^{-5}	1.771×10^{-5}
⋮	⋮	⋮	⋮
120	4.099×10^{-8}	2.048×10^{-8}	3.169×10^{-10}

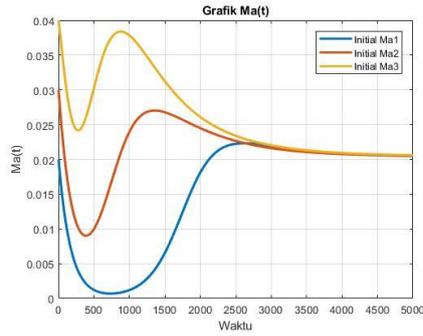
Tabel 4.11 Nilai Variabel $\alpha S(t)$ Model Kontruksi

Waktu (hari)	$\alpha S(t)$		
	Kondisi Batas 1	Kondisi Batas 2	Kondisi Batas 3
10	0.0002174	0.00032226	0.0004281
20	0.0001984	0.0002952	0.0003925
30	0.0001464	0.0002179	0.0002901
⋮	⋮	⋮	⋮
200	1.9×10^{-7}	2.823×10^{-7}	3.771×10^{-7}

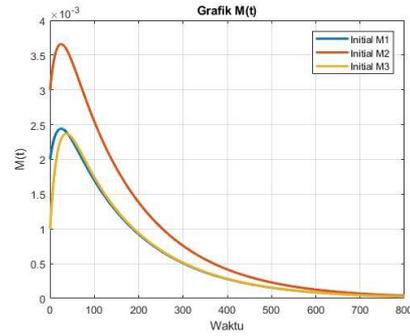
Gambar 4.10 menunjukkan bahwa grafik $\alpha S(t)$ mengalami peningkatan seiring waktu hingga mencapai kestabilan tinggi di sekitar 0.05. Hal ini terjadi karena adanya pelepasan α -syn oleh neuron terinfeksi yang mati ke wilayah ekstraseluler dan tidak adanya mekanisme kuat yang dapat mengeliminasi α -syn secara aktif. Simulasi ini menggunakan kondisi awal ($1 \times 10^{-8}, 1 \times 10^{-5}, 1 \times 10^{-6}$).

Berbeda dengan itu, gambar 4.11 dan 4.12 menunjukkan grafik $\alpha S(t)$ naik dan kemudian menurun secara bertahap hingga mendekati nol. Simulasi ini menggunakan nilai kondisi awal ($8 \times 10^{-6}, 7 \times 10^{-6}, 6 \times 10^{-6}$). Pada gambar 4.12, grafik menunjukkan perbedaan kecepatan dan nilai puncak dengan grafik pada gambar 4.11. Hal ini terjadi karena nilai parameter yang digunakan yakni laju kematian pada neuron terinfeksi karena agregasi α -syn (d_1) lebih tinggi sehingga pembersihan α -syn oleh mikroglia aktif dan sel T lebih efisien.

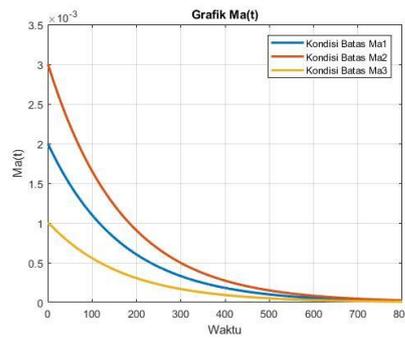
4. Mikroglia Aktif



Gambar 4.13 Simulasi Numerik Model Badrah & Al-Tuwairqi (2022) $M_a(t)$



Gambar 4.14 Simulasi Numerik Model Al-Tuwairqi & Badrah (2022) $M(t)$



Gambar 4.15 Simulasi Numerik Model Kontruksi $M_a(t)$

Tabel 4.12 Nilai Variabel $M_a(t)$ Model Badrah & Al-Tuwairqi (2022)

Waktu (hari)	$M_a(t)$		
	Kondisi Batas 1	Kondisi Batas 2	Kondisi Batas 3
10	0.01884	0.02864	0.03915
20	0.01775	0.02734	0.03823
30	0.01672	0.0261	0.03729
⋮	⋮	⋮	⋮
5000	0.02048	0.02052	0.0206

Tabel 4.13 Nilai Variabel $M(t)$ Model Al-Tuwairqi & Badrah (2022)

Waktu (hari)	$M(t)$		
	Kondisi Batas 1	Kondisi Batas 2	Kondisi Batas 3
10	0.002315	0.003471	0.001801
20	0.002431	0.003644	0.002195
30	0.002432	0.003644	0.00235
⋮	⋮	⋮	⋮
800	2.516×10^{-5}	2.555×10^{-5}	3.771×10^{-5}

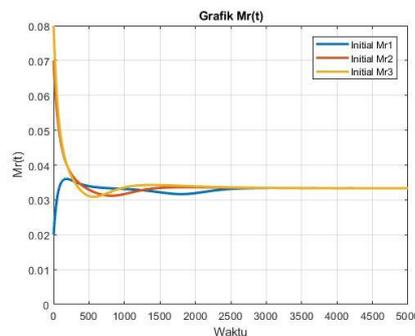
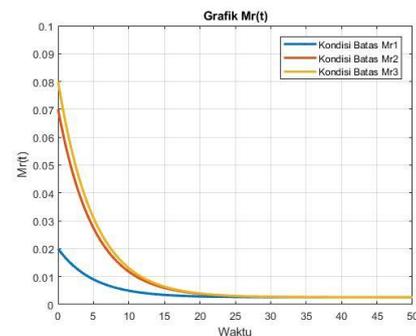
Tabel 4.14 Nilai Variabel $M_a(t)$ Model Kontruksi

Waktu (hari)	$M_a(t)$		
	Kondisi Batas 1	Kondisi Batas 2	Kondisi Batas 3
10	0.001855	0.002838	0.0009523
20	0.001775	0.002688	0.0008979
30	0.001672	0.002513	0.0008458
⋮	⋮	⋮	⋮
800	1.648×10^{-5}	2.477×10^{-5}	8.314×10^{-6}

Pada gambar 4.13, grafik $M_a(t)$ menunjukkan bahwa aktivasi mikroglia meningkat akibat adanya α -syn dan neuron terinfeksi, kemudian menurun secara bertahap menuju nilai stabil di sekitar 0.02. Nilai kondisi awal yang digunakan yakni (0.02, 0.03, 0.04).

Gambar 4.14 dan 4.15, model yang digunakan melibatkan sel T sebagai sistem imun adaptif. Pada gambar 4.14 menunjukkan penurunan mikroglia aktif setelah aktivasi awal, sedangkan pada gambar 4.15, penurunan terjadi lebih cepat tanpa mencapai puncak yang tinggi. Hal ini dipengaruhi oleh parameter $\mu_3 = 0.2$ dari penelitian Shu, dkk. (2022) yang mempercepat eliminasi mikroglia aktif pasca infeksi. Nilai kondisi awal yang diberikan pada kompartemen ini adalah (0.002, 0.003, 0.001) dan grafik menunjukkan penurunan hingga mendekati nol.

5. Mikroglia Istirahat

**Gambar 4.16** Simulasi Numerik Model Badrah & Al-Tuwairqi (2022) $M_r(t)$ **Gambar 4.17** Simulasi Numerik Model Kontruksi $M_r(t)$

Tabel 4.15 Nilai Variabel $M_r(t)$ Model Badrah & Al-Tuwairqi (2022)

Waktu (hari)	$M_r(t)$		
	Kondisi Batas 1	Kondisi Batas 2	Kondisi Batas 3
10	0.02293	0.06615	0.07429
20	0.0254	0.2679	0.06944
30	0.02746	0.05984	0.06529
⋮	⋮	⋮	⋮
5000	0.03334	0.03334	0.03335

Tabel 4.16 Nilai Variabel $M_r(t)$ Model Kontruksi

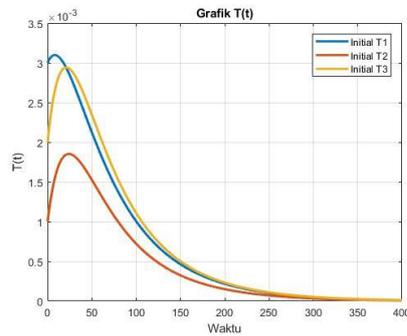
Waktu (hari)	$M_r(t)$		
	Kondisi Batas 1	Kondisi Batas 2	Kondisi Batas 3
10	0.004918	0.01171	0.01301
20	0.002874	0.003817	0.003946
30	0.002595	0.002745	0.002718
40	0.002555	0.002596	0.002551
50	0.002547	0.002572	0.002572

Pada kompartemen $M_r(t)$, nilai kondisi awal yang diberikan pada kompartemen ini adalah (0.02, 0.07, 0.08). Pada gambar 4.16, menunjukkan bahwa grafik mengalami penurunan pada nilai kondisi awal 0.07 dan 0.08, serta grafik mengalami kenaikan pada nilai kondisi awal 0.02, namun ketiga kondisi awal ini menuju nilai titik kesetimbangan di sekitar 0.0333. Hal ini terjadi karena sebagian mikroglia aktif kembali ke keadaan istirahat, dan adanya produksi mikroglia baru serta kematian mikroglia berfungsi menyeimbangkan $M_r(t)$ di suatu nilai tetap (titik kesetimbangan).

