

**ANALISIS DINAMIK KELANGSUNGAN HIDUP NEURON
BERDASARKAN AKTIVASI MIKROGLIA MENGGUNAKAN MODEL
*STROKE-MICROGLIA-DAMAGE***

SKRIPSI

**OLEH
SOFIYAH FUAIDAH
NIM. 220601110026**



**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2026**

**ANALISIS DINAMIK KELANGSUNGAN HIDUP NEURON
BERDASARKAN AKTIVASI MIKROGLIA MENGGUNAKAN MODEL
*STROKE-MICROGLIA-DAMAGE***

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
Sofiyah Fuaidah
NIM. 220601110026**

**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2026**

**ANALISIS DINAMIK KELANGSUNGAN HIDUP NEURON
BERDASARKAN AKTIVASI MIKROGLIA MENGGUNAKAN MODEL
STROKE-MICROGLIA-DAMAGE**

SKRIPSI

Oleh
Sofiyah Fuaidah
NIM. 220601110026

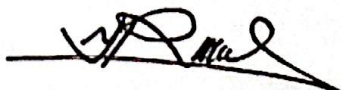
Telah Disetujui Untuk Diuji

Malang, 29 Januari 2026

Dosen Pembimbing I


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

Dosen Pembimbing II


Erna Herawati, M.Pd.
NIPPPK. 1976072320232120006

Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika

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

**ANALISIS DINAMIK KELANGSUNGAN HIDUP NEURON
BERDASARKAN AKTIVASI MIKROGLIA MENGGUNAKAN MODEL
STROKE-MIKROGLIA-DAMAGE**

SKRIPSI

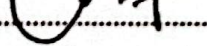
**Oleh
Sofiyah Fuaidah
NIM. 220601110026**

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)
Tanggal, 26 Mei 2026

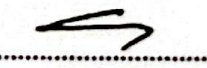
Ketua Penguji : Ari Kusumastuti, M.Si.



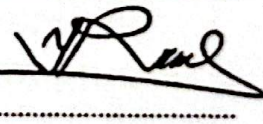
Anggota Penguji 1 : Dr. Mohammad Jamhuri, M.Si.



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



Anggota Penguji 3 : Erna Herawati, M.Pd.





PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sofiyah Fuaidah

NIM : 220601110026

Program Studi : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Analisis Dinamik Kelangsungan Hidup Neuron
Berdasarkan Aktivasi Mikroglia Menggunakan Model
Stroke-Microglia-Damage

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

Malang, 26 Mei 2026



Sofiyah Fuaidah

NIM. 220601110026

MOTO

“Tidak selalu mudah dan tidak selalu penuh semangat, namun tidak berhenti dan percaya setiap langkah tetap berarti”

PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Segala puji bagi Allah SWT yang senantiasa memberikan limpahan nikmat kesehatan, kekuatan, pertolongan serta kemudahan dalam melewati segala proses penyelesaian skripsi ini. Dengan penuh rasa syukur dan hormat, karya ini penulis persembahkan kepada:

Kedua orang tua, ayah tercinta Nur hasim dan ibu tersayang Kholifah yang selalu menjadi sumber kekuatan dalam setiap langkah penulis. Terima kasih atas segala doa yang tidak pernah putus, kasih sayang yang tulus, serta pengorbanan yang tiada henti. Untuk ayah, terima kasih atas kesetiaanmu kebersamaian ke mana pun penulis melangkah, atas kesabaranmu, serta segala usaha yang selalu engkau berikan demi memenuhi kebutuhan dan kebahagiaan penulis. Untuk ibu, terima kasih atas setiap doa yang engkau panjatkan, atas kesabaran dan cinta yang tak pernah berkurang, serta dukungan yang selalu menguatkan penulis dalam setiap keadaan. Semoga Allah SWT senantiasa memberikan kesehatan, panjang umur, serta keberkahan agar dapat terus menemani setiap langkah kecil penulis bersama adik tercinta Fadilatul Ilmiyah menuju kesuksesan.

Serta diri saya sendiri, terima kasih atas segala kerja keras, kesabaran, dan usaha yang terus diupayakan meski tidak selalu mudah. Terima kasih telah bertahan dalam setiap proses, bahkan di saat lelah dan kehilangan semangat, serta tetap percaya bahwa rencana Allah SWT selalu yang terbaik dan lebih indah pada waktunya.

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillah rabbil ‘alamin, segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT. Atas limpahan rahmat, taufik, dan hidayah-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi dengan judul “Analisis Dinamik Kelangsungan Hidup Neuron Berdasarkan Aktivasi Mikroglia Menggunakan Model *Stroke-Microglia-Damage*” dengan baik. Sholawat serta salam semoga senantiasa tercurahkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW, suri tauladan sepanjang masa, yang telah membawa umat manusia dari zaman kebodohan menuju kehidupan yang penuh dengan ilmu, cahaya, dan kebenaran.

Dengan segala kerendahan hati, penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah memberikan doa, semangat, dan kontribusi selama proses penyusunan skripsi ini berlangsung. Tanpa dukungan dan pertolongan mereka, penyelesaian karya ini tidak akan berjalan dengan baik seperti sekarang. Oleh karena itu, dengan penuh rasa tulus dan hormat, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Hj. Ilfi Nur Diana, M.Si., selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Agus Mulyono, M.Kes., selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Fachrur Rozi, M.Si. selaku Ketua Program Studi Matematika Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. Usman Pagalay, M.Si. selaku Dosen Pembimbing I yang telah memberikan arahan, bimbingan selama penulisan skripsi sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan baik dan tepat waktu.
5. Erna Herawati, M.Pd. selaku Dosen Pembimbing II yang telah membimbing dan memberikan arahan serta masukan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Ari Kusumastuti, M.Si. selaku Ketua Penguji yang telah memberikan kritik, saran, serta masukan yang membangun selama proses ujian skripsi sehingga membantu penyempurnaan skripsi ini.

7. Dr. Mohammad Jamhuri, M. Si. Selaku Dosen Penguji I yang telah meluangkan waktu untuk menguji serta memberikan evaluasi dan rekomendasi yang berharga demi perbaikan dan penyempurnaan skripsi ini.
8. Segenap dosen dan jajaran staff Program Studi Matematika yang telah memberikan ilmu, pengetahuan, dan dukungan selama penulis menjalani studi hingga selesainya skripsi ini.
9. Kedua orang tua tercinta, Ayah Nurhasim dan Ibu Kholifah, terima kasih yang tiada terhingga atas doa yang tak pernah putus, atas kasih sayang yang begitu tulus, dan atas pengorbanan yang tidak meminta balasan. Terimakasih atas kesabaran, ketulusan, dan kepercayaan yang selalu menjadi kekuatan terbesar penulis dalam perjalanan ini.
10. Adik tersayang, Fadilatul Ilmiyah, terima kasih atas kehadiran yang selalu membawa keceriaan, doa yang tulus, serta dukungan dengan caramu sendiri. Terima kasih telah menjadi bagian dari perjalanan ini, dan semoga kita senantiasa tumbuh bersama dalam kebaikan, kasih sayang, dan keberkahan.
11. Keluarga besar yang selalu menyertai dengan doa, kasih dan dukungan yang tak pernah berhenti mengalir. Terima kasih atas semangat, perhatian, dan cinta tulus yang menjadi sumber kekuatan dan semangat dalam setiap langkah penulis.
12. Beasiswa U-Go atas kesempatan, dukungan dan kepercayaan yang telah diberikan selama perjalanan pendidikan ini.
13. Teman-teman baik penulis, terima kasih atas kebersamaan, tawa, semangat dan dukungan yang kalian bagikan sepanjang perjalanan ini. Terima kasih sudah tumbuh dan berjuang bersama.
14. Seluruh teman Angkatan Matematika 2022, terima kasih atas kebersamaan, kerja sama, dan semangat yang selalu menginspirasi.
15. Kepada semua pihak yang telah membantu, baik secara langsung maupun tidak langsung, terima kasih atas setiap bantuan, dukungan, dan kebaikan yang tak dapat disebutkan satu persatu.

16. Untuk diri sendiri, terima kasih telah bertahan di tengah keraguan, tetap melangkah meski jalan terasa berat, dan memilih untuk tidak menyerah. Terima kasih telah percaya bahwa setiap perjuangan memiliki makna, dan setiap langkah yang tulus akan berbuah indah pada waktunya. Terima kasih telah bertahan sejauh ini

Akhir kata, penulis menyadari bahwa dalam proses penulisan skripsi ini, masih banyak kekurangan dan keterbatasan. Oleh karena itu, dengan penuh kerendahan hati, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi kesempurnaan karya ini di masa mendatang. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi penulis, pembaca, serta memberikan kontribusi positif dalam pengembangan ilmu pengetahuan ke depannya.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Malang, 26 Mei 2026

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	v
MOTTO	vi
PERSEMBAHAN	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SIMBOL	xv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
مستخلص البحث	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	9
1.3 Tujuan Penelitian	9
1.4 Manfaat Penelitian	10
1.5 Batasan Masalah	11
1.6 Definisi Istilah	12
BAB II KAJIAN TEORI	15
2.1 Teori Pendukung	15
2.1.1 Persamaan Diferensial	15
2.1.2 Persamaan Diferensial Biasa	16
2.1.3 Stroke dan Aktivasi Mikroglia	17
2.1.4 Mikroglia dan Fungsinya	19
2.2 Model Stroke-Microglia-Damage (SMD)	21
2.3 Fokus Analisis pada Variabel $C(t)$	23
2.4 Analisis Dinamik	25
2.4.1 Titik Keseimbangan	25
2.4.2 Kestabilan Titik Keseimbangan	26
2.4.3 Matriks Jacobian	27
2.4.4 Nilai Eigen dan Vektor Eigen	27
2.5 Kajian Integrasi Topik dengan Al-Qur'an & Al-Hadits	28
2.6 Kajian Topik Dengan Teori Pendukung	35
BAB III METODE PENELITIAN	37
3.1 Jenis Penelitian	37
3.2 Data dan Sumber Data	37
3.3 Tahapan Penelitian	38
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	42
4.1 Perumusan Model Stroke-Microglia-Damage (SMD)	42
4.1.1 Makna Variabel Bergantung/Terikat	42
4.1.2 Interpretasi Biologis Setiap Persamaan	43

4.1.3	Nilai Parameter Model	45
4.2	Penentuan Titik Keseimbangan.....	46
4.2.1	Bentuk Sistem Aljabar Titik Keseimbangan.....	47
4.2.2	Titik Keseimbangan Trivial	48
4.2.2.1	Titik Keseimbangan $E1$	48
4.2.2.2	Titik Keseimbangan $E2$	49
4.2.2.3	Titik Keseimbangan $E3$	51
4.3	Linearisasi Sistem Menggunakan Matriks Jacobian	54
4.3.1	Menghitung Turunan Parsial Tiap Fungsi.....	54
4.3.2	Analisis Jacobian pada Titik Keseimbangan	56
4.3.2.1	Analisis Keseimbangan $E1$	56
4.3.2.2	Analisis Keseimbangan $E2$	59
4.3.2.3	Analisis Keseimbangan Titik $E3$	64
4.4	Analisis Perilaku Variabel Sistem	71
4.4.1	Analisis Perilaku Mikroglia Istirahat $X(t)$	71
4.4.2	Analisis Perilaku Mikroglia Pro-Inflamasi $Y(t)$	72
4.4.3	Analisis Perilaku Mikroglia Anti-Inflamasi $Z(t)$	74
4.4.4	Analisis Perilaku Tingkat Kerusakan Jaringan $D(t)$	75
4.4.5	Analisis Perilaku Neuron Hidup $C(t)$	76
4.4.6	Kesimpulan Umum Perilaku Variabel Sistem	77
4.5	Analisis Pengaruh Parameter terhadap $C(t)$	78
4.5.1	Prediksi Pengaruh Parameter terhadap $C(t)$	79
4.5.2	Prediksi Kestabilan Lokal Berdasarkan Jacobian	81
4.5.3	Implikasi Teoritis terhadap Simulasi Numerik	82
4.6	Validasi Numerik dan Simulasi Dinamika Sistem	83
4.6.1	Substitusi Nilai Parameter Acuan	83
4.6.2	Perhitungan Numerik Titik Keseimbangan.....	84
4.6.3	Perhitungan Numerik Eigenvalue Jacobian	86
4.6.4	Simulasi Dinamika Sistem Menggunakan Matlab.....	87
4.6.5	Interpretasi Umum Hasil Validasi Numerik	94
4.7	Analisis Pengaruh Variasi Parameter terhadap Kestabilan $C(t)$	96
4.7.1	Pengaruh Variasi Parameter b	97
4.7.2	Pengaruh Variasi Parameter c	99
4.7.3	Pengaruh Variasi Parameter δ	102
4.7.4	Pengaruh Variasi Parameter q	104
4.7.5	Perbandingan Umum Pengaruh Variasi Parameter.....	106
4.8	Integrasi Nilai Keislaman dalam Hasil Penelitian	108
BAB V	PENUTUP	112
5.1	Kesimpulan.....	112
5.2	Saran	113
DAFTAR PUSTAKA		115
LAMPIRAN.....		117
RIWAYAT HIDUP		118

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Parameter Model SMD	45
-------------------------------------	----

DAFTAR GAMBAR

Gambar 4.1 Simulasi kestabilan dan ketidakstabilan titik kesetimbangan $E1$	90
Gambar 4.2 Simulasi kestabilan dan ketidakstabilan titik kesetimbangan $E2$	92
Gambar 4.3 Simulasi kestabilan dan ketidakstabilan titik kesetimbangan $E3$	94
Gambar 4.4 Simulasi pengaruh variasi parameter b terhadap $C(t)$	98
Gambar 4.5 Simulasi pengaruh variasi parameter c terhadap $C(t)$	100
Gambar 4.6 Simulasi pengaruh variasi parameter δ terhadap $C(t)$	102
Gambar 4.7 Simulasi pengaruh variasi parameter q terhadap $C(t)$	104

DAFTAR SIMBOL

$X(t)$	: Banyaknya mikroglia istirahat pada waktu t .
$Y(t)$	: Banyaknya mikroglia pro-inflamasi pada waktu t .
$Z(t)$	: Banyaknya mikroglia anti-inflamasi pada waktu t .
$D(t)$	: Banyaknya sel otak yang rusak pada waktu t .
$C(t)$	: Banyaknya jumlah neuron yang masih hidup pada waktu t .
α	: Laju pembentukan mikroglia istirahat.
τ	: Laju kematian mikroglia istirahat.
r	: Laju aktivasi mikroglia istirahat menjadi mikroglia pro-inflamasi.
s	: Laju aktivasi mikroglia istirahat menjadi mikroglia anti-inflamasi.
δ	: Laju interaksi antara kerusakan jaringan dan mikroglia pro-inflamasi yang menyebabkan penurunan populasi mikroglia pro-inflamasi.
g	: Laju kematian mikroglia pro-inflamasi.
h	: Laju kematian mikroglia anti-inflamasi.
θ	: Laju peningkatan kerusakan jaringan akibat interaksi mikroglia pro-inflamasi dengan kerusakan yang sudah ada.
b	: Laju interaksi antara neuron hidup dan tingkat kerusakan jaringan yang berkontribusi pada penurunan kerusakan dan peningkatan jumlah neuron hidup.
q	: Laju perlindungan jaringan oleh mikroglia anti-inflamasi
c	: Laju kematian alami neuron hidup akibat stroke.

ABSTRAK

Fuaidah, Sofiyah. 2026. **Analisis Dinamik Kelangsungan Hidup Neuron Berdasarkan Aktivasi Mikroglia Menggunakan Model *Stroke-Microglia-Damage***. Skripsi. Program Studi Matematika Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (2) Erna Herawati, M.Pd.

Kata kunci: Analisis Dinamik, Model Matematika, Neuroinflamasi, Neuron Hidup, Inflamasi, Kerusakan Jaringan

Penelitian ini mengkaji dinamika model matematika neuroinflamasi yang dinyatakan dalam sistem persamaan diferensial nonlinier. Model melibatkan interaksi antara mikroglia istirahat, mikroglia pro-inflamasi, mikroglia anti-inflamasi, tingkat kerusakan jaringan, dan neuron hidup. Analisis dilakukan melalui penentuan titik kesetimbangan, linearisasi menggunakan matriks Jacobian, perhitungan nilai eigen, serta analisis kestabilan untuk memahami perilaku sistem di sekitar titik kesetimbangan. Selain itu, dianalisis pengaruh beberapa parameter model terhadap kestabilan neuron hidup. Hasil penelitian menunjukkan bahwa model memiliki tiga titik kesetimbangan, yaitu E_1 , E_2 , dan E_3 . Berdasarkan analisis Jacobian dan nilai eigen, diperoleh bahwa sebagian titik kesetimbangan bersifat stabil, sedangkan yang lain tidak stabil, bergantung pada nilai parameter yang digunakan. Kondisi ini menunjukkan bahwa sistem neuroinflamasi dapat mencapai keadaan seimbang apabila faktor peradangan dapat dikendalikan. Analisis variabel memperlihatkan bahwa peningkatan mikroglia pro-inflamasi dan kerusakan jaringan menyebabkan penurunan jumlah neuron hidup, sedangkan peningkatan mikroglia anti-inflamasi berperan dalam mempertahankan kestabilan neuron. Simulasi numerik menggunakan Matlab menunjukkan bahwa solusi sistem cenderung menuju titik kesetimbangan stabil yang diperoleh secara teoritis. Variasi parameter b, c, δ , dan q juga memberikan pengaruh signifikan terhadap kestabilan neuron hidup. Hasil simulasi mendukung analisis teoritis dan memberikan gambaran matematis mengenai dinamika neuroinflamasi.

