

**MODEL DINAMIKA RESPONS KEKEBALAN BAWAAN
BERDASARKAN TERAPI σ_1 DAN σ_2 KASUS PENYAKIT
PARKINSON**

SKRIPSI

**OLEH:
NAWANG DEVITA SUCI RIMADHANA
NIM. 210601110039**



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

**MODEL DINAMIKA RESPONS KEKEBALAN BAWAAN
BERDASARKAN TERAPI σ_1 DAN σ_2 KASUS 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:
Nawang Devita Suci Rimadhana
NIM. 210601110039**

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

MODEL DINAMIKA RESPONS KEKEBALAN BAWAAN BERDASARKAN TERAPI σ_1 DAN σ_2 KASUS PENYAKIT PARKINSON

SKRIPSI

Oleh:
Nawang Devita Suci Rimadhana
NIM. 210601110039

Telah Disetujui Untuk Diuji

Malang, 21 Mei 2025

Dosen Pembimbing I

Dosen Pembimbing II


Dr. Usman Pagalay, M.Si
NIP. 19650414 2003121 001


Ach. Nashichuddin, M.A
NIP. 19730705200003 1 002

Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika


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

MODEL DINAMIKA RESPONS KEKEBALAN BAWAAN BERDASARKAN TERAPI σ_1 DAN σ_2 KASUS PENYAIKIT PARKINSON

SKRIPSI

Oleh:
Nawang Devita Suci Rimadhana
NIM. 210601110039

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

Tanggal 19 Juni 2025

Ketua Penguji : Dr. Mohammad Jamhuri, M.Si

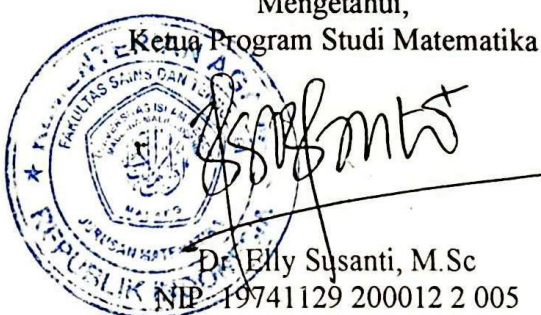
Anggota Penguji 1 : Ari Kusumastuti, M.Si., M.Pd

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

Anggota Penguji 3 : Ach. Nashichuddin, M.A

.....
.....
.....
.....

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 : Nawang Devita Suci Rimadhana
NIM : 210601110039
Program Studi : Matematika
Fakultas : Sains dan Teknologi
Judul Skripsi : Model Dinamika Respons Kekebalan Bawaan berdasarkan
Terapi σ_1 dan σ_2 Kasus Penyakit Parkinson

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri dan bukan merupakan hasil penjiplakan dalam bentuk apa pun. Saya tidak mengambil data, tulisan, atau pemikiran orang lain yang kemudian saya akui sebagai hasil tulisan dan pemikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber kutipan dalam daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa skripsi ini mengandung unsur plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Malang, 19 Juni 2025

Yang membuat pernyataan,



Nawang Devita Suci Rimadhana

MOTO

"Dunia adalah panggung, dan kita adalah pemainnya. Jalani dengan percaya diri
dan selalu libatkan Yang Maha Kuasa atas semua alur ceritanya."

(Penulis)

PERSEMBAHAN

Penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam proses penyelesaian skripsi ini. Dengan rasa cinta dan hormat, penulis persembahkan karya ini untuk:

1. Mamah dan Ayah, terima kasih atas segala pengorbanan dan dukungan yang telah diberikan. Terima kasih karena telah merelakan jarak dan mempercayakan semuanya kepada penulis, sehingga penulis berada di titik ini. Mohon maaf jika proses ini memakan waktu yang lebih lama dari yang diharapkan. Semoga dengan ini, penulis dapat membuka lembaran baru untuk mewujudkan mimpi-mimpi yang belum sempat tercapai.
2. Adik penulis, terima kasih atas kesabarannya menunggu kakak pulang dengan gelar S.Mat. Meskipun harus merelakan masa kecilmu sendirian, semoga penulis bisa membalas kesabaran itu dengan menemani adik menjadi anak yang sukses di kemudian hari.
3. Kakek dan nenek yang selalu percaya bahwa cucu pertamanya ini akan menjadi seseorang yang hebat.
4. Teman-teman terdekat yang selalu ada di saat sulit. Pertemuan singkat dengan teman-teman bisa mengembalikan semangat penulis untuk terus maju.
5. Seseorang di posisi yang sama, yang telah berbagi dukungan dan motivasi bersama penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Dan untuk diri sendiri, Nawang Devita Suci Rimadhana. Semua susah, tangis, dan tawa di perjalanan selama ini biarlah menjadi rahasia dengan Allah SWT, yang selalu ada untuk anak perempuan pertama. Terima kasih telah membuktikan bahwa ekonomi memang menjadi rintangan dan harus diiringi dengan sabar serta usaha, karena hasil akan tetap menunggu di akhir.

Semoga Allah SWT membalas segala kebaikan yang telah diberikan kepada penulis. Terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi ini. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi semua.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Segala puji bagi Allah SWT atas rahmat dan kasih sayang-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi berjudul “Model Dinamika Respons Kekebalan Bawaan berdasarkan Terapi σ_1 dan σ_2 Kasus Penyakit Parkinson”. Penulis memperoleh banyak ilmu dan pengalaman berharga selama proses ini, yang tak lepas dari dukungan, bimbingan, dan doa dari berbagai pihak. Dengan penuh hormat, penulis mengucapkan terima kasih kepada semua yang telah berperan dalam perjalanan ini.

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, M.A., selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, atas segala kebijakan yang diberikan sehingga penulis dapat menempuh pendidikan di lingkungan kampus ini.
2. Prof. Dr. Sri Harini, M.Si, selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
3. Dr. Elly Susanti, S.Pd., M.Sc, selaku ketua Program Studi Matematika, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, atas bimbingan dan kepemimpinan yang mendukung proses akademik penulis selama menjadi mahasiswa.
4. Dr. Usman Pagalay, M.Si, selaku dosen pembimbing I, dengan ketelitian telah membimbing penulis dalam penyusunan karya ini, serta memberikan arahan yang berarti.
5. Ach. Nashichuddin, M.A, selaku dosen pembimbing II, atas waktu dan bimbingan yang selalu dimudahkan dalam mengarahkan penulis.
6. Dr. Mohammad Jamhuri, M.Si, selaku penguji utama, yang telah memberikan masukan dan saran yang sangat membangun untuk karya tulis ini.
7. Ari Kusumastuti, M.Si, M.Pd, selaku anggota penguji, yang juga telah memberi banyak kritik dan saran.
8. Seluruh dosen Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, atas ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama masa perkuliahan.

9. Orang tua dan adik yang menjadi pendukung di balik semua proses yang penulis jalani.
10. Seluruh mahasiswa Program Studi Matematika angkatan 2021, yang pernah menjadi teman belajar, berdiskusi, dan berbagi pengalaman.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna. Dengan tulus, karya ini dipersembahkan sebagai bentuk terima kasih kepada semua pihak yang telah memberi dukungan dan inspirasi. Semoga skripsi ini bermanfaat dan menjadi awal dari eksplorasi ilmiah selanjutnya.

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Malang, 19 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
ABSTRAK	xv
ABSTRACT	xvi
مستخلص البحث	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.5 Batasan Masalah	6
1.6 Definisi Istilah	7
BAB II KAJIAN TEORI	9
2.1 Teori Pendukung	9
2.1.1 Persamaan Diferensial	9
2.1.2 Titik Keseimbangan	10
2.1.3 Nilai Eigen dan Vektor Eigen	12
2.1.4 Matriks Jacobian	13
2.1.5 Bilangan Reproduksi Dasar	14
2.1.6 Penyakit Parkinson	15
2.1.7 Neuron	17
2.1.8 Protein α -Sinuklein	17
2.1.9 Mikroglia	18
2.1.10 Kekebalan Bawaan	18
2.2 Penyakit dalam Al-Quran	19
2.3 Kajian Topik dengan Teori Pendukung dari Model Respons Kekebalan Bawaan terhadap Penyakit Parkinson (Badrah & Al- Tuwairqi, 2022)	21
BAB III METODE PENELITIAN	24
3.1 Jenis Penelitian	24
3.2 Pra Penelitian	24
3.3 Tahapan Penelitian	24
BAB IV PEMBAHASAN	26
4.1 Analisis Model Matematika	26
4.2 Titik Keseimbangan Model	30
4.2.1 Titik Keseimbangan Bebas Penyakit	30

4.2.2	Titik Keseimbangan Endemik.....	31
4.3	Matriks Jacobian dan Nilai Eigen.....	36
4.3.1	Nilai Eigen Kondisi Bebas Penyakit.....	36
4.3.2	Nilai Eigen Kondisi Endemik	41
4.4	Bilangan Reproduksi Dasar	42
4.5	Simulasi Numerik	44
4.5.1	Simulasi Numerik Titik Bebas Penyakit.....	44
4.5.2	Simulasi Numerik Titik Endemik	46
4.6	Integrasi Nilai Ikhtiar dalam Analisis Model Penyakit	49
BAB V	PENUTUP.....	51
5.1	Kesimpulan	51
5.2	Saran	53
DAFTAR PUSTAKA.....		54
LAMPIRAN.....		56
RIWAYAT HIDUP		62

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Definisi Istilah	7
Tabel 2.1 Nilai Eigen dan Perilaku Sistem.....	13
Tabel 4.1 Nilai Parameter	29
Tabel 4.2 Hasil simulasi dari Gambar 4.2 pada ujung waktu $t = 6.000$	45
Tabel 4.3 Perbandingan hasil simulasi dari Gambar 4.3 hingga Gambar 4.6 pada ujung waktu $t = 6.000$	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 4.1	Diagram Model respons kekebalan bawaan berdasarkan terapi σ_1 dan σ_2 kasus penyakit Parkinson.....	26
Gambar 4.2	Simulasi Titik Bebas Penyakit dengan parameter dari model yang tersaji pada Tabel 4.1, ketika tidak adanya penyakit di dalam populasi ($I = \alpha S = Ma = 0$)	44
Gambar 4.3	Simulasi skenario pertama yakni $\sigma_1 = \sigma_2 = 0.01$, IC = $(N, I, \alpha S, Ma, Mr) = (0.5, 0.1, 1 \times 10^{-6}, 0.04, 0.08)$, parameter yang lain dari model yang tersaji pada Tabel 4.1, pada interval waktu $t \in [0, 6.000]$	45
Gambar 4.4	Simulasi skenario kedua yakni $\sigma_1 = 0.01$ dan $\sigma_2 = 0.9$, IC = $(N, I, \alpha S, Ma, Mr) = (0.5, 0.1, 1 \times 10^{-6}, 0.04, 0.08)$, parameter yang lain dari model yang tersaji pada Tabel 4.1, pada interval waktu $t \in [0, 6.000]$	45
Gambar 4.5	Simulasi skenario ketiga yakni $\sigma_1 = 0.9$ dan $\sigma_2 = 0.9$, IC = $(N, I, \alpha S, Ma, Mr) = (0.5, 0.1, 1 \times 10^{-6}, 0.04, 0.08)$, parameter yang lain dari model yang tersaji pada Tabel 4.1, pada interval waktu $t \in [0, 6.000]$	45
Gambar 4.6	Simulasi skenario keempat yakni $\sigma_1 = 0.9$ dan $\sigma_2 = 0.9$, IC = $(N, I, \alpha S, Ma, Mr) = (0.5, 0.1, 1 \times 10^{-6}, 0.04, 0.08)$, parameter yang lain dari model yang tersaji pada Tabel 4.1, pada interval waktu $t \in [0, 6.000]$	45
Gambar 4.7	Grafik dinamika populasi N pada beberapa skenario.....	47
Gambar 4.8	Grafik dinamika populasi I pada beberapa skenario	47
Gambar 4.9	Grafik dinamika populasi α -sinuklein pada beberapa skenario	47
Gambar 4.10	Grafik dinamika populasi Ma pada beberapa skenario.....	47
Gambar 4.11	Grafik dinamika populasi Mr pada beberapa skenario.....	48

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Perhitungan Maple untuk Tanpa Nilai Parameter	56
Lampiran 2	Perhitungan Maple dengan Nilai Parameter	58
Lampiran 3	Script Simulasi Titik Bebas Penyakit	58
Lampiran 4	Script simulasi skenario pertama.....	59
Lampiran 5	Script grafik dinamika populasi.....	60

ABSTRAK

Rimadhana, Nawang Devita Suci. 2025. **Model Dinamika Respons Kekebalan Bawaan berdasarkan Terapi σ_1 dan σ_2 Kasus Penyakit Parkinson**. Skripsi. Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknoogi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si (II) Ach. Nashichuddin, M.A

Kata Kunci: Penyakit Parkinson, Model Matematika, α -Sinuklein, Mikroglia, Neuron, Analisis Kestabilan, Simulasi Numerik

Penelitian ini membahas simulasi numerik terhadap model matematika respons kekebalan bawaan berdasarkan terapi σ_1 dan σ_2 kasus penyakit Parkinson. Model terdiri atas lima kompartemen utama: neuron sehat, neuron terinfeksi, protein α -sinuklein, mikroglia aktif, dan mikroglia istirahat. Analisis dilakukan terhadap titik kesetimbangan bebas penyakit dan endemik, serta kestabilannya ditentukan melalui pendekatan matriks Jacobian dan nilai eigen. Selain itu, bilangan reproduksi dasar dihitung menggunakan pendekatan Next-Generation Matrix. Simulasi numerik dilakukan untuk berbagai skenario nilai kontrol terhadap σ_1 dan σ_2 . Hasil menunjukkan bahwa efektivitas kontrol sangat berpengaruh terhadap dinamika sistem, kontrol yang kuat dapat mempertahankan kestabilan sistem, sedangkan lemahnya kontrol menyebabkan perkembangan penyakit yang lebih agresif. Kajian ini juga merefleksikan nilai ikhtiar dalam pendekatan ilmiah sebagai bagian dari tanggung jawab manusia dalam menghadapi penyakit.

ABSTRACT

Rimadhana, Nawang Devita Suci. 2025. **Dynamics Model of Innate Immune Response based on Therapy σ_1 and σ_2 of Parkinson's Disease Cases**. Thesis. Mathematics Study Program, Faculty of Science and Technology, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Supervisor: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si (II) Ach. Nashichuddin, M.A

Key Word: Parkinson's Disease, Mathematical Model, α -Synuclein, Microglia, Neuron, Stability Analysis, Numerical Simulation

This study discusses the numerical simulation of the mathematical model of innate immune response based on σ_1 and σ_2 therapy of Parkinson's disease cases. The model consists of five main compartments: healthy neurons, infected neurons, α -synuclein protein, active microglia, and resting microglia. The disease-free and endemic equilibrium points were analyzed, and their stability was determined through Jacobian matrix and eigenvalue approaches. In addition, the basic reproduction number is calculated using the Next-Generation Matrix approach. Numerical simulations were conducted for various scenarios of control values for σ_1 and σ_2 . The results show that the effectiveness of control greatly affects the dynamics of the system, strong control can maintain the stability of the system, while weak control leads to more aggressive disease development. This study also reflects the value of endeavor in the scientific approach as part of human responsibility in dealing with disease.

مستخلص البحث

رمادھانا، ناوانج ديفيتا سوجي. ٢٠٢٥. نموذج ديناميكيات الاستجابة المناعية الفطرية بناءً على العلاج σ_1 و σ_2 لحالة مرض باركنسون. البحث العلمي. قسم الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرف : (١) الدكتور عثمان باجالاي، الماجستير في العلوم (٢) احمد ناصح الدين، المجستير في تعليم اللغة العربية

الكلمات الأساسية: مرض الشلل الرعاش، نموذج رياضي، α -سينوكلين ، الخلايا الدبقية الدقيقة، الخلايا العصبية، تحليل الاستقرار، المحاكاة العددية

ناقشت هذه الدراسة المحاكاة العددية للنموذج الرياضي للاستجابة المناعية الفطرية القائمة على العلاج بـ σ_1 و σ_2 لحالات مرض باركنسون. يتكون النموذج من خمس حجرات رئيسية: الخلايا العصبية السليمة، والخلايا العصبية المصابة، وبروتين ألفا سينوكلين، والخلايا الدبقية الصغيرة النشطة، والخلايا الدبقية الصغيرة المستقرة. تم تحليل نقاط الاتزان الخالية من المرض والمتوطنة، وتم تحديد استقرارها من خلال نهج المصفوفة العنقودية ونهج القيمة الأصلية. بالإضافة إلى ذلك، تم حساب رقم التكاثر الأساسي باستخدام نهج مصفوفة الجيل التالي. تم إجراء محاكاة عددية لسيناريوهات مختلفة لقيم التحكم لـ σ_1 و σ_2 . أظهرت النتائج أن فعالية التحكم تؤثر بشكل كبير على ديناميكيات النظام، ويمكن للتحكم القوي أن يحافظ على استقرار النظام، بينما يؤدي التحكم الضعيف إلى تطور المرض بشكل أكثر عدوانية. عكست هذه الدراسة أيضاً قيمة السعي في النهج العلمي كجزء من مسؤولية الإنسان في التعامل مع المرض.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif yang ditandai oleh kerusakan pada neuron dopaminergik di bagian Substantia Nigra pars Compacta (SNc) otak. Kerusakan ini disebabkan oleh proses patologis yang menyebabkan kerusakan dan kematian neuron. Proses degenerasi ini dapat mempercepat penyebarannya melalui transmisi antar neuron, sehingga memperluas kerusakan pada sistem saraf secara keseluruhan (Bakshi et al., 2019).

Dalam konteks patologi, proses degeneratif seharusnya membersihkan protein abnormal. Ketidakmampuan sistem ini menyebabkan α -sinuklein menumpuk, yang kemudian memicu kekacauan dalam mekanisme seluler dan menyebabkan apoptosis neuron. Akibatnya, penurunan jumlah neuron dopaminergik menyebabkan gejala klinis Parkinson, seperti tremor, kaku, dan gangguan motorik lainnya.