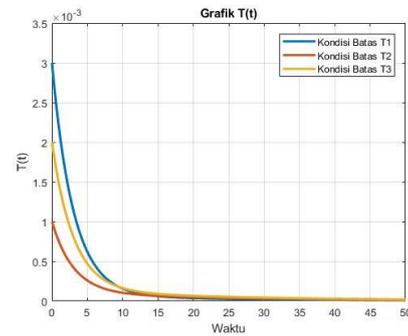
Sementara itu, gambar 4.17 menunjukkan penurunan cepat menuju nilai titik kesetimbangan di sekitar 0.0025. Hal ini mengindikasikan bahwa sistem mampu mengontrol inflamasi lebih efisien, sehingga tidak terlalu banyak mikroglia yang harus diaktifkan. Hal ini kemungkinan besar dipengaruhi oleh nilai parameter laju aktivasi mikroglia karena α -syn dan neuron terinfeksi

(a_1) dan laju pemusnahan dari mikroglia aktif (μ_2), yang memungkinkan kembalinya mikroglia aktif ke keadaan istirahat dengan lebih cepat.

6. Sel T



Gambar 4.18 Simulasi Numerik Model Al-Tuwairqi & Badrah (2022) $T(t)$



Gambar 4.19 Simulasi Numerik Model Kontruksi $T(t)$

Tabel 4. 17 Nilai Variabel $T(t)$ Model Badrah & Al-Tuwairqi (2022)

Waktu (hari)	$T(t)$		
	Kondisi Batas 1	Kondisi Batas 2	Kondisi Batas 3
10	0.003094	0.001624	0.002736
20	0.002958	0.001838	0.002939
30	0.00271	0.001826	0.002858
⋮	⋮	⋮	⋮
2400	1.07×10^{-5}	7.343×10^{-6}	1.142×10^{-5}

Tabel 4. 18 Nilai Variabel $T(t)$ Model Kontruksi

Waktu (hari)	$T(t)$		
	Kondisi Batas 1	Kondisi Batas 2	Kondisi Batas 3
10	0.0001551	0.000435	0.0001618
20	3.559×10^{-5}	6.052×10^{-5}	6.517×10^{-5}
30	2.143×10^{-5}	3.216×10^{-5}	4.229×10^{-5}
40	1.434×10^{-5}	2.135×10^{-5}	2.845×10^{-5}
50	9.665×10^{-6}	1.437×10^{-5}	1.918×10^{-6}

Pada gambar 4.18, nilai kondisi awal yang diberikan pada kompartemen ini adalah (0.003, 0.001, 0.002). Pada gambar 4.18 menunjukkan bahwa sel T mengalami peningkatan awal sebagai respons terhadap banyaknya neuron terinfeksi, kemudian menurun secara bertahap hingga mendekati nol.

Penurunan ini menunjukkan bahwa ketika infeksi dapat dikendalikan, aktivasi sel T berkurang dan sel mengalami kematian secara alami. Sementara itu, Gambar 4.19 menunjukkan hasil dari model modifikasi dengan parameter laju pemusnahan sel T yang lebih tinggi yakni $\mu_3 = 0.33 \text{ day}^{-1}$ (Hao & Friedman, 2014). Grafik menunjukkan penurunan yang lebih cepat menuju nol. Hal ini menandakan bahwa model modifikasi dirancang agar sel T dapat mengeliminasi α -syn dan neuron terinfeksi lebih cepat guna mencegah inflamasi berlebihan.

Analisis kualitatif menunjukkan bahwa nilai $R_0 < 1$, maka titik kesetimbangan bebas penyakit stabil asimtotik. Hasil simulasi numerik pada kompartemen $N(t)$, $I(t)$, $\alpha S(t)$, $M_a(t)$, $M_r(t)$, dan $T(t)$ dengan diberikan kondisi awal yang berbeda-beda, menunjukkan bahwa grafik solusi cenderung ke arah titik kesetimbangan $E_0 = (0.002488, 0, 0, 0, 0.0025, 0)$. Oleh karena itu, nilai simulasi numerik model matematika sel T pada penyakit parkinson sesuai dengan hasil kualitatif.

4.4 Analisis Dinamik Model Matematika Sel T pada Penyakit Parkinson dalam Perspektif Islam

Analisis dinamik terhadap model matematika sel T pada penyakit parkinson menunjukkan bahwa tubuh manusia memiliki mekanisme pertahanan yang kompleks dan terstruktur. Dalam model matematika ini, menjelaskan proses interaksi antara respon imun bawaan dan adaptif baik mikroglia maupun sel T sebagai bentuk nyata dari hukum-hukum Allah Swt. yang telah mengatur kehidupan semua makhluk-Nya. Sebagaimana yang telah dijelaskan dalam QS. Ghafir ayat 67,

pada fase lanjut usia, tubuh manusia akan mengalami penurunan fungsi. Fase ini menuntut pemahaman dan perawatan yang lebih mendalam terhadap kesehatan, agar tubuh tetap mampu menjalankan fungsinya secara optimal.

Menjaga kesehatan merupakan bagian integral dari ajaran Islam yang disebut *hifzh al-nafs* (menjaga jiwa), yakni salah satu dari lima prinsip utama dalam Maqashid al-Shari'ah, menekankan pentingnya menjaga dan melindungi kehidupan manusia, termasuk aspek kesehatan fisik dan mental (Harun & Mohamad Ali, 2021). Dalam Islam, menjaga kesehatan bukan hanya dimulai ketika sakit, tetapi sejak tubuh dalam kondisi prima sebagai bentuk tanggung jawab atas amanah yang telah diberikan oleh Allah Swt. Nabi Muhammad saw. bersabda:

“Manfaatkanlah lima perkara sebelum lima perkara: mudamu sebelum tuamu, sehatmu sebelum sakitmu, kayamu sebelum miskinmu, waktu luangmu sebelum sibukmu, hidupmu sebelum matimu.” (HR. Al-Hakim)

Hadis ini menunjukkan bahwa usia muda adalah waktu emas untuk membentuk pola hidup sehat. Di mana sel tubuh masih aktif, sistem imun bekerja optimal, dan tubuh lebih responsif terhadap perbaikan. Di dalam Islam tidak hanya mengajarkan pencegahan, tetapi juga kesiapsiagaan terhadap setiap fase kehidupan. Mengabaikan kesehatan di usia muda mengartikan bahwa manusia tersebut membuka peluang resiko yang lebih besar di masa tua. Dalam konteks parkinson, penyakit ini belum ditemukan pengobatan yang dapat menyembuhkan secara total hingga saat ini. Terapi merupakan salah satu pengobatan yang dapat dilakukan untuk penderita parkinson yang bertujuan untuk memperlambat progresivitas, mengurangi gejala, dan menjaga kualitas hidup penderita. Hal ini terjadi karena penyakit parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif, di mana sel-sel saraf

yang telah rusak atau mati tidak dapat diperbaiki secara alami oleh tubuh. Oleh karena itu, menjaga kesehatan sejak usia produktif menjadi hal yang krusial.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan keseluruhan hasil analisis dan pembahasan yang telah dilakukan, diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

1. Pada model penelitian Badrah & Al-Tuwairqi (2022) serta Al-Tuwairqi (2022), diperoleh titik kesetimbangan bebas penyakit dan titik kesetimbangan endemik. Titik kesetimbangan bebas penyakit bersifat stabil apabila bilangan reproduksi dasar $R_0 < 1$, namun titik menjadi tidak stabil jika bilangan reproduksi dasar $R_0 > 1$, dan sebaliknya titik endemik menjadi stabil. Hal ini menunjukkan bahwa kestabilan titik kesetimbangan bergantung pada nilai parameter. Berdasarkan hasil analisis dinamik pada model modifikasi yang dikembangkan dalam penelitian ini, menunjukkan bahwa titik kesetimbangan bebas penyakit bersifat stabil asimtotik, sedangkan titik kesetimbangan endemik bersifat tidak stabil.
2. Perilaku sistem pada model modifikasi cenderung menuju titik kesetimbangan bebas penyakit. Hal ini diperkuat dengan hasil perhitungan bilangan reproduksi dasar $R_0 < 1$ yakni $R_0 = 0.011107$. Dengan demikian, kepadatan neuron sehat dan mikroglia istirahat di otak menuju titik kesetimbangan bebas penyakit, masing-masing mendekati nilai 0.002488 dan 0.0025. Sebaliknya kepadatan neuron terinfeksi, α -syn, mikroglia aktif, dan sel T mengalami penurunan seiring waktu hingga mendekati nol. Hal ini menunjukkan bahwa hasil simulasi numerik model modifikasi mendukung

hasil analisis dinamik, sehingga terdapat konsistensi antara pendekatan analitik dan numerik.