ABSTRACT

Fuaidah, Sofiyah. 2026. **Dynamic Analysis of Neuron Survival Based on Microglia Activation Using the Stroke-Microglia-Damage (SMD) Model.** Undergraduate Thesis. Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Advisors: (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (2) Erna Herawati, M.Pd.

Keywords: Dynamical Analysis, Mathematical Model, Neuroinflammation, Living Neurons, Inflammation, Tissue Damage

This study investigates the dynamics of a mathematical model of neuroinflammation formulated as a system of nonlinear differential equations. The model describes the interactions among resting microglia, pro-inflammatory microglia, anti-inflammatory microglia, the level of tissue damage, and living neurons. The analysis is conducted by determining equilibrium points, linearizing the system using the Jacobian matrix, calculating eigenvalues, and performing stability analysis to understand the system's behavior around the equilibrium points. In addition, the effects of several model parameters on the stability of living neurons are examined. The results show that the model possesses three equilibrium points, namely E_1 , E_2 , and E_3 . Based on the analysis of the Jacobian matrix and eigenvalues, some equilibrium points are found to be stable, while others are unstable, depending on the parameter values used. These findings indicate that the neuroinflammatory system can reach a state of equilibrium when inflammatory factors are effectively controlled. The variable analysis reveals that an increase in pro-inflammatory microglia and tissue damage leads to a decrease in the number of living neurons, whereas an increase in anti-inflammatory microglia helps maintain neuronal stability. Numerical simulations performed using Matlab demonstrate that the system solutions tend to converge to one of the stable equilibrium points identified through theoretical analysis. Furthermore, variations in the parameter b, c, δ , and q have significant effects on the stability of living neurons. The simulation results support the theoretical analysis and provide a mathematical description of neuroinflammation dynamics.

مستخلص البحث

فؤيدة، صفية. ٢٠٢٦. التحليل الديناميكي لبقاء الخلايا العصبية بناءً على تنشيط الخلايا الدبقية الصغيرة باستخدام نموذج السكتة الدماغية-الميكروغليا-الضرر. البحث العلمي. قسم الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانغ.
المشرفان: (1) د. عثمان باغلاي، الماجستير في العلوم. (2) إيرنا هيراواي، الماجستير في التربية.

الكلمات المفتاحية : التحليل الديناميكي، النموذج الرياضي، الالتهاب العصبي، الخلايا العصبية الحية، الالتهاب، تلف الأنسجة

بحثت هذه الدراسة في ديناميكية نموذج رياضي للالتهاب العصبي يُصاغ على شكل نظام من المعادلات التفاضلية غير الخطية. وشمل النموذج التفاعلات بين الخلايا الدبقية الصغيرة الساكنة، والخلايا الدبقية الصغيرة المحفزة للالتهاب، والخلايا الدبقية الصغيرة المضادة للالتهاب، ومستوى تلف الأنسجة، والخلايا العصبية الحية. وتجري الدراسة تحليلاً للنظام من خلال تحديد نقاط الاتزان، وخطية النظام باستخدام مصفوفة جاكوبي، وحساب القيم الذاتية، وتحليل الاستقرار لفهم سلوك النظام حول نقاط الاتزان. كما تدرس تأثير بعض معاملات النموذج في استقرار الخلايا العصبية الحية. وظهرت نتائج الدراسة أن النموذج يمتلك ثلاث نقاط اتزان، وهي E_1 و E_2 و E_3 . ومن خلال تحليل مصفوفة جاكوبي والقيم الذاتية، يتبين أن بعض نقاط الاتزان تكون مستقرة، في حين تكون نقاط أخرى غير مستقرة، وذلك اعتماداً على قيم المعاملات المستخدمة. وشارت هذه النتائج إلى أن نظام الالتهاب العصبي يصل إلى حالة توازن إذا أمكن التحكم في عوامل الالتهاب. كما يُظهر تحليل المتغيرات أن زيادة الخلايا الدبقية الصغيرة المحفزة للالتهاب وتلف الأنسجة تؤدي إلى انخفاض عدد الخلايا العصبية الحية، بينما تساعد زيادة الخلايا الدبقية الصغيرة المضادة للالتهاب على المحافظة على استقرارها. وظهرت المحاكاة العددية باستخدام برنامج *Matlab* أن حلول النظام تقترب من إحدى نقاط الاتزان المستقرة التي يحددها التحليل النظري. كذلك تُبين دراسة المعاملات b و c و δ و q أنها تؤثر بصورة ملحوظة في استقرار الخلايا العصبية الحية. وتدعم نتائج المحاكاة التحليل النظري وتقدم وصفاً رياضياً لديناميكية الالتهاب العصبي.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke merupakan penyakit saraf yang menjadi penyebab utama kematian dan kecacatan permanen akibat terganggunya aliran darah ke otak. Kondisi ini menyebabkan jaringan saraf kekurangan oksigen dan nutrisi, yang berakibat pada kematian neuron, stres oksidatif, serta kerusakan fungsi otak. Pada fase akut (0-72 jam) pasca-stroke, otak memicu respons imun melalui aktivasi mikroglia, yaitu sel imun bawaan yang menjaga keseimbangan homeostatis jaringan saraf. Mikroglia memiliki dua peran yang berlawanan: sebagai pro-inflamasi $Y(t)$, yang memperparah kerusakan melalui produksi sitokin dan radikal bebas, dan sebagai anti-inflamasi $Z(t)$, yang membantu pemulihan jaringan dengan membersihkan sel mati serta menstimulasi regenerasi neuron. Ketidakseimbangan antara kedua peran ini menentukan apakah jaringan otak akan mengalami kerusakan lanjutan atau pemulihan. Dominasi aktivitas pro-inflamasi menyebabkan kematian neuron progresif, sedangkan dominasi aktivitas anti-inflamasi memperkuat kelangsungan hidup neuron (Zhang dkk., 2025). Oleh karena itu, keseimbangan respon imun mikroglia menjadi faktor penting yang menentukan pemulihan sistem saraf pasca-stroke.

Fenomena biologis kompleks tersebut kemudian dimodelkan secara matematis melalui model *Stroke-Microglia-Damage* (SMD) yang dikembangkan oleh (Alqarni dkk., 2020). Model ini menggambarkan dinamika interaksi antara mikroglia dan neuron pasca-stroke melalui lima variabel utama, yaitu mikroglia

istirahat $X(t)$, mikroglia pro-inflamasi $Y(t)$, mikroglia anti-inflamasi $Z(t)$, tingkat kerusakan jaringan $D(t)$, dan jumlah neuron hidup $C(t)$. Populasi mikroglia istirahat $X(t)$ dimodelkan meningkat secara konstan melalui laju produksi α dan menurun secara alami dengan laju $\tau X(t)$, sebagaimana ditunjukkan oleh persamaan

$$\frac{dX(t)}{dt} = \alpha - \tau X(t)$$

Mikroglia istirahat berperan sebagai sumber utama aktivasi menuju dua fenotipe mikroglia aktif. Mikroglia pro-inflamasi $Y(t)$ terbentuk dari aktivasi mikroglia istirahat dengan laju $rX(t)$. Populasi ini menurun akibat kematian alami dengan laju $gY(t)$ serta akibat interaksi dengan tingkat kerusakan jaringan $D(t)$, yang direpresentasikan oleh suku $\delta D(t)Y(t)$. Dinamika ini dirumuskan sebagai

$$\frac{dY(t)}{dt} = rX(t) - \delta D(t)Y(t) - gY(t)$$

Mikroglia anti-inflamasi $Z(t)$ juga berasal dari aktivasi mikroglia istirahat, dengan laju $sX(t)$, dan mengalami kematian alami dengan laju $hZ(t)$. Persamaan menggambarkan dinamika ini adalah

$$\frac{dZ(t)}{dt} = sX(t) - hZ(t)$$

Tingkat kerusakan jaringan $D(t)$ dipengaruhi oleh interaksi dengan mikroglia dan neuron hidup. Kerusakan meningkat akibat aktivitas mikroglia pro-inflamasi melalui suku $\theta D(t)Y(t)$, yang menunjukkan efek amplifikasi inflamasi. Sebaliknya, kerusakan ditekan oleh mikroglia anti-inflamasi dan neuron hidup melalui suku $-qD(t)Z(t)$ dan $-bD(t)C(t)$. Dinamika kerusakan jaringan dirumuskan sebagai

$$\frac{dD(t)}{dt} = \theta D(t)Y(t) - bD(t)C(t) - qD(t)Z(t)$$

Jumlah neuron hidup $C(t)$ dipengaruhi oleh dua mekanisme utama. Neuron mengalami kematian alami akibat stroke dengan laju $cC(t)$. Namun, interaksi antara neuron hidup dan kerusakan jaringan $D(t)$ dimodelkan sebagai suku pertumbuhan $+bC(t)D(t)$, yang secara matematis menyatakan bahwa keberadaan kerusakan jaringan dapat memicu respons kompensasi atau regeneratif yang meningkatkan populasi neuron hidup. Persamaan neuron hidup diberikan oleh

$$\frac{dC(t)}{dt} = bC(t)D(t) - cC(t)$$

Secara keseluruhan, model SMD ini secara matematis menggambarkan bahwa dinamika pasca-stroke tidak hanya ditentukan oleh efek destruktif inflamasi, tetapi juga oleh interaksi kompleks antara kerusakan jaringan, mikroglia anti-inflamasi, dan mekanisme kompensasi neuron. Kestabilan sistem sangat dipengaruhi oleh keseimbangan antara peningkatan kerusakan oleh mikroglia pro-inflamasi dan penekanan kerusakan serta dukungan neuron oleh mikroglia anti-inflamasi (Alqarni dkk., 2020).

Meskipun model *Stroke-Microglia-Damage* (SMD) yang dikembangkan oleh Alqarni dkk. (2020) telah memformulasikan interaksi dinamis antara mikroglia, kerusakan jaringan dan neuron hidup pasca-stroke, masih terdapat beberapa aspek yang dapat dikaji lebih lanjut. Pertama, meskipun variabel neuron hidup $C(t)$ telah dimasukkan secara eksplisit dalam sistem persamaan, pembahasan mengenai peran biologis serta implikasi matematis dari dinamika $C(t)$ masih bersifat terbatas dan belum menjadi fokus utama analisis. Analisis kestabilan yang dilakukan lebih diarahkan pada dinamika kerusakan dan mikroglia, sehingga kontribusi $C(t)$ terhadap perilaku jangka panjang sistem belum dieksplorasi secara mendalam (Alqarni dkk., 2020). Kedua, sebagian besar analisis dalam penelitian Alqarni dkk.

(2020) menitikberatkan pada pengaruh mikroglia pro-inflamasi $Y(t)$ dan anti-inflamasi $Z(t)$ terhadap dinamika kerusakan jaringan $D(t)$. Sementara itu, keterkaitan langsung antara dinamika mikroglia tersebut dengan kelangsungan hidup neuron $C(t)$ belum dianalisis secara komprehensif (Alqarni dkk., 2020). Ketiga, meskipun titik kesetimbangan sistem telah diidentifikasi, kajian mengenai bagaimana variasi parameter biologis tertentu, khususnya yang berkaitan dengan neuron hidup mempengaruhi kestabilan sistem secara keseluruhan masih terbuka untuk dikembangkan lebih lanjut. Hal ini juga sejalan dengan studi pemodelan neuroinflamasi dan stroke sebelumnya (Alqarni dkk., 2020) (Vaughan dkk., 2018).

Berdasarkan keterbatasan tersebut, penelitian ini menawarkan kebaruan ilmiah dengan menempatkan variabel neuron hidup $C(t)$ sebagai fokus utama dalam analisis dinamik sistem *Stroke-Microglia Damage* (SMD). Berbeda dari penelitian sebelumnya yang lebih menitikberatkan pada dinamika mikroglia dan kerusakan jaringan, penelitian ini secara khusus mengkaji kestabilan dinamika $C(t)$ sebagai indikator matematis kelangsungan representasi hasil akhir dari seluruh interaksi dalam sistem SMD, yaitu keseimbangan antara proses perusakan jaringan yang dimediasi oleh mikroglia pro-inflamasi dan mekanisme perlindungan serta pemulihan yang melibatkan mikroglia anti-inflamasi neuron hidup itu sendiri.

Analisis dilakukan melalui penentuan titik kesetimbangan sistem, pembentukan matriks Jacobian, serta evaluasi nilai eigen untuk menilai respons sistem terhadap gangguan kecil di sekitar titik kesetimbangan. Pendekatan ini digunakan untuk menentukan kondisi di mana sistem menunjukkan perilaku stabil yang merepresentasikan keberlangsungan atau pemulihan neuron, serta kondisi tidak stabil yang mengindikasikan dominasi kerusakan jaringan dan penurunan

populasi neuron hidup. Dengan demikian penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai peran dinamika neuron hidup dalam kestabilan sistem SMD secara keseluruhan.

Selain itu, penelitian ini melakukan analisis komparatif dengan membandingkan pengaruh variasi parameter biologis b, c, δ , dan q terhadap kestabilan neuron hidup $C(t)$ pada sistem *Stroke-Microglia-Damage* (SMD) melalui perubahan nilai eigen matriks Jacobian di sekitar titik kesetimbangan. Parameter c merepresentasikan faktor destruktif utama yang secara langsung menurunkan jumlah neuron hidup melalui kematian alami akibat stroke. Sementara itu, parameter b menggambarkan laju interaksi antara neuron hidup dan tingkat kerusakan jaringan yang berkontribusi pada peningkatan populasi neuron hidup sekaligus penurunan kerusakan jaringan, sehingga berperan sebagai mekanisme kompensasi atau pemulihan.

Di sisi lain, parameter δ dan q mengatur keseimbangan respons mikroglia dalam sistem. Parameter δ merepresentasikan kekuatan interaksi antara kerusakan jaringan dan mikroglia pro-inflamasi yang menyebabkan penurunan populasi mikroglia pro-inflamasi $Y(t)$, sehingga secara tidak langsung memengaruhi dinamika kerusakan jaringan. Parameter q menunjukkan kekuatan aktivitas mikroglia anti-inflamasi dalam menekan kerusakan jaringan $D(t)$. Karena dinamika neuron hidup $C(t)$ dipengaruhi secara langsung oleh parameter b dan c , serta secara tidak langsung oleh parameter δ dan q melalui perubahan dinamika kerusakan jaringan $D(t)$, maka keempat parameter tersebut menjadi faktor kunci dalam menentukan arah evolusi dan kestabilan sistem *Stroke-Microglia-Damage* secara keseluruhan.

Pendekatan ini memberikan kontribusi dalam pemodelan matematis sistem biologis dengan menekankan analisis kuantitatif terhadap dinamika kestabilan neuron hidup dalam konteks neuroinflamasi pasca-stroke. Secara khusus, penelitian ini memperkaya pemahaman mengenai peran mekanisme pro-inflamasi dan anti-inflamasi mikroglia serta interaksinya dengan kerusakan jaringan dan neuron hidup dalam kerangka sistem *Stroke-Microglia-Damage* (SMD). Melalui analisis kestabilan dinamik berdasarkan titik kesetimbangan dan nilai eigen matriks Jacobian, penelitian ini bertujuan mengkaji pengaruh parameter biologis yang relevan terhadap kestabilan neuron hidup $C(t)$. Hasil analisis ini diharapkan dapat memberikan wawasan matematis mengenai kondisi yang mendukung keberlangsungan neuron atau sebaliknya, yang memengaruhi kestabilan sistem, sehingga dapat menjadi dasar konseptual bagi pengembangan dan evaluasi strategi teraupetik yang berfokus pada pengaturan respons mikroglia dan pengendalian kerusakan jaringan otak pasca-stroke (Alqarni et al., 2020) (Vaughan et al., 2018) (Zhang dkk., 2025).

Dalam perspektif Islam, kesehatan dan kehidupan manusia merupakan amanah besar dari Allah SWT yang wajib dijaga. Setiap sel di tubuh manusia, termasuk neuron di otak, memiliki hak untuk dipelihara dan dijaga fungsinya. Allah SWT berfirman dalam Q.S. An-Nisa' ayat 29.

يَا أَيُّهَا الَّذِينَ آمَنُوا لَا تَأْكُلُوا أَمْوَالَكُمْ بَيْنَكُمْ بِالْبَاطِلِ إِلَّا أَنْ تَكُونَ تِجَارَةً عَنْ تَرَاضٍ مِّنْكُمْ وَلَا تَقْتُلُوا
 أَنْفُسَكُمْ إِنَّ اللَّهَ كَانَ بِكُمْ رَحِيمًا ﴿٢٩﴾

(Kementerian Agama, 2022)

“Wahai orang-orang yang beriman, janganlah kamu memakan harta sesamamu dengan cara yang batil (tidak benar), kecuali berupa perniagaan atas dasar suka sama suka di antara kamu. Janganlah kamu membunuh dirimu. Sesungguhnya Allah adalah Maha Penyayang kepadamu.” dan Janganlah kamu

membunuh dirimu. Sesungguhnya Allah adalah Maha Penyayang kepadamu” (Q.S. An-Nisa’ [4]: 29)

Menurut tafsir *Ibn Kathir* (Juz 2, hlm. 355), ayat ini turun kepada sebagian kaum anshar yang merasa putus asa dan menyakiti diri karena tekanan hidup. Maka Allah SWT menurunkan peringatan bahwa manusia tidak boleh merusak dirinya sendiri, sebab hidup adalah amanah dan nikmat yang harus dijaga. Dalam konteks biologis, ayat ini mengandung makna bahwa menjaga kesehatan tubuh termasuk sistem saraf dan neuron, merupakan bentuk rasa syukur terhadap karunia kehidupan yang Allah SWT anugerahkan.