Alur penyakit Parkinson sendiri dimulai dari keadaan di mana jumlah neuron dalam jaringan otak masih relatif normal dan dalam kondisi sehat, yang digambarkan dengan populasi neuron sehat (N). Pada awalnya, proses ini berjalan tanpa adanya gangguan dari α -sinuklein yang terakumulasi, sehingga neuron dapat berfungsi secara optimal. Seiring waktu, terjadi penularan dan akumulasi α -sinuklein di dalam dan di sekitar neuron, yang menyebabkan gangguan dalam mekanisme autofagi dan degradasi protein, sehingga α -sinuklein menumpuk secara berlebihan. Akumulasi ini mulai mengganggu fungsi neuron dan menyebabkan

munculnya neuron yang terinfeksi (I) sebagai respons terhadap proses degenerasi dan penyebaran protein patologis tersebut.

Dalam proses ini, α -sinuklein (αS) memainkan peran penting karena mampu memicu respon imun di otak, khususnya mikroglia. Mikroglia yang biasanya dalam keadaan tidak aktif (M_r) akan diaktifkan (M_a) sebagai reaksi terhadap keberadaan α -sinuklein yang menumpuk di luar neuron, melalui pelepasan sitokin inflamasi yang menimbulkan kerusakan lebih lanjut pada neuron-neuron yang sehat. Aktivasi mikroglia ini akan menyebabkan peningkatan jumlah mikroglia aktif, yang pada gilirannya memperparah inflamasi, menyebabkan kematian neuron, dan mempercepat proses degenerasi di sistem saraf pusat.

Seiring berjalannya waktu, proses ini menghasilkan penurunan jumlah neuron sehat yang signifikan, sementara jumlah neuron yang mati atau tidak mampu berfungsi tetap meningkat karena proses patologis yang terus berlangsung. Penumpukan α -sinuklein juga terus bertambah, memperburuk kerusakan jaringan saraf. Sehingga, sistem saraf tidak mampu lagi mempertahankan fungsi normalnya.

Model dalam artikel terdahulu menggambarkan interaksi kompleks antara neuron sehat (N), neuron terinfeksi (I), α -sinuklein (αS), mikroglia aktif (M_r) dan mikroglia pasif (M_a). Hubungan antar kompartemen ini diilustrasikan melalui sistem persamaan diferensial non-linear yang menggambarkan bagaimana akumulasi α -sinuklein memicu aktivasi mikroglia dan memperburuk kerusakan neuron, serta bagaimana neuron yang terinfeksi dan α -sinuklein saling mempengaruhi satu sama lain. Analisis kestabilan dari model ini menunjukkan adanya titik ekuilibrium tidak stabil dan titik ekuilibrium endemik yang stabil, yang mencerminkan kemungkinan perkembangan penyakit secara progresif. Dengan

menggunakan analisis dinamik, model ini mampu menunjukkan kondisi awal dan akhir dari proses neurodegeneratif Parkinson, serta memperlihatkan bagaimana perubahan parameter tertentu dapat mempengaruhi waktu dan tingkat keparahan penyakit (Badrah & Al-Tuwairqi, 2022).

Model yang digunakan dalam penelitian ini turut dianalisis melalui simulasi numerik untuk mengevaluasi dinamika sistem dalam berbagai kondisi. Kondisi awal yang digunakan dalam simulasi yaitu IC: $(0.5, 0.1, 1 \times 10^{-6}, 0.04, 0.08)$. Selain itu, dilakukan variasi terhadap parameter σ_1 dan σ_2 dengan nilai 0.01 dan 0.9. Variasi ini bertujuan untuk mengamati bagaimana perubahan nilai parameter tersebut memengaruhi kestabilan sistem dan perilaku solusi dalam jangka waktu tertentu, terutama dalam konteks respons sistem imun terhadap akumulasi α -sinuklein (Badrah & Al-Tuwairqi, 2022).

Kesembuhan dan kesehatan salah satu bentuk rahmat dan ketentuan-Nya. Setiap umat muslim harus meyakini bahwa Allah satu-satunya Dzat yang berkuasa memberikan kesembuhan kepada hamba-Nya. Keyakinan ini dapat menguatkan jiwa penderita dalam menghadapi penyakit, sekaligus menumbuhkan kesabaran dan tawakal. Sebagai seorang hamba, dianjurkan berusaha mencari pengobatan, sembari berserah diri kepada-Nya. Karena semua ikhtiar pada dasarnya menjadi bagian dari usaha dan doa yang dilandasi kepercayaan penuh kepada kekuasaan Allah SWT.

Dilihat dari kompleksnya penyakit Parkinson ini, Allah SWT tetap menjamin akan memberikan obatnya. Sebagaimana tertuang dalam Surah Asy-Syu'ara ayat 78-80 (Tim Qur'an NU Online, 2023), yang menyampaikan bahwa hanya kepada

Allah-lah tempat manusia berlindung dan memohon kesembuhan, karena hanya Allah SWT yang Maha Kuasa atas segala sesuatu, yang berbunyi:

الَّذِي خَلَقَنِي فَهُوَ يَهْدِينِ (٧٨) وَالَّذِي هُوَ يُطْعِمُنِي وَيَسْقِينِ (٧٩) وَإِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ (٨٠)

Artinya: “(Allah) yang telah menciptakanku. Maka, Dia (pula) yang memberi petunjuk kepadaku. Dia (pula) yang memberiku makan dan minum. Apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkanku.”

Dalam buku Tafsir Ibnu Katsir menjelaskan pada ayat 78, Maha pencipta yang telah menetapkan takdir dan menunjuki seluruh makhluk kepada-Nya. Semua itu sesuai dengan apa yang ditakdirkan-Nya. Pada ayat 79, Dia adalah Pencipta dan Pemberiku rizki aku dengan apa yang telah di atur dan dimudahkannya dengan sebab-sebab langit (takdir) dan sebab-sebab bumi (sunnatullah). Lalu, untuk ayat 80 disampaikan bahwa disandarkan penyakit kepada dirinya, sekalipun hal itu merupakan qadar, qadha dan ciptaan Allah. Akan tetapi, ia sandarkan hal itu kepada dirinya sebagai sikap beradab. Makna hal itu berarti, jika aku menderita sakit, maka tidak ada seorang pun yang kuasa menyembuhkanku selain-Nya sesuai takdir-Nya yang dikarenakan oleh sebab yang menyampaikannya (Ghoffar et al., 2004).

Melalui penelitian ini, diharapkan akan menjadi salah satu ikhtiyar dalam membantu memahami bagaimana penyakit Parkinson. Topik ini penting untuk dibahas karena jumlah penderita Parkinson yakni 6,9 juta penderita pada tahun 2015 dan terus meningkat (Badrah & Al-Tuwairqi, 2022), sementara pengobatan yang ada saat ini hanya mampu untuk meredakan gejala (Armstrong & Okun, 2020). Selain itu, diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi dasar untuk pengembangan model yang lebih lengkap di masa mendatang.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, dapat disimpulkan rumusan masalah yang dapat diambil yakni:

1. Bagaimana alur pembentukan, analisis dinamik serta bilangan reproduksi dasar dari model respons kekebalan bawaan berdasarkan terapi σ_1 dan σ_2 kasus penyakit Parkinson?
2. Bagaimana hasil simulasi numerik model dengan kondisi awal, serta variasi parameter σ_1 dan σ_2 dengan nilai 0.01 dan 0.9 pada model respons kekebalan bawaan berdasarkan terapi σ_1 dan σ_2 kasus penyakit Parkinson?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah, tujuan penelitian ini antara lain:

1. Menganalisis dinamika model respons kekebalan bawaan berdasarkan terapi σ_1 dan σ_2 kasus penyakit Parkinson untuk memahami interaksi antara α -sinuklein, sel imun, dan parameter-parameter penting yang memengaruhi perkembangan penyakit.
2. Melakukan simulasi numerik model dengan beberapa kondisi awal, serta mempelajari pengaruh variasi parameter sensitivitas σ_1 dan σ_2 terhadap dinamika sistem imun.

1.4 Manfaat Penelitian

Berdasarkan tujuan di atas, manfaat dari penelitian ini yakni:

1. Memberikan kontribusi dalam pengembangan model matematika terkait respons respons kekebalan bawaan berdasarkan terapi σ_1 dan σ_2 kasus penyakit Parkinson.
2. Dapat menjadi referensi mengenai pengaruh parameter-parameter terhadap progresi penyakit.

1.5 Batasan Masalah

Agar penelitian lebih fokus pada tujuan yang diinginkan, maka batasan masalah perlu ditetapkan sebagai berikut:

1. Pada penelitian ini, akan digunakan model penelitian sebelumnya (Badrah & Al-Tuwairqi, 2022) dengan sistem persamaan diferensial sebagai berikut:

$$N' = \tau_1 - \beta(1 - \sigma_1)N\alpha S - \mu_1 N - a(1 - \sigma_2)NM_a$$

$$I' = \beta(1 - \sigma_1)N\alpha S - d_1 I - a(1 - \sigma_2)IM_a$$

$$\alpha S' = e d_1 I - a(1 - \sigma_2)\alpha S M_a$$

$$M_a' = a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r - \mu_2 M_a$$

$$M_r' = \tau_2 - a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r + \mu_2 M_a - \mu_3 M_r$$

2. Parameter yang diuji antara lain neuron sehat (N'), neuron terinfeksi (I'), α -sinuklein ($\alpha S'$), mikroglia aktif (M_a'), dan mikroglia istirahat (M_r').
3. Kondisi awal penelitian ini yakni τ_1 memiliki nilai 0.0001 g/ml/hari, sedangkan τ_2 bernilai 0.0005 g/ml/hari. Parameter β bernilai 0.5 ml/g/hari. Nilai μ_1 adalah 1.9×10^{-4} per hari, μ_2 sebesar 6×10^{-3} per hari, dan μ_3 adalah 0.015 per hari. Parameter d_1 bernilai 3.4×10^{-4} per hari. Nilai e adalah 0.5. Sedangkan a memiliki nilai 2×10^{-2} ml/g/hari. Nilai awal dan parameter dalam sistem ini mengacu pada penelitian sebelumnya (Badrah &

Al-Tuwairqi, 2022). Dalam perhitungan, neuron menggunakan satuan sel per milimeter persegi, untuk protein α -sinuklein satuannya nanogram (*ng*) atau mikrogram (μg) per mililiter (*mL*) dalam darah, dan mikroglia satuannya mikroliter (μL) atau per jumlah sel.

1.6 Definisi Istilah

Berikut beberapa istilah yang digunakan dalam penelitian:

Tabel 1.1 Definisi Istilah

No.	Istilah	Pengertian
1.	Neuron	Sel saraf yang mengirimkan sinyal melalui impuls listrik, membentuk jaringan komunikasi dalam otak dan tubuh.
2.	Mikroglia	Sel imun dalam otak yang melindungi neuron dari infeksi dan kerusakan dengan membersihkan sel-sel mati dan merespons peradangan.
4.	α -sinuklein	Protein yang biasanya berfungsi dalam neuron, namun bila menggumpal, dapat menyebabkan kerusakan saraf.
5.	Neurodegeneratif	Penyakit yang menyebabkan kerusakan atau kematian sel saraf, sering mempengaruhi fungsi otak atau sistem saraf, seperti pada Parkinson dan Alzheimer.
6.	Badan Lewy	Gumpalan protein abnormal dari α -sinuklein yang terbentuk dalam neuron.
9.	Substansia Nigra Pars Compacta	Bagian dari otak tengah yang kaya neuron dopamin dan penting untuk pengaturan gerakan.
10.	<i>Misfolding</i>	Tidak terlipat dalam bentuk yang benar.
11.	Agregat	Kumpulan dari protein yang <i>misfolding</i> membentuk struktur yang lebih besar.

No.	Istilah	Pengertian
12.	Neurotransmitter	Senyawa yang berfungsi mengirim sinyal antara neuron saraf dan sistem saraf.
13.	Dopamin	Jenis Neurotransmitter yang khusus dalam gerakan tubuh.
14.	Patogen	Organisme atau agen penyebab penyakit, seperti bakteri, virus, jamur, atau parasit.
15.	Sitokin anti-inflamasi	Molekul sinyal yang dihasilkan oleh sistem imun untuk mengurangi peradangan dan menjaga keseimbangan respons imun.

BAB II

KAJIAN TEORI

2.1 Teori Pendukung

Berikut ini beberapa teori yang dapat mendukung pembahasan. Setiap teori berperan sebagai landasan konseptual yang membantu memperjelas pemahaman terhadap topik yang dibahas.

2.1.1 Persamaan Diferensial

Persamaan diferensial yakni suatu persamaan yang melibatkan fungsi dan turunan dari fungsi tersebut. Dalam konteks matematika dan aplikasi ilmiah, persamaan diferensial digunakan untuk menggambarkan berbagai fenomena fisik, seperti gerakan, pertumbuhan populasi, dan perubahan suhu. Bentuk umum Persamaan Diferensial (PD) adalah sebagai berikut (Murtafi'ah & Apriandi, 2018):

$$y^{(n)}(t) = f(t, y, \dot{y}, \ddot{y}, \dots, y^{(n-1)}(t)) \text{ atau } F(t, y, \dot{y}, \ddot{y}, \dots, y^{(n-1)}(t)) = 0$$

Persamaan diferensial dapat diklasifikasikan berdasarkan jenisnya:

1. Persamaan Diferensial Biasa (Ordinary Differential Equations, ODE).

Persamaan diferensial yang melibatkan turunan satu variabel terhadap variabel lainnya. Contohnya adalah persamaan perubahan populasi dengan waktu.

2. Persamaan Diferensial Parsial (Partial Differential Equations, PDE).

Persamaan diferensial yang melibatkan turunan parsial terhadap dua atau lebih variabel independen. Contohnya adalah persamaan panas atau persamaan gelombang (Lutfie et al., 2024).

Persamaan diferensial juga dapat diklasifikasikan berdasarkan linearitasnya:

1. Persamaan diferensial linear: Persamaan diferensial dikatakan linear jika dapat dituliskan dalam bentuk: $a_0(t)y^n + a_1(t)y^{n-1} + \dots + a_n(t)y = g(t)$ di mana $a_0(t), a_1(t), \dots, a_n(t)$ adalah fungsi dari t dan $g(t)$ adalah fungsi yang diberikan. contoh: $\ddot{y} + p(t)\dot{y} + q(t)y = g(t)$.
2. Persamaan diferensial non-linear: Persamaan diferensial yang tidak dapat dituliskan dalam bentuk linear di atas disebut non linear. Contoh persamaan non-linear adalah: $\ddot{y} + y^2 = 0$ di mana terdapat istilah y^2 yang membuatnya non-linear (Boyce & DiPrima, 2009).

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

$$N' = \tau_1 - \beta(1 - \sigma_1)N\alpha S - \mu_1 N - a(1 - \sigma_2)NM_a \quad (2.1)$$

$$I' = \beta(1 - \sigma_1)N\alpha S - d_1 I - a(1 - \sigma_2)IM_a \quad (2.2)$$

$$\alpha S' = ed_1 I - a(1 - \sigma_2)\alpha SM_a \quad (2.3)$$

$$M_a' = a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r - \mu_2 M_a \quad (2.4)$$

$$M_r' = \tau_2 - a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r + \mu_2 M_a - \mu_3 M_r \quad (2.5)$$

2.1.2 Titik Keseimbangan

Pada persamaaan diferensial sistem otonom, titik-titik di mana $f(x) = 0$ disebut sebagai titik kritis atau titik keseimbangan. Di titik-titik ini, $x' = 0$,

sehingga titik-titik kritis ini mewakili solusi konstan atau solusi kesetimbangan dari sistem persamaan diferensial tersebut. Titik kesetimbangan dikatakan stabil apabila untuk setiap nilai $\epsilon > 0$, terdapat $\delta > 0$ sehingga semua solusi yang dimulai dari titik dalam jarak δ dari titik kesetimbangan akan tetap berada dalam jarak ϵ dari titik tersebut untuk semua $t \geq 0$.

Titik kesetimbangan dikatakan asimtotik stabil jika memenuhi syarat stabilitas dan jika solusi yang dimulai cukup dekat dengan titik tersebut akan mendekati titik tersebut saat $t \rightarrow \infty$. Sifat ini diperlihatkan oleh grafik di mana solusi yang dimulai dekat dengan titik tersebut seiring waktu (Boyce & DiPrima, 2009).

Sebuah vektor x^* adalah titik kesetimbangan jika $f(x^*) = 0$. Ini berarti bahwa solusi $x(t)$ yang dimulai di x^* akan tetap di x^* selamanya.

1. Stabil: Titik kesetimbangan x^* disebut stabil jika untuk setiap perubahan kecil awal ($\delta > 0$), solusi $x(t)$ tetap dalam jarak tertentu ($\|x(t) - x^*\| < \epsilon$) dari x^* selama $t \geq 0$. Artinya, solusi tidak menjauhi x^* terlalu jauh walaupun diberikan gangguan kecil.
2. Asimtotik stabil: Titik kesetimbangan disebut asimtotik stabil jika, selain stabil, solusi $x(t)$ juga akhirnya mendekati x^* seiring waktu:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \|x(t) - x^*\| = 0.$$

3. Tidak stabil (*Unstable*): Jika sebuah titik tidak memenuhi kriteria stabil, maka disebut tidak stabil (Olsder et al., 2011).

2.1.3 Nilai Eigen dan Vektor Eigen

Nilai eigen dari sebuah matriks A adalah nilai skalar λ yang memenuhi persamaan karakteristik $Az = \lambda z$, di mana z adalah vektor tak nol yang disebut vektor eigen. Nilai eigen merupakan metode yang sangat efektif untuk menganalisis stabilitas sistem dinamik. Nilai eigen memberikan informasi penting tentang sifat-sifat kualitatif dari solusi sistem persamaan diferensial, terutama perilaku solusi di sekitar titik kesetimbangan (Boyce & DiPrima, 2009).