5.2 Saran

Sebagai saran untuk pengembangan penelitian di masa mendatang, penelitian selanjutnya dapat dilakukan pengembangan sebagai berikut:

1. Melakukan modifikasi model dengan variasi nilai parameter untuk mengevaluasi perbandingan hasil analisis dinamik serta bilangan reproduksi dasar (baik pada kondisi $R_0 < 1$ maupun $R_0 > 1$).
2. Menambahkan intervensi terapeutik, seperti imunoterapi atau terapi lainnya secara komprehensif sehingga memungkinkan dilakukannya analisis yang lebih mendalam untuk mencapai hasil yang lebih bermakna.
3. Mengadaptasi atau mengembangkan model ini untuk diterapkan pada kasus penyakit lain yang memiliki karakteristik serupa.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Tuwairqi, S. M., & Badrah, A. A. (2022). Modeling the Dynamics of Innate and Adaptive Immune Response to Parkinson's Disease with Immunotherapy. *AIMS Mathematics*, 8(1), 1800–1832. <https://doi.org/10.3934/math.2023093>
- Badrah, A., & Al-Tuwairqi, S. (2022). Modeling the Dynamics of Innate Immune Response to Parkinson Disease with Therapeutic Approach. *Physical Biology*, 19, 1–12. <https://doi.org/10.1088/1478-3975/ac8516>
- Boyce, W. E., & DiPrima, R. C. (2004). *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems* (J. Welter (ed.); 8th ed.). https://books.google.fr/books?id=vf_qMgEACAAJ
- Boyce, W. E., DiPrima, R. C., & Meade, D. B. (2017). Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems. In *The American Mathematical Monthly*. <https://doi.org/10.2307/2320609>
- Budiono, Aminah, S., Wahyurianto, Y., Aziza, W., & Sanan, Y. C. U. (2024). *BUKU AJAR DASAR-DASAR PATOFISIOLOGI BAGI MAHASISWA KEPERAWATAN*. PT Nuansa Fajar Cemerlang Jakarta.
- Campbell, S. L., Haberman, R., & Haque, M. Z. (2008). Solutions Manual to Introduction to Differential Equations with Dynamical Systems. In *Princeton University Press*.
- Chen, Z., & Trapp, B. D. (2015). Microglia and Neuroprotection. *Journal of Neurochemistry*, 1–8. <https://doi.org/10.1111/jnc.13062>
- Driessche, P. Van Den, & Watmough, J. (2002). Reproduction Numbers and Sub-Threshold Endemic Equilibria for Compartmental Models of Disease Transmission. *Mathematical Biosciences*, 180(1–2), 29–48. [https://doi.org/10.1016/S0025-5564\(02\)00108-6](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(02)00108-6)
- Finizio, N., & Ladas, G. (1988). *Persamaan Diferensial Biasa dengan Penerapan Modern*.
- Fitriani, Heryana, E., Raihan, Lutfiah, W., & Darmalaksana, W. (2021). Proses Penciptaan Manusia Perspektif Al-Qur'an dan Kontekstualitasnya dengan Ilmu Pengetahuan Sains: Kajian Kesehatan Reproduksi. *Jurnal Riset Agama*, 1(3), 716–730. <https://doi.org/10.15575/jra.v1i3.15120>
- Hamdan, M. (2008). *Diagnosis dan Penatalaksanaan Penyakit Parkinson* (pp. 247–272).
- Hao, W., & Friedman, A. (2014). The LDL-HDL profile determines the risk of atherosclerosis: A mathematical model. *PLoS ONE*, 9(3).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090497>

- Harun, H., & Mohamad Ali, H. (2021). Konsep Hifz an-Nafs (Pemeliharaan Nyawa) Berdasarkan Maqasid Syariah Dalam Menghadapi Pandemi Covid-19. *International Conference On Syariah & Law2021(ICONSYAL 2021)-Online Conference, 2021(April)*, 57–70.
- Jankovic, J., & Tan, E. K. (2020). Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 91(8), 795–808. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338>
- Kemenag. (2022). *Qur'an Kemenag*. <https://quran.kemenag.go.id/>
- Kemenkes. (2013). *Populasi Lansia Diperkirakan Terus Meningkat Hingga Tahun 2020*.
- Kuznetsov, I. A., & Kuznetsov, A. V. (2015). Mathematical Models of α -Synuclein Transport in Axons. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 19(5), 1–12. <https://doi.org/10.1080/10255842.2015.1043628>
- Kuznetsov, I. A., & Kuznetsov, A. V. (2016). What Can Trigger The Onset of Parkinson's Disease – A Modeling Study Based on a Compartmental Model of α -Synuclein Transport and Aggregation in Neurons. *Mathematical Biosciences*, 278, 1–28. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2016.05.002>
- Lay, D. C., Lay, S. R., & McDonald, J. J. (2016). *Linear Algebra and Its Applications with* (5th ed.).
- Lenka, A., & Jankovic, J. (2021). Tremor Syndromes: An Updated Review. *Frontiers in Neurology*, 12(July), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.684835>
- Mujiyanti. (2019). *Pemodelan Matematika Penyebaran Penyakit Middle East Respiratory Syndrome Corona Virus (MERS-CoV) dengan Penggunaan Masker dan Vaksinasi*.
- Muslim, I. A. H. (2007). *English Translation of Sahih Muslim* (N. Al-Khattab (ed.); 1st ed.). Darussalam. <https://dn720004.ca.archive.org/0/items/sahih-muslim-arabic-english-full/sahih-muslim-english-vol-3.pdf>
- Ndii, M. Z. (2022). *Pemodelan Matematika* (M. Nasrudin (ed.); Issue February). PT. Nasya Expanding Management.
- Ni'mah, F., & Savitri, D. (2022). Analisis Kestabilan Model Eko-Epidemiologi dengan Fungsi Respon Holling Tipe I. *MATHunesa: Jurnal Ilmiah Matematika*, 10(1), 1–12. <https://doi.org/10.26740/mathunesa.v10n1.p1-12>
- Nugrahaningsih, & Yuniastuti, A. (2014). Identifikasi Apoptosis dengan Metode

Tunel Pasca Pemberian Ekstrak Sambiloto dan Pengaruhnya terhadap Volume Tumor. *Saintekno*, 12(2), 139–146.

Nurlela, H. (2020). *Terjemah Nasoihul Al-'Ibad karya Syaikh Nawawi Al-Bantani*.

Prakoewa, F. R. S., Hidayat, S., Satria, Y. A. A., & Awanis, G. S. (2022). Faktor-Faktor yang Dapat Memengaruhi Keseimbangan Th17/Treg. *Review Articiel*, 6(1), 106–113. <http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/higeia>

Schaser, A. J., Osterberg, V. R., Dent, S. E., Stackhouse, T. L., Wakeham, C. M., Boutros, S. W., Weston, L. J., Owen, N., Weissman, T. A., Luna, E., Raber, J., Luk, K. C., McCullough, A. K., Woltjer, R. L., & Unni, V. K. (2019). Alpha-synuclein is a DNA binding protein that modulates DNA repair with implications for Lewy body disorders. *Scientific Reports*, 9(1), 1–19. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47227-z>

Shu, Y., Huang, J., Dong, Y., & Takeuchi, Y. (2020). Mathematical modeling and bifurcation analysis of pro- and anti-tumor macrophages. *Applied Mathematical Modelling*, 88(75), 758–773. <https://doi.org/10.1016/j.apm.2020.06.042>

Sneppen, K., Lizana, L., Jensen, M. H., Pigolotti, S., & Otzen, D. (2009). Modeling Proteasome Dynamics in Parkinson's Disease. *Physical Biology*, 6(3). <https://doi.org/10.1088/1478-3975/6/3/036005>

Tanazza, S. A., & Erawati, L. M. (2022). Analisis Intervensi Fisioterapi Pada Penyakit Parkinson Menggunakan Vosviewer. *Physio Journal*, 2(2), 49–60. <https://doi.org/10.30787/phyjou.v2i2.877>

Upadhyay, R. K., & Iyengar, S. R. K. (2014). *Introduction to Mathematical Modeling and Chaotic Dynamics* (1st ed.).

Utari, I. (2017). *Analisis Stabilitas dan Presistensi Model Matematika pada Imunoterapi BCG dalam Kanker Kandung Kemih Superficial*. SEPULUH NOPEMBER INSTITUTE OF TECHNOLOGY.

Wasityastuti, W., Dhamarjati, A., & Siswanto. (2020). Imunosenesens dan Kerentanan Populasi Usia Lanjut Terhadap Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *Respirologi Indonesia*, 40(3), 182–191.