Hal ini sejalan dengan prinsip dalam model *Stroke-Microglia-Damage* (SMD), di mana sistem tubuh manusia secara alami memiliki keseimbangan antara proses perusakan jaringan oleh mikroglia pro-inflamasi dan proses penyembuhan oleh mikroglia anti-inflamasi. Mekanisme ini merupakan bentuk nyata dari *sunnatullah*, hukum keseimbangan biologis yang Allah SWT tetapkan dalam setiap makhluk hidup. Rasulullah SAW juga menegaskan pentingnya menjaga kesehatan tubuh:

حَدَّثَنَا الْعَبَّاسُ بْنُ عَبْدِ الْعَظِيمِ الْعَنْبَرِيُّ حَدَّثَنَا صَفْوَانُ بْنُ عَيْسَى عَنْ عَبْدِ اللَّهِ بْنِ سَعِيدٍ بْنِ أَبِي هِنْدٍ عَنْ أَبِيهِ قَالَ سَمِعْتُ ابْنَ عَبَّاسٍ يَقُولُ قَالَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ نِعْمَتَانِ مَعْبُودٌ فِيهِمَا كَثِيرٌ مِنَ النَّاسِ الصِّحَّةُ وَالْفَرَاغُ. (رَوَاهُ الْبُخَارِيُّ فِي صَحِيحِهِ، كِتَابُ الرِّقَاقِ)

(*Shahih Bukhari Muslim*, 2021)

Telah menceritakan kepada kami Al ‘Abbas bin Abdul ‘Azhim Al ‘Anbari telah menceritakan kepada kami Shafwan bin Isa dari Abdullah bin Sa’id bin Abu Hind dari Ayahnya dia berkata: saya mendengar Ibnu Abbas berkata, “Rasulullah shallallahu ‘alaihi wasallam bersabda: “Dua kenikmatan yang sering dilupakan oleh kebanyakan manusia adalah kesehatan dan waktu luang.” (HR. Bukhari, No. 6412)

Hadits ini menegaskan bahwa kesehatan (الصِّحَّةُ) dan waktu luang (الْفَرَاغُ) merupakan dua karunia besar dari Allah SWT yang sering tidak disyukuri oleh

manusia. Imam Ibn Hajar dalam *Fath al-Bari* menjelaskan bahwa kata مَغْبُونٌ (maghbun) berarti “orang yang tertipu atau rugi karena tidak memanfaatkan nikmat yang dimiliki.”

Rasulullah SAW mengingatkan bahwa: kesehatan tubuh adalah modal utama untuk beribadah, bekerja, dan menuntut ilmu. Waktu luang adalah kemampuan untuk berbuat amal kebaikan dan mengembangkan ilmu pengetahuan. Manusia sering “merugi” karena tidak menggunakan waktu sehat untuk meningkatkan kualitas hidup, baik spiritual maupun fisik.

Imam An-Nawawi menafsirkan bahwa hadits ini mendorong manusia untuk menghargai kesehatan melalui tindakan nyata: menjaga pola makan, istirahat cukup, menghindari stres, dan berobat ketika sakit. Maka, menjaga kesehatan bukan sekadar kebutuhan biologis, tetapi juga perintah syar’i sebagai wujud syukur kepada Allah SWT.

Untuk menjawab kesenjangan penelitian tersebut, penelitian ini mengusulkan pendekatan analisis dinamik terhadap model *Stroke-Microglia-Damage* (SMD) guna memahami perilaku sistem pasca-stroke secara matematis. Analisis dilakukan melalui penentuan titik kesetimbangan sistem, penyusunan matriks Jacobian, serta perhitungan nilai eigen untuk menilai kestabilan sistem terhadap gangguan kecil variasi parameter biologis. Pendekatan ini memungkinkan pengkajian bagaimana perubahan dinamika mikroglia, kerusakan jaringan, dan neuron hidup memengaruhi arah evolusi sistem, apakah menuju kondisi stabil yang mendukung keberlangsungan neuron atau menuju ketidakstabilan yang merepresentasikan kerusakan progresif.

Dengan demikian, penelitian ini mengembangkan model SMD tidak hanya sebagai kerangka pemodelan konseptual, tetapi juga sebagai alat analisis dinamik yang mampu menjelaskan kestabilan sistem dan pola interaksi antara mikroglia, kerusakan jaringan, dan neuron hidup pasca-stroke. Selain memperkuat aspek ilmiah dan biologis, penelitian ini juga menegaskan nilai keislaman dalam menjaga kehidupan dan kesehatan sebagai amanah yang harus dipelihara. Hasil penelitian diharapkan dapat berkontribusi pada pengembangan kajian pemodelan matematis di bidang biomedis serta memberikan dasar konseptual bagi pengembangan strategi pemulihan pasca-stroke yang berorientasi pada perlindungan dan keberlangsungan fungsi neuron.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka permasalahan dalam penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Bagaimana hasil analisis dinamik kestabilan variabel neuron hidup $C(t)$ sebagai indikator kelangsungan hidup neuron pasca-stroke berdasarkan model *Stroke-Microglia-Damage* (SMD)?
2. Bagaimana perbandingan pengaruh variasi parameter biologis b, c, δ , dan q terhadap kestabilan variabel neuron hidup $C(t)$, ditinjau melalui perubahan nilai eigen matriks Jacobian di sekitar titik kesetimbangan pada model *Stroke-Microglia-Damage* (SMD)?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini adalah:

1. Menentukan kestabilan dinamik daerah sistem *Stroke-Microglia-Damage* (SMD) dengan fokus pada perilaku variabel neuron hidup $C(t)$ sebagai

indikator kelangsungan hidup neuron pasca-stroke, melalui pendekatan titik kesetimbangan dan analisis nilai eigen matriks Jacobian.

2. Menentukan pengaruh variasi parameter biologis b, c, δ , dan q terhadap kestabilan variabel neuron hidup $C(t)$ melalui analisis dinamik secara teoritis, dengan mengkaji perubahan karakteristik nilai eigen matriks Jacobian di sekitar titik kesetimbangan sistem, guna mengidentifikasi parameter yang paling berperan dalam menentukan keseimbangan sistem melalui perhitungan atau simulasi numerik.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis
 - a. Memberikan pemahaman matematis yang lebih mendalam mengenai peran mikroglia dan neuron dalam sistem dinamik otak pasca-stroke melalui analisis kestabilan.
 - b. Mengembangkan model analisis dinamik berbasis sistem persamaan diferensial nonlinier untuk menjelaskan interaksi antara mikroglia, kerusakan jaringan, dan neuron hidup.
2. Manfaat Praktis
 - a. Dapat dijadikan dasar pengembangan model teoritis untuk perancangan strategi neuroprotektif, guna meningkatkan kelangsungan hidup neuron pasca-stroke.
 - b. Memberikan gambaran konseptual bagi peneliti biomedis dan neurolog mengenai keseimbangan antara kerusakan dan regenerasi jaringan otak.

1.5 Batasan Masalah

Agar penelitian ini tetap fokus, batasan masalah ditetapkan sebagai berikut:

1. Model yang digunakan adalah model *Stroke-Microglia-Damage* (SMD) dari Alqarni dkk. (2020) yang telah dimodifikasi, dengan lima variabel utama yang saling berinteraksi, yaitu $X(t)$, $Y(t)$, $Z(t)$, $D(t)$, dan $C(t)$.

Sistem persamaan diferensial yang digunakan sebagai berikut:

$$\frac{dX(t)}{dt} = \alpha - \tau X(t) \quad (1.1)$$

$$\frac{dY(t)}{dt} = rX(t) - \delta D(t)Y(t) - gY(t) \quad (1.2)$$

$$\frac{dZ(t)}{dt} = sX(t) - hZ(t) \quad (1.3)$$

$$\frac{dD(t)}{dt} = \theta D(t)Y(t) - bD(t)C(t) - qD(t)Z(t) \quad (1.4)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = bC(t)D(t) - cC(t) \quad (1.5)$$

2. Analisis difokuskan pada kestabilan dinamik sistem SMD secara keseluruhan, dengan penekanan khusus pada perilaku variabel neuron hidup $C(t)$ sebagai indikator utama kelangsungan hidup neuron pasca-stroke.
3. Analisis kestabilan yang dilakukan bersifat kestabilan lokal, yaitu di sekitar titik kesetimbangan, menggunakan pendekatan matriks Jacobian dan nilai eigen.
4. Analisis komparatif dilakukan dengan membandingkan pengaruh variasi parameter biologis b, c, δ , dan q terhadap kestabilan sistem, di mana variasi dilakukan secara satu per satu sementara parameter lainnya dipertahankan konstan.

5. Rentang nilai parameter dan kondisi awal mengacu pada penelitian (Alqarni dkk., 2020).
6. Penelitian ini tidak membahas aspek simulasi numerik lanjutan, validasi empiris, maupun implikasi klinis secara langsung, melainkan difokuskan pada kajian teoritis dan analisis matematis.

1.6 Definisi Istilah

Beberapa istilah yang digunakan penelitian ini adalah:

1. Stroke

Gangguan aliran darah ke otak yang menyebabkan kematian sel saraf (neuron) akibat kekurangan oksigen dan nutrisi.

2. Fase Akut Stroke (0-72 jam)

Tahap awal setelah stroke terjadi, ditandai dengan gangguan metabolisme otak, stress oksidatif, pelepasan glutamate berlebih, aktivasi sistem imun, dan peradangan saraf (neuroinflamasi).

3. Neuron (Sel Otak)

Sistem saraf utama di otak yang berfungsi untuk menghantarkan impuls listrik, memproses informasi, dan mengatur fungsi tubuh.

4. Mikroglia

Sel imun bawaan yang terdapat di sistem saraf pusat dan berperan sebagai pelindung otak.

5. Mikroglia Istirahat

Mikroglia dalam kondisi normal atau belum teraktivasi.

6. Mikroglia Pro-inflamasi

Bentuk mikroglia aktif yang menghasilkan sitokin dan radikal bebas yang dapat memperparah kerusakan neuron.

7. Mikroglia Anti-inflamasi $Z(t)$

Bentuk mikroglia yang bersifat pelindung terhadap neuron yang mendorong regenerasi jaringan otak.

8. Sitokin

Protein kecil yang berperan sebagai molekul komunikasi antar sel imun.

9. Radikal Bebas

Molekul oksigen reaktif yang dihasilkan selama proses stres oksidatif, yang pada jumlah berlebih dapat merusak membrane sel neuron dan memicu kematian sel.

10. Inflamasi Otak (Neuroinflamasi)

Respon peradangan yang terjadi di otak akibat kerusakan jaringan saraf.

11. Apoptosis

Proses kematian sel yang terprogram secara alami, yang terjadi pada neuron di daerah penumbra (jaringan sekitar area yang rusak parah).

12. Nekrosis

Bentuk kematian sel secara cepat dan tidak terkontrol akibat kerusakan parah, terutama di daerah inti iskemik.

13. Kerusakan Jaringan Otak

Kondisi hilangnya fungsi neuron dan struktur jaringan saraf akibat kombinasi stress oksidatif, inflamasi, dan kematian neuron.

14. Penumbra

Daerah di sekitar inti infark otak yang masih memiliki suplai darah parsial dan berpotensi untuk diselamatkan.

15. Regenerasi Jaringan Saraf

Proses pembentukan dan perbaikan kembali neuron atau jaringan saraf yang rusak.

16. Neuroproteksi

Upaya biologis atau terapeutik untuk melindungi neuron dari kerusakan akibat stress oksidatif dan inflamasi.

17. Homeostatis

Kondisi keseimbangan biologis yang stabil pada jaringan otak.

18. *Survival Rate*

Presentase neuron yang tetap hidup pada waktu t dibandingkan dengan jumlah awal neuron sebelum stroke.

BAB II

KAJIAN TEORI

2.1 Teori Pendukung

2.1.1 Persamaan Diferensial

Persamaan diferensial merupakan persamaan yang melibatkan satu atau lebih turunan suatu fungsi tak diketahui terhadap satu atau lebih variabel bebas. Persamaan ini digunakan untuk menggambarkan bagaimana suatu besaran berubah terhadap waktu atau ruang. Secara umum, bentuk umum persamaan diferensial dapat ditulis sebagai:

$$F(t, y(t), y'(t), y''(t), \dots) = 0 \quad (2.1)$$

di mana t adalah variabel bebas, $y(t)$ adalah fungsi tidak diketahui, dan $y'(t), y''(t), \dots$ masing-masing adalah turunan pertama, kedua, dan seterusnya terhadap x . Persamaan diferensial memiliki peran penting dalam memodelkan berbagai fenomena dinamis di alam seperti pertumbuhan populasi, pergerakan fluida, reaksi kimia, serta sistem biologis (Boyce & DiPrima, 2009).

Persamaan diferensial dapat diklasifikasikan berdasarkan beberapa kriteria, antara lain: jumlah variabel bebas yang terlibat, orde (tingkat turunan tertinggi yang muncul dalam persamaan), serta sifat linearitasnya. Berdasarkan jumlah variabel bebasnya, persamaan diferensial dibedakan menjadi dua jenis utama:

1. Persamaan diferensial biasa (*Ordinary Differential Equations/ODE*), yang hanya melibatkan satu variabel bebas, biasanya waktu.
2. Persamaan diferensial parsial (*Partial Differential Equations/PDE*), yang melibatkan dua atau lebih variabel bebas.

Kedua jenis persamaan ini memiliki aplikasi luas, misalnya ODE digunakan dalam analisis dinamika populasi, sedangkan PDE digunakan dalam perambatan panas dan gelombang (Zill, 2017).

Dalam banyak kasus, solusi eksak dari persamaan diferensial sulit atau bahkan tidak dapat diperoleh secara analitik. Oleh karena itu, pendekatan numerik dan analisis dinamik sering digunakan untuk memahami perilaku sistem yang dimodelkan. Analisis dinamik berfokus pada studi terhadap kestabilan, titik kesetimbangan, dan sifat-sifat kualitatif dari sistem tanpa harus mencari solusi eksplisit. Pendekatan ini menjadi dasar penting dalam bidang dinamika nonlinier dan teori sistem kompleks (Strogatz, 2018).

2.1.2 Persamaan Diferensial Biasa

Persamaan diferensial biasa (*Ordinary Differential Equations/ODE*) merupakan jenis persamaan diferensial di mana fungsi yang tidak diketahui bergantung pada satu variabel bebas, dan turunan yang muncul dalam persamaan hanya terhadap variabel tunggal tersebut. ODE digunakan untuk menggambarkan perubahan suatu besaran terhadap waktu atau variabel lainnya, sehingga dapat memodelkan sistem dinamis yang bergantung pada satu dimensi temporal. Secara umum, bentuk ODE dapat dituliskan sebagai:

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y) \quad (2.2)$$

dengan $y = [y_1, y_2, \dots, y_n]$ merupakan vektor variabel keadaan (*state variables*). Berdasarkan linearitasnya, ODE dikatakan linear apabila fungsi $f(t, y)$ bersifat linier terhadap y , atau nonlinier apabila mengandung hasil kali atau fungsi nonlinier dari y (Boyce & DiPrima, 2009).

Dalam penelitian ini, digunakan sistem persamaan diferensial biasa nonlinier, untuk memodelkan interaksi kompleks antara berbagai populasi sel mikroglia dan tingkat kerusakan jaringan otak selama fase akut pasca-stroke. Model tersebut dikenal dengan model *Stroke-Microglia-Damage* (SMD), yang dikembangkan oleh Alqarni dkk. (2020). Model SMD mendeskripsikan dinamika aktivasi mikroglia dan neuron hidup dalam 72 jam pertama setelah terjadinya stroke, tanpa mempertimbangkan regenerasi sel punca saraf. Sistem ini terdiri dari lima variabel: mikroglia istirahat $X(t)$, mikroglia pro-inflamasi $Y(t)$, mikroglia anti-inflamasi $Z(t)$, tingkat kerusakan jaringan otak $D(t)$, dan jumlah sel otak hidup $C(t)$. Model ini memberikan pendekatan matematis untuk memahami mekanisme inflamasi mikroglia yang mempengaruhi tingkat kerusakan jaringan otak dan kelangsungan hidup neuron setelah stroke iskemik (Alqarni dkk., 2020).

2.1.3 Stroke dan Aktivasi Mikroglia

Stroke merupakan gangguan akut pada suplai darah ke otak yang menyebabkan berkurangnya pasokan oksigen dan glukosa ke jaringan saraf. Kondisi ini, khususnya pada stroke iskemik, memicu kerusakan jaringan otak yang ditandai oleh kematian sel saraf melalui mekanisme nekrosis dan apoptosis. Kerusakan awal tersebut selanjutnya memicu respons inflamasi sekunder yang melibatkan aktivasi sistem imun di sistem saraf pusat, terutama mikroglia sebagai sel imun residen otak (Amato & Arnold, 2021).

Dalam konteks model *Stroke-Microglia-Damage* (SMD), mikroglia awalnya berada dalam keadaan istirahat yang direpresentasikan oleh variabel $X(t)$. Mikroglia istirahat ini dapat teraktivasi akibat cedera iskemik dan lingkungan jaringan yang rusak, kemudian berdiferensiasi menjadi dua fenotipe

fungsi, yaitu mikroglia pro-inflamasi dan mikroglia anti-inflamasi. Proses aktivasi ini secara matematis dimodelkan melalui laju aktivasi dari $X(t)$ menuju mikroglia pro-inflamasi $Y(t)$ dan mikroglia anti-inflamasi $Z(t)$ (Alqarni dkk., 2020).