Nilai eigen juga disebut sebagai nilai asli atau karakteristik. Untuk mendapatkan nilai eigen y dari matriks A persamaan dapat dituliskan contoh:

$$zW - AW = 0$$

$$(z - A)W = 0$$

$$(zI - A)W = 0$$

I merupakan matrik identitas berordo $n \times n$. W adalah vektor tak nol, agar z menjadi nilai eigen harus terdapat solusi tak nol dari persamaan $(zI - A)W = 0$. Solusi tak nol diperoleh jika $\det(zI - A) = 0$, persamaan tersebut berupa suatu persamaan polinom dengan pangkat tertinggi n dan disebut polinomial karakteristik dari matriks A (Wardani & Budayasa, 2009). Interpretasi nilai eigen dapat dikategorikan sebagai berikut:

1. Nilai eigen real
 - a. $\lambda < 0$: Menunjukkan perilaku stabil (*decay mode*)
 - b. $\lambda > 0$: Menunjukkan ketidakstabilan (*growth mode*)
 - c. $\lambda = 0$: Mengindikasikan perubahan stabilitas (*bifurcation point*)
2. Nilai eigen kompleks ($\lambda = \alpha \pm i\omega$)
 - a. $\alpha < 0$: Osilasi teredam

- b. $\alpha > 0$: Osilasi yang membesar
- c. $\alpha = 0$: Osilasi murni

Untuk sistem n-dimensi, stabilitas global dapat ditentukan melalui analisis n nilai eigen dari matriks jacobian. Sistem akan stabil asimtotik jika dan hanya jika semua bagian real dari nilai eigen bernilai negatif (Boyce & DiPrima, 2009). Hubungan antara nilai eigen dan perilaku sistem dapat dirangkum dalam tabel berikut:

Tabel 2.1 Nilai Eigen dan Perilaku Sistem

Nilai Eigen	Jenis Titik Kesetimbangan	Perilaku Sistem
$\lambda_1, \lambda_2 < 0$	Node Stabil	Solusi konvergen monoton
$\lambda_1, \lambda_2 > 0$	Node Tidak Stabil	Solusi divergen monoton
$\lambda_1 < 0 < \lambda_2$	Titik Sadel	Solusi tidak stabil
$\alpha \pm i\omega, \alpha < 0$	Fokus Stabil	Solusi spiral konvergen
$\alpha \pm i\omega, \alpha > 0$	Fokus Tidak Stabil	Solusi spiral divergen
$\pm i\omega$	Pusat	Solusi periodik

Untuk setiap nilai eigen yang ditemukan, dapat dicari vektor eigen yang sesuai. Caranya dengan substitusi nilai eigen tersebut ke dalam persamaan $Az = \lambda z$. Vektor eigen yang memenuhi persamaan (dengan syarat $z \neq 0$) merupakan vektor eigen yang terkait dengan nilai eigen λ .

2.1.4 Matriks Jacobian

Matriks jacobian yakni matriks yang terdiri dari turunan parsial dari fungsi-sungsi yang didefinisikan sistem terhadap variabel-variabel

independennya. Matriks ini sering kali digunakan untuk menganalisis kestabilan sistem dinamis di sekitar titik kesetimbangan atau titik kritis.

Untuk suatu sistem persamaan diferensial non-linear dalam bentuk:

$$\frac{dx}{dt} = F(x, y), \frac{dy}{dt} = G(x, y),$$

Matriks jacobian, J , di sekitar titik kritis (x_0, y_0) diberikan oleh:

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial F}{\partial x} & \frac{\partial F}{\partial y} \\ \frac{\partial G}{\partial x} & \frac{\partial G}{\partial y} \end{pmatrix}_{x_0, y_0}.$$

Elemen-elemen dalam matriks jacobian adalah turunan parsial dari fungsi F dan G terhadap x dan y . Matriks ini membantu menentukan sifat lokal dari sistem di sekitar titik kritis, termasuk apakah titik tersebut stabil atau tidak stabil. Nilai-nilai eigen dari matriks jacobian di titik kritis memberikan informasi tentang kestabilan sistem, jika semua nilai eigen memiliki bagian nyata negatif, titik kritis stabil, sedangkan jika ada nilai eigen dengan bagian nyata positif, titik tersebut tidak stabil (Boyce & DiPrima, 2009).

2.1.5 Bilangan Reproduksi Dasar

Bilangan reproduksi dasar, yang dinotasikan sebagai R_0 , merupakan konsep fundamental dalam epidemiologi matematika yang menggambarkan potensi penyebaran suatu penyakit menular dalam populasi yang sepenuhnya rentan. R_0 didefinisikan sebagai nilai eigen dominan dari matriks next-generation, yang merepresentasikan jumlah rata-rata kasus sekunder yang dihasilkan oleh satu kasus indeks selama periode infeksiusnya dalam populasi yang sepenuhnya rentan. Dalam konteks pemodelan matematika, R_0 memiliki peran krusial dalam

menentukan dinamika penyebaran penyakit. Ketika $R_0 < 1$, setiap individu terinfeksi rata-rata menginfeksi kurang dari satu individu baru selama periode infeksiusnya, sehingga penyakit cenderung menghilang dari populasi. Sebaliknya, ketika $R_0 > 1$, infeksi awal dapat menyebabkan wabah penyakit karena setiap individu terinfeksi rata-rata menginfeksi lebih dari satu individu baru.

Dapat disimpulkan, dinamika penyebaran penyakit yang ditentukan dengan R_0 :

1. Jika $R_0 > 1$, penyakit cenderung menyebar dalam populasi.
2. Jika $R_0 = 1$, penyakit akan menyebar pada tingkat konstan.
3. Jika $R_0 < 1$, penyakit cenderung akan punah dalam populasi (Boyce & DiPrima, 2009).

2.1.6 Penyakit Parkinson

Penyakit Parkinson (PD) adalah gangguan neurodegeneratif yang mempengaruhi sistem saraf pusat, terutama bagian otak yang mengontrol gerakan. Proses terjadinya penyakit Parkinson melibatkan beberapa mekanisme yang kompleks. Salah satu mekanisme utama yang terlibat dalam penyakit Parkinson adalah misfolding dan agregasi protein α -sinuklein. Protein ini biasanya berfungsi dalam pengaturan neurotransmitter, tetapi ketika protein ini mengalami perubahan bentuk (*misfolding*), ia dapat membentuk agregat yang disebut Badan Lewy. Agregat ini mengganggu fungsi sel saraf dan menyebabkan kematian sel.

Kematian sel saraf terutama terjadi di area otak yang disebut substansia nigra, yang bertanggung jawab untuk produksi dopamin. Dopamin adalah neurotransmitter yang penting untuk mengatur gerakan. Ketika sel-sel ini mati,

kadar dopamin dalam otak menurun, yang menyebabkan gejala motorik khas penyakit Parkinson, seperti tremor (getaran), bradikinesia (perlambatan gerakan), dan kekakuan otot.

Selain gejala motorik, penyakit Parkinson juga dapat menyebabkan gejala non-motor, seperti gangguan tidur, depresi, kecemasan, dan masalah kognitif. Gejala ini sering kali muncul lebih awal dalam perjalanan penyakit dan dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien secara signifikan. Ada juga neuroinflamasi (peradangan di otak) berperan dalam perkembangan penyakit Parkinson. Sel-sel imun di otak, yang disebut mikroglia, dapat menjadi aktif dan menyebabkan peradangan yang lebih lanjut, yang dapat memperburuk kerusakan sel saraf (Jankovic & Tan, 2020).

Penyakit Parkinson sering dijumpai pada pasien yang lebih tua. Penyakit Parkinson ditandai dengan kehilangan neuron dopaminergik dan inklusi proteinaceous intraneuronal yang disebut 'Badan Lewy'. Penyakit Parkinson menyebabkan tremor saat istirahat, kekakuan, bradykinesia, hipokinesia, akinesia, dan masalah postural. Pasien ini juga mengalami ketidakstabilan dan pembekuan postural. Kualitas hidup pasien yang sudah buruk, bisa ditingkatkan kembali dengan pengobatan dopaminergik, meskipun banyak pasien akan mengalami disabilitas motorik yang cukup besar setelah beberapa tahun (Dauer & Przedborski, 2003).

Hingga kini, belum ditemukan obat untuk penyakit Parkinson, tetapi tersedia perawatan yang dapat mengurangi gejala, meskipun sering disertai dengan efek samping (Badrah & Al-Tuwairqi, 2022). Penggunaan obat levodopa (yang diubah menjadi dopamin di otak), dapat membantu mengelola gejala. Selain

itu, penelitian sedang dilakukan untuk menemukan terapi neuroprotektif yang dapat memperlambat progresi penyakit (Jankovic & Tan, 2020).

2.1.7 Neuron

Neuron merupakan sel saraf yang berfungsi sebagai unit dasar sistem saraf. Neuron bertanggung jawab untuk menerima, mengolah, dan mengirimkan informasi melalui sinyal listrik dan kimia. Struktur neuron terdiri dari beberapa bagian utama, termasuk badan sel (soma), dendrit, dan akson. Dendrit berfungsi untuk menerima sinyal dari neuron lain, sementara akson mengirimkan sinyal tersebut ke neuron berikutnya atau ke sel target lainnya. Neuron berkomunikasi satu sama lain melalui sinapsis, di mana neurotransmitter dilepaskan untuk mentransmisikan sinyal. Neuron sehat beroperasi dengan efisien, menjaga keseimbangan ion dan energi, serta berkontribusi pada fungsi kognitif dan motorik. Namun, ketika neuron terinfeksi atau mengalami kerusakan, seperti yang terjadi pada penyakit neurodegeneratif, fungsi mereka terganggu, yang dapat menyebabkan berbagai masalah neurologis (Poewe et al., 2017).

2.1.8 Protein α -Sinuklein

Protein α -sinuklein terlibat dalam patogenesis penyakit Parkinson (PD) dan gangguan neurodegeneratif lainnya. Protein ini berperan dalam regulasi pelepasan neurotransmitter. Namun, α -sinuklein dapat mengalami agregasi yang berkontribusi pada kerusakan neuron. Bahaya α -sinuklein bagi neuron meliputi agregasi dan pembentukan Badan Lewy, yang dapat mengganggu fungsi normal neuron serta menyebabkan kematian sel. α -sinuklein memiliki

kemampuan neurotoksik yang dapat menyebabkan disfungsi neuron dan memicu reaksi inflamasi di otak, memperburuk kerusakan neuron. Selain itu, α -sinuklein dapat menyebar dari sistem saraf enterik (ENS) ke sistem saraf pusat (CNS) , sehingga memperburuk kondisi neurodegeneratif. α -sinuklein juga berperan dalam memicu reaksi inflamasi di otak, yang dapat menyebabkan kerusakan lebih lanjut pada jaringan saraf melalui aktivasi mikroglia yang berlebihan (Forloni, 2023).

2.1.9 Mikroglia

Mikroglia termasuk sel imun paling melimpah di sistem saraf pusat (CNS) yang memiliki interaksi fisik dan fungsional dengan neuron. Mikroglia dapat diaktifkan, bermigrasi ke lokasi cedera, dan cenderung mencerna sisa-sisa sel yang rusak, merespon patologi, serta melepaskan faktor pro-inflamasi dan anti-inflamasi yang berpotensi memperburuk atau meringankan perkembangan penyakit. Pada penyakit Parkinson, mikroglia memiliki peran penting dalam proses neurodegenerasi, baik sebagai penyebab maupun konsekuensi dari kematian neuron dopaminergik di substansia nigra. Aktivasi mikroglia sering dikaitkan dengan pelepasan sitokin pro-inflamasi dan mediator lainnya yang dapat mempercepat kerusakan neuron (Verkhatsky et al., 2019).

2.1.10 Kekebalan Bawaan

Sistem kekebalan bawaan yakni jenis pertahanan tubuh yang ada sejak lahir dan memberikan perlindungan langsung ketika tubuh pertama kali bertemu dengan patogen, bahkan tanpa paparan sebelumnya (Uthaisangsook et al., 2002).

Sistem kekebalan melindungi tubuh dari antigen asing melalui dua komponen, sistem kekebalan bawaan dan adaptif. Respons bawaan bekerja cepat tetapi tidak spesifik, sementara respons adaptif lebih lambat namun spesifik dan memiliki kemampuan untuk mengingat patogen yang sama jika terjadi paparan ulang di masa mendatang. Di sistem saraf pusat atau *Central Nervous System* (CNS), mikroglia merupakan sel kekebalan bawaan utama. Biasanya berada dalam kondisi tenang, mereka secara terus-menerus memantau lingkungan otak dan segera aktif ketika mendeteksi adanya bakteri, virus, atau cedera.

Mikroglia merespons dengan melepaskan sitokin anti-inflamasi untuk perlindungan awal serta memberi sinyal pada sel-sel sekitar agar turut bertindak. Selain itu, mereka menginisiasi kematian sel pada neuron yang rusak dan secara cepat menyerap serta membuang agregat α -sinuklein lebih efisien daripada sel kekebalan bawaan lainnya. Fungsi autofagi mikroglia penting dalam mencegah neurodegenerasi dengan membersihkan protein yang dilepaskan dari neuron. Namun, pada kondisi peradangan berat, mikroglia yang terlalu aktif bisa sulit dikendalikan dan justru merusak serta mematikan neuron sehat (Badrah & Al-Tuwairqi, 2022).

2.2 Penyakit dalam Al-Quran

Dalam Al-Quran, kata "sakit" memiliki makna yang mendalam dan beragam, tergantung pada konteks penggunaannya. Kata "sakit" yang berasal dari akar kata "maraza" dan turunannya, seperti "mariz" atau "marza". Secara umum, sakit dalam Al-Quran dapat dibagi menjadi dua kategori yakni penyakit fisik dan penyakit hati atau jiwa. Penyakit fisik dipandang dengan penuh kasih sayang dan rahmat dari

Allah, sementara penyakit hati dan jiwa dianggap sebagai bentuk hukuman yang memerlukan penanganan segera (Khatami et al., 2013).

Surah Asy-Syu'ara ayat 80 memberikan perspektif yang mendalam terkait pesan Allah kepada manusia dalam penyembuhan, yang artinya:

"Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku."

Ayat di atas menegaskan bahwa Allah adalah satu-satunya yang berkuasa menyembuhkan penyakit. Meskipun penyakit itu bagian dari qadha dan qadar-Nya, manusia tetap dianjurkan untuk mengakui kelemahan dirinya dengan bersikap beradab, seperti disampaikan oleh Nabi Ibrahim as., bahwa ketika ia sakit, hanya Allah yang dapat menyembuhkannya sesuai kehendak dan takdir-Nya (Ghoffar et al., 2004). Penyembuhan ini tidak berarti manusia tidak perlu berikhtiar, sebaliknya, manusia diperintahkan untuk berusaha, seperti berobat dan mengikuti saran dokter, karena hal itu merupakan bagian dari *sunnatullah*, yaitu hukum sebab-akibat yang berlaku dalam kehidupan (Kementrian Agama, 2011). Namun, pada akhirnya, yang menentukan kesembuhan bukanlah dokter atau obat, melainkan Allah. Terkadang, terjadi hal di luar prediksi manusia, seperti pasien yang sembuh meskipun secara medis tidak ada harapan. Fenomena ini menunjukkan adanya *'inayatullah*, yaitu pertolongan dan perlindungan khusus dari Allah SWT yang melampaui hukum-hukum alam yang diketahui manusia (Shihab, 2002).

2.3 Kajian Topik dengan Teori Pendukung dari Model respons kekebalan bawaan berdasarkan terapi σ_1 dan σ_2 kasus penyakit Parkinson (Badrah & Al-Tuwairqi, 2022)

Model yang digunakan yakni merujuk pada artikel terdahulu (Badrah & Al-Tuwairqi, 2022) terdiri dari lima variabel yang menggambarkan interaksi sel-sel otak pada penyakit Parkinson, dituliskan dengan:

$$N' = \tau_1 - \beta(1 - \sigma_1)N\alpha S - \mu_1 N - a(1 - \sigma_2)NM_a \quad (2.1)$$

$$I' = \beta(1 - \sigma_1)N\alpha S - d_1 I - a(1 - \sigma_2)IM_a \quad (2.2)$$

$$\alpha S' = e d_1 I - a(1 - \sigma_2)\alpha S M_a \quad (2.3)$$

$$M_a' = a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r - \mu_2 M_a \quad (2.4)$$

$$M_r' = \tau_2 - a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r + \mu_2 M_a - \mu_3 M_r \quad (2.5)$$

dengan keterangan sebagai berikut:

$$N' = \tau_1 - \beta(1 - \sigma_1)N\alpha S - \mu_1 N - a(1 - \sigma_2)NM_a$$

N' menunjukkan laju perubahan jumlah neuron sehat. Parameter τ_1 adalah laju pembentukan neuron baru melalui neurogenesis. Laju infeksi neuron sehat oleh α -sinuklein diwakili oleh $\beta(1 - \sigma_1)N\alpha S$, di mana β adalah laju infeksi dan $(1 - \sigma_1)$ mencerminkan efektivitas terapi yang mengurangi infeksi. Selain itu, $\mu_1 N$ menggambarkan laju kematian alami neuron sehat, dengan μ_1 sebagai laju kematian. Terakhir, interaksi dengan mikroglia teraktivasi menyebabkan kematian neuron sehat dengan laju $a(1 - \sigma_2)NM_a$, di mana a adalah laju aktivasi mikroglia dan $(1 - \sigma_2)$ menunjukkan efektivitas terapi yang mengurangi dampak mikroglia.

$$I' = \beta(1 - \sigma_1)N\alpha S - d_1 I - a(1 - \sigma_2)IM_a$$

I' menunjukkan laju perubahan jumlah neuron terinfeksi. Laju infeksi neuron sehat yang menjadi neuron terinfeksi diwakili oleh $\beta(1 - \sigma_1)N\alpha S$. Selain itu, $d_1 I$

adalah laju kematian neuron terinfeksi, di mana d_1 adalah laju kematian neuron terinfeksi, dan $a(1 - \sigma_2)IM_a$ menunjukkan laju kematian neuron terinfeksi akibat interaksi dengan mikroglia teraktivasi.

$$\alpha S' = ed_1I - a(1 - \sigma_2)\alpha SM_a$$

$\alpha S'$ menunjukkan laju perubahan konsentrasi α -sinuklein. Laju produksi α -sinuklein akibat kematian neuron terinfeksi diwakili oleh ed_1I , di mana e adalah persentase α -sinuklein yang bertahan setelah kematian neuron. Selain itu, $a(1 - \sigma_2)\alpha SM_a$ menggambarkan laju pengurangan α -sinuklein akibat interaksi dengan mikroglia teraktivasi.

$$M_a' = a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r - \mu_2 M_a$$

M_a' menunjukkan laju perubahan konsentrasi mikroglia teraktivasi. Laju pembentukan mikroglia teraktivasi akibat interaksi dengan neuron terinfeksi dan α -sinuklein diwakili oleh $a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r$, sedangkan $\mu_2 M_a$ adalah laju kematian mikroglia teraktivasi.

$$M_r' = \tau_2 - a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r + \mu_2 M_a - \mu_3 M_r$$

M_r' menunjukkan laju perubahan konsentrasi mikroglia istirahat. Laju pembentukan mikroglia baru melalui neurogenesis diwakili oleh τ_2 . Selain itu, $a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r$ menunjukkan laju pengurangan mikroglia istirahat akibat interaksi dengan neuron terinfeksi dan α -sinuklein. Laju penambahan mikroglia istirahat dari mikroglia teraktivasi diwakili oleh $\mu_2 M_a$, dan $\mu_3 M_r$ adalah laju kematian mikroglia istirahat, di mana μ_3 adalah laju kematian mikroglia.