Wijaya, Y. B. S., & Maulana, D. A. (2022). Model Dinamika Kecanduan Game Online Pada Gawai. *MATHunesa: Jurnal Ilmiah Matematika*, 10(2), 299–307. <https://doi.org/10.26740/mathunesa.v10n2.p299-307>

Zein, I. S., & Khairunnisa, K. (2023). Parkinson Disease. *American Family Physician*, 2(2), 50–63. <https://doi.org/10.55606/jurrike.v2i2.1701>

LAMPIRAN

Lampiran 1. Script Model Matematika Sel T pada Penyakit Parkinson Menggunakan Software Maple

```

[> # TITIK KESETIMBANGAN BEBAS PENYAKIT #
[> restart : with(plots) : with(DEtools) : with(linalg) :
[> dN :=  $\tau_1 - \beta N S - a_1 N - a_2 N - \mu_1 N$ ;
    dJ :=  $\beta N S - d_1 J - a_1 J - a_2 J$ ;
    dS :=  $e d_1 J - a_1 S - a_2 S$ ;
    dMa :=  $a_1 (J + S) Mr - \mu_2 Ma$ ;
    dMr :=  $\tau_2 - a_1 (J + S) Mr + \mu_2 Ma - \mu_3 Mr$ ;
    dT :=  $a_1 J + (a_1 + a_2) S - \mu_4 T$ ;
    dN :=  $-\beta N S - a_1 N - a_2 N - \mu_1 N + \tau_1$ 
    dJ :=  $\beta N S - a_1 J - a_2 J - d_1 J$ 
    dS :=  $e d_1 J - a_1 S - a_2 S$ 
    dMa :=  $a_1 (J + S) Mr - \mu_2 Ma$ 
    dMr :=  $\tau_2 - a_1 (J + S) Mr + \mu_2 Ma - \mu_3 Mr$ 
    dT :=  $a_1 J + (a_1 + a_2) S - \mu_4 T$ 
[> TTK := solve({dN, dJ, dS, dMa, dMr, dT}, {N, J, S, Ma, Mr, T}) :
[> DFE := TTK[1];
    DFE :=  $\left\{ J=0, Ma=0, Mr=\frac{\tau_2}{\mu_3}, N=\frac{\tau_1}{a_1 + a_2 + \mu_1}, S=0, T=0 \right\}$ 
[>  $\tau_1 := 0.0001$  :
     $\tau_2 := 0.0005$  :
     $\beta := 0.5$  :
     $\mu_1 := 1.9 \cdot 10^{-4}$  :
     $\mu_2 := 6 \cdot 10^{-3}$  :
     $\mu_3 := 0.2$  :
     $\mu_4 := 0.33$  :
     $d_1 := 0.1$  :
     $e := 0.5$  :
     $a_1 := 2 \cdot 10^{-2}$  :
     $a_2 := 2 \cdot 10^{-2}$  :
[> DFE;
     $\left\{ J=0, Ma=0, Mr=\frac{0.0005}{\mu_3}, N=0.002488181140, S=0, T=0 \right\}$ 
[> # TITIK KESETIMBANGAN ENDEMIK PENYAKIT #

```

```

> restart : with(plots) : with(DEtools) : with(linalg) : DFE :
> dN :=  $\tau_1 - \beta N S - a_1 N - a_2 N - \mu_1 N$ ;
   dJ :=  $\beta N S - d_1 J - a_1 J - a_2 J$ ;
   dS :=  $e d_1 J - a_1 S - a_2 S$ ;
   dMa :=  $a_1 (J + S) Mr - \mu_2 Ma$ ;
   dMr :=  $\tau_2 - a_1 (J + S) Mr + \mu_2 Ma - \mu_3 Mr$ ;
   dT :=  $a_1 J + (a_1 + a_2) S - \mu_4 T$ ;

      dN :=  $-\beta N S - a_1 N - a_2 N - \mu_1 N + \tau_1$ 
      dJ :=  $\beta N S - a_1 J - a_2 J - d_1 J$ 
      dS :=  $e d_1 J - a_1 S - a_2 S$ 
      dMa :=  $a_1 (J + S) Mr - \mu_2 Ma$ 
      dMr :=  $\tau_2 - a_1 (J + S) Mr + \mu_2 Ma - \mu_3 Mr$ 
      dT :=  $a_1 J + (a_1 + a_2) S - \mu_4 T$  (4)

> fixpoint := solve({dMa}, {Ma});
      fixpoint :=  $\left\{ Ma = \frac{a_1 (J + S) Mr}{\mu_2} \right\}$  (5)

> restart : with(plots) : with(DEtools) : with(linalg) : DFE :
> Ma :=  $\frac{a[1] \cdot (J + S) \cdot Mr}{\mu[2]}$  :
> dN :=  $\tau_1 - \beta N S - a_1 N - a_2 N - \mu_1 N$ ;
   dJ :=  $\beta N S - d_1 J - a_1 J - a_2 J$ ;
   dS :=  $e d_1 J - a_1 S - a_2 S$ ;
   dMr :=  $\tau_2 - a_1 (J + S) Mr + \mu_2 Ma - \mu_3 Mr$ ;
   dT :=  $a_1 J + (a_1 + a_2) S - \mu_4 T$ ;

      dN :=  $-\beta N S - a_1 N - a_2 N - \mu_1 N + \tau_1$ 
      dJ :=  $\beta N S - a_1 J - a_2 J - d_1 J$ 
      dS :=  $e d_1 J - a_1 S - a_2 S$ 
      dMr :=  $-\mu_3 Mr + \tau_2$ 
      dT :=  $a_1 J + (a_1 + a_2) S - \mu_4 T$  (6)

> fixpoint := solve({dMr}, {Mr}); ## Titik Kesetimbangan Endemik Mr ##
      fixpoint :=  $\left\{ Mr = \frac{\tau_2}{\mu_3} \right\}$  (7)

```

$$\begin{aligned} > Mr &:= \frac{\tau_2}{\mu_3} ; \\ Ma &:= \frac{a_1 (J + S) Mr}{\mu_2} ; \end{aligned}$$

$$Ma := \frac{a_1 (J + S) \tau_2}{\mu_3 \mu_2} \quad (8)$$

> restart : with(plots) : with(DEtools) : with(linalg) : DFE :

$$\begin{aligned} > Mr &:= \frac{\tau_2}{\mu_3} ; \\ Ma &:= \frac{a_1 (J + S) Mr}{\mu_2} ; \end{aligned}$$

$$Ma := \frac{a_1 (J + S) \tau_2}{\mu_3 \mu_2} \quad (9)$$

$$> dN := \tau_1 - \beta N S - a_1 N - a_2 N - \mu_1 N;$$

$$dJ := \beta N S - d_1 J - a_1 J - a_2 J;$$

$$dS := e d_1 J - a_1 S - a_2 S;$$

$$dT := a_1 J + (a_1 + a_2) S - \mu_4 T;$$

$$dN := -\beta N S - a_1 N - a_2 N - \mu_1 N + \tau_1$$

$$dJ := \beta N S - a_1 J - a_2 J - d_1 J$$

$$dS := e d_1 J - a_1 S - a_2 S$$

$$dT := a_1 J + (a_1 + a_2) S - \mu_4 T$$

(10)

> fixpoint := solve({dS}, {S});

$$fixpoint := \left\{ S = \frac{J e d_1}{a_1 + a_2} \right\}$$

(11)

> restart : with(plots) : with(DEtools) : with(linalg) : DFE :

$$\begin{aligned} > Mr &:= \frac{\tau_2}{\mu_3} ; \\ Ma &:= \frac{a_1 (J + S) Mr}{\mu_2} ; \\ S &:= \frac{J e d_1}{a_1 + a_2} ; \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
> dN &:= \tau_1 - \beta NS - a_1 N - a_2 N - \mu_1 N; \\
dJ &:= \beta NS - d_1 J - a_1 J - a_2 J; \\
dT &:= a_1 J + (a_1 + a_2) S - \mu_4 T; \\
dN &:= -\frac{N J e d_1 \beta}{a_1 + a_2} - a_1 N - a_2 N - \mu_1 N + \tau_1 \\
dJ &:= \frac{N J e d_1 \beta}{a_1 + a_2} - a_1 J - a_2 J - d_1 J \\
dT &:= J e d_1 + a_1 J - \mu_4 T
\end{aligned} \tag{12}$$

$$\begin{aligned}
> \text{fixpoint} &:= \text{solve}(\{dT\}, \{J\}); \\
\text{fixpoint} &:= \left\{ J = \frac{T \mu_4}{e d_1 + a_1} \right\}
\end{aligned} \tag{13}$$

> restart : with(plots) : with(DEtools) : with(linalg) : DFE :

$$\begin{aligned}
> Mr &:= \frac{\tau_2}{\mu_3}; \\
Ma &:= \frac{a_1 (J + S) Mr}{\mu_2}; \\
S &:= \frac{J e d_1}{a_1 + a_2}; \\
J &:= \frac{T \mu_4}{e d_1 + a_1}; \\
> dN &:= \tau_1 - \beta NS - a_1 N - a_2 N - \mu_1 N; \\
dJ &:= \beta NS - d_1 J - a_1 J - a_2 J; \\
dN &:= -\frac{N T \mu_4 e d_1 \beta}{(e d_1 + a_1) (a_1 + a_2)} - a_1 N - a_2 N - \mu_1 N + \tau_1 \\
dJ &:= \frac{N T \mu_4 e d_1 \beta}{(e d_1 + a_1) (a_1 + a_2)} - \frac{T \mu_4 a_1}{e d_1 + a_1} - \frac{T \mu_4 a_2}{e d_1 + a_1} - \frac{T \mu_4 d_1}{e d_1 + a_1}
\end{aligned} \tag{14}$$

$$\begin{aligned}
> \text{fixpoint} &:= \text{solve}(\{dJ\}, \{N\}); \text{## Titik Kesetimbangan Endemik N ##} \\
\text{fixpoint} &:= \left\{ N = \frac{(a_1 + a_2 + d_1) (a_1 + a_2)}{e d_1 \beta} \right\}
\end{aligned} \tag{15}$$