Mikroglia pro-inflamasi $Y(t)$ merepresentasikan respons inflamasi yang bersifat merusak, di mana sel-sel ini menghasilkan mediator pro-inflamasi seperti $TNF - \alpha, IL - 1\beta$, serta radikal bebas. Dalam model SMD, keberadaan mikroglia pro-inflamasi berkontribusi pada peningkatan kerusakan jaringan otak yang dinyatakan oleh variabel $D(t)$. Hubungan ini tercermin dalam persamaan kerusakan jaringan, di mana interaksi antara $Y(t)$ dan $D(t)$ menyebabkan amplifikasi kerusakan jaringan pasca-stroke. Sebaliknya, mikroglia anti-inflamasi $Z(t)$ merepresentasikan mekanisme perlindungan dan pemulihan jaringan. Mikroglia ini menghasilkan sitokin anti-inflamasi dan faktor neurotropik seperti ($BDNF$) dan (NGF) yang berperan dalam menekan respons inflamasi dan mendukung proses perbaikan jaringan. Dalam model SMD, peran protektif ini dimodelkan melalui kontribusi $Z(t)$ dalam menurunkan tingkat kerusakan jaringan $D(t)$, sehingga menghambat progresi kerusakan sekunder (Leak, & Chen, 2015).

Secara keseluruhan, model SMD memformulasikan respons neuroinflamasi pasca-stroke sebagai sistem dinamik yang menekankan pentingnya keseimbangan antara mikroglia pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Keseimbangan ini menentukan apakah sistem cenderung menuju kondisi dengan kerusakan jaringan yang berkelanjutan dan penurunan neuron hidup, atau menuju

kondisi yang lebih stabil yang mendukung keberlangsungan dan pemulihan neuron pasca-stroke (Alqarni dkk., 2020).

2.1.4 Mikroglia dan Fungsinya

Mikroglia merupakan sel imun bawaan utama di otak yang berperan penting dalam menjaga homeostatis dan pertahanan sistem saraf pusat (SSP). Secara biologis, mikroglia berasal dari progenitor kantung kuning telur (*yolk sac*) yang bermigrasi ke jaringan otak pada tahap awal perkembangan embrio dan menetap secara permanen di SSP. Berbeda dengan sel imun perifer, mikroglia memiliki kemampuan memperbarui diri secara lokal sepanjang hidup, sehingga menjadikannya komponen imun yang mandiri dan dominan dalam lingkungan otak (Prinz & Priller, 2014).

Dalam model *Stroke-Microglia-Damage* (SMD), mikroglia pada kondisi fisiologis normal direpresentasikan oleh variabel mikroglia istirahat $X(t)$. Populasi $X(t)$ diasumsikan terbentuk secara kontinu dan mengalami penurunan akibat aktivasi atau kematian sel. Keberadaan mikroglia istirahat ini mencerminkan peran mikroglia dalam pemantauan lingkungan jaringan otak dan pemeliharaan homeostatis. Ketika terjadi cedera otak atau stroke, mikroglia istirahat $X(t)$ dapat teraktivasi dan berdiferensiasi menjadi dua fenotipe fungsional utama, yaitu mikroglia pro-inflamasi $Y(t)$ dan mikroglia anti-inflamasi $Z(t)$. Proses aktivasi ini dimodelkan secara matematis melalui laju aktivasi dari $X(t)$ menuju $Y(t)$ dan $Z(t)$, yang merepresentasikan respons mikroglia terhadap sinyal kerusakan jaringan dan lingkungan inflamasi pasca-stroke (Alqarni dkk., 2020).

Mikroglia pro-inflamasi $Y(t)$ dalam model SMD menggambarkan respons inflamasi yang bersifat destruktif. Dalam kerangka model, keberadaan $Y(t)$ berkontribusi pada peningkatan tingkat kerusakan jaringan otak yang dinyatakan oleh variabel $D(t)$, sehingga mempercepat proses neurodegeneratif pasca-stroke. Sebaliknya, mikroglia anti-inflamasi $Z(t)$ merepresentasikan mekanisme perlindungan dan pemulihan jaringan. Dalam model SMD, peran protektif mikroglia anti-inflamasi dimodelkan melalui kontribusi $Z(t)$ dalam menekan tingkat kerusakan jaringan $D(t)$, sehingga menghambat progresi kerusakan sekunder akibat inflamasi berlebihan (Alqarni dkk., 2020).

Interaksi antara mikroglia pro-inflamasi $Y(t)$ dan mikroglia anti-inflamasi $Z(t)$ menjadi elemen kunci dalam model SMD, karena keseimbangan antara kedua fenotipe ini menentukan arah dinamika sistem. Dominasi $Y(t)$ dapat meningkatkan kerusakan jaringan dan mempercepat penurunan neuron hidup, sedangkan peningkatan peran $Z(t)$ dapat menciptakan kondisi yang lebih stabil dan mendukung pemulihan jaringan pasca-stroke (Alqarni dkk., 2020).

Dengan demikian, dalam kerangka model SMD, mikroglia tidak hanya dipandang sebagai sel imun secara biologis, tetapi diformulasikan sebagai variabel dinamis yang menghubungkan respons inflamasi dengan tingkat kerusakan jaringan dan kelangsungan hidup neuron. Pendekatan ini memungkinkan analisis matematis terhadap peran mikroglia dalam menentukan apakah sistem pasca-stroke cenderung menuju kondisi degeneratif atau menuju keadaan yang lebih stabil dan protektif (Alqarni dkk., 2020).

2.2 Model Stroke-Microglia-Damage (SMD)

Model *Stroke-Microglia-Damage* (SMD) merupakan model matematis berbasis sistem persamaan diferensial biasa (*ordinary differential equations/ODE*) nonlinier yang dikembangkan oleh Alqarni dkk (2020) untuk mengembangkan dinamika respons neuroinflamasi dan kerusakan jaringan otak pada fase akut pasca-stroke, yaitu sekitar 0-72 jam setelah kejadian stroke. Model ini dirancang untuk menganalisis interaksi antara mikroglia, tingkat kerusakan jaringan otak, dan jumlah neuron hidup sebagai suatu sistem dinamik yang saling terhubung.

Dalam model SMD, mikroglia pada kondisi awal diasumsikan berada dalam keadaan istirahat dan direpresentasikan oleh variabel $X(t)$. Populasi mikroglia istirahat ini terbentuk secara kontinu dengan laju α dan mengalami penurunan akibat aktivasi atau kematian dengan laju τ . Ketika terjadi stroke, sinyal kerusakan jaringan dan perubahan lingkungan seluler memicu aktivasi mikroglia istirahat $X(t)$ menjadi dua fenotipe fungsional yang berbeda, yaitu mikroglia pro-inflamasi $Y(t)$ dan mikroglia anti-inflamasi $Z(t)$. Proses aktivasi ini dimodelkan melalui laju aktivasi r dari $X(t)$ ke $Y(t)$ dan laju aktivasi s dari $X(t)$ ke $Z(t)$ (Alqarni dkk., 2020).

Mikroglia pro-inflamasi $Y(t)$ berperan dalam meningkatkan respons inflamasi yang bersifat merusak. Dalam model, keberadaan $Y(t)$ berkontribusi terhadap peningkatan tingkat kerusakan jaringan otak yang direpresentasikan oleh variabel $D(t)$ melalui parameter θ , yang menggambarkan laju kerusakan jaringan akibat aktivitas mikroglia pro-inflamasi. Selain itu, interaksi antara $Y(t)$ dan $D(t)$ juga memengaruhi dinamika $Y(t)$ itu sendiri melalui laju interaksi destruktif δ , serta mengalami penurunan akibat kematian alami dengan laju g (Alqarni dkk., 2020).

Sebaliknya, mikroglia anti-inflamasi $Z(t)$ merepresentasikan mekanisme perlindungan dan pemulihan jaringan. Dalam model SMD, $Z(t)$ berperan dalam menekan tingkat kerusakan jaringan $D(t)$ melalui parameter q , yang mencerminkan kekuatan aktivitas anti-inflamasi dan neuroprotektif. Populasi $Z(t)$ juga mengalami penurunan akibat kematian sel dengan laju h . Variabel $D(t)$ menggambarkan tingkat kerusakan jaringan otak yang bersifat dinamis, meningkat akibat interaksi dengan mikroglia pro-inflamasi $Y(t)$, namun menurun karena pengaruh protektif mikroglia anti-inflamasi $Z(t)$ dan interaksi dengan neuron hidup $C(t)$. Dengan demikian, $D(t)$ menjadi penghubung utama antara respons imun mikroglia dan kelangsungan hidup neuron dalam sistem (Alqarni dkk., 2020).

Jumlah neuron hidup pasca-stroke direpresentasikan oleh variabel $C(t)$. Dinamika $C(t)$ dipengaruhi secara langsung oleh tingkat kerusakan jaringan $D(t)$ melalui parameter b , yang menggambarkan laju interaksi antara neuron hidup dan jaringan rusak, serta oleh kematian alami neuron akibat stroke dengan laju c . Dalam kerangka model SMD, $C(t)$ dipandang sebagai indikator utama kondisi akhir sistem, karena mencerminkan hasil kumulatif dari seluruh interaksi antara mikroglia dan kerusakan jaringan (Alqarni dkk., 2020).

Secara keseluruhan, model *Stroke-Microglia-Damage* (SMD) menggambarkan keseimbangan antara proses destruktif dan protektif dalam jaringan otak pasca-stroke melalui interaksi lima variabel utama, yaitu mikroglia istirahat $X(t)$, mikroglia pro-inflamasi $Y(t)$, mikroglia anti-inflamasi $Z(t)$, kerusakan jaringan $D(t)$, dan neuron hidup $C(t)$. Kerangka ini memungkinkan analisis matematis terhadap kestabilan sistem dan memberikan dasar teoritis untuk memahami

bagaimana dinamika mikroglia memengaruhi kelangsungan hidup neuron pasca-stroke (Alqarni dkk., 2020).

2.3 Fokus Analisis pada Variabel $C(t)$

Dalam model *Stroke-Microglia-Damage* (SMD), variabel $C(t)$ merepresentasikan jumlah neuron yang masih hidup pada waktu t selama fase akut pasca-stroke. Variabel ini dipilih sebagai fokus utama penelitian karena secara biologis mencerminkan hasil akhir dari seluruh proses patologis dan protektif yang terjadi setelah stroke, serta secara matematis menjadi keluaran (*output*) penting dari interaksi antarvariabel dalam sistem. Penurunan suplai oksigen dan glukosa akibat stroke memicu kematian neuron melalui mekanisme nekrosis dan apoptosis yang diperparah oleh respons inflamasi, sehingga dinamika $C(t)$ menggambarkan tingkat keparahan kerusakan jaringan dan potensi pemulihan otak. Semakin besar nilai $C(t)$, semakin baik kondisi neuron, sedangkan penurunan $C(t)$ menunjukkan dominasi proses neurodegenerative. Oleh karena itu, fokus pada $C(t)$ tetap dipertahankan karena memberikan interpretasi yang lebih langsung dan signifikan terhadap implikasi biologis dari kestabilan sistem, yaitu apakah neuron dapat bertahan atau mengalami kematian setelah stroke (Dirnagl dkk., 1999).

Secara matematis, peran variabel $C(t)$ tercermin dalam persamaan diferensial yaitu

$$\frac{dC(t)}{dt} = bC(t)D(t) - cC(t)$$

Yang menunjukkan bahwa dinamika neuron hidup dipengaruhi langsung oleh tingkat kerusakan jaringan $D(t)$ melalui parameter b , serta oleh kematian alami neuron akibat stroke melalui parameter c . Bentuk persamaan ini menegaskan bahwa perubahan pada $D(t)$, sekecil apa pun akan berdampak langsung pada laju

perubahan $C(t)$. Oleh karena itu, $C(t)$ sangat sensitif terhadap kondisi sistem di sekitarnya dan menjadi variabel yang representatif dalam analisis kestabilan dinamik. Dalam kajian kestabilan lokal, keterkaitan antara $C(t)$ dan $D(t)$ dianalisis melalui turunan parsial yang membentuk matriks Jacobian dan sifat kestabilan sistem ditentukan berdasarkan nilai eigen dari matriks tersebut (Strogatz, 2018).

Selain dipengaruhi secara langsung oleh parameter b dan c , variabel $C(t)$ juga dipengaruhi secara tidak langsung oleh dinamika mikroglia pro-inflamasi $Y(t)$ dan mikroglia anti-inflamasi $Z(t)$ melalui variabel perantara $D(t)$. Peningkatan respons pro-inflamasi yang dimediasi oleh $Y(t)$, yang dalam model diperkuat oleh parameter δ , menyebabkan peningkatan kerusakan jaringan $D(t)$ dan pada akhirnya mempercepat penurunan $C(t)$. Sebaliknya, peningkatan aktivitas mikroglia anti-inflamasi $Z(t)$ yang dimodelkan melalui parameter q menekan tingkat kerusakan jaringan $D(t)$, sehingga berkontribusi pada kestabilan dan keberlangsungan neuron hidup. Hubungan biologis ini sejalan dengan temuan Iadecola & Anrather (2011), yang menunjukkan bahwa dominasi respons inflamasi memperburuk neurodegenerasi, sedangkan respons anti-inflamasi memiliki peran neuroprotektif.

Berdasarkan struktur model SMD dan bukti biologis yang mendukung, variabel $C(t)$ berfungsi sebagai indikator utama hasil akhir sistem neuroinflamasi pasca-stroke. Nilai $C(t)$ mencerminkan keseimbangan antara efek destruktif mikroglia pro-inflamasi dan efek protektif mikroglia anti-inflamasi yang bekerja melalui dinamika kerusakan jaringan. Tingginya sensitivitas $C(t)$ terhadap perubahan parameter b , c , δ , dan q menjadikan variabel ini komponen kunci dalam analisis kestabilan dan dinamika nonlinier sistem SMD, sekaligus representasi

matematis dari kelangsungan hidup neuron pada tingkat jaringan (Alqarni dkk., 2020).

2.4 Analisis Dinamik

Analisis dinamik merupakan pendekatan matematis yang digunakan untuk mempelajari perilaku sistem terhadap waktu menggunakan persamaan diferensial. Tujuannya adalah untuk memahami bagaimana keadaan sistem berkembang dari waktu ke waktu, apakah menuju kestabilan (*steady state*), berosilasi, atau berubah secara tidak menentu. Dalam konteks sistem biologis, analisis dinamik membantu mengidentifikasi pola evolusi sistem, titik kesetimbangan (*equilibrium point*), serta sifat kestabilannya (*stability*), yang menunjukkan apakah sistem cenderung kembali ke kondisi awal setelah gangguan kecil (Perko, 2010). Pendekatan ini sangat penting ketika solusi eksak tidak dapat diperoleh, karena memberikan wawasan kualitatif tentang perilaku sistem.

2.4.1 Titik Kesetimbangan

Titik kesetimbangan adalah kondisi ketika semua variabel dalam sistem dinamik tidak lagi berubah terhadap waktu. Secara matematis, untuk sistem ODE yang terdiri atas n variabel bergantung $y_1(t), y_2(t), \dots, y_n(t)$, titik kesetimbangan diperoleh dengan mensyaratkan seluruh turunan pertama bernilai nol:

$$\frac{dy_i}{dt} = 0, \quad \forall i = 1, 2, \dots, n \quad (2.9)$$

Persamaan (2.9) menunjukkan bahwa setiap komponen dinamika dalam sistem harus berada kondisi diam (*steady*), yaitu tidak mengalami penambahan maupun penurunan. Jika sistem dituliskan dalam bentuk:

$$f(y_0) = 0$$

Artinya, fungsi f yang menggambarkan laju perubahan setiap variabel bernilai nol ketika dievaluasi pada y_0 . Jika kondisi ini dipenuhi, maka solusi konstan:

$$y(t) = y_0$$

merupakan solusi valid untuk semua t . Dengan kata lain, keadaan sistem pada titik tersebut tidak berubah sepanjang waktu.

Setelah titik kesetimbangan ditemukan, langkah berikutnya adalah menentukan apakah titik tersebut stabil atau tidak. Titik kesetimbangan stabil (*stability*) apabila gangguan kecil di sekitar y_0 menyebabkan sistem kembali mendekati y_0 , artinya gangguan tersebut menghilang sehingga solusi kembali menuju titik kesetimbangan, yang berarti proses pemulihan lebih dominan. Sebaliknya titik kesetimbangan tidak stabil (*instability*) yaitu, apabila gangguan kecil justru menyebabkan solusi menjauh dari y_0 , artinya gangguan menyebabkan solusi menjauh dari titik kesetimbangan, maka proses yang memperbesar gangguan lebih dominan dan sistem menjadi tidak stabil (Perko, 2010).

2.4.2 Kestabilan Titik Kesetimbangan

Kestabilan titik kesetimbangan menunjukkan bagaimana suatu sistem merespons gangguan kecil di sekitar titik tersebut. Analisis kestabilan dilakukan melalui pendekatan linierisasi menggunakan matriks Jacobian.

Kriteria kestabilan didasarkan pada tanda bagian real dari nilai eigen (λ) dari matriks Jacobian:

1. Semua bagian real $< 0 \rightarrow$ stabil asimtotik (*sink*).
2. Terdapat bagian real $> 0 \rightarrow$ tidak stabil (*saddle/repeller*).
3. Semua bagian real $= 0 \rightarrow$ stabil netral (*Lyapunov stable*).

Analisis kestabilan digunakan untuk menentukan apakah sistem akan kembali ke kondisi normal setelah mengalami gangguan (Perko, 2010).

2.4.3 Matriks Jacobian

Matriks Jacobian adalah matriks yang berisi turunan parsial pertama dari fungsi suatu sistem persamaan diferensial nonlinier. Jacobian berfungsi sebagai representasi linier lokal dari sistem di sekitar titik kesetimbangan, sehingga dapat digunakan untuk menganalisis kestabilan sistem yang kompleks dengan cara mendekatkannya ke bentuk linear yang lebih mudah dipahami. Bentuk umum matriks Jacobian $J(x)$ adalah:

$$J(x) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{bmatrix} \quad (2.10)$$

Nilai eigen dari matriks ini menjadi indikator utama kestabilan sistem (Widowati et al., 2018).