Penyakit Parkinson saat ini belum memiliki pengobatan yang mampu menyembuhkan. Dengan semakin bertambahnya jumlah penderita secara global, diperlukan pemahaman yang lebih mendalam tentang mekanisme molekuler dan

dinamika penyakit untuk mengembangkan strategi terapeutik yang efektif. Pemodelan matematis seperti yang dilakukan dalam studi ini sangat penting untuk menggambarkan interaksi kompleks antara protein α -sinuklein, neuron, dan sistem imun di otak, sehingga dapat membantu mengidentifikasi titik-titik kritis dalam proses penyebaran dan degenerasi yang mungkin menjadi target pengobatan.

Tujuan utama dari artikel ini untuk menyajikan model matematis yang mampu mempelajari dinamika penyebaran protein α -sinuklein dan reaksi imunologi dalam penyakit Parkinson, khususnya peran sel mikroglia dan keberadaan α -sinekstraseluler. Melalui analisis stabilitas dan simulasi numerik, artikel ini dilakukan untuk memahami pengaruh berbagai intervensi terapeutik, seperti mengurangi akumulasi α -sinuklein dan inflamasi yang disebabkan oleh mikroglia, terhadap progresi penyakit. Dengan demikian, artikel ini bertujuan memberikan dasar ilmiah untuk pengembangan strategi terapi yang lebih efektif dalam menahan atau memperlambat perkembangan penyakit Parkinson (Badrah & Al-Tuwairqi, 2022).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian studi literatur dengan menggunakan pendekatan kualitatif. Penelitian ini dilakukan dengan mengkaji secara literatur tentang respons kekebalan bawaan berdasarkan terapi σ_1 dan σ_2 kasus penyakit Parkinson, yang diambil dari referensi-referensi terkait, seperti dari buku ataupun jurnal yang membahas respons kekebalan bawaan terhadap penyakit Parkinson.

3.2 Pra Penelitian

Penulis terlebih dahulu melakukan pengumpulan referensi yang relevan dengan topik penelitian ini serta memilih model yang sesuai untuk digunakan. Jurnal (Badrah & Al-Tuwairqi, 2022) dijadikan sebagai acuan dalam menetapkan persamaan yang akan diterapkan dan analisis dinamik.

3.3 Tahapan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan beberapa tahapan, antara lain:

1. Memberikan diagram dan alur pembentukan model matematika respons kekebalan bawaan berdasarkan terapi σ_1 dan σ_2 kasus penyakit Parkinson yang merujuk pada penelitian (Badrah & Al-Tuwairqi, 2022). Setelah itu, mendefinisikan variabel sesuai diagram kompartemen.
2. Menentukan titik kesetimbangan pada model respons kekebalan bawaan berdasarkan terapi σ_1 dan σ_2 kasus penyakit Parkinson.

- a. Menentukan titik kesetimbangan bebas penyakit model respons kekebalan bawaan berdasarkan terapi σ_1 dan σ_2 kasus penyakit Parkinson. Pada titik kesetimbangan bebas penyakit, nilai $I = \alpha S = M_a = 0$ karena tidak adanya penyakit dalam populasi. Dimulai dengan kompartemen N atau neuron sehat. Setelah didapatkan, lalu beralih mencari M_r . Maka, telah didapatkan $N, I, \alpha S, M_a, M_r$.
- b. Menentukan titik kesetimbangan endemik atau pada saat terinfeksi penyakit model respons kekebalan bawaan berdasarkan terapi σ_1 dan σ_2 kasus penyakit Parkinson. Ketika titik kesetimbangan endemik berlangsung, terdapat penyakit di dalam populasi. Untuk hasil akhir akan dimasukkan semua nilai parameternya.

Setelah itu, mencari matriks jacobian serta nilai eigen pada model respons kekebalan bawaan berdasarkan terapi σ_1 dan σ_2 kasus penyakit Parkinson.

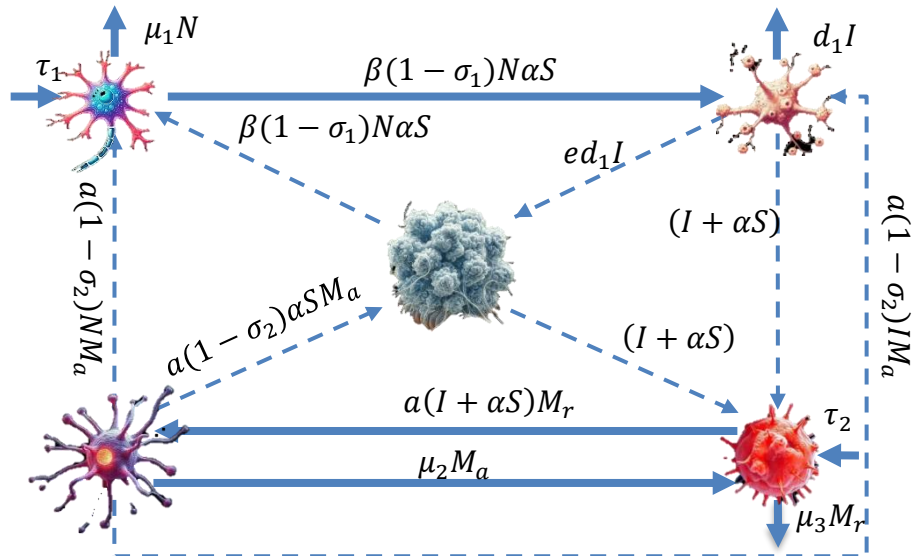
- a. Menentukan matriks jacobian kondisi bebas penyakit. Lalu, nilai eigen dicari dari matriks di atas. Dilakukan ekspansi determinan sepanjang baris pertama. Karena hasil persamaan kuadrat, maka diselesaikan dengan rumus kuadrat. Setelah itu, masukkan nilai parameter.
 - b. Menentukan nilai eigen dari matriks jacobian kondisi endemik. Untuk mendapatkan nilai eigennya, masukkan nilai parameter.
3. Menghitung bilangan reproduksi dasar dari model respons kekebalan bawaan berdasarkan terapi σ_1 dan σ_2 kasus penyakit Parkinson.
 4. Melakukan simulasi numerik model dengan IC: $(0.5, 0.1, 1 \times 10^{-6}, 0.04, 0.08)$, serta variasi parameter σ_1 dan σ_2 dengan nilai 0.01 dan 0.9.

BAB IV PEMBAHASAN

4.1 Analisis Model Matematika

Pada penelitian ini dilakukan analisis alur pembentukan model matematika Badrah & Al-Tuwairqi (2022) yakni:

1. Diagram model matematika respons kekebalan bawaan berdasarkan terapi σ_1 dan σ_2 kasus penyakit Parkinson merujuk pada penelitian (Badrah & Al-Tuwairqi, 2022).



Gambar 4.1 Diagram Model respons kekebalan bawaan berdasarkan terapi σ_1 dan σ_2 kasus penyakit Parkinson

Alur pembentukan lima persamaannya antara lain:

N' menunjukkan laju perubahan jumlah neuron sehat. Parameter τ_1 adalah laju pembentukan neuron baru melalui neurogenesis. Laju infeksi neuron sehat oleh α -sinuklein diwakili oleh $\beta(1 - \sigma_1)NaS$, di mana β adalah laju infeksi dan $(1 - \sigma_1)$ mencerminkan efektivitas terapi yang mengurangi infeksi. Selain itu, μ_1N menggambarkan laju kematian alami

neuron sehat, dengan μ_1 sebagai laju kematian. Terakhir, interaksi dengan mikroglia teraktivasi menyebabkan kematian neuron sehat dengan laju $a(1 - \sigma_2)NM_a$, di mana a adalah laju aktivasi mikroglia dan $(1 - \sigma_2)$ menunjukkan efektivitas terapi yang mengurangi dampak mikroglia. Sehingga terbentuklah persamaan pertama yakni:

$$N' = \tau_1 - \beta(1 - \sigma_1)N\alpha S - \mu_1 N - a(1 - \sigma_2)NM_a$$

Kemudian persamaan kedua yakni I' menunjukkan laju perubahan jumlah neuron terinfeksi. Laju infeksi neuron sehat yang menjadi neuron terinfeksi diwakili oleh $\beta(1 - \sigma_1)N\alpha S$. Selain itu, $d_1 I$ adalah laju kematian neuron terinfeksi, di mana d_1 adalah laju kematian neuron terinfeksi, dan $a(1 - \sigma_2)IM_a$ menunjukkan laju kematian neuron terinfeksi akibat interaksi dengan mikroglia teraktivasi. Sehingga terbentuklah persamaan kedua yakni:

$$I' = \beta(1 - \sigma_1)N\alpha S - d_1 I - a(1 - \sigma_2)IM_a$$

$\alpha S'$ menunjukkan laju perubahan konsentrasi α -sinuklein. Laju produksi α -sinuklein akibat kematian neuron terinfeksi diwakili oleh $ed_1 I$, di mana e adalah persentase α -sinuklein yang bertahan setelah kematian neuron. Selain itu, $a(1 - \sigma_2)\alpha SM_a$ menggambarkan laju pengurangan α -sinuklein akibat interaksi dengan mikroglia teraktivasi. Sehingga terbentuklah persamaan ketiga yakni:

$$\alpha S' = ed_1 I - a(1 - \sigma_2)\alpha SM_a$$

Ma' menunjukkan laju perubahan konsentrasi mikroglia teraktivasi. Laju pembentukan mikroglia teraktivasi akibat interaksi dengan neuron terinfeksi dan α -sinuklein diwakili oleh $a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r$, sedangkan μ_2

M_a adalah laju kematian mikroglia teraktivasi. Sehingga terbentuklah persamaan keempat yakni:

$$M_a' = a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r - \mu_2 M_a$$

M_r' menunjukkan laju perubahan konsentrasi mikroglia istirahat. Laju pembentukan mikroglia baru melalui neurogenesis diwakili oleh τ_2 . Selain itu, $a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r$ menunjukkan laju pengurangan mikroglia istirahat akibat interaksi dengan neuron terinfeksi dan α -sinuklein. Laju penambahan mikroglia istirahat dari mikroglia teraktivasi diwakili oleh $\mu_2 M_a$, dan $\mu_3 M_r$ adalah laju kematian mikroglia istirahat, di mana μ_3 adalah laju kematian mikroglia. Sehingga terbentuklah persamaan ke lima yakni:

$$M_r' = \tau_2 - a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r + \mu_2 M_a - \mu_3 M_r$$

2. Mendeskripsikan variabel dan nilai parameter.

$$N' = \tau_1 - \beta(1 - \sigma_1)N\alpha S - \mu_1 N - a(1 - \sigma_2)NM_a \quad (2.1)$$

$$I' = \beta(1 - \sigma_1)N\alpha S - d_1 I - a(1 - \sigma_2)IM_a \quad (2.2)$$

$$\alpha S' = ed_1 I - a(1 - \sigma_2)\alpha SM_a \quad (2.3)$$

$$M_a' = a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r - \mu_2 M_a \quad (2.4)$$

$$M_r' = \tau_2 - a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r + \mu_2 M_a - \mu_3 M_r \quad (2.5)$$

dengan kondisi awal $N' \geq 0$, $I' \geq 0$, $\alpha S' \geq 0$, $M_a' \geq 0$, $M_r' \geq 0$.

Keterangan dari setiap kompartemen yakni:

- N' : Kepadatan neuron sehat di otak pada waktu t .
- I' : Kepadatan neuron terinfeksi oleh α -sinuklein di otak pada waktu t .
- $\alpha S'$: Konsentrasi α -sinuklein eksternal di lingkungan otak pada waktu t .
- M_a' : Kepadatan mikroglia aktif yang merespons inflamasi di sistem saraf pusat pada waktu t .

- e. M'_r : Kepadatan mikroglia pasif yang tidak aktif di sistem saraf pusat pada waktu t .

Serta nilai parameter sebagai berikut.

Tabel 4.1 Nilai Parameter

Parameter	Arti	Nilai	Sumber
τ_1	Laju terbentuknya neuron sehat baru	0.0001 g/ml/hari	(Badrah & Al-Tuwairqi, 2022)
τ_2	Seberapa cepat neuron sehat tertular αS	0.0005 g/ml/hari	(Badrah & Al-Tuwairqi, 2022)
β	Laju kematian alami neuron sehat	0.5 ml/g/hari	(Badrah & Al-Tuwairqi, 2022)
μ_1	Seberapa kuat mikroglia menyerang neuron atau protein	1.9×10^{-4} per hari	(Badrah & Al-Tuwairqi, 2022)
μ_2	Laju kematian neuron terinfeksi	6×10^{-3} per hari	(Badrah & Al-Tuwairqi, 2022)
μ_3	Persentase αS yang dilepaskan ke luar saat neuron mati	0.015 per hari	(Badrah & Al-Tuwairqi, 2022)
d_1	Laju turunnya aktivitas mikroglia aktif	3.4×10^{-4} per hari	(Badrah & Al-Tuwairqi, 2022)
e	Laju terbentuknya mikroglia istirahat baru	0.5	(Badrah & Al-Tuwairqi, 2022)
σ_1	Efektivitas terapi untuk mengurangi jumlah α -sineksstraseluler	0.01	(Badrah & Al-Tuwairqi, 2022)
σ_2	Efektivitas terapi untuk mengendalikan aktivitas mikroglia yang aktif	0.01	(Badrah & Al-Tuwairqi, 2022)
a	Laju kematian mikroglia istirahat	2×10^{-2} ml/g/hari	(Badrah & Al-Tuwairqi, 2022)

4.2 Titik Keseimbangan Model

Titik keseimbangan terjadi apabila sistem persamaan tetap konstan terhadap waktu, sehingga turunan waktu dari setiap variabel bernilai nol. Maka, persamaan N' , I' , $\alpha S'$, M_a' , M_r' mencapai titik keseimbangan ketika $N' = 0$, $I' = 0$, $\alpha S' = 0$, $M_a' = 0$, dan $M_r' = 0$.

Maka,

$$\tau_1 - \beta(1 - \sigma_1)N\alpha S - \mu_1 N - a(1 - \sigma_2)NM_a = 0 \quad (2.1)$$

$$\beta(1 - \sigma_1)N\alpha S - d_1 I - a(1 - \sigma_2)IM_a = 0 \quad (2.2)$$

$$ed_1 I - a(1 - \sigma_2)\alpha SM_a = 0 \quad (2.3)$$

$$a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r - \mu_2 M_a = 0 \quad (2.4)$$

$$\tau_2 - a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r + \mu_2 M_a - \mu_3 M_r = 0 \quad (2.5)$$

4.2.1 Titik Keseimbangan Bebas Penyakit

Titik keseimbangan bebas penyakit terjadi ketika tidak adanya penyakit di dalam populasi. Maka, nilai dari $I = \alpha S = M_a = 0$.

Nilai dari N' didapatkan dengan:

$$\tau_1 - \beta(1 - \sigma_1)N\alpha S - \mu_1 N - a(1 - \sigma_2)NM_a = 0 \dots (2.1)$$

$$\tau_1 - \beta(1 - \sigma_1)N(0) - \mu_1 N - a(1 - \sigma_2)N(0) = 0$$

$$\tau_1 - \mu_1 N = 0$$

$$N = \frac{\tau_1}{\mu_1}$$

Lalu, nilai M_r' didapatkan dengan:

$$\tau_2 - a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r + \mu_2 M_a - \mu_3 M_r = 0 \dots (2.5)$$

$$\tau_2 - a(1 - \sigma_2)((0) + (0))M_r + \mu_2(0) - \mu_3 M_r = 0$$

$$\tau_2 - \mu_3 M_r = 0$$

$$M_r = \frac{\tau_2}{\mu_3}$$

Maka, titik kesetimbangan bebas penyakit yang diperoleh $(N', I', \alpha S', M_a', M_r') = \left(\frac{\tau_1}{\mu_1}, 0, 0, 0, \frac{\tau_2}{\mu_3}\right)$, sesuai dengan perhitungan yang dilakukan menggunakan Maple yang dicantumkan pada lampiran. Apabila disubstitusikan nilai parameter maka diperoleh:

$$N' = 0.5263157895$$

$$I' = 0$$

$$\alpha S' = 0$$

$$M_a' = 0$$

$$M_r' = 0.03333333333.$$

4.2.2 Titik Kesetimbangan Endemik

Titik kesetimbangan endemik terjadi ketika ada penyakit di dalam populasi. Maka, dinyatakan sebagai berikut.