> restart : with(plots) : with(DEtools) : with(linalg) : DFE :

$$> Mr := \frac{\tau_2}{\mu_3};$$

$$Ma := \frac{a_1 (J + S) Mr}{\mu_2} :$$

$$S := \frac{J e d_1}{a_1 + a_2} :$$

$$J := \frac{T \mu_4}{e d_1 + a_1} :$$

$$N := \frac{(a_1 + a_2 + d_1) (a_1 + a_2)}{e d_1 \beta} :$$

$$> dN := \tau_1 - \beta N S - a_1 N - a_2 N - \mu_1 N;$$

$$dN := - \frac{(a_1 + a_2 + d_1) T \mu_4}{e d_1 + a_1} - \frac{(a_1 + a_2 + d_1) (a_1 + a_2) a_1}{e d_1 \beta} - \frac{(a_1 + a_2 + d_1) (a_1 + a_2) a_2}{e d_1 \beta} \quad (16)$$

$$- \frac{(a_1 + a_2 + d_1) (a_1 + a_2) \mu_1}{e d_1 \beta} + \tau_1$$

$$> \text{fixpoint} := \text{solve}(\{dN\}, \{T\}); \text{## Titik Kesetimbangan Endemik T ##}$$

$$\text{fixpoint} := \left\{ T = \frac{1}{e d_1 \beta (a_1 + a_2 + d_1) \mu_4} \left((\beta e d_1 \tau_1 - a_1^3 - 3 a_1^2 a_2 - a_1^2 d_1 - a_1^2 \mu_1 - 3 a_1 a_2^2 \right. \right. \quad (17)$$

$$\left. \left. - 2 a_1 a_2 d_1 - 2 a_1 a_2 \mu_1 - a_1 d_1 \mu_1 - a_2^3 - a_2^2 d_1 - a_2^2 \mu_1 - a_2 d_1 \mu_1) (e d_1 + a_1) \right) \right\}$$

$$> \text{restart} : \text{with}(\text{plots}) : \text{with}(\text{DEtools}) : \text{with}(\text{linalg}) :$$

$$> N := \frac{(a_1 + a_2 + d_1) (a_1 + a_2)}{e d_1 \beta} :$$

$$Mr := \frac{\tau_2}{\mu_3} :$$

$$T := \frac{1}{e d_1 \beta (a_1 + a_2 + d_1) \mu_4} \left((\beta e d_1 \tau_1 - a_1^3 - 3 a_1^2 a_2 - a_1^2 d_1 - a_1^2 \mu_1 - 3 a_1 a_2^2 \right.$$

$$\left. - 2 a_1 a_2 d_1 - 2 a_1 a_2 \mu_1 - a_1 d_1 \mu_1 - a_2^3 - a_2^2 d_1 - a_2^2 \mu_1 - a_2 d_1 \mu_1) (e d_1 + a_1) \right) :$$

$$> J := \frac{T \mu_4}{e d_1 + a_1}; \text{## Titik Kesetimbangan Endemik I ##}$$

$$J := \frac{1}{e d_1 \beta (a_1 + a_2 + d_1)} \left(\beta e d_1 \tau_1 - a_1^3 - 3 a_1^2 a_2 - a_1^2 d_1 - a_1^2 \mu_1 - 3 a_1 a_2^2 - 2 a_1 a_2 d_1 \right. \quad (18)$$

$$\left. - 2 a_1 a_2 \mu_1 - a_1 d_1 \mu_1 - a_2^3 - a_2^2 d_1 - a_2^2 \mu_1 - a_2 d_1 \mu_1 \right)$$

$$\begin{aligned}
&> S := \frac{J e d_1}{a_1 + a_2}; \text{## Titik Kesetimbangan Endemik } \alpha S \text{##} \\
S &:= \frac{1}{\beta (a_1 + a_2 + d_1) (a_1 + a_2)} \left(\beta e d_1 \tau_1 - a_1^3 - 3 a_1^2 a_2 - a_1^2 d_1 - a_1^2 \mu_1 - 3 a_1 a_2^2 \right. \\
&\quad \left. - 2 a_1 a_2 d_1 - 2 a_1 a_2 \mu_1 - a_1 d_1 \mu_1 - a_2^3 - a_2^2 d_1 - a_2^2 \mu_1 - a_2 d_1 \mu_1 \right) \quad (19)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&> Ma := \frac{a_1 (J + S) \tau_2}{\mu_2 \mu_3}; \text{## Titik Kesetimbangan Endemik } Ma \text{##} \\
Ma &:= \frac{1}{\mu_2 \mu_3} \left(a_1 \left(\frac{1}{e d_1 \beta (a_1 + a_2 + d_1)} \left(\beta e d_1 \tau_1 - a_1^3 - 3 a_1^2 a_2 - a_1^2 d_1 - a_1^2 \mu_1 - 3 a_1 a_2^2 \right. \right. \right. \\
&\quad \left. \left. - 2 a_1 a_2 d_1 - 2 a_1 a_2 \mu_1 - a_1 d_1 \mu_1 - a_2^3 - a_2^2 d_1 - a_2^2 \mu_1 - a_2 d_1 \mu_1 \right) \right. \\
&\quad \left. + \frac{1}{\beta (a_1 + a_2 + d_1) (a_1 + a_2)} \left(\beta e d_1 \tau_1 - a_1^3 - 3 a_1^2 a_2 - a_1^2 d_1 - a_1^2 \mu_1 - 3 a_1 a_2^2 \right. \right. \\
&\quad \left. \left. - 2 a_1 a_2 d_1 - 2 a_1 a_2 \mu_1 - a_1 d_1 \mu_1 - a_2^3 - a_2^2 d_1 - a_2^2 \mu_1 - a_2 d_1 \mu_1 \right) \right) \tau_2 \quad (20)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&> \text{restart : with(plots) : with(DEtools) : with(linalg) :} \\
&> dN := \tau_1 - \beta N S - a_1 N - a_2 N - \mu_1 N; \\
&\quad dJ := \beta N S - d_1 J - a_1 J - a_2 J; \\
&\quad dS := e d_1 J - a_1 S - a_2 S; \\
&\quad dMa := a_1 (J + S) Mr - \mu_2 Ma; \\
&\quad dMr := \tau_2 - a_1 (J + S) Mr + \mu_2 Ma - \mu_3 Mr; \\
&\quad dT := a_1 J + (a_1 + a_2) S - \mu_4 T; \\
&\quad \quad \quad dN := -\beta N S - a_1 N - a_2 N - \mu_1 N + \tau_1 \\
&\quad \quad \quad dJ := \beta N S - a_1 J - a_2 J - d_1 J \\
&\quad \quad \quad dS := e d_1 J - a_1 S - a_2 S \\
&\quad \quad \quad dMa := a_1 (J + S) Mr - \mu_2 Ma \\
&\quad \quad \quad dMr := \tau_2 - a_1 (J + S) Mr + \mu_2 Ma - \mu_3 Mr \\
&\quad \quad \quad dT := a_1 J + (a_1 + a_2) S - \mu_4 T \quad (21) \\
&> TTK := solve(\{dN, dJ, dS, dMa, dMr, dT\}, \{N, J, S, Ma, Mr, T\}) : \\
&> DFE := TTK[2] : \\
&> \tau_1 := 0.0001 : \\
&\quad \tau_2 := 0.0005 :
\end{aligned}$$

```

β := 0.5 :
μ1 := 1.9 · 10-4 :
μ2 := 6 · 10-3 :
μ3 := 0.2 :
μ4 := 0.33 :
d1 := 0.1 :
e := 0.5 :
a1 := 2 · 10-2 :
a2 := 2 · 10-2 :
> DFE;
{J = -0.06358971428, Ma = -0.001192307143, Mr = 0.002500000000, N = 0.2240000000, S
= -0.07948714286, T = -0.01348872727} (22)
>
>
# ANALISIS KESTABILAN #
> restart : with(plots) : with(DEtools) : with(linalg) : with(VectorCalculus) :
> dN := τ1 - β N S - a1 N - a2 N - μ1 N :
dJ := β N S - d1 J - a1 J - a2 J :
dS := e d1 J - a1 S - a2 S :
dMa := a1 (J + S) Mr - μ2 Ma :
dMr := τ2 - a1 (J + S) Mr + μ2 Ma - μ3 Mr :
dT := a1 J + (a1 + a2) S - μ4 T :
Jac := Matrix(jacobian([dN, dJ, dS, dMa, dMr, dT], [N, J, S, Ma, Mr, T]));
Jac := 
$$\begin{bmatrix} -S\beta - a_1 - a_2 - \mu_1 & 0 & -\beta N & 0 & 0 & 0 \\ S\beta & -a_1 - a_2 - d_1 & \beta N & 0 & 0 & 0 \\ 0 & e d_1 & -a_1 - a_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & a_1 Mr & a_1 Mr & -\mu_2 & a_1 (J + S) & 0 \\ 0 & -a_1 Mr & -a_1 Mr & \mu_2 & -a_1 (J + S) - \mu_3 & 0 \\ 0 & a_1 & a_1 + a_2 & 0 & 0 & -\mu_4 \end{bmatrix} \quad (23)$$

>
>
# ANALISIS KESTABILAN TITIK KESETIMBANGAN BEBAS PENYAKIT #
> restart : with(plots) : with(DEtools) : with(linalg) : with(VectorCalculus) :
> N :=  $\frac{\tau_1}{a_1 + a_2 + \mu_1}$  : #Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit
J := 0 :
S := 0 :