2.4.4 Nilai Eigen dan Vektor Eigen

Nilai eigen (*eigenvalues*) dan vektor eigen (*eigenvector*) merupakan konsep penting dalam aljabar linier yang digunakan untuk menentukan arah dominan perubahan sistem di sekitar titik kesetimbangan. Dalam konteks matriks Jacobian, nilai eigen berfungsi untuk menentukan sifat kestabilan titik kesetimbangan apakah arah perubahan sistem menuju kestabilan atau ketidakstabilan, sedangkan vektor eigen menunjukkan arah utama dinamika sistem di sekitar titik tersebut. Nilai eigen (λ) dan vektor eigen (v) merupakan solusi dari:

$$Av = \lambda v, \quad v \neq 0 \quad (2.11)$$

Dengan A adalah matriks Jacobian.

1. Jika $Re(\lambda) < 0$, maka arah v menuju kestabilan (konvergen).
2. Jika $Re(\lambda) > 0$, maka arah v menjauh dari kestabilan (divergen).

Dalam konteks model SMD, nilai eigen membantu menentukan apakah sistem otak pasca-stroke akan kembali stabil (pemulihan neuron) atau terus mengalami kerusakan jaringan (Saleem dkk., 2025).

2.5 Kajian Integrasi Topik dengan Al-Qur'an & Al-Hadits

Dalam Islam, menjaga kesehatan dan kehidupan termasuk tujuan utama syariat (*maqasid al-syariah*), yaitu *hifz al-nafs* (menjaga jiwa). Setiap upaya untuk melindungi, menyeimbangkan, dan memulihkan kehidupan merupakan bentuk ibadah ilmiah kepada Allah SWT. Imam Al-Ghazali menegaskan bahwa menjaga jiwa termasuk kewajiban pokok manusia dalam menjalankan amanah Allah SWT (Al-Ghazali, 1997). Oleh karena itu, penelitian ini dapat dikategorikan sebagai salah satu bentuk *ikhtiar* dalam rangka menjalankan amanah menjaga kehidupan yang telah Allah SWT tetapkan pada diri manusia. Rasulullah SAW bersabda:

حَدَّثَنَا مُحَمَّدُ بْنُ الْمُثَنَّى، حَدَّثَنَا أَبُو أَحْمَدَ الرَّبِيعِيُّ، حَدَّثَنَا عُمَرُ بْنُ سَعِيدٍ بْنِ أَبِي حُسَيْنٍ، قَالَ حَدَّثَنِي عَطَاءُ بْنُ أَبِي رَاحٍ، عَنْ أَبِي هُرَيْرَةَ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهُ، عَنِ النَّبِيِّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ، قَالَ: مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً. (رَوَاهُ الْبُخَارِيُّ فِي صَحِيحِهِ، كِتَابُ الطَّبِّ)

(Shahih Bukhari Muslim, 2021)

Telah menceritakan kepada kami Muhammad bin Al Mutsanna telah menceritakan kepada kami Abu Ahmad Az Zubairi telah menceritakan kepada kami 'Umar bin Sai'd bin Abu Husain dia berkata; telah menceritakan kepadaku 'Atha' bin Abu Rabah dari Abu Hurairah radliallahu 'anhu dari Nabi shallallahu 'alaihi wasallam beliau bersabda: "Allah tidak menurunkan suatu penyakit melainkan Dia juga menurunkan obatnya" (HR. Bukhari, No. 5246 dan Muslim, No. 2204)

Hadits ini diriwayatkan oleh Imam Al-Bukhari dalam *Sahih Al-Bukhari*, Kitab Al-Tibb (Buku Kedokteran), Bab 10 no. 582, melalui sanad dari Al-Zuhri, Sufyan bin ‘Uyaynah, dan Malik bin Anas, Abu Hurairah ra. Matan haditsnya pendek namun maknanya bersifat *mutawatir ma’na*, karena diriwayatkan juga oleh Muslim, Abu Dawud, dan Ibn Majah dengan lafaz serupa.

Hadits ini diriwayatkan, ketika Rasulullah SAW menasihati para sahabat untuk tidak berputus asa menghadapi penyakit, karena tidak ada penyakit yang Allah SWT ciptakan tanpa solusi penyembuhan, baik secara medis, psikologis, maupun spiritual. Pada masa itu, sebagian masyarakat arab menganggap penyakit sebagai takdir yang tidak dapat diubah. Pada keyakinan Arab sebelum datangnya Islam, masyarakat Arab Jahiliyyah cenderung memiliki pandangan fatalistik (deterministik), yaitu meyakini bahwa segala sesuatu terjadi semata-mata karena nasib (qadar) dan tidak bisa diubah, termasuk penyakit dan kematian. Mereka berpandangan bahwa jika seseorang sakit, maka itu murni “takdir” yang tidak perlu diobati karena pengobatan dianggap tidak akan mengubah keputusan Allah SWT.

Bahkan, dalam beberapa riwayat disebutkan bahwa sebagian orang Arab berkata: “*Jika Allah menghendaki aku sakit, untuk apa aku berobat? Bukankah itu berarti menolak takdir-Nya?*” Nabi SAW kemudian meluruskan pemahaman ini dengan menunjukkan bahwa berobat adalah bagian dari ikhtiar dan tawakkal, bukan bentuk penolakan terhadap takdir. Imam An-Nawawi menjelaskan bahwa berobat merupakan bentuk keimanan terhadap takdir Allah SWT yang mencakup penyakit dan obatnya sekaligus. Artinya, orang yang berusaha mencari kesembuhan justru sedang melaksanakan bagian dari takdir Allah SWT itu sendiri (An-Nawawi, 1996).

Islam menempatkan keseimbangan antara takdir, ikhtiar, dan tawakkal. Takdir menunjukkan ketetapan Alla SWT atas segala sesuatu baik yang sudah, sedang, maupun akan terjadi. Artinya, setiap penyakit, kesehatan, kesembuhan, dan bahkan proses pengobatan sudah termasuk dalam takdir Allah SWT. Namun, harus dipahami, takdir Allah SWT tidak berarti pasrah tanpa usaha. Maka, penyakit memang sudah ditakdirkan, tetapi Allah SWT juga menakdirkan adanya jalan kesembuhan melalui usaha manusia. Dengan demikian, berobat bukanlah menentang takdir, melainkan bagian dari menjalankan takdir itu sendiri.

Ikhtiar menjadi inti dari tanggung jawab manusia terhadap kehidupan yang diamanahkan Allah SWT. Ikhtiar berarti usaha sungguh-sungguh yang dilakukan manusia dalam kerangka hukum sebab-akibat (*sunnatullah*) yang telah Allah SWT tetapkan di alam semesta. Allah SWT menurunkan penyakit beserta penyebab kesembuhannya, dan manusia dituntut untuk mencari, meneliti, serta memanfaatkannya.

Sedangkan tawakkal merupakan puncak spiritualitas dalam menghadapi takdir setelah melakukan ikhtiar. Tawakkal bukan berarti menyerah tanpa usaha, tetapi menyerahkan hasil akhir kepada Allah SWT setelah berupaya maksimal. Dalam konteks penelitian dan pengobatan, tawakkal berarti meyakini bahwa kesembuhan sejati datang dari Allah SWT, sementara usaha ilmiah hanyalah jalan yang Allah SWT bukakan melalui ilmu dan pengalaman manusia.

Dengan demikian, hadits di atas mengandung keseimbangan antara takdir sebagai ketetapan Allah SWT, ikhtiar sebagai kewajiban manusia, dan tawakkal sebagai penyerahan diri setelah berusaha. Ketiganya membentuk fondasi spiritual dan intelektual bagi penelitian ilmiah yang berorientasi pada kesehatan dan

kehidupan. Penelitian ini berusaha mencari solusi terhadap penyakit, yang sejatinya sedang menunaikan perintah Allah SWT untuk menjaga jiwa (*hifz al-nafs*) dan menegakkan nilai kemanusiaan sesuai dengan maqasid al-syariah (Al-Ghazali, 1997). Selanjutnya, Allah SWT juga berfirman dalam Q.S. Al-Insyirah ayat 6:

إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ﴿٦﴾

(Kementerian Agama, 2022)

“*Sesungguhnya beserta kesulitan ada kemudahan.*” (Q.S. Al-Insyirah [6]: 94)

Ayat ini menegaskan bahwa setiap kesulitan yang ditetapkan Allah SWT selalu disertai dengan jalan kemudahan. Dalam konteks teologis, ini merupakan bentuk manifestasi dari takdir dan *sunnatullah* atau hukum sebab-akibat yang telah Allah SWT tetapkan dalam penciptaan alam semesta. Artinya, Allah SWT tidak menetapkan ujian atau penderitaan manusia tanpa menciptakan pula mekanisme penyelesaiannya, sebagaimana dalam hadits Rasulullah SAW bahwa “*tidak ada penyakit kecuali ada obatnya.*”

Menurut Al-Wahidi, (2008) dalam *Asbab an-Nuzul*, ayat ini diturunkan kepada Rasulullah SAW di Makkah pada masa awal dakwah, ketika beliau menghadapi tekanan berat dan penolakan dari kaum Quraisy. Beliau merasa kesulitan, dihina, ditolak, dan dicaci oleh kaumnya karena membawa risalah tauhid. Dalam situasi psikologis itu, Allah SWT menurunkan ayat ini untuk menghibur dan meneguhkan hati Nabi, bahwa setiap kesulitan yang dialami dalam perjuangan pasti disertai kemudahan dari Allah SWT.

Secara Bahasa, penggunaan kata (مَعَ) menandakan bersama-sama, bukan setelahnya. Hal ini menunjukkan bahwa kemudahan berjalan beriringan dengan

kesulitan, bukan datang setelah kesulitan itu berlalu. Pengulangan ayat serupa pada Q.S Al-Insyirah ayat 5-6 bukanlah pengulangan tanpa makna, tetapi bentuk penegasan ilahi (*taukid*) bahwa satu kesulitan tidak akan mengalahkan dua kemudahan. Selain itu, kata (الْعُسْرُ) yang berbentuk *ma'rifah* (definitive) menunjukkan kesulitan yang sama, sedangkan (يُسْرًا) yang berbentuk *nakirah* (indefinitif) bermakna banyak kemudahan. Dengan demikian, ayat ini menjadi simbol keseimbangan antara ujian dan rahmat, sekaligus prinsip bahwa tak ada satu kesulitan pun yang Allah SWT tetapkan tanpa disertai solusi dan keringanan.

Secara teologis, ayat ini menegaskan bahwa takdir Allah SWT senantiasa seimbang antara ujian dan rahmat. Kesulitan (*al-'usr*) merupakan bagian dari qadar Allah SWT yang bersifat tetap, sedangkan kemudahan (*al-yusr*) adalah bentuk rahmat dan jalan keluar yang telah Allah SWT sediakan sebagai pasangan dari setiap ujian. Tafsir Ibn Kathir menegaskan bahwa satu kesulitan tidak akan mengalahkan dua kemudahan karena rahmat Allah selalu lebih besar daripada ujian-Nya (Ibn Kathir, 2000).

Pemahaman ini mengarahkan manusia agar tidak memandang penderitaan sebagai kutukan, tetapi sebagai bagian dari rancangan ilahi yang menyertakan hikmah dan peluang kebaikan. Dalam konteks penelitian atau kehidupan ilmiah, ayat ini menunjukkan bahwa setiap persoalan ilmiah, kegagalan eksperimen, atau keterbatasan pengetahuan adalah bagian dari takdir yang disertai potensi kemudahan, yaitu munculnya inspirasi, pengetahuan baru, atau inovasi yang belum ditemukan sebelumnya. Dengan demikian, seorang peneliti yang beriman tidak

akan putus asa dalam menghadapi kesulitan ilmiah, karena yakin bahwa Allah SWT telah menetapkan pula solusi di dalamnya.

Nilai berikutnya yang terkandung dalam ayat ini adalah ikhtiar dan optimisme. Menurut Al-Maroghi (1946), kesulitan bukanlah bentuk siksaan, tetapi media pendidikan spiritual agar manusia tumbuh menjadi pribadi yang kuat, sabar, dan berkarakter. Kesulitan berfungsi sebagai proses *tazkiyah an-nafs* (penyucian jiwa) yang menumbuhkan daya tahan dan keikhlasan. Dalam konteks psikologis, ayat ini menanamkan nilai resiliensi dan harapan. Allah SWT menegaskan bahwa kemudahan tidak datang setelah penderitaan, melainkan hadir bersamanya. Artinya, dalam setiap kondisi sulit, selalu ada sisi positif dalam kesempatan untuk berubah. Sikap optimisme yang diajarkan ayat ini mendorong manusia untuk terus berusaha. Memperbaiki metode, dan tidak mudah menyerah. Dengan demikian, ikhtiar bukan hanya dimaknai sebagai kerja fisik atau intelektual, tetapi juga sebagai ekspresi spiritual dari keimanan kepada janji Allah SWT bahwa setiap kesulitan menyimpan peluang kemudahan.

Selain menumbuhkan semangat ikhtiar, ayat ini juga menanamkan nilai tawakkal, yakni berserah diri kepada Allah SWT setelah berusaha maksimal. Menurut Al-Qurtubi, (2006), pengulangan ayat tentang kesulitan dan kemudahan menunjukkan kepastian janji Allah SWT bahwa tidak ada satu pun penderitaan yang tidak diimbangi oleh pertolongan. Dalam kehidupan manusia, ini menggambarkan keseimbangan spiritual di mana kesulitan menjadi sarana pembersih hati, sedangkan kemudahan menjadi bentuk kasih sayang Allah SWT.

Ayat ini mengandung nilai ikhtiar, optimisme, dan tawakkal. Dalam konteks penelitian ilmiah, setiap kesulitan ilmiah menuntun pada munculnya solusi baru dan

inovasi yang Allah SWT sertakan bersama ujian. Ayat ini mengajarkan bahwa: Kesulitan adalah bagian dari proses ilmiah dan spiritual yang harus dijalani dengan sabar. Kemudahan merupakan potensi solusi, inovasi, dan hikmah yang Allah SWT sertakan bersama ujian. Ikhtiar adalah bentuk tanggung jawab manusia untuk menemukan kemudahan melalui ilmu dan kerja keras. Tawakkal menyeimbangkan dimensi spiritual agar peneliti tidak sombong atas keberhasilan dan tidak hancur oleh kegagalan. Dengan demikian, peneliti muslim dituntut untuk seimbang antara akal dan iman, usaha dan doa, kerja dan harapan. Sehingga dapat sabar, tekun, dan percaya bahwa kesulitan bukan untuk dihindari, tetapi untuk dihadapi, dipecahkan dengan ilmu, dan diserahkan hasilnya kepada Allah SWT, serta percaya bahwa kemudahan selalu hadir bersama kesulitan.

Berdasarkan uraian hadits dan ayat Al-Qur'an yang telah dibahas, dapat disimpulkan bahwa Islam menempatkan keseimbangan antara takdir, ikhtiar, dan tawakkal sebagai landasan utama dalam menjaga kehidupan dan kesehatan manusia. Hadits Rasulullah SAW tentang penyakit dan obat menegaskan bahwa setiap permasalahan yang Allah tetapkan selalu disertai dengan solusi, sedangkan Q.S. Al-Insyirah [94]:6 memperkuat keyakinan bahwa setiap kesulitan pasti diiringi dengan kemudahan. Keduanya menunjukkan bahwa takdir Allah SWT bukanlah penghalang usaha manusia, melainkan panggilan untuk berikhtiar secara ilmiah, rasional, dan spiritual dalam mencari jalan kemudahan yang telah Allah SWT sertakan bersama ujian.

Melalui pemahaman pada penelitian ini dalam bidang kesehatan dan pemulihan kehidupan, tidak hanya berfungsi sebagai upaya akademik, tetapi juga sebagai ibadah ilmiah yang mencerminkan pelaksanaan *maqasid al-syariah*, khususnya *hifz*

al-nafs (menjaga jiwa). Ikhtiar ilmiah dalam menemukan solusi atas permasalahan kehidupan merupakan bentuk ketaatan terhadap *sunnatullah* serta wujud rasa syukur atas anugerah akal dan ilmu pengetahuan yang diberikan Allah SWT kepada manusia.

Dengan demikian, integrasi nilai-nilai Islam dalam penelitian ini tidak hanya memperkaya dimensi rasional dan empiris, tetapi juga memberikan dimensi spiritual dan moral yang menuntun peneliti untuk bersikap sabar dalam menghadapi kesulitan, tekun dalam berusaha, rendah hati dalam keberhasilan, dan bertawakkal atas segala hasil. Nilai-nilai tersebut menjadi fondasi bagi penelitian yang berorientasi pada kemaslahatan umat dan keberlanjutan kehidupan manusia di muka bumi.

2.6 Kajian Topik Dengan Teori Pendukung

Penelitian oleh Alqarni dkk. (2020) menjadi rujukan utama yang memperkenalkan model *Stroke-Microglia-Damage* (SMD) untuk menggambarkan interaksi antara mikroglia istirahat, mikroglia pro-inflamasi, mikroglia anti-inflamasi, kerusakan jaringan, dan sel otak hidup $C(t)$. Dalam model ini, mereka mensimulasikan kondisi stroke selama 72 jam pertama dan menganalisis stabilitas titik kesetimbangan. Mereka menganalisis kestabilan titik kesetimbangan dan menunjukkan bahwa aktivitas mikroglia yang berlebihan dapat memperparah kerusakan jaringan otak.