Nilai αS^* didapatkan dari persamaan (2.3):

$$ed_1 I - a(1 - \sigma_2)\alpha S M_a = 0 \dots (2.3)$$

$$\alpha S = \frac{ed_1 I}{a(1 - \sigma_2)M_a}$$

Nilai M_r^* didapatkan dari persamaan (2.4):

$$a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r - \mu_2 M_a = 0 \dots (2.4)$$

substitusikan αS^* ,

$$a(1 - \sigma_2)\left(I + \frac{ed_1 I}{a(1 - \sigma_2)M_a}\right)M_r - \mu_2 M_a = 0$$

$$\left[\left(a(1 - \sigma_2)I + \frac{ed_1I}{M_a} \right) M_r \right] - \mu_2 M_a = 0$$

$$\left(a(1 - \sigma_2)I + \frac{ed_1I}{M_a} \right) M_r = \mu_2 M_a$$

Maka,

$$M_r = \frac{\mu_2 M_a}{\left(a(1 - \sigma_2)I + \frac{ed_1I}{M_a} \right)}$$

$$M_r = \frac{\mu_2 M_a^2}{I[a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1]}$$

Nilai N^* didapatkan dari persamaan (2.2):

$$\beta(1 - \sigma_1)N\alpha S - d_1I - a(1 - \sigma_2)IM_a = 0 \dots (2.2)$$

Substitusi αS^* ,

$$\beta(1 - \sigma_1)N \frac{ed_1I}{a(1 - \sigma_2)M_a} - d_1I - a(1 - \sigma_2)IM_a = 0$$

Bagi kedua ruas dengan I ,

$$\beta(1 - \sigma_1)N \frac{ed_1}{a(1 - \sigma_2)M_a} = d_1 + a(1 - \sigma_2)M_a$$

$$N = \frac{a(1 - \sigma_2)M_a}{\beta(1 - \sigma_1)ed_1} [d_1 + a(1 - \sigma_2)M_a]$$

Nilai I^* didapatkan dari persamaan (2.5):

$$\tau_2 - a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r + \mu_2 M_a - \mu_3 M_r = 0 \dots (2.5)$$

Substitusikan αS^* ,

$$\tau_2 - a(1 - \sigma_2) \left(I + \frac{ed_1I}{a(1 - \sigma_2)M_a} \right) M_r + \mu_2 M_a - \mu_3 M_r = 0$$

$$\tau_2 - \left[a(1 - \sigma_2)I + \frac{ed_1I}{M_a} \right] M_r + \mu_2 M_a - \mu_3 M_r = 0$$

$$M_r = \frac{\tau_2 + \mu_2 M_a}{a(1 - \sigma_2)I + \frac{ed_1 I}{M_a} + \mu_3}$$

Sama dengankan kedua I^* lalu kalikan silang,

$$\frac{\mu_2 M_a^2}{I[a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1]} = \frac{\tau_2 + \mu_2 M_a}{a(1 - \sigma_2)I + \frac{ed_1 I}{M_a} + \mu_3}$$

$$\mu_2 M_a^2 \left[a(1 - \sigma_2)I + \frac{ed_1 I}{M_a} + \mu_3 \right] = \tau_2 + \mu_2 M_a [I[a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1]]$$

sisi kiri,

$$\mu_2 M_a^2 \left[a(1 - \sigma_2)I + \frac{ed_1 I}{M_a} + \mu_3 \right] = \mu_2 M_a^2 (1 - \sigma_2)I + \mu_2 M_a ed_1 I + \mu_2 M_a^2 \mu_3$$

sisi kanan,

$$\tau_2 + \mu_2 M_a [I[a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1]] =$$

$$I[a(1 - \sigma_2)M_a \tau_2 + ed_1 \tau_2 + a(1 - \sigma_2)M_a \mu_2 M_a + ed_1 \mu_2 M_a]$$

sederhanakan,

$$I[\tau_2(a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1) + \mu_2 M_a(a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1)]$$

samakan kedua rusanya,

$$\mu_2 a(1 - \sigma_2)M_a^2 I + \mu_2 ed_1 M_a I + \mu_2 \mu_3 M_a^2 =$$

$$I[\tau_2(a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1) + \mu_2 M_a(a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1)]$$

$$I[\mu_2 a(1 - \sigma_2)M_a^2 + \mu_2 ed_1 M_a - \tau_2(a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1) - \mu_2 M_a(a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1)] =$$

$$-\mu_2 \mu_3 M_a^2$$

$$I = \frac{-\mu_2 \mu_3 M_a^2}{\mu_2 a(1 - \sigma_2)M_a^2 + \mu_2 ed_1 M_a - \tau_2(a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1) - \mu_2 M_a(a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1)}$$

Setelah diketahui I^* , lalu sederhanakan αS^* dan M_r^* .

$$\alpha S^* = \frac{ed_1}{a(1 - \sigma_2)M_a} I$$

$$\alpha S^* =$$

$$\frac{ed_1}{a(1 - \sigma_2)M_a} \left(\frac{-\mu_2\mu_3M_a^2}{\mu_2a(1 - \sigma_2)M_a^2I + \mu_2ed_1M_aI - \tau_2(a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1) - \mu_2M_a(a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1)} \right)$$

$$\alpha S^* =$$

$$\frac{-ed_1\mu_2\mu_3M_a^2}{a(1 - \sigma_2)M_a[\mu_2a(1 - \sigma_2)M_a^2I + \mu_2ed_1M_aI - \tau_2(a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1) - \mu_2M_a(a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1)]}$$

apabila

$$\Delta = [\mu_2a(1 - \sigma_2)M_a^2 + \mu_2ed_1M_a - \tau_2(a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1) - \mu_2M_a(a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1)],$$

maka:

$$\alpha S = \frac{-ed_1\mu_2\mu_3M_a^2}{a(1 - \sigma_2)M_a\Delta}$$

lalu untuk M_r^* ,

$$M_r = \frac{\mu_2M_a^2}{I[a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1]}$$

$$M_r = \frac{\mu_2M_a^2}{\left(-\frac{\mu_2\mu_3M_a^2}{\Delta} \right) [a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1]}$$

$$M_r = \frac{-\Delta}{\mu_3[a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1]}$$

Untuk M_a^* , gunakan persamaan (2.4):

$$a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r - \mu_2M_a = 0 \dots (2.4)$$

$$a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r = \mu_2M_a$$

$$\frac{a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r}{\mu_2} = M_a$$

$$\frac{a(1 - \sigma_2) \left(\frac{-\mu_2\mu_3M_a^2}{\Delta} + \frac{-ed_1\mu_2\mu_3M_a^2}{a(1 - \sigma_2)M_a\Delta} \right) \left(\frac{-\Delta}{\mu_3[a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1]} \right)}{\mu_2} = M_a$$

$$\frac{a(1 - \sigma_2) \left(\frac{-\mu_2\mu_3M_a^2}{\Delta} + \frac{-ed_1\mu_2\mu_3M_a^2}{a(1 - \sigma_2)\Delta} \right) \left(\frac{-\Delta}{\mu_3[a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1]} \right)}{\mu_2} = M_a$$

$$\frac{a(1 - \sigma_2) \left(-\mu_2M_a^2 - \frac{ed_1\mu_2M_a}{a(1 - \sigma_2)} \right) \left(\frac{1}{[a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1]} \right)}{\mu_2} = M_a$$

$$\frac{-a(1 - \sigma_2)\mu_2M_a^2 - ed_1\mu_2M_a \left(\frac{1}{a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1} \right)}{\mu_2} = M_a$$

$$\frac{-a(1 - \sigma_2)\mu_2M_a^2 - ed_1\mu_2M_a}{a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1} = M_a\mu_2$$

$$-a(1 - \sigma_2)\mu_2M_a^2 - ed_1\mu_2M_a = M_a\mu_2(a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1)$$

$$M_a = M_a$$

Maka, diperoleh titik kesetimbangan endemiknya sebagai berikut.

$$N^* = \frac{a(1 - \sigma_2)M_a}{\beta(1 - \sigma_1)ed_1} [d_1 + a(1 - \sigma_2)M_a]$$

$$I^* = \frac{-\mu_2\mu_3M_a^2}{\Delta}$$

$$\alpha S^* = \frac{-ed_1\mu_2\mu_3M_a^2}{a(1 - \sigma_2)M_a\Delta}$$

$$M_a^* = M_a$$

$$M_r^* = \frac{-\Delta}{\mu_3[a(1 - \sigma_2)M_a + ed_1]}$$

Dengan menggunakan bantuan Maple, didapatkan nilai $M_a = 0.02048684966$. Apabila dimasukkan nilai parameter, maka:

$$N^* = 0.003594307498$$

$$I^* = 0.1312418023$$

$$\alpha S^* = 0.05500228555$$

$$M_a^* = 0.02048684966$$

$$M_r^* = 0.03333333333.$$

4.3 Matriks Jacobian dan Nilai Eigen

Dalam proses analisis titik kesetimbangan, tahapan yang dilakukan melibatkan penerapan matriks jacobian untuk perhitungan nilai eigen. Pembentukan matriks jacobian didasarkan pada persamaan yang telah ditetapkan sebelumnya. Hasil akhir dari proses tersebut menghasilkan matriks jacobian yang dapat dituliskan sebagai berikut.

$$J(N, I, \alpha S, M_a, M_r) = \begin{bmatrix} -\beta(1-\sigma_1)\alpha S - \mu_1 - a(1-\sigma_2)M_a & 0 & -\beta(1-\sigma_1)N & -a(1-\sigma_2)N & 0 \\ \beta(1-\sigma_1)\alpha S & -d_1 - a(1-\sigma_2)M_a & \beta(1-\sigma_1)N & -a(1-\sigma_2)I & 0 \\ 0 & ed_1 & -a(1-\sigma_2)M_a & -a(1-\sigma_2)S & 0 \\ 0 & a(1-\sigma_2)M_r & a(1-\sigma_2)M_r & -\mu_2 & a(1-\sigma_2)(I + \alpha S) \\ 0 & -a(1-\sigma_2)M_r & -a(1-\sigma_2)M_r & \mu_2 & -a(1-\sigma_2)(I + \alpha S) - \mu_3 \end{bmatrix}$$

4.3.1 Nilai Eigen Kondisi Bebas Penyakit

Persamaan akan disubstitusi dengan nilai titik kesetimbangan pada kondisi $E_0 = (N', I', \alpha S', M_a', M_r') = \left(\frac{\tau_1}{\mu_1}, 0, 0, 0, \frac{\tau_2}{\mu_3}\right)$. Berdasarkan kondisi tersebut, perhitungan matriks jacobian dilakukan dengan menggunakan nilai-nilai yang telah ditentukan, sehingga menghasilkan matriks jacobian yang tepat untuk keperluan analisis kestabilan seperti di bawah.

$$J = \begin{bmatrix} -\mu_1 & 0 & -\frac{\beta(1-\sigma_1)\tau_1}{\mu_1} & -\frac{a(1-\sigma_2)\tau_1}{\mu_1} & 0 \\ 0 & -d_1 & \frac{\beta(1-\sigma_1)\tau_1}{\mu_1} & 0 & 0 \\ 0 & ed_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} & \frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} & -\mu_2 & 0 \\ 0 & -\frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} & -\frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} & \mu_2 & -\mu_3 \end{bmatrix}$$

Lalu, dioperasikan matriks Jacobian di atas dengan dikurangkan matriks identitas (I) dengan ukuran yang sama 5×5 , untuk mencari nilai eigen (λ).

$$|J - I\lambda| = \begin{bmatrix} -\mu_1 - \lambda & 0 & -\frac{\beta(1-\sigma_1)\tau_1}{\mu_1} & -\frac{a(1-\sigma_2)\tau_1}{\mu_1} & 0 \\ 0 & -d_1 - \lambda & \frac{\beta(1-\sigma_1)\tau_1}{\mu_1} & 0 & 0 \\ 0 & ed_1 & -\lambda & 0 & 0 \\ 0 & \frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} & \frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} & -\mu_2 - \lambda & 0 \\ 0 & -\frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} & -\frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} & \mu_2 & -\mu_3 - \lambda \end{bmatrix}$$

Selanjutnya, dicari nilai eigen dari matriks di atas. Dilakukan ekspansi determinan sepanjang baris pertama yakni $(-\mu_1 - \lambda, 0, 0, 0, 0)$ dengan matriks A, di mana matriks A:

$$A = \begin{bmatrix} -d_1 - \lambda & \frac{\beta(1-\sigma_1)\tau_1}{\mu_1} & 0 & 0 \\ ed_1 & -\lambda & 0 & 0 \\ \frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} & \frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} & -\mu_2 - \lambda & 0 \\ -\frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} & -\frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} & \mu_2 & -\mu_3 - \lambda \end{bmatrix}$$

Maka, $(-\mu_1 - \lambda) \times \det A$:

$$(-\mu_1 - \lambda) \times \det \begin{bmatrix} -d_1 - \lambda & \frac{\beta(1-\sigma_1)\tau_1}{\mu_1} & 0 & 0 \\ ed_1 & -\lambda & 0 & 0 \\ \frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} & \frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} & -\mu_2 - \lambda & 0 \\ -\frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} & -\frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} & \mu_2 & -\mu_3 - \lambda \end{bmatrix}$$

Selanjutnya, untuk matriks ukuran 4×4 . Untuk elemen $\left((-d_1 - \lambda), ed_1, \frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3}, -\frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} \right)$, kofaktornya:

$$\begin{aligned} & (-d_1 - \lambda) \begin{bmatrix} -\lambda & 0 & 0 \\ \frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} & -\mu_2 - \lambda & 0 \\ -\frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} & \mu_2 & -\mu_3 - \lambda \end{bmatrix} - (ed_1) \begin{bmatrix} \frac{\beta(1-\sigma_1)\tau_1}{\mu_1} & 0 & 0 \\ \frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} & -\mu_2 - \lambda & 0 \\ -\frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} & \mu_2 & -\mu_3 - \lambda \end{bmatrix} \\ & + \left(\frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} \right) \begin{bmatrix} \frac{\beta(1-\sigma_1)\tau_1}{\mu_1} & 0 & 0 \\ -\lambda & 0 & 0 \\ -\frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} & \mu_2 & -\mu_3 - \lambda \end{bmatrix} + \left(-\frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} \right) \begin{bmatrix} \frac{\beta(1-\sigma_1)\tau_1}{\mu_1} & 0 & 0 \\ \frac{a(1-\sigma_2)\tau_2}{\mu_3} & -\mu_2 - \lambda & 0 \end{bmatrix} = 0 \end{aligned}$$

$$(-d_1 - \lambda)(-\lambda)(-\mu_2 - \lambda)(-\mu_3 - \lambda) - (ed_1) \left(\frac{\beta(1-\sigma_1)\tau_1}{\mu_1} \right) (-\mu_2 - \lambda)(-\mu_3 - \lambda) = 0$$

$$(d_1\lambda + \lambda^2)(\mu_2\mu_3 + \mu_2\lambda + \mu_3\lambda + \lambda^2) - \left(\frac{ed_1\beta(1-\sigma_1)\tau_1}{\mu_1} \right) (\mu_2\mu_3 + \mu_2\lambda + \mu_3\lambda + \lambda^2) = 0$$

$$(\mu_2\mu_3 + \mu_2\lambda + \mu_3\lambda + \lambda^2) \left((d_1\lambda + \lambda^2) - \left(\frac{ed_1\beta(1-\sigma_1)\tau_1}{\mu_1} \right) \right) (-\mu_1 - \lambda) = 0$$

Maka, untuk λ_1 :

$$-\mu_1 - \lambda = 0$$

$$\lambda_1 = -\mu_1$$

Karena nilai parameter $\mu_1 = 0.00019$,

$$\lambda_1 = -0.00019$$

sedangkan untuk $\lambda_{2,3}$:

$$\mu_3\mu_2 + \mu_2\lambda + \mu_3\lambda + \lambda^2 = 0$$

$$\lambda^2 + \mu_2\lambda + \mu_3\lambda + \mu_2\mu_3 = 0$$

$$\lambda^2 + \lambda(\mu_2 + \mu_3) + \mu_2\mu_3 = 0$$

Karena persamaan di atas merupakan persamaan kuadrat, maka akan diselesaikan dengan rumus kuadrat.

$$\lambda = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}$$

dengan $a = 1, b = \mu_2 + \mu_3, c = \mu_2\mu_3$.