```

$Ma := 0 :$
 $Mr := \frac{\tau_2}{\mu_3} :$
 $T := 0 :$
 $\tau_1 := 0.0001 : \#Nilai Parameter$
 $\tau_2 := 0.0005 :$
 $\beta := 0.5 :$
 $\mu_1 := 1.9 \cdot 10^{-4} :$
 $\mu_2 := 6 \cdot 10^{-3} :$
 $\mu_3 := 0.2 :$
 $\mu_4 := 0.33 :$
 $d_1 := 0.1 :$
 $e := 0.5 :$
 $a_1 := 2 \cdot 10^{-2} :$
 $a_2 := 2 \cdot 10^{-2} :$

$$\text{Jac} := \begin{bmatrix} -S\beta - a_1 - a_2 - \mu_1 - \lambda & 0 & -\beta N & 0 & 0 & 0 \\ S\beta & -a_1 - a_2 - d_1 - \lambda & \beta N & 0 & 0 & 0 \\ 0 & e d_1 & -a_1 - a_2 - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & a_1 M r & a_1 M r & -\mu_2 - \lambda & a_1 (J + S) & 0 \\ 0 & -a_1 M r & -a_1 M r & \mu_2 & -a_1 (J + S) - \mu_3 - \lambda & 0 \\ 0 & a_1 & a_1 + a_2 & 0 & 0 & -\mu_4 - \lambda \end{bmatrix}$$

$$\underline{\text{Jac}} := \begin{bmatrix} -\lambda - 0.04019000000 & 0 & -0.001244090570 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -0.1400000000 - \lambda & 0.001244090570 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.05 & -\frac{1}{25} - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.00005000000000 & 0.00005000000000 & -\frac{3}{500} - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & -0.00005000000000 & -0.00005000000000 & \frac{3}{500} & -0.2 - \lambda & 0 \\ 0 & \frac{1}{50} & \frac{1}{25} & 0 & 0 & -0.33 - \lambda \end{bmatrix} \quad (24)$$

> $C := \det(\text{Jac});$

$$C := 1.000000083 \lambda^6 + 0.756188590 \lambda^5 + 0.199982629 \lambda^4 + 0.022672118 \lambda^3 + 0.00112202 \lambda^2 + 6.004 \times 10^{-6} \lambda + 8.813534401 \times 10^{-8} \quad (25)$$

$$\begin{aligned} &> \text{hasil} := \text{solve}(C); \\ \text{hasil} &:= -0.002022849007 + 0.009088141056 I, -0.09028295561 + 0.06621107438 I, \\ &-0.2620337679, -0.3095431501, -0.09028295561 - 0.06621107438 I, -0.002022849007 \\ &- 0.009088141056 I \end{aligned} \quad (26)$$

> # ANALISIS KESTABILAN TITIK KESETIMBANGAN ENDEMIK PENYAKIT #

> restart : with(plots) : with(DEtools) : with(linalg) : with(VectorCalculus) :

$$N := \frac{a_1^2 + 2 a_1 a_2 + a_1 d_1 + a_2^2 + a_2 d_1}{\beta e d_1} : \# \text{Titik Kesetimbangan Endemik Penyakit}$$

$$J := \frac{1}{d_1 e (a_1 + a_2 + d_1) \beta} \left(\beta e d_1 \tau_1 - a_1^3 - 3 a_1^2 a_2 - a_1^2 d_1 - a_1^2 \mu_1 - 3 a_1 a_2^2 - 2 a_1 a_2 d_1 - 2 a_1 a_2 \mu_1 - a_1 d_1 \mu_1 - a_2^3 - a_2^2 d_1 - a_2^2 \mu_1 - a_2 d_1 \mu_1 \right) :$$

$$S := \frac{1}{\beta (a_1^2 + 2 a_1 a_2 + a_1 d_1 + a_2^2 + a_2 d_1)} \left(\beta e d_1 \tau_1 - a_1^3 - 3 a_1^2 a_2 - a_1^2 d_1 - a_1^2 \mu_1 - 3 a_1 a_2^2 - 2 a_1 a_2 d_1 - 2 a_1 a_2 \mu_1 - a_1 d_1 \mu_1 - a_2^3 - a_2^2 d_1 - a_2^2 \mu_1 - a_2 d_1 \mu_1 \right) :$$

$$Ma := \frac{1}{\mu_3 \beta (a_1^2 + 2 a_1 a_2 + a_1 d_1 + a_2^2 + a_2 d_1) e d_1 \mu_2} \left(a_1 \tau_2 (\beta e d_1 \tau_1 - a_1^3 - 3 a_1^2 a_2 - a_1^2 d_1 - a_1^2 \mu_1 - 3 a_1 a_2^2 - 2 a_1 a_2 d_1 - 2 a_1 a_2 \mu_1 - a_1 d_1 \mu_1 - a_2^3 - a_2^2 d_1 - a_2^2 \mu_1 - a_2 d_1 \mu_1) (e d_1 + a_1 + a_2) \right) :$$

$$Mr := \frac{\tau_2}{\mu_3} :$$

$$T := \frac{1}{\mu_4 d_1 e (a_1 + a_2 + d_1) \beta} \left((\beta e d_1 \tau_1 - a_1^3 - 3 a_1^2 a_2 - a_1^2 d_1 - a_1^2 \mu_1 - 3 a_1 a_2^2 - 2 a_1 a_2 d_1 - 2 a_1 a_2 \mu_1 - a_1 d_1 \mu_1 - a_2^3 - a_2^2 d_1 - a_2^2 \mu_1 - a_2 d_1 \mu_1) (e d_1 + a_1) \right) :$$

$$\tau_1 := 0.0001 : \# \text{Nilai Parameter}$$

$$\tau_2 := 0.0005 :$$

$$\beta := 0.5 :$$

$$\mu_1 := 1.9 \cdot 10^{-4} :$$

$$\mu_2 := 6 \cdot 10^{-3} :$$

$$\mu_3 := 0.2 :$$

$$\mu_4 := 0.33 :$$

$$d_1 := 0.1 :$$

$$e := 0.5 :$$

$$a_1 := 2 \cdot 10^{-2};$$

$$a_2 := 2 \cdot 10^{-2};$$

$$Jac := \begin{bmatrix} -S\beta - a_1 - a_2 - \mu_1 - \lambda & 0 & -\beta N & 0 & 0 & 0 \\ S\beta & -a_1 - a_2 - d_1 - \lambda & \beta N & 0 & 0 & 0 \\ 0 & e d_1 & -a_1 - a_2 - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & a_1 Mr & a_1 Mr & -\mu_2 - \lambda & a_1 (J + S) & 0 \\ 0 & -a_1 Mr & -a_1 Mr & \mu_2 & -a_1 (J + S) - \mu_3 - \lambda & 0 \\ 0 & a_1 & a_1 + a_2 & 0 & 0 & -\mu_4 - \lambda \end{bmatrix};$$

$$Jac := \begin{bmatrix} -\lambda - 0.00044642857 & 0 & -0.1120000000 & 0 & 0 & 0 \\ -0.03974357143 & -0.1400000000 - \lambda & 0.1120000000 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.05 & -\frac{1}{25} - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.00005000000000 & 0.00005000000000 & -\frac{3}{500} - \lambda & -0.002861537142 & 0 \\ 0 & -0.00005000000000 & -0.00005000000000 & \frac{3}{500} & -0.1971384629 - \lambda & 0 \\ 0 & \frac{1}{50} & \frac{1}{25} & 0 & 0 & -0.33 - \lambda \end{bmatrix} \quad (27)$$

$$C := 0.9999999722 \lambda^6 + 0.7135852478 \lambda^5 + 0.164517332 \lambda^4 + 0.012532728 \lambda^3 - 0.00004535 \lambda^2 - 0.000013765 \lambda - 8.813534407 \times 10^{-8} \quad (28)$$

$$\begin{aligned} &> \text{hasil} := \text{solve}(C); \\ \text{hasil} &:= 0.03127318712, -0.1853601715 + 0.01834692678 I, -0.006819780656, \\ &-0.03594357003, -0.3313747610, -0.1853601715 - 0.01834692678 I \end{aligned} \quad (29)$$

>

>

>

BILANGAN REPRODUKSI DASAR

> restart : with(plots) : with(DEtools) : with(linalg) : with(LinearAlgebra) :

> dN := $\tau_1 - \beta N S - a_1 N - a_2 N - \mu_1 N$:

dJ := $\beta N S - d_1 J - a_1 J - a_2 J$:

dS := $e d_1 J - a_1 S - a_2 S$:

dMa := $a_1 (J + S) Mr - \mu_2 Ma$:

$$dMr := \tau_2 - a_1 (J + S) Mr + \mu_2 Ma - \mu_3 Mr:$$

$$dT := a_1 J + (a_1 + a_2) S - \mu_4 T:$$

> $A := \text{Matrix}(\text{jacobian}([dJ, dS], [J, S]));$

$$A := \begin{bmatrix} -a_1 - a_2 - d_1 & N\beta \\ e d_1 & -a_1 - a_2 \end{bmatrix} \quad (30)$$

> $DFE := \left\{ N = \frac{\tau_1}{a_1 + a_2 + \mu_1}, Mr = \frac{\tau_2}{\mu_3} \right\};$

$$DFE := \left\{ Mr = \frac{\tau_2}{\mu_3}, N = \frac{\tau_1}{a_1 + a_2 + \mu_1} \right\} \quad (31)$$