Sementara itu, Amato & Arnold (2021) mengembangkan model aktivasi mikroglia dua arah (*bidirectional switching*) antara fenotipe pro-inflamasi dan anti-inflamasi, yang menekankan pentingnya keseimbangan dalam mengendalikan peradangan. Walaupun model Amato & Arnold (2021) tidak secara eksplisit

memasukkan variabel $C(t)$, prinsip keseimbangan fenotipe mikroglia yang mereka gunakan sangat relevan, karena keseimbangan tersebut berimplikasi terhadap seberapa besar kerusakan mikroglia akan mempengaruhi kelangsungan hidup neuron.

Pada penelitian terbaru, Amato & Arnold (2025) menggunakan analisis sensitivitas global untuk mengidentifikasi parameter yang paling memengaruhi dinamika mikroglia. Pendekatan ini relevan dengan penelitian ini, karena sensitivitas parameter b, c, δ dan q dalam model SMD berpengaruh besar dalam menentukan nilai $C(t)$.

Dengan demikian, penelitian ini menggabungkan konsep model dinamik *Stroke-Microglia-Damage* (SMD) Alqarni dkk. (2020) dengan pendekatan sensitivitas Amato & Arnold (2025) untuk melakukan analisis kestabilan dan pengaruh parameter terhadap kelangsungan hidup neuron pasca-stroke. Fokus penelitian terletak pada analisis simbolik terhadap variabel $C(t)$, titik kesetimbangan, serta pengaruh parameter biologis b, c, δ dan q , dengan menggunakan perhitungan numerik.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian teoritis dengan pendekatan pemodelan matematika dan analisis dinamik. Pendekatan ini digunakan untuk memahami perilaku sistem biologis pasca-stroke berdasarkan model *Stroke-Microglia-Damage* (SMD) yang dikembangkan oleh Alqarni dkk. (2020). Penelitian ini memanfaatkan sistem persamaan diferensial biasa (ODE) nonlinier untuk menggambarkan interaksi antara mikroglia, tingkat kerusakan jaringan otak, dan jumlah neuron hidup terhadap waktu. Analisis dilakukan secara simbolik dan kualitatif untuk menentukan titik kesetimbangan (*steady state*), kestabilan sistem, serta analisis pengaruh parameter yang berpengaruh terhadap kelangsungan hidup neuron $C(t)$.

Pendekatan analitis yang digunakan mencakup: penentuan titik kesetimbangan sistem; analisis kestabilan lokal menggunakan matriks Jacobian dan nilai eigen; analisis pengaruh parameter terhadap dinamika variabel $C(t)$. Dengan pendekatan ini, penelitian difokuskan pada analisis perilaku sistem dan hubungan antar variabel, dengan melakukan penyelesaian numerik.

3.2 Data dan Sumber Data

Penelitian ini tidak menggunakan data melainkan menggunakan nilai parameter dan bentuk persamaan dari model SMD yang diperoleh dari penelitian terdahulu oleh Alqarni dkk. (2020) yang telah dimodifikasi sesuai kebutuhan penelitian. Data tersebut tidak berasal dari eksperimen biologis atau klinis,

melainkan dari hasil formulasi dan kalibrasi model matematika berdasarkan data biologis yang telah divalidasi secara teoritis. Model SMD terdiri dari lima variabel keadaan dan sebelas parameter biologis yang dinyatakan dalam sistem persamaan diferensial pada persamaan (2.2 – 2.6).

Setiap parameter dalam model memiliki makna biologis yang spesifik yang menggambarkan interaksi antar komponen sistem imun dan neuron. Nilai parameter diambil dari literatur Alqarni dkk. (2020) dan diperkuat dengan pendekatan analisis sensitivitas yang diadaptasi dari model mikroglia *data-informed* oleh Amato & Arnold, (2025).

3.3 Tahapan Penelitian

Penelitian ini memiliki tahapan yakni sebagai berikut:

1. Perumusan model *Stroke-Microglia-Damage* (SMD)

Pada tahap awal dilakukan penyusunan model matematika berbentuk sistem persamaan diferensial nonlinier orde satu yang merepresentasikan interaksi biologis antar variabel dalam proses neuroinflamasi. Model dirumuskan berdasarkan asumsi biologis mengenai perubahan populasi mikroglia istirahat, mikroglia pro-inflamasi, mikroglia anti-inflamasi, tingkat kerusakan jaringan, dan neuron hidup terhadap waktu. Tahap ini meliputi:

- a. Penentuan makna variabel bergantung/terkait,
- b. Penyusunan interpretasi biologis dari setiap persamaan diferensial,
- c. Penetapan nilai parameter model yang diperoleh dari penelitian Alqarni dkk. (2020).

2. Penentuan titik kesetimbangan sistem

Setelah model SMD terbentuk, dilakukan pencarian titik kesetimbangan dengan mensyaratkan seluruh turunan pertama terhadap waktu sama dengan nol. Kondisi ini menghasilkan suatu sistem aljabar nonlinier yang kemudian diselesaikan untuk memperoleh titik-titik keadaan tunak sistem. Tahap ini meliputi:

- a. Membentuk sistem aljabar titik kesetimbangan,
- b. Menentukan titik kesetimbangan trivial yang mungkin muncul dalam sistem,
- c. Menghitung secara analitik titik kesetimbangan E_1 , E_2 , dan E_3 .

3. Linearisasi sistem dengan matriks Jacobian

Karena model yang diperoleh berbentuk sistem nonlinier, maka dilakukan linearisasi di sekitar masing-masing titik kesetimbangan menggunakan matriks Jacobian. Tujuannya adalah mengubah perilaku lokal sistem nonlinier menjadi pendekatan sistem linear sehingga kestabilannya dapat dianalisis. Tahap ini meliputi:

- a. Menghitung turunan parsial dari setiap fungsi terhadap seluruh variabel,
- b. Menyusun matriks Jacobian umum,
- c. Mensubstitusikan masing-masing titik kesetimbangan ke dalam Jacobian,
- d. Memperoleh Jacobian pada E_1 , E_2 , dan E_3 .

4. Analisis perilaku variabel sistem berdasarkan titik kesetimbangan

Setelah titik kesetimbangan dan kestabilan lokal diperoleh, dilakukan analisis terhadap kecenderungan perilaku masing-masing variabel sistem ketika sistem bergerak menuju atau menjauhi titik kesetimbangan. Analisis ini bertujuan

untuk mengetahui respon biologis dari model terhadap kondisi stabil. Tahap ini meliputi:

- a. Menganalisis perilaku mikroglia istirahat $X(t)$,
 - b. Menganalisis perilaku mikroglia pro-inflamasi $Y(t)$,
 - c. Menganalisis perilaku mikroglia anti-inflamasi $Z(t)$,
 - d. Menganalisis perilaku kerusakan jaringan $D(t)$,
 - e. Menganalisis perilaku neuron hidup $C(t)$,
 - f. Penyusunan kesimpulan umum perilaku keseluruhan sistem.
5. Analisis pengaruh parameter terhadap kestabilan neuron hidup $C(t)$
- Tahap selanjutnya adalah melakukan kajian teoritis terhadap pengaruh parameter biologis yang paling berkaitan dengan neuron hidup, yaitu parameter b, c, δ , dan q . Pada tahap ini dilakukan:
- a. Memprediksi parameter yang berpotensi meningkatkan atau menurunkan nilai $C(t)$,
 - b. Menghubungkan pengaruh parameter tersebut dengan hasil kestabilan lokal dari Jacobian,
 - c. Menjelaskan implikasi teoritisnya terhadap simulasi numerik yang akan dilakukan.
6. Validasi numerik dan simulasi dinamika sistem

Untuk memperkuat hasil analitik, dilakukan validasi numerik menggunakan nilai parameter acuan. Pada tahap ini seluruh hasil teoritis diverifikasi dengan perhitungan numerik dan simulasi komputer. Langkah-langkahnya adalah:

- a. Mensubstitusikan nilai parameter acuan ke model,
- b. Menghitung numerik titik kesetimbangan,

- c. Menghitung numerik eigenvalue matriks Jacobian,
- d. Menjalankan simulasi dinamika sistem menggunakan Matlab,
- e. Menafsirkan kesesuaian hasil simulasi dengan hasil analitik.

7. Analisis variasi parameter terhadap kestabilan neuron hidup $C(t)$

Setelah validasi model dasar dilakukan, penelitian dilanjutkan dengan uji sensitivitas sederhana melalui variasi beberapa parameter penting untuk melihat perubahan kestabilan neuron hidup. Tahap ini meliputi:

- a. Variasi parameter b ,
- b. Variasi parameter c ,
- c. Variasi parameter δ ,
- d. Variasi parameter q ,
- e. Membandingkan parameter mana yang paling dominan memengaruhi kestabilan $C(t)$.

8. Integrasi nilai keislaman dalam hasil penelitian

Tahap akhir adalah mengaitkan hasil matematis dan biologis penelitian dengan nilai-nilai keislaman, khususnya mengenai pentingnya menjaga kehidupan, kesehatan, dan keseimbangan ciptaan Allah SWT. Integrasi ini dilakukan melalui penafsiran ayat Al-Qur'an atau hadis yang relevan dengan upaya menjaga neuron hidup sebagai bagian dari penjagaan akan dan kehidupan manusia.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Perumusan Model Stroke-Microglia-Damage (SMD)

Model *Stroke-Microglia-Damage* (SMD) dalam penelitian ini dinyatakan dalam bentuk sistem persamaan diferensial nonlinier yang merepresentasikan interaksi antara aktivasi mikroglia, kerusakan jaringan otak, dan dinamika neuron hidup pada fase akut pasca-stroke. Sistem model dirumuskan sebagai berikut:

$$\frac{dX(t)}{dt} = \alpha - \tau X(t) \quad (4.1)$$

$$\frac{dY(t)}{dt} = rX(t) - \delta D(t)Y(t) - gY(t) \quad (4.2)$$

$$\frac{dZ(t)}{dt} = sX(t) - hZ(t) \quad (4.3)$$

$$\frac{dD(t)}{dt} = \theta D(t)Y(t) - bD(t)C(t) - qD(t)Z(t) \quad (4.4)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = bC(t)D(t) - cC(t) \quad (4.5)$$

Model terdiri dari lima variabel dinamis yang seluruhnya merupakan fungsi waktu $t \geq 0$, dan setiap persamaan menggambarkan laju perubahan populasi atau tingkat kerusakan jaringan akibat interaksi biologis pasca-stroke.

4.1.1 Makna Variabel Bergantung/Terikat

Variabel dalam model ini didefinisikan sebagai berikut:

$X(t)$: Banyaknya mikroglia istirahat pada waktu t .

$Y(t)$: Banyaknya mikroglia pro-inflamasi pada waktu t .

$Z(t)$: Banyaknya mikroglia anti-inflamasi pada waktu t .

$D(t)$: Banyaknya sel otak yang rusak pada waktu t .

$C(t)$: Banyaknya sel otak yang masih hidup pada waktu t .

Kelima variabel diasumsikan bernilai non-negatif untuk setiap t .

4.1.2 Interpretasi Biologis Setiap Persamaan

1. Dinamika mikroglia istirahat $X(t)$

$$\frac{dX(t)}{dt} = \alpha - \tau X(t)$$

- a. Parameter α menyatakan laju pembentukan mikroglia istirahat.
- b. Parameter τ menyatakan laju kematian mikroglia istirahat.

Persamaan ini menunjukkan bahwa populasi mikroglia istirahat meningkat melalui pembentukan alami dan berkurang akibat aktivasi menuju dua fenotipe aktif atau akibat kematian sel.

2. Dinamika mikroglia pro-inflamasi $Y(t)$

$$\frac{dY(t)}{dt} = rX(t) - \delta D(t)Y(t) - gY(t)$$

- a. Suku $rX(t)$ menunjukkan aktivasi mikroglia istirahat menjadi mikroglia pro-inflamasi.
- b. Parameter δ menyatakan laju interaksi antara kerusakan jaringan dan mikroglia pro-inflamasi yang menyebabkan penurunan populasi mikroglia pro-inflamasi.
- c. Parameter g menyatakan laju kematian mikroglia pro-inflamasi.

3. Dinamika mikroglia anti-inflamasi $Z(t)$

$$\frac{dZ(t)}{dt} = sX(t) - hZ(t)$$

- a. Suku $sX(t)$ menunjukkan laju aktivasi mikroglia istirahat menjadi mikroglia anti-inflamasi.

- b. Parameter h menyatakan laju kematian mikroglia anti-inflamasi.

Persamaan ini bersifat linier dan menggambarkan peran mikroglia anti-inflamasi sebagai respon protektif terhadap cedera.

4. Dinamika kerusakan jaringan $D(t)$

$$\frac{dD(t)}{dt} = \theta D(t)Y(t) - bD(t)C(t) - qD(t)Z(t)$$

- a. Parameter θ menyatakan laju peningkatan kerusakan jaringan akibat interaksi mikroglia pro-inflamasi dengan kerusakan yang sudah ada.
- b. Parameter b menyatakan laju interaksi antara neuron hidup dan tingkat kerusakan jaringan yang berkontribusi pada penurunan kerusakan dan peningkatan jumlah neuron hidup.
- c. Parameter q menyatakan laju perlindungan jaringan oleh mikroglia anti-inflamasi.

5. Dinamika neuron hidup $C(t)$

$$\frac{dC(t)}{dt} = bC(t)D(t) - cC(t)$$

- a. Parameter b menyatakan laju interaksi antara neuron hidup dan tingkat kerusakan jaringan

- b. Parameter c menyatakan laju kematian alami neuron hidup akibat stroke.

Persamaan ini menunjukkan bahwa dinamika neuron hidup dipengaruhi langsung oleh tingkat kerusakan jaringan. Interaksi nonlinier $bC(t)D(t)$ menunjukkan bahwa semakin besar kerusakan jaringan, semakin besar perubahan jumlah neuron hidup.

4.1.3 Nilai Parameter Model

Nilai parameter yang digunakan dalam penelitian ini mengacu pada penelitian Alqarni dkk. (2020), yang mengembangkan model *Stroke-Microglia-Damage* (SMD) untuk fase akut pasca-stroke. Parameter-parameter tersebut dipilih berdasarkan estimasi biologis yang merepresentasikan dinamika aktivasi mikroglia, kerusakan jaringan, dan kelangsungan hidup neuron dalam rentang waktu 0-72 jam pasca-stroke.

Nilai acuan parameter dan satuan disajikan pada Tabel 4.1

Tabel 4.1 Parameter Model SMD

Parameter	Nilai-nilai	Satuan
α	0.38	$sel/(mm^3 \cdot jam)$
τ	0.14	$1/jam$
r	0.12	$1/jam$
s	0.017	$1/jam$
δ	0.2854	$1/(sel \cdot jam)$
g	0.05	$1/jam$
h	0.06	$1/jam$
θ	0.2354	$1/(sel \cdot jam)$
b	0.1	$1/(sel \cdot jam)$
q	0.0125	$1/(sel \cdot jam)$
c	0.05	$1/jam$

(Sumber: Alqarni dkk., 2020)

Nilai parameter pada Tabel 4.1 digunakan sebagai nilai dasar dalam analisis titik kesetimbangan, kestabilan sistem dan diasumsikan konstan selama periode pengamatan. Dalam analisis kestabilan komparatif, parameter b, c, δ , dan q kemudian divariasikan secara terkontrol di sekitar nilai acuan tersebut untuk

mengamati perubahan kestabilan sistem, khususnya terhadap variabel neuron hidup $C(t)$.

4.2 Penentuan Titik Keseimbangan

Titik keseimbangan (*steady state*) adalah keadaan ketika seluruh variabel keadaan tidak lagi berubah terhadap waktu (Scheinerman, 1996). Dalam model *Stroke-Microglia-Damage* (SMD), titik keseimbangan merepresentasikan kondisi jangka panjang dari interaksi antara mikroglia, kerusakan jaringan, dan neuron hidup setelah fase akut pasca-stroke. Analisis titik keseimbangan penting karena menjadi dasar untuk mengevaluasi kestabilan melalui matriks Jacobian dan nilai eigen, serta menganalisis sensitivitas parameter pada keadaan stabil.