Substitusi ke dalam rumus kuadrat,

$$\lambda = \frac{-(\mu_2 + \mu_3) \pm \sqrt{(\mu_2 + \mu_3)^2 - 4\mu_2\mu_3}}{2}$$

Apabila sederhanakan, maka:

$$\begin{aligned} (\mu_2 + \mu_3)^2 - 4\mu_2\mu_3 &= \mu_2^2 + 2\mu_2\mu_3 + \mu_3^2 - 4\mu_2\mu_3 = \mu_2^2 - 2\mu_2\mu_3 + \mu_3^2 \\ &= (\mu_2 - \mu_3)^2 \end{aligned}$$

Jadi, akar-akar persamaan atau nilai eigennya yakni,

$$\lambda = \frac{-(\mu_2 + \mu_3) \pm (\mu_2 - \mu_3)}{2}$$

$$\lambda_2 = \frac{-(\mu_2 + \mu_3) + (\mu_2 - \mu_3)}{2} = \frac{-\mu_3 - \mu_2 + \mu_2 - \mu_3}{2} = -\mu_3$$

$$\lambda_3 = \frac{-(\mu_2 + \mu_3) - (\mu_2 - \mu_3)}{2} = \frac{-\mu_3 - \mu_2 - \mu_2 + \mu_3}{2} = -\mu_2$$

Karena nilai parameter $\mu_3 = 0.015$ dan $\mu_2 = 0.006$, maka

$$\lambda_2 = -0.015$$

$$\lambda_3 = -0.006$$

untuk $\lambda_{4,5}$:

$$(d_1\lambda + \lambda^2) - \left(\frac{ed_1\beta(1 - \sigma_1)\tau_1}{\mu_1} \right) = 0$$

dapat ditulis dengan,

$$\lambda^2 + d_1\lambda - \frac{\beta(1 - \sigma_1)\tau_1 ed_1}{\mu_1} = 0$$

Karena persamaan di atas merupakan persamaan kuadrat, maka akan diselesaikan dengan rumus kuadrat. Apabila disubstitusikan,

$$\begin{aligned}\lambda_{4,5} &= \frac{-d_1 \pm \sqrt{d_1^2 - 4\left(-\frac{\beta(1 - \sigma_1)\tau_1 ed_1}{\mu_1}\right)}}{2} \\ &= \frac{-d_1 \pm \sqrt{d_1^2 + 4\left(\frac{\beta(1 - \sigma_1)\tau_1 ed_1}{\mu_1}\right)}}{2}\end{aligned}$$

Diskriminan:

$$\Delta = b^2 - 4ac = d_1^2 + 4 \cdot \frac{\beta(1 - \sigma_1)\tau_1 ed_1}{\mu_1}$$

Semua komponen Δ adalah positif, sehingga $\Delta > 0$. Berdasarkan sifat-sifat akar persamaan, maka kedua akar (λ_1, λ_2) adalah bilangan riil berbeda.

Akar pertama (λ_4) dengan memasukkan nilai parameter:

$$\lambda_4 = \frac{-d_1 + \sqrt{d_1^2 + 4\left(\frac{\beta(1 - \sigma_1)\tau_1 ed_1}{\mu_1}\right)}}{2} = 0.0065207205968$$

Maka, $\lambda_4 > 0$ atau positif.

Akar kedua (λ_5) dengan memasukkan nilai parameter:

$$\lambda_5 = \frac{-d_1 - \sqrt{d_1^2 + 4\left(\frac{\beta(1 - \sigma_1)\tau_1 ed_1}{\mu_1}\right)}}{2} = -0.006860720596$$

Apabila dituliskan semuanya menjadi:

$$\lambda_1 = -0.00019$$

$$\lambda_2 = -0.015$$

$$\lambda_3 = -0.006$$

$$\lambda_4 = 0.00648720464504435$$

$$\lambda_5 = -0.00682720464504435$$

Karena salah satu akar positif ($\lambda_4 > 0$), maka E_0 tidak stabil yang berarti pada kondisi ini penyakit tiddak akan berada dalam jangka waktu yang lama.

4.3.2 Nilai Eigen Kondisi Endemik

Pada bagian ini dibahas analisis kestabilan pada kondisi endemik melalui pencarian nilai eigen dan matriks jacobian. Nilai eigen digunakan untuk menentukan karakteristik kestabilan titik kesetimbangan. Analisis dilakukan dengan mengevaluasi matriks jacobian pada titik endemik sistem.

$$J(N, I, \alpha S, M_a, M_r) = \begin{bmatrix} -\beta(1-\sigma_1)\alpha S - \mu_1 - a(1-\sigma_2)M_a & 0 & -\beta(1-\sigma_1)N & -a(1-\sigma_2)N & 0 \\ \beta(1-\sigma_1)\alpha S & -d_1 - a(1-\sigma_2)M_a & \beta(1-\sigma_1)N & -a(1-\sigma_2)I & 0 \\ 0 & ed_1 & -a(1-\sigma_2)M_a & -a(1-\sigma_2)S & 0 \\ 0 & a(1-\sigma_2)M_r & a(1-\sigma_2)M_r & -\mu_2 & a(1-\sigma_2)(I + \alpha S) \\ 0 & -a(1-\sigma_2)M_r & -a(1-\sigma_2)M_r & \mu_2 & -a(1-\sigma_2)(I + \alpha S) - \mu_3 \end{bmatrix}$$

dengan,

$$N^* = 0.003594307498$$

$$I^* = 0.1312418023$$

$$\alpha S^* = 0.05500228555$$

$$M_a^* = 0.02048684966$$

$$M_r^* = 0.03333333333$$

Dilakukan substitusi nilai parameter sehingga mendapatkan matriks sebagai berikut.

$$J = \begin{bmatrix} -0.02782177097 & 0 & -0.0017791822212 & -0.00007116728846 & 0 \\ 0.02722613135 & -0.0007456396233 & 0.0017791822212 & -0.002598587686 & 0 \\ 0 & 0.00017 & -0.0004056396233 & -0.001089045254 & 0 \\ 0 & 0.0006599999999 & 0.0006599999999 & -0.006 & 0.003687632940 \\ 0 & -0.0006599999999 & -0.0006599999999 & 0.006 & -0.01868763294 \end{bmatrix}$$

Dengan menggunakan Maple, nilai eigen yang didapatkan antara lain:

$$\lambda_1 = -0.0278395170525212$$

$$\lambda_2 = -0.0201949104867549$$

$$\lambda_3 = -0.00394230333965899$$

$$\lambda_4 = -0.000563403018384061$$

$$\lambda_5 = -0.00112054925928077$$

Semua nilai eigen hasilnya negatif. Maka, analisis nilai eigen menunjukkan kondisi stabil. Karena stabil, penyakit ini akan berkembang dalam jangka waktu panjang.

4.4 Bilangan Reproduksi Dasar

Bilangan reproduksi dasar dalam penelitian ini menyatakan jumlah rata-rata neuron yang dapat terinfeksi secara langsung oleh protein α -sinuklein dalam penyakit Parkinson. Jika $R_0 < 1$, maka infeksi akan cenderung menghilang seiring waktu. Akan tetapi jika $R_0 > 1$, maka infeksi dapat menyebar dan bertahan dalam populasi. Untuk menentukan R_0 , digunakan metode *Next-Generation Matrix*, yang membagi sistem menjadi dua bagian yakni laju infeksi baru (F) dan laju transisi keluar dari kompartemen infeksius (V). Pada model ini, kompartemen infeksius yang diperhitungkan adalah I dan α -sinuklein.

$$I' = \beta(1 - \sigma_1)N\alpha S - d_1 I - a(1 - \sigma_2)IM_a$$

$$\alpha S' = ed_1 I - a(1 - \sigma_2)\alpha SM_a$$

Langkah berikutnya adalah menyusun matriks jacobian dari persamaan di atas terhadap kompartemen infeksius. Matriks jacobian diperoleh dari turunan parsial masing-masing persamaan terhadap variabel I dan αS , sebagai berikut.

Persamaan pertama:

$$\frac{dI'}{dI} = -d_1 - a(1 - \sigma_2)M_a$$

$$\frac{dI'}{d\alpha S} = \beta(1 - \sigma_1)N$$

Persamaan kedua:

$$\frac{d\alpha S'}{dI} = ed_1$$

$$\frac{d\alpha S'}{dI} = -a(1 - \sigma_2)M_a$$

Sehingga matriks Jacobian sistem dinamik pada titik kesetimbangan bebas penyakit, yaitu:

$$J = \begin{bmatrix} -d_1 - a(1 - \sigma_2)M_a & \beta(1 - \sigma_1)N \\ ed_1 & -a(1 - \sigma_2)M_a \end{bmatrix}$$

Matriks F dan V masing-masing sebagai berikut.

$$F = \begin{bmatrix} 0 & \beta(1 - \sigma_1)N \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$V = \begin{bmatrix} d_1 + a(1 - \sigma_2)M_a & 0 \\ -ed_1 & a(1 - \sigma_2)M_a \end{bmatrix}$$

Karena matriks V berbentuk segitiga bawah dan tidak singular, maka invers dari V dapat dihitung menggunakan rumus invers matriks 2×2 .

$$V^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{1}{d_1 + a(1 - \sigma_2)M_a} & 0 \\ \frac{-ed_1}{[d_1 + a(1 - \sigma_2)M_a] a(1 - \sigma_2)M_a} & \frac{1}{a(1 - \sigma_2)M_a} \end{bmatrix}$$

Kemudian dikalikan dengan F dengan V^{-1} untuk memperoleh matriks generasi berikutnya $K = FV^{-1}$.

$$FV^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{\beta(1 - \sigma_1)Ned_1}{[d_1 + a(1 - \sigma_2)M_a] a(1 - \sigma_2)M_a} & \frac{\beta(1 - \sigma_1)N}{a(1 - \sigma_2)M_a} \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Karena FV^{-1} merupakan matriks segitiga atas, maka nilai eigennya adalah elemen diagonal utama. Dengan demikian, bilangan reproduksi dasarnya yakni,

$$R_0 = \frac{\beta(1 - \sigma_1)Ned_1}{[d_1 + a(1 - \sigma_2)M_a] a(1 - \sigma_2)M_a}$$

Apabila dimasukkan nilai parameternya menjadi:

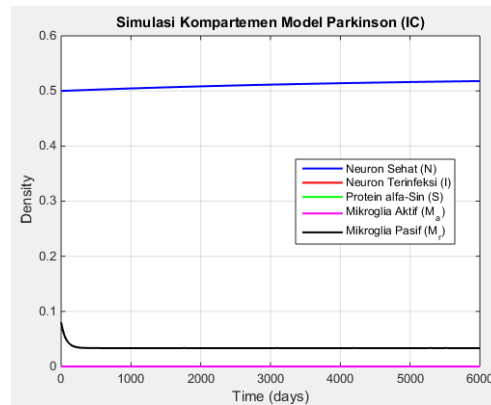
$$R_0 = \frac{0.00008415000000000001}{0.00039687720000000005} = 0.2110718838789047.$$

4.5 Simulasi Numerik

Simulasi numerik di bawah ini akan menampilkan grafik dari kelima variabel yang penyelesaiannya dilakukan menggunakan software Matlab dengan IC = $(N, I, \alpha S, M_a, M_r) = (0.5, 0.1, 1 \times 10^{-6}, 0.04, 0.08)$ dan beberapa skenario. Skenario pertama yakni $\sigma_1 = \sigma_2 = 0.01$. Skenario kedua yakni $\sigma_1 = 0.01$ dan $\sigma_2 = 0.9$. Skenario ketiga yakni $\sigma_1 = 0.9$ dan $\sigma_2 = 0.01$. Dan skenario keempat yakni $\sigma_1 = \sigma_2 = 0.9$.

4.5.1 Simulasi Numerik Titik Bebas Penyakit

Dengan menggunakan nilai awal dan parameter dari Tabel 4.1 yang mengacu pada penelitian sebelumnya, diperoleh grafik berikut.



Gambar 4.2 Simulasi Titik Bebas Penyakit dengan parameter dari model yang tersaji pada Tabel 4.1, ketika tidak adanya penyakit di dalam populasi ($I = \alpha S = M_a = 0$)

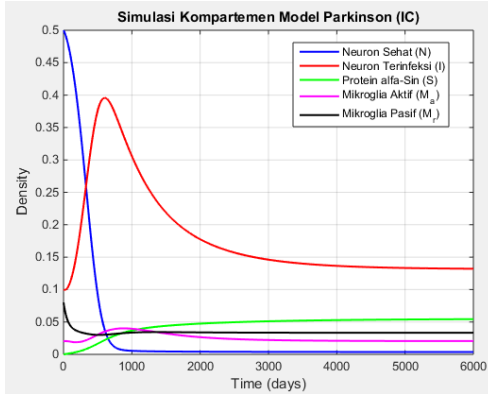
Tabel 4.2 Hasil simulasi dari Gambar 4.2 pada ujung waktu $t = 6.000$

Kompartemen	Nilai pada $t = 6.000$
N	0.5263157895
I	0
αS	0
M_a	0
M_r	0.0333333333

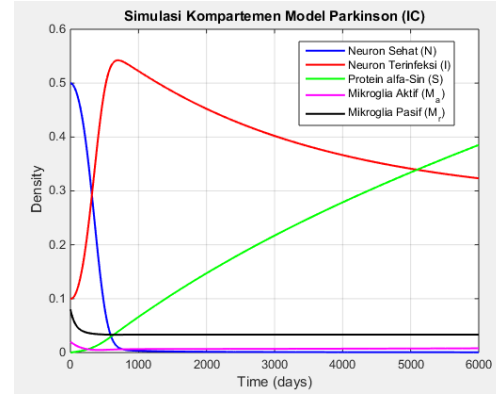
Simulasi menunjukkan bahwa sistem menuju keadaan bebas penyakit, ditandai dengan menurunnya nilai I , αS , dan M_a hingga mendekati nol. Sementara itu, N (neuron sehat) dan M_r (mikrogia pasif) mencapai keadaan stabil. Hal ini sesuai dengan konsep titik bebas penyakit, di mana kompartemen infeksi dan peradangan tidak berkembang.

4.5.2 Simulasi Numerik Titik Endemik

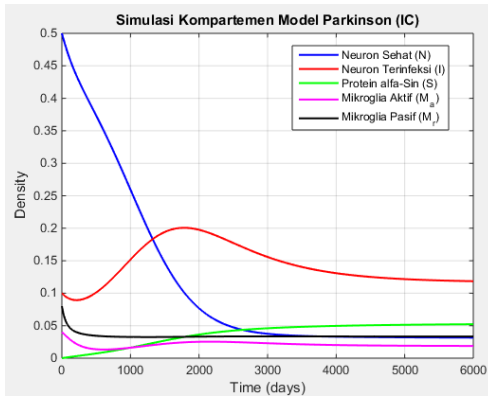
Menggunakan nilai awal dan parameter-parameter yang telah digunakan dipenelitian sebelumnya sesuai Tabel 4.1. Maka, diperoleh grafik sebagai berikut.



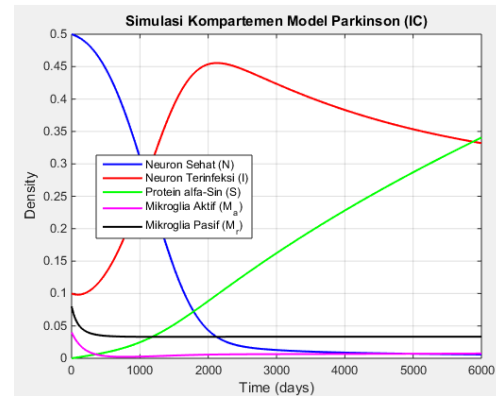
Gambar 4.3 Simulasi skenario pertama yakni $\sigma_1 = \sigma_2 = 0.01$, IC = $(N, I, \alpha S, M_a, M_r) = (0.5, 0.1, 1 \times 10^{-6}, 0.04, 0.08)$, parameter yang lain dari model yang tersaji pada Tabel 4.1, pada interval waktu $t \in [0, 6.000]$



Gambar 4.4 Simulasi skenario kedua yakni $\sigma_1 = 0.01$ dan $\sigma_2 = 0.9$, IC = $(N, I, \alpha S, M_a, M_r) = (0.5, 0.1, 1 \times 10^{-6}, 0.04, 0.08)$, parameter yang lain dari model yang tersaji pada Tabel 4.1, pada interval waktu $t \in [0, 6.000]$



Gambar 4.5 Simulasi skenario ketiga yakni $\sigma_1 = 0.9$ dan $\sigma_2 = 0.9$, IC = $(N, I, \alpha S, M_a, M_r) = (0.5, 0.1, 1 \times 10^{-6}, 0.04, 0.08)$, parameter yang lain dari model yang tersaji pada Tabel 4.1, pada interval waktu $t \in [0, 6.000]$

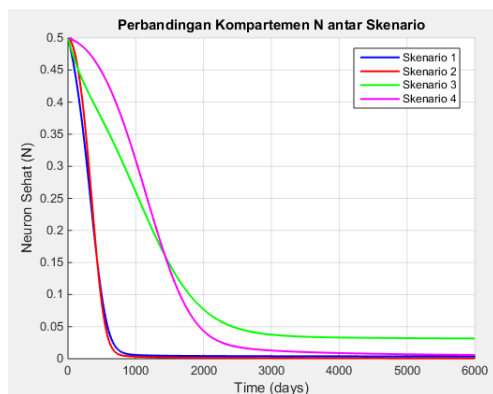


Gambar 4.6 Simulasi skenario keempat yakni $\sigma_1 = 0.9$ dan $\sigma_2 = 0.9$, IC = $(N, I, \alpha S, M_a, M_r) = (0.5, 0.1, 1 \times 10^{-6}, 0.04, 0.08)$, parameter yang lain dari model yang tersaji pada Tabel 4.1, pada interval waktu $t \in [0, 6.000]$

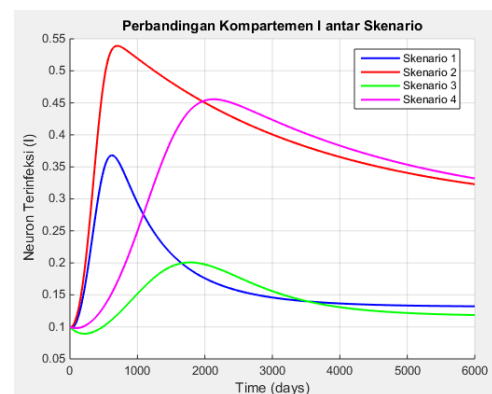
Tabel 4.3 Perbandingan hasil simulasi dari Gambar 4.3 hingga Gambar 4.6 pada ujung waktu $t = 6.000$

Skenario	N	I	αS	M_a	M_r
Skenario 1	0.003646	0.132139	0.054224	0.020509	0.033337
Skenario 2	0.000526	0.322882	0.383716	0.007783	0.033308
Skenario 3	0.031593	0.118476	0.052277	0.018819	0.033346
Skenario 4	0.005854	0.331981	0.340581	0.007407	0.033309

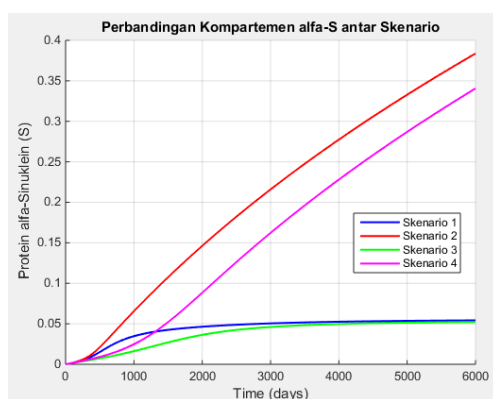
Akan dilakukan beberapa simulasi untuk mengetahui dinamika masing-masing dari kompartemen seperti berikut.