> $JacA := \text{subs}(DFE, A);$

$$JacA := \begin{bmatrix} -a_1 - a_2 - d_1 & \frac{\tau_1 \beta}{a_1 + a_2 + \mu_1} \\ e d_1 & -a_1 - a_2 \end{bmatrix} \quad (32)$$

> $F := \begin{bmatrix} 0 & \frac{\tau_1 \beta}{a_1 + a_2 + \mu_1} \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$

$$F := \begin{bmatrix} 0 & \frac{\tau_1 \beta}{a_1 + a_2 + \mu_1} \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (33)$$

> $V := \begin{bmatrix} -a_1 - a_2 - d_1 & 0 \\ e d_1 & -a_1 - a_2 \end{bmatrix}$

$$V := \begin{bmatrix} -a_1 - a_2 - d_1 & 0 \\ e d_1 & -a_1 - a_2 \end{bmatrix} \quad (34)$$

> $VI := \text{inverse}(V);$

$$VI := \begin{bmatrix} -\frac{1}{a_1 + a_2 + d_1} & 0 \\ -\frac{e d_1}{(a_1 + a_2 + d_1)(a_1 + a_2)} & -\frac{1}{a_1 + a_2} \end{bmatrix} \quad (35)$$

> $K := \text{evalm}(F \cdot VI);$

$$K := \begin{bmatrix} -\frac{\tau_1 \beta e d_1}{(a_1 + a_2 + \mu_1)(a_1 + a_2 + d_1)(a_1 + a_2)} & -\frac{\tau_1 \beta}{(a_1 + a_2 + \mu_1)(a_1 + a_2)} \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (36)$$

```
> R0 := linalg['eigenvalues'];
> R0 := abs(factor(eigenvalues(K)[1]));
```

$$R0 := \left| \frac{\tau_1 \beta e d_1}{(a_1 + a_2 + \mu_1)(a_1 + a_2 + d_1)(a_1 + a_2)} \right| \quad (37)$$

```
>  $\tau_1 := 0.0001$  : #Nilai Parameter
```

```
 $\tau_2 := 0.0005$  :
```

```
 $\beta := 0.5$  :
```

```
 $\mu_1 := 1.9 \cdot 10^{-4}$  :
```

```
 $\mu_2 := 6 \cdot 10^{-3}$  :
```

```
 $\mu_3 := 0.2$  :
```

```
 $\mu_4 := 0.33$  :
```

```
 $d_1 := 0.1$  :
```

```
 $e := 0.5$  :
```

```
 $a_1 := 2 \cdot 10^{-2}$  :
```

```
 $a_2 := 2 \cdot 10^{-2}$  :
```

```
> R0 := abs(  $\left( \frac{\tau_1 \beta e d_1}{(a_1 + a_2 + \mu_1)(a_1 + a_2 + d_1)(a_1 + a_2)} \right)$  ); ## Bilangan Reproduksi Dasar##
R0 := 0.01110795152
```

(38)

Lampiran 2. *Script* Simulasi Numerik Model Matematika Sel T pada Penyakit Parkinson Menggunakan *Software* Matlab

```

clc; clf; clear;
format long;
dt = 0.01;
t = 0: dt: 5000;
n = length(t);f
tau1 = 0.0001;
tau2 = 0.0005;
beta = 0.5;
mu1 = 1.9 * 10^-4;
mu2 = 6 * 10^-3;
mu3 = 0.2;
mu4 = 0.33;
d1 = 0.1;
e = 0.5;
a1 = 2 * 10^-2;
a2 = 2 * 10^-2;

% 4 nilai awal untuk masing-masing variabel
initial_N = [0.0014,0.0008,0.002];
initial_I = [0.001,0.0015,0.002];
initial_S = [8*10^-6, 7*10^-6,6*10^-6];
initial_Ma = [0.002, 0.003,0.001];
initial_Mr = [0.02, 0.07,0.08];
initial_T = [0.003, 0.001, 0.002];

% Persiapan array untuk menyimpan hasil simulasi
N = zeros(n, 3);
I = zeros(n, 3);
S = zeros(n, 3);
Ma = zeros(n, 3);
Mr = zeros(n, 3);
T = zeros(n, 3);

% Inisialisasi nilai awal untuk masing-masing variabel
for j = 1:3

```

```

N(1, j) = initial_N(j);
I(1, j) = initial_I(j);
S(1, j) = initial_S(j);
Ma(1, j) = initial_Ma(j);
Mr(1, j) = initial_Mr(j);
T(1, j) = initial_T(j);
end

% Definisi fungsi diferensial
u = @(N, I, S, Ma, Mr, T, t) tau1 - beta * N * S - a1 * N - a2 *
N - mu1 * N;
v = @(N, I, S, Ma, Mr, T, t) beta * N * S - d1 * I - a1 * I - a2
* I ;
w = @(N, I, S, Ma, Mr, T, t) e * d1 * I - a1 * S - a2 * S ;
x = @(N, I, S, Ma, Mr, T, t) a1 * ( I + S ) * Mr - mu2 * Ma;
y = @(N, I, S, Ma, Mr, T, t) tau2 - a1 * ( I + S ) * Mr + mu2 *
Ma - mu3 * Mr;
z = @(N, I, S, Ma, Mr, T, t) a1 * I + a1 * S + a2 * S - mu4 * T;

% Metode Runge-Kutta orde 4
for j = 1:3
    for i = 1:n-1
        k1 = dt * u(N(i, j), I(i, j), S(i, j), Ma(i, j), Mr(i,
j), T(i, j), t(i));
        l1 = dt * v(N(i, j), I(i, j), S(i, j), Ma(i, j), Mr(i,
j), T(i, j), t(i));
        m1 = dt * w(N(i, j), I(i, j), S(i, j), Ma(i, j), Mr(i,
j), T(i, j), t(i));
        n1 = dt * x(N(i, j), I(i, j), S(i, j), Ma(i, j), Mr(i,
j), T(i, j), t(i));
        o1 = dt * y(N(i, j), I(i, j), S(i, j), Ma(i, j), Mr(i,
j), T(i, j), t(i));
        p1 = dt * z(N(i, j), I(i, j), S(i, j), Ma(i, j), Mr(i,
j), T(i, j), t(i));

```

```

    k2 = dt * u(N(i, j) + (k1 / 2), I(i, j) + (l1 / 2), S(i,
j) + (m1 / 2), Ma(i, j) + (n1 / 2), Mr(i, j) + (o1 / 2), T(i, j)
+ (p1 / 2), t(i) + (dt / 2));

```

```

    l2 = dt * v(N(i, j) + (k1 / 2), I(i, j) + (l1 / 2), S(i,
j) + (m1 / 2), Ma(i, j) + (n1 / 2), Mr(i, j) + (o1 / 2), T(i, j)
+ (p1 / 2), t(i) + (dt / 2));

```

```

    m2 = dt * w(N(i, j) + (k1 / 2), I(i, j) + (l1 / 2), S(i,
j) + (m1 / 2), Ma(i, j) + (n1 / 2), Mr(i, j) + (o1 / 2), T(i, j)
+ (p1 / 2), t(i) + (dt / 2));

```

```

    n2 = dt * x(N(i, j) + (k1 / 2), I(i, j) + (l1 / 2), S(i,
j) + (m1 / 2), Ma(i, j) + (n1 / 2), Mr(i, j) + (o1 / 2), T(i, j)
+ (p1 / 2), t(i) + (dt / 2));

```

```

    o2 = dt * y(N(i, j) + (k1 / 2), I(i, j) + (l1 / 2), S(i,
j) + (m1 / 2), Ma(i, j) + (n1 / 2), Mr(i, j) + (o1 / 2), T(i, j)
+ (p1 / 2), t(i) + (dt / 2));

```

```

    p2 = dt * z(N(i, j) + (k1 / 2), I(i, j) + (l1 / 2), S(i,
j) + (m1 / 2), Ma(i, j) + (n1 / 2), Mr(i, j) + (o1 / 2), T(i, j)
+ (p1 / 2), t(i) + (dt / 2));

```

```

    k3 = dt * u(N(i, j) + (k2 / 2), I(i, j) + (l2 / 2), S(i,
j) + (m2 / 2), Ma(i, j) + (n2 / 2), Mr(i, j) + (o2 / 2), T(i, j)
+ (p2 / 2), t(i) + (dt / 2));

```

```

    l3 = dt * v(N(i, j) + (k2 / 2), I(i, j) + (l2 / 2), S(i,
j) + (m2 / 2), Ma(i, j) + (n2 / 2), Mr(i, j) + (o2 / 2), T(i, j)
+ (p2 / 2), t(i) + (dt / 2));

```

```

    m3 = dt * w(N(i, j) + (k2 / 2), I(i, j) + (l2 / 2), S(i,
j) + (m2 / 2), Ma(i, j) + (n2 / 2), Mr(i, j) + (o2 / 2), T(i, j)
+ (p2 / 2), t(i) + (dt / 2));

```

```

    n3 = dt * x(N(i, j) + (k2 / 2), I(i, j) + (l2 / 2), S(i,
j) + (m2 / 2), Ma(i, j) + (n2 / 2), Mr(i, j) + (o2 / 2), T(i, j)
+ (p2 / 2), t(i) + (dt / 2));