Titik keseimbangan diperoleh dengan mensyaratkan semua turunan waktu bernilai nol:

$$\frac{dX(t)}{dt} = 0, \frac{dY(t)}{dt} = 0, \frac{dZ(t)}{dt} = 0, \frac{dD(t)}{dt} = 0, \frac{dC(t)}{dt} = 0 \quad (4.6)$$

Dengan menggunakan sistem persamaan (4.1)-(4.5) diperoleh sistem aljabar berikut:

$$0 = \alpha - \tau X(t) \quad (4.7)$$

$$0 = rX(t) - \delta D(t)Y(t) - gY(t) \quad (4.8)$$

$$0 = sX(t) - hZ(t) \quad (4.9)$$

$$0 = \theta D(t)Y(t) - bD(t)C(t) - qD(t)Z(t) \quad (4.10)$$

$$0 = bC(t)D(t) - cC(t) \quad (4.11)$$

Titik keseimbangan dinotasikan sebagai

$$E = [X, Y, Z, D, C]$$

4.2.1 Bentuk Sistem Aljabar Titik Keseimbangan

1. Menentukan $X(t)$

Dari persamaan (4.7)

$$\begin{aligned}\alpha - \tau X(t) &= 0 \\ \rightarrow X(t) &= \frac{\alpha}{\tau}\end{aligned}\tag{4.12}$$

2. Menentukan $Z(t)$

Dari persamaan (4.9)

$$\begin{aligned}sX(t) - hZ(t) &= 0 \\ \rightarrow Z(t) &= \frac{s}{h} \cdot X(t) = \frac{s\alpha}{h\tau}\end{aligned}\tag{4.13}$$

3. Menentukan $Y(t)$

Dari persamaan (4.8)

$$rX(t) - \delta D(t)Y(t) - gY(t) = 0$$

Substitusi $X(t) = \frac{\alpha}{\tau}$:

$$r \frac{\alpha}{\tau} - \delta D(t)Y(t) - gY(t) = 0$$

faktorkan $Y(t)$:

$$r \frac{\alpha}{\tau} = Y(t)(\delta D(t) + g)$$

Sehingga

$$Y(t) = \frac{r\alpha}{\tau(\delta D(t) + g)}\tag{4.14}$$

4. Menentukan $C(t)$

Dari persamaan (4.11)

$$bC(t)D(t) - cC(t) = 0$$

Faktorkan $C(t)$:

$$C(t)(bD(t) - c) = 0$$

Maka ada 2 kemungkinan:

$$C(t) = 0 \quad (4.15)$$

Atau

$$\begin{aligned} bD(t) - c &= 0 \\ D(t) &= \frac{c}{b} \end{aligned} \quad (4.16)$$

5. Menentukan $D(t)$

Dari persamaan (4.10) didapatkan:

$$\theta D(t)Y(t) - bD(t)C(t) - qD(t)Z(t) = 0$$

Faktorkan $D(t)$:

$$D(t)(\theta Y(t) - bC(t) - qZ(t)) = 0 \quad (4.17)$$

Maka ada 2 kemungkinan:

$$D(t) = 0 \text{ atau } \theta Y(t) - bC(t) - qZ(t) = 0$$

4.2.2 Titik Keseimbangan Trivial

4.2.2.1 Titik Keseimbangan E_1

Aktivasi mikroglia awal tanpa kerusakan jaringan pra-stroke.

Kondisi

$$D(t) = 0, \quad C(t) = 0$$

Maka dari (4.14):

$$Y(t) = \frac{r\alpha}{\tau(\delta D(t) + g)}$$

$$Y(t) = \frac{r\alpha}{\tau g}$$

Sedangkan dari (4.12) dan (4.13):

$$X(t) = \frac{\alpha}{\tau}, \quad Z(t) = \frac{s\alpha}{h\tau}$$

Maka titik kesetimbangan E_1 adalah:

$$E_1 = \left[\frac{\alpha}{\tau}, \frac{r\alpha}{\tau g}, \frac{s\alpha}{h\tau}, 0, 0 \right] \quad (4.18)$$

Ini adalah titik kesetimbangan ketika komponen $D(t) = 0$ (hilang), komponen $C(t) = 0$ (hilang), sementara $X(t), Y(t), Z(t)$ terus bertahan. Titik ini menyatakan kondisi awal aktivasi tanpa keterlibatan dinamika neuron maupun kerusakan jaringan.

4.2.2.2 Titik Kesetimbangan E_2

Titik kesetimbangan E_2 menggambarkan kondisi ketika terjadi kerusakan jaringan yang masih berlangsung akibat dominasi mikroglia pro-inflamasi, sementara neuron hidup telah hilang. Oleh karena itu diasumsikan kondisi:

$$C(t) = 0, \quad D(t) > 0$$

Karena $D(t) > 0$, maka dari persamaan (4.17):

$$D(t)(\theta Y(t) - bC(t) - qZ(t)) = 0$$

Harus berlaku:

$$\theta Y(t) - bC(t) - qZ(t) = 0$$

Dengan mensubstitusikan $C(t) = 0$, diperoleh:

$$\theta Y(t) - qZ(t) = 0$$

sehingga:

$$\theta Y(t) = qZ(t)$$

Atau:

$$Y(t) = \frac{q}{\theta} Z(t) \quad (4.19)$$

Dari persamaan (4.13) telah diperoleh:

$$Z(t) = \frac{s\alpha}{h\tau}$$

Substitusi ke persamaan (4.19) memberikan:

$$Y(t) = \frac{qs\alpha}{\theta h\tau} \quad (4.20)$$

Di sisi lain, dari persamaan (4.14) diperoleh:

$$Y(t) = \frac{r\alpha}{\tau(\delta D(t) + g)}$$

Karena kedua bentuk tersebut merepresentasikan variabel $Y(t)$ pada keadaan setimbang, maka keduanya disamakan:

$$\frac{r\alpha}{\tau(\delta D(t) + g)} = \frac{qs\alpha}{\theta h\tau}$$

Faktor $\frac{\alpha}{\tau}$ pada kedua ruas dapat dihilangkan, sehingga:

$$\frac{r}{\delta D(t) + g} = \frac{qs}{\theta h}$$

Kalikan silang:

$$r\theta h = qs(\delta D(t) + g)$$

$$r\theta h = qs\delta D(t) + qsg$$

$$qs\delta D(t) = r\theta h - qsg$$

Maka diperoleh:

$$D(t) = \frac{r\theta h - qsg}{qs\delta} \quad (4.21)$$

Maka titik kesetimbangan E_2 adalah:

$$E_2 = \left[\frac{\alpha}{\tau}, \frac{qsa}{\theta h \tau}, \frac{sa}{h \tau}, \frac{r\theta h - qsg}{qs\delta}, 0 \right] \quad (4.22)$$

Agar titik kesetimbangan ini layak secara biologis, komponen kerusakan jaringan harus bernilai positif, yaitu:

$$D(t) > 0$$

Sehingga harus dipenuhi:

$$r\theta h - qsg > 0$$

Atau ekuivalen dengan:

$$r\theta h > qsg \quad (4.23)$$

Titik kesetimbangan E_2 menunjukkan kondisi ketika:

1. Mikroglia pro-inflamasi masih aktif,
2. Kerusakan jaringan tetap berlangsung ($D(t) > 0$),
3. Namun tidak terdapat neuron hidup yang bertahan ($C(t) = 0$).

Keadaan ini merepresentasikan fase kerusakan berat paca-stroke, yaitu ketika mekanisme inflamasi lebih dominan dibandingkan kemampuan proteksi anti-inflamasi sistem.

4.2.2.3 Titik Kesetimbangan E_3

Titik kesetimbangan E_3 merupakan titik yang paling relevan secara biologis karena menggambarkan kondisi ketika neuron hidup masih mampu bertahan, meskipun sistem masih menyisakan kerusakan jaringan. Titik ini diinterpretasikan sebagai keadaan pemulihan parsial atau homeostatis baru pasca-stroke. Pada titik ini diasumsikan kondisi:

$$C(t) > 0, \quad D(t) = \frac{c}{b}$$

Karena $C(t) > 0$, maka:

$$bD(t) - c = 0$$

$$D(t) = \frac{c}{b}$$

Selanjutnya, dari persamaan (4.12) dan (4.13) telah diketahui:

$$X(t) = \frac{\alpha}{\tau}$$

$$Z(t) = \frac{s\alpha}{h\tau} \quad (4.25)$$

Substitusi nilai $D(t) = \frac{c}{b}$ ke persamaan (4.14) menghasilkan:

$$Y(t) = \frac{r\alpha}{\tau\left(\delta\frac{c}{b} + g\right)} \quad (4.26)$$

Karena pada titik ini $D(t) > 0$, maka dari persamaan (4.17)

$$D(t)(\theta Y(t) - bC(t) - qZ(t)) = 0$$

harus dipenuhi:

$$\theta Y(t) - bC(t) - qZ(t) = 0$$

Sehingga:

$$bC(t) = \theta Y(t) - qZ(t)$$

Atau:

$$C(t) = \frac{\theta Y(t) - qZ(t)}{b} \quad (4.27)$$

Substitusi persamaan (4.25) dan (4.26) ke dalam persamaan (4.28) memberikan:

$$C(t) = \frac{1}{b} \left(\theta \frac{r\alpha}{\tau\left(\delta\frac{c}{b} + g\right)} - q \frac{s\alpha}{h\tau} \right)$$

Sehingga:

$$C(t) = \frac{\alpha}{b\tau} \left(\frac{\theta r}{\delta \frac{c}{b} + g} - \frac{qs}{h} \right) \quad (4.28)$$

Dengan demikian, titik kesetimbangan E_3 adalah:

$$E_3 = \left[\frac{\alpha}{\tau}, \frac{r\alpha}{\tau \left(\delta \frac{c}{b} + g \right)}, \frac{s\alpha}{h\tau}, \frac{c}{b}, \frac{\alpha}{b\tau} \left(\frac{\theta r}{\delta \frac{c}{b} + g} - \frac{qs}{h} \right) \right] \quad (4.29)$$

Agar titik kesetimbangan ini layak secara biologis, harus berlaku:

$$C(t) > 0$$

Berdasarkan persamaan (4.28), maka diperlukan:

$$\frac{\theta r}{\delta \frac{c}{b} + g} - \frac{qs}{h} > 0 \quad (4.30)$$

Atau ekuivalen dengan:

$$\frac{\theta r}{\delta \frac{c}{b} + g} > \frac{qs}{h} \quad (4.31)$$

Syarat ini menunjukkan bahwa laju efek inflamasi yang menopang dinamika sistem harus lebih besar daripada pengaruh total mekanisme proteksi anti-inflamasi agar neuron hidup tetap memiliki nilai positif pada keadaan setimbang.

Titik kesetimbangan E_3 menunjukkan kondisi ketika:

1. Kerusakan jaringan masih tersisa ($D(t) = \frac{c}{b} > 0$,
2. Mikroglia pro-inflamasi dan anti-inflamasi tetap aktif,
3. Serta neuron hidup masih dapat dipertahankan ($C(t) > 0$).

Dengan demikian, E_3 merepresentasikan keadaan homeostatis baru pasca-stroke, yaitu kondisi ketika sistem tidak kembali sepenuhnya normal, namun masih memiliki kapasitas mempertahankan keberlangsungan neuron.

4.3 Linearisasi Sistem Menggunakan Matriks Jacobian

Analisis kestabilan dilakukan secara lokal menggunakan pendekatan linearisasi sistem di sekitar titik kesetimbangan. Menurut teori linearisasi pada sistem dinamik nonlinier, perilaku sistem di sekitar titik kesetimbangan dapat didekati oleh sistem linear yang dibentuk dari matriks turunan parsial pertama terhadap seluruh variabel keadaan (Scheinerman, 1996). Matriks tersebut dikenal sebagai matriks Jacobian. Dalam teori sistem dinamik, sistem ditulis:

$$\dot{X} = F(X)$$

Dengan

$$F(X, Y, Z, D, C) = \begin{pmatrix} f_1 \\ f_2 \\ f_3 \\ f_4 \\ f_5 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \alpha - \tau X(t) \\ rX(t) - \delta D(t)Y(t) - gY(t) \\ sX(t) - hZ(t) \\ \theta D(t)Y(t) - bD(t)C(t) - qD(t)Z(t) \\ bC(t)D(t) - cC(t) \end{pmatrix}$$

Maka matriks Jacobian menurut teori linearisasi didefinisikan sebagai:

$$J(X, Y, Z, D, C) = \left[\frac{\partial f_i}{\partial x_j} \right], x_j \in \{X, Y, Z, D, C\}$$

Yakni matriks turunan parsial semua fungsi terhadap semua variabel. Karena ada 5 variabel, yaitu:

$$X, Y, Z, D, C$$

Maka Jacobian berukuran

$$5 \times 5$$

4.3.1 Menghitung Turunan Parsial Tiap Fungsi

Turunan parsial:

1. Untuk $f_1 = \alpha - \tau X(t)$

$$\frac{\partial f_1}{\partial X(t)} = -\tau, \frac{\partial f_1}{\partial Y(t)} = 0, \frac{\partial f_1}{\partial Z(t)} = 0, \frac{\partial f_1}{\partial D(t)} = 0, \frac{\partial f_1}{\partial C(t)} = 0$$

Jadi baris pertama adalah:

$$(-\tau, 0, 0, 0, 0)$$

2. Untuk $f_2 = rX(t) - \delta D(t)Y(t) - gY(t)$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_2}{\partial X(t)} &= r, \frac{\partial f_2}{\partial Y(t)} = -(\delta D(t) + g), \frac{\partial f_2}{\partial Z(t)} = 0, \frac{\partial f_2}{\partial D(t)} = -\delta Y(t), \frac{\partial f_2}{\partial C(t)} \\ &= 0 \end{aligned}$$

Jadi baris kedua adalah:

$$(r, -\delta D(t) - g, 0, -\delta Y(t), 0)$$

3. Untuk $f_3 = sX(t) - hZ(t)$

$$\frac{\partial f_3}{\partial X(t)} = s, \frac{\partial f_3}{\partial Y(t)} = 0, \frac{\partial f_3}{\partial Z(t)} = -h, \frac{\partial f_3}{\partial D(t)} = 0, \frac{\partial f_3}{\partial C(t)} = 0$$

Jadi baris ketiga adalah:

$$(s, 0, -h, 0, 0)$$

4. Untuk $f_4 = \theta D(t)Y(t) - bD(t)C(t) - qD(t)Z(t)$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_4}{\partial X(t)} &= 0, \frac{\partial f_4}{\partial Y(t)} = \theta D(t), \frac{\partial f_4}{\partial Z(t)} = -qD(t), \\ \frac{\partial f_4}{\partial D(t)} &= \theta Y(t) - bC(t) - qZ(t), \frac{\partial f_4}{\partial C(t)} = -bD(t) \end{aligned}$$

Jadi baris keempat adalah:

$$(0, \theta D(t), -qD(t), \theta Y(t) - bC(t) - qZ(t), -bD(t))$$

5. Untuk $f_5 = bC(t)D(t) - cC(t)$

$$\frac{\partial f_5}{\partial X(t)} = 0, \frac{\partial f_5}{\partial Y(t)} = 0, \frac{\partial f_5}{\partial Z(t)} = 0, \frac{\partial f_5}{\partial D(t)} = bC(t), \frac{\partial f_5}{\partial C(t)} = bD(t) - c$$

Jadi baris kelima adalah:

$$(0, 0, 0, bC(t), bD(t) - c)$$

Dengan menggabungkan semua baris dari seluruh turunan parsial di atas, diperoleh matriks Jacobian umum berikut:

$$J = \begin{bmatrix} -\tau & 0 & 0 & 0 & 0 \\ r & -\delta D(t) - g & 0 & -\delta Y(t) & 0 \\ s & 0 & -h & 0 & 0 \\ 0 & \theta D(t) & -qD(t) & \theta Y(t) - bC(t) - qZ(t) & -bD(t) \\ 0 & 0 & 0 & bC(t) & bD(t) - c \end{bmatrix} \quad (4.32)$$

4.3.2 Analisis Jacobian pada Titik Kestimbangan

4.3.2.1 Analisis Kestimbangan E_1

Titik kestimbangan E_1 diperoleh:

$$E_1 = \left[\frac{\alpha}{\tau}, \frac{r\alpha}{\tau g}, \frac{s\alpha}{h\tau}, 0, 0 \right]$$

Dengan kondisi

$$D(t) = 0 \text{ dan } C(t) = 0$$

Substitusi titik E_1 ke dalam matriks Jacobian umum maka diperoleh:

$$J(E_1) = \begin{bmatrix} -\tau & 0 & 0 & 0 & 0 \\ r & -g & 0 & -\frac{\delta r\alpha}{g\tau} & 0 \\ s & 0 & -h & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\theta r\alpha}{\tau g} - \frac{qs\alpha}{h\tau} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -c \end{bmatrix}$$

Selanjutnya menentukan polinom karakteristik:

$$\det(J(E_1) - \lambda I) = 0$$

Kurangi diagonal dengan λ :

$$J(E_1) - \lambda I = \begin{bmatrix} -\tau - \lambda & 0 & 0 & -\frac{\delta r\alpha}{g\tau} & 0 \\ r & -g - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ s & 0 & -h - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \left(\frac{\theta r\alpha}{\tau g} - \frac{qs\alpha}{h\tau} \right) - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -c - \lambda \end{bmatrix}$$

Karena matriks di atas hampir segitiga dan tidak ada coupling yang membuat determinan rumit. Maka determinannya menjadi hasil diagonal:

$$\det(J(E_1) - \lambda I) = (-\tau - \lambda)(-g - \lambda)(-h - \lambda) \left(\frac{\theta r \alpha}{\tau g} - \frac{q s \alpha}{h \tau} - \lambda \right) (-c - \lambda)$$

Maka persamaan karakteristiknya diperoleh:

$$(-\tau - \lambda)(-g - \lambda)(-h - \lambda) \left(\frac{\theta r \alpha}{\tau g} - \frac{q s \alpha}{h \tau} - \lambda \right) (-c - \lambda) = 0$$

Maka lima akar eigenvalue langsung diperoleh:

Eigenvalue 1:

$$\lambda_1 = -\tau$$

Eigenvalue 2:

$$\lambda_2 = -g$$

Eigenvalue 3:

$$\lambda_3 = -h$$

Eigenvalue 4:

$$\lambda_4 = \frac{\theta r \alpha}{\tau g} - \frac{q s \alpha}{h \tau}$$

Maka faktorkan $\frac{\alpha}{\tau}$:

$$\lambda_4 = \frac{\alpha}{\tau} \left(\frac{\theta r}{g} - \frac{q s}{h} \right)$$

Eigenvalue 5:

$$\lambda_5 = -c$$

Selanjutnya analisis tanda eigenvalue

Karena parameter biologis biasanya positif:

$$\tau > 0, g > 0, h > 0, c > 0$$

Maka

$$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_5 < 0$$

Empat eigenvalue pasti negatif dan penentu kestabilan hanya pada λ_4

$$\lambda_4 = \frac{\alpha}{\tau} \left(\frac{\theta r}{g} - \frac{qs}{h} \right)$$

Karena $\frac{\alpha}{\tau} > 0$, maka tanda λ_4 bergantung pada:

$$\frac{\theta r}{g} - \frac{qs}{h}$$

Jika

$$\frac{\theta r}{g} < \frac{qs}{h}$$

Maka

$$\lambda_4 < 0$$

Semua eigenvalue negatif, sehingga titik kesetimbangan E_1 adalah stabil asimtotik.