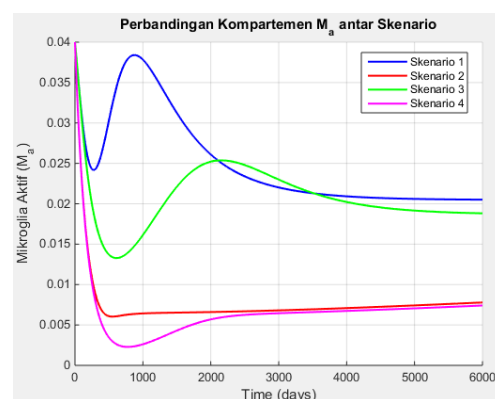
Gambar 4.7 Grafik dinamika populasi N pada beberapa skenario



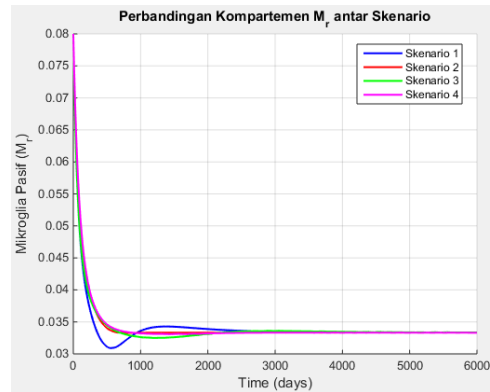
Gambar 4.8 Grafik dinamika populasi I pada beberapa skenario



Gambar 4.9 Grafik dinamika populasi α -sinuklein pada beberapa skenario



Gambar 4.10 Grafik dinamika populasi M_a pada beberapa skenario



Gambar 4.11 Grafik dinamika populasi M_r pada beberapa skenario

Skenario 1 menggunakan nilai kontrol maksimum terhadap infeksi dan protein toksik, yaitu $\sigma_1 = \sigma_2 = 0.01$. Pada skenario ini, seluruh kompartemen sistem mendekati nilai tetap endemik yang telah dihitung sebelumnya. Hal ini menunjukkan bahwa sistem berada dalam kondisi seimbang, di mana infeksi dan respons imun aktif tetap bertahan namun dalam skala yang stabil. Meskipun tidak menghilangkan penyakit sepenuhnya, skenario ini memberikan kestabilan yang tinggi terhadap sistem biologis.

Skenario 2 mempertahankan kontrol maksimum terhadap infeksi ($\sigma_1 = 0.01$), namun melemahkan kontrol terhadap protein toksik dengan $\sigma_2 = 0.9$. Hasil simulasi menunjukkan peningkatan protein toksik dan neuron terinfeksi dibandingkan skenario 1. Hal ini menunjukkan bahwa lemahnya kontrol terhadap akumulasi protein meskipun infeksi ditekan tetap dapat memperburuk kondisi sistem. Mikroglia aktif meningkat untuk merespons stres dari protein toksik, sehingga sistem mengalami ketidakseimbangan imun.

Skenario 3 sebaliknya melemahkan kontrol terhadap infeksi ($\sigma_1 = 0.9$) dan tetap mempertahankan kontrol terhadap protein toksik ($\sigma_2 = 0.01$). Dalam skenario ini, infeksi berkembang lebih cepat dan menyebabkan penurunan neuron

sehat yang signifikan. Walaupun protein toksik ditekan, meningkatnya neuron terinfeksi justru mendorong sistem menuju kondisi patologis. Mikroglia aktif melonjak sebagai respons terhadap peningkatan infeksi, memperlihatkan bahwa pengendalian infeksi lebih krusial daripada pengendalian protein saja.

Skenario 4 melemahkan kedua kontrol dengan $\sigma_1 = \sigma_2 = 0.9$, menghasilkan kondisi paling buruk dari keempat skenario. Simulasi menunjukkan peningkatan yang drastis pada seluruh kompartemen: neuron terinfeksi, protein toksik, mikroglia aktif, serta penurunan neuron sehat. Ini menunjukkan bahwa sistem tidak lagi dapat menahan laju infeksi dan stres seluler, yang menyebabkan gangguan keseimbangan imun secara menyeluruh. Tanpa adanya kontrol, penyakit berkembang cepat dan menyebabkan kerusakan sistemik.

4.6 Integrasi Nilai Ikhtiar dalam Analisis Model Penyakit

Terkait dengan analisis yang dilakukan, diperoleh bentuk polinomial karakteristik yang menunjukkan bahwa titik kesetimbangan memiliki sifat kestabilan, sesuai dengan nilai parameter yang digunakan. Dalam konteks keislaman, usaha untuk memahami dan menganalisis kestabilan suatu sistem biologis dapat dipandang sebagai bentuk ikhtiar yang sejalan dengan ajaran Islam. Pemanfaatan dari ilmu pengetahuan yang dimiliki untuk menguraikan fenomena penyakit, merupakan wujud tanggung jawab manusia dalam memaksimalkan usaha, sebagaimana yang telah Allah SWT anugerahkan berupa kemampuan berpikir dan menalar.

Meski model matematika ini dapat memberikan informasi mengenai kondisi fenomena penyakit Parkinson, akan tetapi keyainan terhadap Allah SWT tetap

menjadi landasan utama dalam proses penanganan penyakit, sesuai dengan Asy-Syuara ayat 80 yang memiliki arti:

"Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku."

Berdasarkan ayat ini, telah ditegaskan bahwa kesembuhan merupakan hak prerogatif Allah SWT, meskipun manusia tetap diperintahkan untuk berikhtiar melalui berbagai cara, salah satunya melalui pendekatan ilmiah. Dalam beberapa kasus, hasil analisis sistem mungkin menunjukkan kecenderungan yang negatif. Akan tetapi realitasnya dapat berbeda, yang menunjukkan adanya *'inayatullah*, yaitu pertolongan dan perlindungan dari Allah SWT yang tidak dapat dijangkau oleh logika manusia.

Pemodelan matematika yang dilakukan dalam penelitian ini mencerminkan integrasi antara ikhtiar dan nilai-nilai spiritual Islam. Setiap bentuk ikhtiar yang dilakukan melalui analisis dan perhitungan ilmiah tetap harus disertai dengan kesadaran bahwa segala hasil akhirnya bergantung sepenuhnya pada kehendak Allah SWT. Sebagaimana firman-Nya dalam Ar-Ra'd ayat 11:

"Sesungguhnya Allah tidak akan mengubah keadaan suatu kaum sebelum mereka mengubah keadaan diri mereka sendiri."

Dengan demikian, pendekatan ilmiah yang dibangun atas dasar keimanan menjadi wujud ikhtiar sembari menyerahkan hasil kepada ketentuan-Nya.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan yang telah dipaparkan di atas, diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

1. Model yang digunakan pada penelitian ini adalah model hasil penelitian yang dilakukan oleh Badrah & Al-Tuwairqi (2022) sebagai berikut:

$$N' = \tau_1 - \beta(1 - \sigma_1)N\alpha S - \mu_1 N - a(1 - \sigma_2)NM_a \quad (2.1)$$

$$I' = \beta(1 - \sigma_1)N\alpha S - d_1 I - a(1 - \sigma_2)IM_a \quad (2.2)$$

$$\alpha S' = ed_1 I - a(1 - \sigma_2)\alpha SM_a \quad (2.3)$$

$$M_a' = a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r - \mu_2 M_a \quad (2.4)$$

$$M_r' = \tau_2 - a(1 - \sigma_2)(I + \alpha S)M_r + \mu_2 M_a - \mu_3 M_r \quad (2.5)$$

Sedangkan hasil dari analisis dinamik antara lain,

- a. Titik kesetimbangan bebas penyakit menghasilkan:

$$(N', I', \alpha S', M_a', M_r') = (0.5263157895, 0, 0, 0, 0.03333333333)$$

Setelah dioperasikan menggunakan matriks jacobian, menghasilkan empat nilai eigen yang berbeda, antara lain:

$$\lambda_1 = -0.00019$$

$$\lambda_2 = -0.015$$

$$\lambda_3 = -0.006$$

$$\lambda_4 = 0.00648720464504435$$

$$\lambda_5 = -0.00682720464504435$$

Karena salah satu akar positif ($\lambda_4 > 0$), maka titik kesetimbangan E_0 tidak stabil.

b. Titik kesetimbangan endemik menghasilkan:

$$N^* = 0.003594307498$$

$$I^* = 0.1312418023$$

$$\alpha S^* = 0.05500228555$$

$$M_a^* = 0.02048684966$$

$$M_r^* = 0.03333333333$$

Setelah dioperasikan menggunakan matriks jacobian, nilai eigennya antara lain:

$$\lambda_1 = -0.0278395170525212$$

$$\lambda_2 = -0.0201949104867549$$

$$\lambda_3 = -0.00394230333965899$$

$$\lambda_4 = -0.000563403018384061$$

$$\lambda_5 = -0.00112054925928077$$

Semua nilai eigen merupakan real negatif ($Re(\lambda) < 0$). Maka, titik kesetimbangan E^* stabil.

Untuk hasil bilangan reproduksi dasar yakni,

$$R_0 = \frac{\beta(1 - \sigma_1)Ned_1}{[d_1 + a(1 - \sigma_2)M_a] a(1 - \sigma_2)M_a}$$

Apabila dimasukkan nilai parameternya menjadi:

$$R_0 = 0.2110718838789047$$

2. Berdasarkan hasil simulasi dari variasi parameter σ_1 dan σ_2 , menunjukkan bahwa model mampu menuju titik bebas penyakit saat infeksi dan protein toksik ditekan sejak awal, ditandai dengan menurunnya nilai I , αS dan M_a , serta stabilnya N dan M_r . Pada variasi skenario, skenario dengan $\sigma_1 = \sigma_2 =$

0.01 mendekati kondisi endemik dengan seluruh kompartemen mencapai titik kesetimbangan endemik. Sebaliknya, skenario dengan kontrol maksimum ($\sigma_1 = \sigma_2 = 0.9$) menunjukkan hasil terbaik, yaitu meningkatnya neuron sehat dan menurunnya semua kompartemen penyebab kerusakan. Hal ini membuktikan bahwa pengendalian bersama terhadap infeksi dan protein toksik sangat efektif dalam menstabilkan sistem.

5.2 Saran

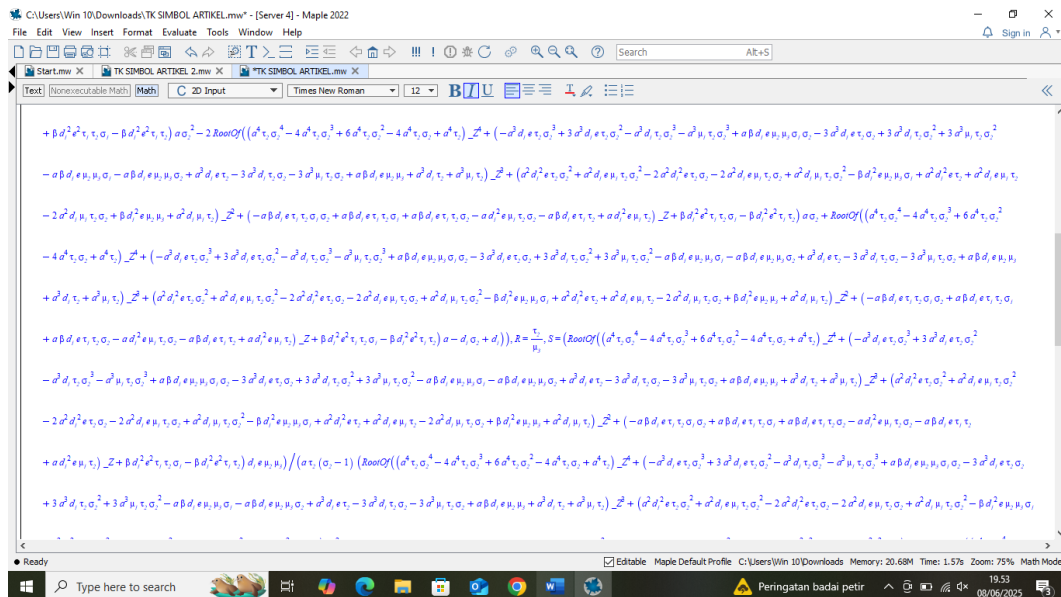
Disarankan untuk melakukan uji pada lebih banyak parameter untuk mengetahui lebih detail masing-masing parameter terhadap perkembangan penyakit, tidak hanya terbatas pada e . Selain itu, penelitian lebih lanjut dapat mengeksplor model disesuaikan dengan perkembangan penanganan penyakit yang lebih efektif.

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>.
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(6), 548–560. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>.
- Badrah, A., & Al-Tuwairqi, S. (2022). Modeling the Dynamics of Innate Immune Response to Parkinson Disease with Therapeutic Approach. *Physical Biology*, 19.
- Bakshi, S., Chelliah, V., Chen, C., & van der Graaf, P. H. (2019). Mathematical Biology Models of Parkinson's Disease. *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology*, 8(2), 77–86. <https://doi.org/10.1002/psp4.12362>.
- Boyce, W. E., & DiPrima, R. C. (2009). *Elementary Differential Equation and Boundary Value Problems*. Laurie Rosatone.
- Dauer, W., & Przedborski, S. (2003). Parkinson's Disease: Mechanisms and Models. *Neuron*, 39, 139–159.
- Forloni, G. A. (2023). Alpha Synuclein: Neurodegeneration and Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 24. <https://doi.org/10.3390/ijms24065914>.
- Ghoffar, M. A., Abdul, M., & Al-Atsari, A. I. (2004). *Terjemah dari Tafsir Ibnu Katsir Jilid 6* (M. A. Harun, M. Yusuf, F. Okbah, T. S. Al-Katsiri, A. I. Al-Atsari, & F. G. Anuz (eds.); pp. 175–176).
- 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>.
- Kementrian Agama. (2011). *Al-Quran dan Tafsirnya* (Vol. 11, p. 97). Widya Cahaya.
- Khatami, S. J., Raeisian, G., & Khatami, S. S. (2013). A Review of the Concept of Sick Person in Islam. *Technical Journal of Engineering and Applied Sciences*, 3071–3075. <https://doi.org/10.36473/ujhss.v222i2.409>.
- Lutfie, M., Basiri, S., & Siswanto, S. (2024). *Pemodelan dan Simulasi Sistem*. Eureka Media Aksara.
- Murtafi'ah, W., & Apriandi, D. (2018). Persamaan Diferensial Biasa dan Aplikasinya. In *UNIPMA Press*.

- Olsder, G. J., van der Woude, J. W., Maks, J. G., & Jeltsema, D. (2011). *Mathematical Systems Theory: fourth edition* (4th ed.). VSSD.
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A. E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson Disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 220–231.
- Shihab, M. Q. (2002). *Tafsir Al-Misbah* (pp. 69–70). Lentera Hati.
- Tim Qur'an NU Online. (2023). *Qur'an NU Online*. Nuonline. <https://quran.nu.or.id/al-baqarah>.
- Uthaisangsook, S., Day, N. K., Bahna, S. L., Good, R. A., & Haraguchi, S. (2002). Innate immunity and its role against infections. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 88(3), 253–265. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)62005-4](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)62005-4).
- Verkhatsky, A., Ho, M. S., & Zorec, R. (2019). Neuroglia in Neurodegenerative Diseases. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 1175). https://doi.org/10.1007/978-981-13-9913-8_10.
- Wardani, N., & Budayasa, I. K. (2009). *Polinomial Karakteristik Beberapa Kelas Graf Berarah*.