```

```

    o3 = dt * y(N(i, j) + (k2 / 2), I(i, j) + (l2 / 2), S(i,
j) + (m2 / 2), Ma(i, j) + (n2 / 2), Mr(i, j) + (o2 / 2), T(i, j)
+ (p2 / 2), t(i) + (dt / 2));

```

```

    p3 = dt * z(N(i, j) + (k2 / 2), I(i, j) + (l2 / 2), S(i,
j) + (m2 / 2), Ma(i, j) + (n2 / 2), Mr(i, j) + (o2 / 2), T(i, j)
+ (p2 / 2), t(i) + (dt / 2));

```

```

        k4 = dt * u(N(i, j) + k3, I(i, j) + l3, S(i, j) + m3,
Ma(i, j) + n3, Mr(i, j) + o3, T(i, j) + p3, t(i) + dt);
        l4 = dt * v(N(i, j) + k3, I(i, j) + l3, S(i, j) + m3,
Ma(i, j) + n3, Mr(i, j) + o3, T(i, j) + p3, t(i) + dt);
        m4 = dt * w(N(i, j) + k3, I(i, j) + l3, S(i, j) + m3,
Ma(i, j) + n3, Mr(i, j) + o3, T(i, j) + p3, t(i) + dt);
        n4 = dt * x(N(i, j) + k3, I(i, j) + l3, S(i, j) + m3,
Ma(i, j) + n3, Mr(i, j) + o3, T(i, j) + p3, t(i) + dt);
        o4 = dt * y(N(i, j) + k3, I(i, j) + l3, S(i, j) + m3,
Ma(i, j) + n3, Mr(i, j) + o3, T(i, j) + p3, t(i) + dt);
        p4 = dt * z(N(i, j) + k3, I(i, j) + l3, S(i, j) + m3,
Ma(i, j) + n3, Mr(i, j) + o3, T(i, j) + p3, t(i) + dt);

        N(i+1, j) = N(i, j) + (k1 + 2*k2 + 2*k3 + k4) / 6;
        I(i+1, j) = I(i, j) + (l1 + 2*l2 + 2*l3 + l4) / 6;
        S(i+1, j) = S(i, j) + (m1 + 2*m2 + 2*m3 + m4) / 6;
        Ma(i+1, j) = Ma(i, j) + (n1 + 2*n2 + 2*n3 + n4) / 6;
        Mr(i+1, j) = Mr(i, j) + (o1 + 2*o2 + 2*o3 + o4) / 6;
        T(i+1, j) = T(i, j) + (p1 + 2*p2 + 2*p3 + p4) / 6;
    end
end

% Plot untuk N(t)
figure(1)
plot(t, N, 'LineWidth', 2);
xlabel('Waktu'); ylabel('N(t)');
title('Grafik N(t)');
xlim([0 200]);
ylim([0 0.0035]);
grid on;
legend('Kondisi Batas N1', 'Kondisi Batas N2', 'Kondisi Batas
N3');

% Plot untuk I(t)
figure(2)
plot(t, I, 'LineWidth', 2);
xlabel('Waktu'); ylabel('I(t)');
title('Grafik I(t)');

```

```
xlim([0 100]);
ylim([0 0.0025]);
grid on;
legend('Kondisi Batas I1', 'Kondisi Batas I2', 'Kondisi Batas
I3');

% Plot untuk S(t)
figure(3)
plot(t, S, 'LineWidth', 2);
xlabel('Waktu'); ylabel('\alpha S(t)');
title('Grafik \alpha S(t)');
xlim([0 200]);
ylim([0 0.0005]);
grid on;
legend('Kondisi Batas \alpha S1', 'Kondisi Batas \alpha S2',
'Kondisi Batas \alpha S3');

% Plot untuk Ma(t)
figure(4)
plot(t, Ma, 'LineWidth', 2);
xlabel('Waktu'); ylabel('Ma(t)');
title('Grafik Ma(t)');
xlim([0 800]);
ylim([0 0.0035]);
grid on;
legend('Kondisi Batas Ma1', 'Kondisi Batas Ma2', 'Kondisi Batas
Ma3');

% Plot untuk Mr(t)
figure(5)
plot(t, Mr, 'LineWidth', 2);
xlabel('Waktu'); ylabel('Mr(t)');
title('Grafik Mr(t)');
xlim([0 50]);
ylim([0 0.1]);
grid on;
legend('Kondisi Batas Mr1', 'Kondisi Batas Mr2', 'Kondisi Batas
Mr3');
```

```
% Plot untuk T(t)
figure(6)
plot(t, T, 'LineWidth', 2);
xlabel('Waktu'); ylabel('T(t)');
title('Grafik T(t)');
xlim([0 50]);
ylim([0 0.0035]);
grid on;
legend('Kondisi Batas T1', 'Kondisi Batas T2', 'Kondisi Batas
T3');

% Plot gabungan untuk semua variabel
figure
plot(t, N(:,1), 'LineWidth', 2); hold on;
plot(t, I(:,1), 'LineWidth', 3);
plot(t, S(:,1), 'LineWidth', 2);
plot(t, Ma(:,1), 'LineWidth', 3);
plot(t, Mr(:,1), 'LineWidth', 2);
plot(t, T(:,1), 'LineWidth', 2);

xlabel('Waktu'); ylabel('g/ml');
title('Simulasi Numerik N(t), I(t), \alphaS(t), Ma(t), Mr(t),
T(t)');
legend('N(t)', 'I(t)', '\alphaS(t)', 'Ma(t)', 'Mr(t)', 'T(t)',
'Location', 'best');
xlim([0 350]);
ylim([0 0.02]);

grid on;
```

RIWAYAT HIDUP



Eliza Oktavia Priyanti, lahir di Kota Mojokerto pada tanggal 06 Oktober 2003. Penulis berdomisili di Kelurahan Meri, Kecamatan Kranggan, Kota Mojokerto. Penulis merupakan anak bungsu dari tiga bersaudara, putri dari pasangan Almarhum Bapak Gatot Budi Priyanto, S.Pd. dan Ibu Suprapti Wahyuni, S.H. Perjalanan pendidikan penulis di mulai dari jenjang sekolah dasar di SDN Meri II Kota Mojokerto dan lulus pada tahun 2015. Pendidikan menengah pertama ditempuh di SMPN 1 Kota Mojokerto dan lulus pada tahun 2018. Penulis kemudian melanjutkan pendidikan ke jenjang menengah atas di SMAN 2 Kota Mojokerto dan lulus pada tahun 2021. Selanjutnya penulis melanjutkan pendidikan Strata 1 di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang dan mengambil Program Studi Matematika Fakultas Sains dan Teknologi. Selama masa perkuliahan, penulis aktif berpartisipasi dalam berbagai kegiatan baik di dalam kampus maupun luar kampus. Di antaranya, penulis pernah menjabat sebagai Sekretaris Komunitas Serambi Matematika Aktif 2023-2024, Sekretaris II Himpunan Mahasiswa Program Studi (HMPS) “Integral” Matematika Tahun 2022, Sekretaris I Himpunan Mahasiswa Program Studi (HMPS) “Integral” Matematika Tahun 2023, serta Komisi A Senat Mahasiswa Fakultas Sains dan Teknologi. Penulis berpartisipasi sebagai Asisten Laboratorium Praktikum Pemodelan Matematika. Selain itu, penulis juga mengikuti beberapa perlombaan non-akademik. Beberapa di antaranya yang mendapatkan penghargaan yakni Miss Influencer Jawa Timur Tahun 2023 sebagai *4th Runner Up* dan Puteri Muslimah Indonesia Award Jawa Timur Tahun 2024 sebagai Top Model.



BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Eliza Oktavia Priyanti
NIM : 210601110040
Fakultas / Jurusan : Sains dan Teknologi / Matematika
Judul Skripsi : Model Matematika Sel T pada Penyakit Parkinson
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si.
Pembimbing II : Evawati Alisah, M.Pd.

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	04 November 2024	Konsultasi Bab I, II, dan III	1.
2.	18 November 2024	Konsultasi Bab I, II, dan III	2.
3.	23 Desember 2024	Konsultasi Bab I, II, dan III	3.
4.	24 Desember 2024	Konsultasi Kajian Agama Bab I dan II	4.
5.	07 Januari 2025	ACC Bab I, II, dan III	5.
6.	20 Januari 2025	ACC Kajian Agama Bab I dan II	6.
7.	01 Februari 2025	ACC Seminar Proposal	7.
8.	14 Maret 2025	Konsultasi Revisi Seminar Proposal	8.
9.	23 April 2025	Konsultasi Bab IV dan V	9.
10.	28 April 2025	Konsultasi Bab IV dan V	10.
11.	30 April 2025	Konsultasi Bab IV dan V	11.
12.	30 April 2025	Konsultasi Kajian Agama Bab IV	12.
13.	02 Mei 2025	ACC Bab IV dan V	13.
14.	09 Mei 2025	ACC Kajian Agama Bab IV	14.
15.	16 Mei 2025	ACC Seminar Hasil	15.
16.	02 Juni 2025	Konsultasi Revisi Seminar Hasil	16.



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

17.	03 Juni 2025	ACC Sidang Skripsi	17.
18.	10 Juni 2025	ACC Keseluruhan	18.

Malang, 10 Juni 2025

Mengetahui,

Ketua Program Studi Matematika



Dr. Elly Susanti, M.Sc.

NIP. 19741129 200012 2 005