Lampiran 1 Perhitungan Maple untuk Tanpa Nilai Parameter



C:\Users\Win 10\Downloads\TK SYMBOL ARTIKEL.mvw - [Serv] - Maple 2023
File Edit View Insert Format Evaluate Tools Window Help

Start.mvw X
TK SYMBOL ARTIKEL 2.mvw X
TK SYMBOL ARTIKEL.mvw X

Alt+5

Text (Non-executable Math) Math

C 3D Input

Times New Roman

12

B T U

≡
≡
≡
≡
≡

≡
≡
≡
≡
≡

$$\begin{aligned}
 & -3\alpha^2\mu_1\tau_1\sigma_1 + \alpha\beta d_1e\mu_1\mu_2 + \alpha^2d_1^2\tau_1 + \alpha^2\mu_1\tau_1^2 \cdot 2^2 + (\alpha^2d_1^2e\tau_1\sigma_1^2 + \alpha^2d_1e\mu_1\tau_1\sigma_1^2 - 2\alpha^2d_1^2e\tau_1\sigma_1 - 2\alpha^2d_1e\mu_1\tau_1\sigma_1 + \alpha^2d_1^2\mu_1\tau_1\sigma_1^2 - \beta d_1^2e\mu_1\mu_2\sigma_1 + \alpha^2d_1^2e\tau_1 + \alpha^2d_1e\mu_1\tau_1 - 2\alpha^2d_1\mu_1\tau_1\sigma_1 + \beta d_1^2e\mu_1\mu_2 + \alpha^2d_1\mu_1\tau_1) \cdot 2^2 + \\
 & (-\alpha\beta d_1e\tau_1\tau_1\sigma_1 + \alpha\beta d_1e\tau_1\tau_1\sigma_1 + \alpha\beta d_1e\tau_1\tau_1\sigma_1 - \alpha d_1^2e\mu_1\tau_1\sigma_1 - \alpha\beta d_1e\tau_1\tau_1\sigma_1 + \alpha d_1^2e\mu_1\tau_1) \cdot 2 + \beta d_1^2e^2\tau_1\tau_1\sigma_1 - \beta d_1^2e^2\tau_1\tau_1) \cdot \alpha - e d_1^2))
 \end{aligned}$$

$DFE := \text{int}[1];$
 $END := \text{int}[2];$
 $B := \text{Matrix}(\text{zero}(m, \{dN, dC, dS, dM, dR\}), \{N, X, S, M, R\});$

$$B = \begin{bmatrix}
 -\beta(1-\sigma_1)S - \mu_1 - \alpha(1-\sigma_1)M & 0 & -\beta(1-\sigma_1)X - \alpha(1-\sigma_1)N & 0 \\
 \beta(1-\sigma_1)S & -d_1 - \alpha(1-\sigma_1)M & \beta(1-\sigma_1)X - \alpha(1-\sigma_1)N & 0 \\
 0 & e d_1 & -\alpha(1-\sigma_1)M - \alpha(1-\sigma_1)S & 0 \\
 0 & \alpha(1-\sigma_1)R & \alpha(1-\sigma_1)R & -\mu_2 \\
 0 & -\alpha(1-\sigma_1)R & -\alpha(1-\sigma_1)R & \mu_2
 \end{bmatrix} \quad (2)$$

$JacC := \text{subs}(DFE, B);$

$$JacC = \begin{bmatrix}
 -\mu_1 & 0 & -\frac{\beta(1-\sigma_1)\tau_1}{\mu_1} - \frac{\alpha(1-\sigma_1)\tau_1}{\mu_1} & 0 \\
 0 & -d_1 & \frac{\beta(1-\sigma_1)\tau_1}{\mu_1} & 0 \\
 0 & e d_1 & 0 & 0 \\
 0 & \frac{\alpha(1-\sigma_1)\tau_1}{\mu_1} & \frac{\alpha(1-\sigma_1)\tau_1}{\mu_1} & -\mu_2 \\
 0 & -\frac{\alpha(1-\sigma_1)\tau_1}{\mu_1} & \frac{\alpha(1-\sigma_1)\tau_1}{\mu_1} & \mu_2
 \end{bmatrix} \quad (3)$$

$eigenvals(JacC);$

$$\begin{aligned}
 & -\mu_1, -\mu_2 - \mu_3 - \frac{-d_1\mu_1 + \sqrt{-4\beta d_1e\mu_1\tau_1\sigma_1 + 4\beta d_1e\mu_1\tau_1 + d_1^2\mu_1^2}}{2\mu_1}, -\frac{d_1\mu_1 + \sqrt{-4\beta d_1e\mu_1\tau_1\sigma_1 + 4\beta d_1e\mu_1\tau_1 + d_1^2\mu_1^2}}{2\mu_1}
 \end{aligned} \quad (4)$$

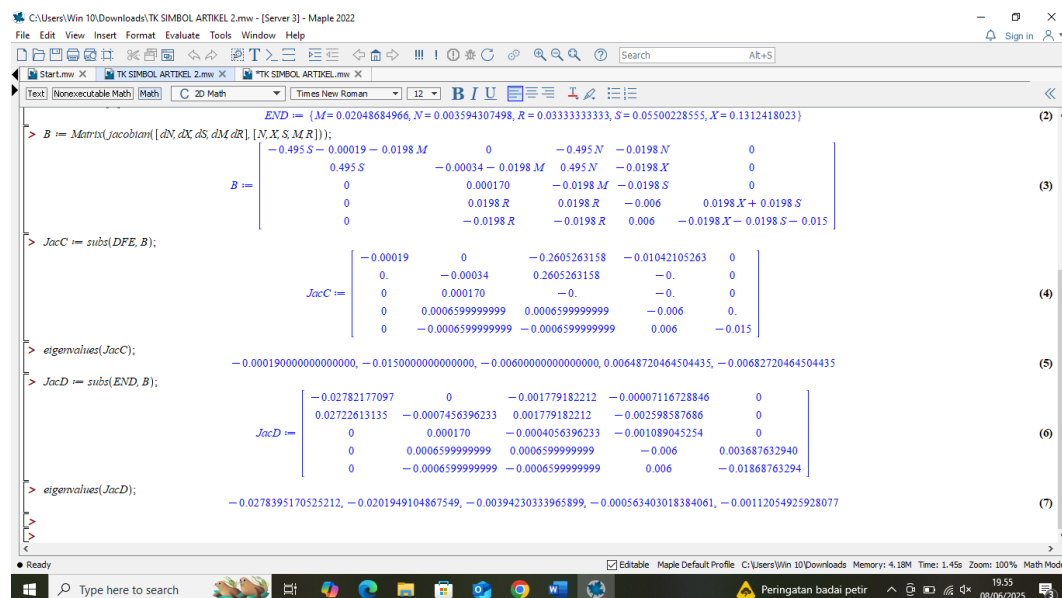
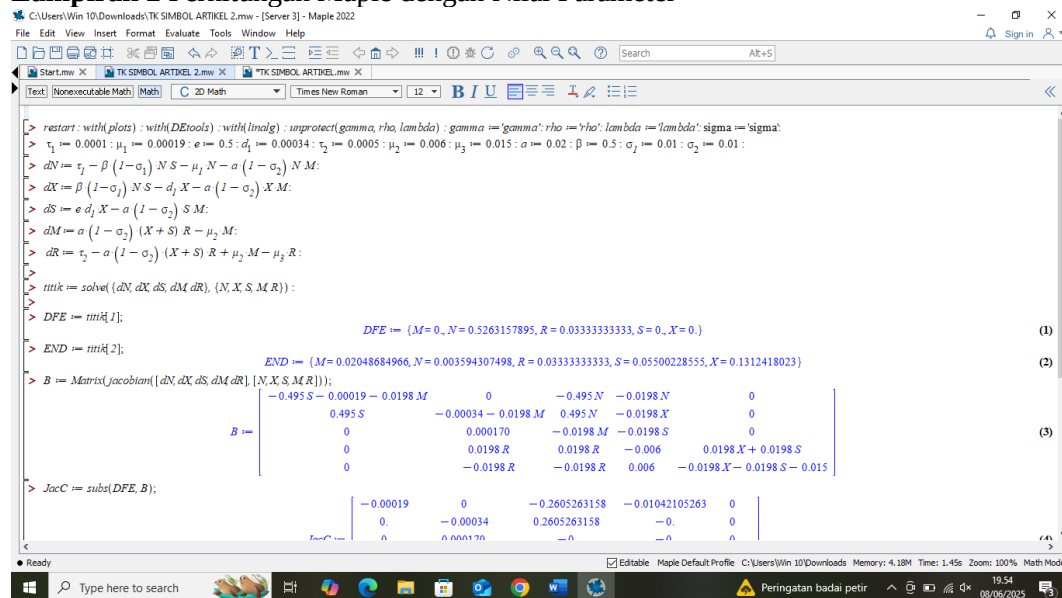
Ready

☒ Editable
 ☐ Maple Default Profile
 C:\Users\Win 10\Downloads
 Memory: 20.68M
 Time: 1.57s
 Zoom: 75%
 Math Mode

Type here to search
19.54

Peringatan badai petir
09/05/2023

Lampiran 2 Perhitungan Maple dengan Nilai Parameter



Lampiran 3 Script Simulasi Titik Bebas Penyakit

```
% Parameter model
tau1 = 0.0001; % g/ml/day
beta = 0.5; % ml/g/day
mu1 = 1.9e-4; % day^-1
a = 2e-2; % ml/g/day
e = 0.5;
d1 = 3.4e-4; % day^-1
tau2 = 0.0005; % g/ml/day
mu2 = 6e-3; % day^-1
mu3 = 0.015; % day^-1
sigma1 = 0.01;
sigma2 = 0.01;
```

```

% Waktu simulasi
tspan = [0, 6000];

% Kondisi awal (IC)
IC = [0.5, 0, 0, 0, 0.08]; % [N, I, S, M_a, M_r]

% Fungsi model
model = @(t, y) [
    tau1 - beta * (1 - sigma1) * y(1) * y(3) - mu1 * y(1) - a * (1 -
    sigma2) * y(1) * y(4); % N'
    beta * (1 - sigma1) * y(1) * y(3) - d1 * y(2) - a * (1 -
    sigma2) * y(2) * y(4); % I'
    e * d1 * y(2) - a * (1 - sigma2) * y(3) * y(4);
    % S'
    a * (1 - sigma2) * (y(2) + y(3)) * y(5) - mu2 * y(4);
    % M_a'
    tau2 - a * (1 - sigma2) * (y(2) + y(3)) * y(5) + mu2 * y(4) -
    mu3 * y(5) % M_r'
];

% Solusi numerik
[t, sol] = ode45(model, tspan, IC);

% Plot semua kompartemen dalam satu grafik
figure;
plot(t, sol(:,1), 'b', 'LineWidth', 1.5); hold on; % N
plot(t, sol(:,2), 'r', 'LineWidth', 1.5); % I
plot(t, sol(:,3), 'g', 'LineWidth', 1.5); % S (alfa-S)
plot(t, sol(:,4), 'm', 'LineWidth', 1.5); % M_a
plot(t, sol(:,5), 'k', 'LineWidth', 1.5); % M_r

xlabel('Time (days)');
ylabel('Density');
legend('Neuron Sehat (N)', 'Neuron Terinfeksi (I)', ...
    'Protein alfa-Sin (S)', 'Mikroglia Aktif (M_a)', ...
    'Mikroglia Pasif (M_r)', 'Location', 'best');
title('Simulasi Kompartemen Model Parkinson (IC)');
grid on;

```

Lampiran 4 Script simulasi skenario pertama

```

% Parameter model
tau1 = 0.0001; % g/ml/day
beta = 0.5; % ml/g/day
mu1 = 1.9e-4; % day^-1
a = 2e-2; % ml/g/day
e = 0.5;
d1 = 3.4e-4; % day^-1
tau2 = 0.0005; % g/ml/day
mu2 = 6e-3; % day^-1
mu3 = 0.015; % day^-1
sigma1 = 0.01;
sigma2 = 0.01;

% Waktu simulasi
tspan = [0, 6000];

```

```

% Kondisi awal (IC)
IC = [0.5, 0.1, 1e-6, 0.02, 0.08]; % [N, I, S, M_a, M_r]

% Fungsi model
model = @(t, y) [
    tau1 - beta * (1 - sigma1) * y(1) * y(3) - mu1 * y(1) - a * (1 -
    sigma2) * y(1) * y(4); % N'
    beta * (1 - sigma1) * y(1) * y(3) - d1 * y(2) - a * (1 -
    sigma2) * y(2) * y(4); % I'
    e * d1 * y(2) - a * (1 - sigma2) * y(3) * y(4);
    % S'
    a * (1 - sigma2) * (y(2) + y(3)) * y(5) - mu2 * y(4);
    % M_a'
    tau2 - a * (1 - sigma2) * (y(2) + y(3)) * y(5) + mu2 * y(4) -
    mu3 * y(5) % M_r'
];

% Solusi numerik
[t, sol] = ode45(model, tspan, IC);

% Plot semua kompartemen dalam satu grafik
figure;
plot(t, sol(:,1), 'b', 'LineWidth', 1.5); hold on; % N
plot(t, sol(:,2), 'r', 'LineWidth', 1.5); % I
plot(t, sol(:,3), 'g', 'LineWidth', 1.5); % S (alfa-S)
plot(t, sol(:,4), 'm', 'LineWidth', 1.5); % M_a
plot(t, sol(:,5), 'k', 'LineWidth', 1.5); % M_r

xlabel('Time (days)');
ylabel('Density');
legend('Neuron Sehat (N)', 'Neuron Terinfeksi (I)', ...
    'Protein alfa-Sin (S)', 'Mikroglia Aktif (M_a)', ...
    'Mikroglia Pasif (M_r)', 'Location', 'best');
title('Simulasi Kompartemen Model Parkinson (IC)');
grid on;

```

Lampiran 5 Script grafik dinamika populasi

```

% Parameter model
tau1 = 0.0001; beta = 0.5; mu1 = 1.9e-4; a = 2e-2;
d1 = 3.4e-4; tau2 = 0.0005; mu2 = 6e-3; mu3 = 0.015;
e = 0.5;

% Waktu simulasi
tspan = [0 6000];

% Kondisi awal
IC = [0.5, 0.1, 1e-6, 0.04, 0.08];

% Fungsi model
model = @(t, y, sigma1, sigma2) [
    tau1 - beta * (1 - sigma1) * y(1) * y(3) - mu1 * y(1) - a * (1 -
    sigma2) * y(1) * y(4);
    beta * (1 - sigma1) * y(1) * y(3) - d1 * y(2) - a * (1 -
    sigma2) * y(2) * y(4);
    e * d1 * y(2) - a * (1 - sigma2) * y(3) * y(4);

```

```

        a * (1 - sigma2) * (y(2) + y(3)) * y(5) - mu2 * y(4);
        tau2 = a * (1 - sigma2) * (y(2) + y(3)) * y(5) + mu2 * y(4) -
mu3 * y(5)
    ];

% Skenario nilai sigma
scenarios = {
    'Skenario 1', 0.01, 0.01;
    'Skenario 2', 0.01, 0.9;
    'Skenario 3', 0.9, 0.01;
    'Skenario 4', 0.9, 0.9;
};

% Warna untuk tiap skenario
colors = {'b', 'r', 'g', 'm'};

% Plot kompartemen N
figure;
hold on;
for i = 1:4
    [t, sol] = ode45(@(t,y) model(t, y, scenarios{i,2},
scenarios{i,3}), tspan, IC);
    plot(t, sol(:,1), 'Color', colors{i}, 'LineWidth', 1.5);
end
xlabel('Time (days)');
ylabel('Neuron Sehat (N)');
title('Perbandingan Kompartemen N antar Skenario');
legend(scenarios{:,1}, 'Location', 'best');
grid on;

```

RIWAYAT HIDUP



Saya Nawang Devita Suci Rimadhana, merupakan anak pertama dari dua bersaudara yang lahir di Kabupaten Malang pada 18 November 2002. Pendidikan terakhir saya sebelum melanjutkan ke perguruan tinggi di SMAN 1 Lawang, menjadi murid yang aktif mengikuti berbagai kegiatan akademik maupun non-akademik. Saya pernah menjabat sebagai Pimpinan Redaksi majalah PUSPITA dan juga menjadi anggota tim nasyid di Badan Dakwah Islam. Kegiatan-kegiatan tersebut menjadi cara saya untuk lebih mengenal diri dan mengembangkan potensi yang saya miliki. Setelah lulus SMA, saya melanjutkan studi di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang pada tahun 2021. Selama masa kuliah, saya mengalami beberapa rintangan salah satunya biaya. Saya sempat menjalani beberapa pekerjaan paruh waktu dan penuh waktu untuk mendukung kebutuhan selama perkuliahan, dengan semangat yang besar, saya bisa menjalaninya hingga akhir. Meskipun aktivitas saya cukup padat, saya tetap berusaha aktif dalam kegiatan kampus. Saya pernah bergabung sebagai anggota External Public Relation HMPS Integral Matematika tahun 2023 dan menjadi panitia dalam Olimpiade Matematika KOMET XXIII, serta dipercaya menjadi moderator di beberapa webinar yang diselenggarakan oleh organisasi dan komunitas kampus. Saya juga pernah melakukan PKL di Dinas Ketahanan Pangan dan Pertanian Kota Malang di tahun 2024. Saya percaya bahwa setiap proses akan membawa pelajaran berharga. Dengan semangat untuk terus belajar dan berkembang, saya selalu berusaha memberikan yang terbaik dalam setiap kesempatan. Saya yakin bahwa kerja keras dan konsisten akan membawa hasil indah di waktu yang tepat. Setiap usaha yang saya lakukan merupakan langkah kecil menuju tujuan yang ingin saya capai.



**KEMENTERIAN AGAMA RI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI**

Jl. Gajayana No.50 Dinoyo Malang Telp. / Fax. (0341)558933

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Nawang Devita Suci Rimadhana
NIM : 210601110039
Fakultas / Jurusan : Sains dan Teknologi / Matematika
Judul Skripsi : Model Dinamika Respons Kekebalan Bawaan Berdasarkan Terapi σ_1 dan σ_2 Kasus Penyakit Parkinson
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si.
Pembimbing II : Ach. Nashichuddin, M.A.

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	18 September 2024	Konsultasi Topik dan Data	1.
2.	28 Oktober 2024	Konsultasi Bab I, II, dan III	2.
3.	2 Desember 2024	Konsultasi Bab I, II, dan III	3.
4.	2 Desember 2024	Konsultasi Kajian Agama Bab I dan II	4.
5.	4 Desember 2024	Konsultasi Kajian Agama Bab I dan II	5.
6.	9 Desember 2024	ACC Kajian Agama Bab I dan II	6.
7.	13 Desember 2024	ACC Bab I, II, dan III	7.
8.	20 Desember 2025	ACC Seminar Proposal	8.
9.	24 Januari 2025	Konsultasi Revisi Seminar Proposal	9.
10.	17 April 2025	Konsultasi Bab IV dan V	10.
11.	17 April 2025	Konsultasi Kajian Agama Bab IV	11.
12.	24 April 2025	Konsultasi Kajian Agama Bab IV	12.
13.	25 April 2025	ACC Kajian Agama Bab IV	13.
14.	6 Mei 2025	Konsultasi Bab IV dan V	14.
15.	8 Mei 2025	ACC Bab IV dan V	15.



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

16.	14 Mei 2025	ACC Seminar Hasil	16.
17.	2 Juni 2025	Konsultasi Revisi Seminar Hasil	17.
18.	19 Juni 2025	ACC Sidang Skripsi	18.
19.	19 Juni 2025	ACC Keseluruhan	19.

Malang, 19 Juni 2025

Mengetahui,

Ketua Program Studi Matematika



Dr. Elfy Susanti, M.Sc.

NIP. 19741129 200012 2 005