Jika

$$\frac{\theta r}{g} > \frac{qs}{h}$$

Maka

$$\lambda_4 > 0$$

Ada satu eigenvalue positif, sehingga titik kesetimbangan E_1 adalah tidak stabil.

Jika

$$\frac{\theta r}{g} = \frac{qs}{h}$$

Maka

$$\lambda_4 = 0$$

Sehingga titik kesetimbangan E_1 adalah titik non-hiperbolik

Jadi

$$E_1 = \left[\frac{\alpha}{\tau}, \frac{r\alpha}{\tau g}, \frac{s\alpha}{h\tau}, 0, 0 \right]$$

Memiliki eigenvalue:

$$\lambda_1 = -\tau, \lambda_2 = -g, \lambda_3 = -h, \lambda_4 = \frac{\alpha}{\tau} \left(\frac{\theta r}{g} - \frac{qs}{h} \right), \lambda_5 = -c$$

Dengan demikian:

$$E_1 = \begin{cases} \text{stabil asimtotik lokal,} & \text{jika } \frac{\theta r}{g} < \frac{qs}{h} \\ \text{tidak stabil,} & \text{jika } \frac{\theta r}{g} > \frac{qs}{h} \end{cases}$$

Secara matematis hal ini menunjukkan bahwa kestabilan E_1 sepenuhnya ditentukan oleh keseimbangan antara efek inflamasi dan efek proteksi biologis di dalam sistem.

4.3.2.2 Analisis Kesetimbangan E_2

Titik kesetimbangan E_2 diperoleh sebagai:

$$E_2 = \left[\frac{\alpha}{\tau}, \frac{qs\alpha}{\theta h\tau}, \frac{s\alpha}{h\tau}, \frac{r\theta h - qsg}{qs\delta}, 0 \right]$$

Dengan syarat eksistensi:

$$r\theta h > qsg$$

Agar komponen kerusakan jaringan memenuhi:

$$D(t) = \frac{r\theta h - qsg}{qs\delta} > 0$$

Dengan kondisi:

$$C(t) = 0 \text{ dan } D(t) > 0$$

Yang menggambarkan kondisi ketika neuron hidup telah hilang, namun kerusakan jaringan masih berlangsung.

Substitusi titik E_2 ke dalam matriks Jacobian umum maka diperoleh:

$$J(E_2) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\tau & -\frac{r\theta h}{qs} & 0 & -\frac{\delta qs\alpha}{\theta h\tau} & 0 \\ r & 0 & -h & 0 & -\frac{b(r\theta h - qsg)}{qs\delta} \\ s & \frac{\theta(r\theta h - qsg)}{qs\delta} & -\frac{r\theta h - qsg}{s\delta} & 0 & \frac{b(r\theta h - qsg)}{qs\delta} - c \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Selanjutnya, menentukan persamaan karakteristik diperoleh dari:

$$\det(J(E_2) - \lambda I) = 0$$

Kurangi diagonal dengan λ :

$$J(E_2) - \lambda I = \begin{bmatrix} -\tau - \lambda & -\frac{r\theta h}{qs} - \lambda & 0 & -\frac{\delta qs\alpha}{\theta h\tau} & 0 \\ r & 0 & -h - \lambda & 0 & -\frac{b(r\theta h - qsg)}{qs\delta} \\ s & \frac{\theta(r\theta h - qsg)}{qs\delta} & -\frac{r\theta h - qsg}{s\delta} & -\lambda & \frac{b(r\theta h - qsg)}{qs\delta} - c - \lambda \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Dengan singkatan:

$$A = \frac{\theta(r\theta h - qsg)}{qs\delta}$$

$$B = -\frac{r\theta h - qsg}{s\delta}$$

$$C = -\frac{b(r\theta h - qsg)}{qs\delta}$$

Karena kolom 1 dan kolom 5 cukup terpisah, determinan dapat difaktorkan menjadi:

$$(-\tau - \lambda) \left(\frac{b(r\theta h - qsg)}{qs\delta} - c - \lambda \right) \times \det U_{3 \times 3}$$

Dengan submatriks:

$$U = \begin{pmatrix} -\frac{r\theta h}{qs} - \lambda & 0 & -\frac{\delta qs\alpha}{\theta h\tau} \\ 0 & -h - \lambda & 0 \\ A & B & -\lambda \end{pmatrix}$$

Ekspansi pada dua baris kedua (karena ada banyak nol):

$$\det(U) = (-h - \lambda) \begin{vmatrix} -\frac{r\theta h}{qs} - \lambda & -\frac{\delta qs\alpha}{\theta h\tau} \\ A & -\lambda \end{vmatrix}$$

Hitung determinan 2×2 :

$$\begin{aligned} &= \left(-\frac{r\theta h}{qs} - \lambda\right)(-\lambda) - \left(-\frac{\delta qs\alpha}{\theta h\tau}\right)A \\ &= \lambda\left(\frac{r\theta h}{qs} + \lambda\right) + \frac{\delta qs\alpha}{\theta h\tau}A \end{aligned}$$

Substitusi A :

$$A = \frac{\theta(r\theta h - qs\alpha)}{qs\delta}$$

Maka:

$$\frac{\delta qs\alpha}{\theta h\tau} \frac{\theta(r\theta h - qs\alpha)}{qs\delta} = \frac{\alpha(r\theta h - qs\alpha)}{h\tau}$$

Jadi:

$$\det(U) = (-h - \lambda) \left[\lambda^2 + \frac{r\theta h}{qs} \lambda + \frac{\alpha(r\theta h - qs\alpha)}{h\tau} \right]$$

Maka persamaan karakteristiknya adalah:

$$\det(J(E_2) - \lambda I) = (-\tau - \lambda) \left(\frac{b(r\theta h - qs\alpha)}{qs\delta} - c - \lambda \right) (-h - \lambda) \left[\lambda^2 + \frac{r\theta h}{qs} \lambda + \frac{\alpha(r\theta h - qs\alpha)}{h\tau} \right]$$

Sehingga nilai eigen yang diperoleh adalah:

$$\lambda_1 = -\tau, \lambda_2 = \frac{b(r\theta h - qs\alpha)}{qs\delta} - c, \lambda_3 = -h,$$

Dan untuk dua eigenvalue lainnya $E_{4,5}$ berasal dari persamaan kuadrat:

$$\lambda^2 + \frac{r\theta h}{qs}\lambda + \frac{\alpha(r\theta h - qsg)}{h\tau} = 0$$

yakni:

$$\lambda_{4,5} = \frac{-\frac{r\theta h}{qs} \pm \sqrt{\left(\frac{r\theta h}{qs}\right)^2 - 4\frac{\alpha(r\theta h - qsg)}{h\tau}}}{2}$$

$$\lambda_{4,5} = -\frac{r\theta h}{2qs} \pm \frac{1}{2}\sqrt{\left(\frac{r\theta h}{qs}\right)^2 - 4\frac{\alpha(r\theta h - qsg)}{h\tau}}$$

Karena seluruh parameter biologis diasumsikan positif, maka:

$$\lambda_1 = -\tau < 0$$

$$\lambda_3 = -h < 0$$

Selanjutnya, pada pasangan eigenvalue λ_4 dan λ_5 , koefisien persamaan kuadrat memenuhi:

$$\frac{r\theta h}{2qs} > 0$$

Dan

$$\frac{\alpha(r\theta h - qsg)}{h\tau} > 0$$

Karena syarat eksistensi $r\theta h > qsg$.

Dengan demikian, berdasarkan kriteria Routh sederhana untuk polinom kuadrat diperoleh:

$$Re(\lambda_{4,5}) < 0$$

Artinya, kestabilan lokal titik E_2 hanya ditentukan oleh tanda dari eigenvalue kedua, yaitu:

$$\lambda_2 = \frac{b(r\theta h - qsg)}{qs\delta} - c$$

Jika

$$\frac{b(r\theta h - qsg)}{qs\delta} < c$$

Maka:

$$\lambda_2 < 0$$

Sehingga seluruh eigenvalue bernilai negatif dan titik kesetimbangan E_2 bersifat stabil lokal.

Sebaliknya, jika:

$$\frac{b(r\theta h - qsg)}{qs\delta} > c$$

Maka:

$$\lambda_2 > 0$$

Sehingga terdapat satu eigenvalue positif dan titik kesetimbangan E_2 menjadi tidak stabil.

Dengan demikian, titik kesetimbangan:

$$E_2 = \left[\frac{\alpha}{\tau}, \frac{qsa}{\theta h \tau}, \frac{sa}{h \tau}, \frac{r\theta h - qsg}{qs\delta}, 0 \right]$$

Memiliki kestabilan lokal:

$$E_2 = \begin{cases} \text{stabil asimtotik lokal,} & \text{jika } \frac{b(r\theta h - qsg)}{qs\delta} < c \\ \text{tidak stabil,} & \text{jika } \frac{b(r\theta h - qsg)}{qs\delta} > c \end{cases}$$

Hal ini menunjukkan bahwa kestabilan titik E_2 sangat dipengaruhi oleh keseimbangan antara laju kerusakan jaringan yang dipicu inflamasi dan laju kehilangan neuron hidup dalam sistem.

4.3.2.3 Analisis Kestimbangan Titik E_3

Titik kesetimbangan E_3 diperoleh:

$$E_3 = \left[\frac{\alpha}{\tau}, \frac{r\alpha}{\tau \left(\delta \frac{c}{b} + g \right)}, \frac{s\alpha}{h\tau}, \frac{c}{b}, \frac{\alpha}{b\tau} \left(\frac{\theta r}{\delta \frac{c}{b} + g} - \frac{qs}{h} \right) \right]$$

Untuk mempermudah notasi agar penulisan tidak terlalu panjang, didefinisikan:

$$M = \delta \frac{c}{b} + g$$

Sehingga:

$$Y(t) = \frac{r\alpha}{\tau M}$$

Dan

$$C(t) = \frac{\alpha}{b\tau} \left(\frac{\theta r}{M} - \frac{qs}{h} \right)$$

Dengan kondisi

$$C(t) > 0 \text{ dan } D(t) = \frac{c}{b}$$

Substitusi titik E_3 ke dalam matriks Jacobian umum menghasilkan:

$$J(E_3) = \begin{bmatrix} -\tau & 0 & 0 & 0 & 0 \\ r & -M & 0 & -\frac{\delta r\alpha}{\tau M} & 0 \\ s & 0 & -h & -\frac{qs}{h} & 0 \\ 0 & \frac{\theta c}{b} & -\frac{qc}{b} & 0 & -c \\ 0 & 0 & 0 & bC(t) & 0 \end{bmatrix}$$

Perhatikan bahwa elemen baris keempat kolom keempat menjadi nol karena pada titik kesetimbangan berlaku:

$$\theta Y(t) - bC(t) - qZ(t) = 0$$

Selanjutnya menentukan persamaan karakteristik:

$$\det(J(E_3) - \lambda I) = 0$$

Maka kurangi diagonal dengan λ :

$$J(E_3) - \lambda I = \begin{bmatrix} -\tau - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ r & -M - \lambda & 0 & \frac{\delta r \alpha}{\tau M} & 0 \\ s & 0 & -h - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\theta c}{b} & \frac{qc}{b} & 0 & -c \\ 0 & 0 & 0 & -\lambda & -\lambda \end{bmatrix}$$

Karena baris pertama hanya memiliki satu elemen non-nol pada kolom pertama, maka determinan dapat diekspansi terhadap baris pertama:

$$\det(J(E_3) - \lambda I) = (-\tau - \lambda) \det(N)$$

Dengan submatriks:

$$N = \begin{pmatrix} -M - \lambda & 0 & -\frac{\delta r \alpha}{\tau M} & 0 \\ 0 & -h - \lambda & 0 & 0 \\ \frac{\theta c}{b} & \frac{qc}{b} & 0 & -c \\ 0 & 0 & -\lambda & -\lambda \end{pmatrix}$$

Selanjutnya, ekspansi determinan 4×4 pada baris kedua submatriks N , karena hanya satu elemen non-nol:

$$(0, -h - \lambda, 0, 0)$$

Maka:

$$\det(N) = (-h - \lambda) \det(P)$$

Dengan submatriks 3×3 :

$$P = \begin{pmatrix} -M - \lambda & -\frac{\delta r \alpha}{\tau M} & 0 \\ \frac{\theta c}{b} & -\lambda & -c \\ 0 & bC(t) & -\lambda \end{pmatrix}$$

Maka menggunakan rumus determinan:

$$\det(P) = a(ei - fh) - b(di - fg) + c(dh - eg)$$

Dengan:

$$a = -M - \lambda, \quad b = -\frac{\delta r \alpha}{\tau M}, \quad c = 0, \quad d = \frac{\theta c}{b}, \quad e = -\lambda$$

$$f = -c, \quad g = 0, \quad h = L, \quad i = -\lambda$$

Karena $c = 0$, maka suku ketiga hilang

Jadi:

Suku pertama:

$$\begin{aligned} & (-M - \lambda)[(-\lambda)(-\lambda) - (-c)(bC(t))] \\ &= (-M - \lambda)(\lambda^2 + cbC(t)) \end{aligned}$$

Suku kedua

$$\begin{aligned} & -\left(-\frac{\delta r \alpha}{\tau M}\right)\left[\frac{\theta c}{b}(-\lambda) - (-c)(0)\right] \\ &= \frac{\delta r \alpha}{\tau M}\left(-\frac{\theta c}{b}\lambda\right) \\ &= -\frac{\delta r \alpha \theta c}{\tau M b}\lambda \end{aligned}$$

sehingga:

$$\det(P) = (-M - \lambda)(\lambda^2 + cbC(t)) - \frac{\delta r \alpha \theta c}{\tau M b}\lambda$$

Maka persamaan karakteristik dari titik E_3 adalah

$$\det(J(E_3) - \lambda I) = (-\tau - \lambda)(-h - \lambda)\left[(-M - \lambda)(\lambda^2 + cbC(t)) - \frac{\delta r \alpha \theta c}{\tau M b}\lambda\right] = 0$$

Jadi dua eigenvalue langsung:

$$\lambda_1 = -\tau, \lambda_2 = -h$$

Sedangkan tiga eigenvalue lainnya berasal dari persamaan kubik:

$$(-M - \lambda)(\lambda^2 + cbC(t)) - \frac{\delta r \alpha \theta c}{\tau M b}\lambda = 0$$

Maka didefinisikan:

$$Q(\lambda) = (-M - \lambda)(\lambda^2 + cbC(t)) - \frac{\delta r \alpha \theta c}{\tau M b} \lambda$$

$$Q(\lambda) = (-M\lambda^2 - McbC(t) - \lambda^3 - cbC(t)\lambda) - \frac{\delta r \alpha \theta c}{\tau M b} \lambda$$

$$Q(\lambda) = -\lambda^3 - M\lambda^2 - cbC(t)\lambda - McbC(t) - \frac{\delta r \alpha \theta c}{\tau M b} \lambda$$

gabungkan dua suku linear λ :

$$Q(\lambda) = -\lambda^3 - M\lambda^2 - \left(cbC(t) + \frac{\delta r \alpha \theta c}{\tau M b} \right) \lambda - McbC(t) \quad (4.33)$$

Karena polinom karakteristik biasanya ditulis:

$$\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0$$

Maka kalikan dengan -1 :

$$\lambda^3 + M\lambda^2 + \left(cbC(t) + \frac{\delta r \alpha \theta c}{\tau M b} \right) \lambda + McbC(t) = 0$$

Maka untuk kubik:

$$\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0$$

Diperoleh:

$$a_1 = M > 0$$

$$a_2 = cbC(t) + \frac{\delta r \alpha \theta c}{\tau M b}$$

$$a_3 = McbC(t)$$

Penyederhanaan koefisien a_2 dan a_3 :

Substitusi bentuk $C(t)$:

$$C(t) = \frac{\alpha}{b\tau} \left(\frac{\theta r}{M} - \frac{qs}{h} \right)$$

Ke dalam a_2 menghasilkan:

$$\begin{aligned}
 a_2 &= cb \left[\frac{\alpha}{b\tau} \left(\frac{\theta r}{M} - \frac{qs}{h} \right) \right] + \frac{\delta r \alpha \theta c}{\tau M b} \\
 a_2 &= \frac{\alpha c}{\tau} \left(\frac{\theta r}{M} - \frac{qs}{h} \right) + \frac{\delta r \alpha \theta c}{\tau M b} \\
 a_2 &= \frac{\alpha c}{\tau} \left[\left(\frac{\theta r}{M} - \frac{qs}{h} \right) + \frac{\delta r \theta}{M b} \right]
 \end{aligned} \tag{4.34}$$

Selanjutnya untuk a_3 :

$$\begin{aligned}
 a_3 &= M c b C(t) \\
 a_3 &= M c b \left[\frac{\alpha}{b\tau} \left(\frac{\theta r}{M} - \frac{qs}{h} \right) \right] \\
 a_3 &= \frac{\alpha c}{\tau} \left(\theta r - \frac{M q s}{h} \right)
 \end{aligned} \tag{4.35}$$

Untuk polinom kubik:

$$\lambda^3 + a_1 \lambda^2 + a_2 \lambda + a_3 = 0$$

Seluruh akar mempunyai bagian real negatif jika dan hanya jika memenuhi:

$$a_1 > 0, a_2 > 0, a_3 > 0, a_1 a_2 > a_3$$

Dengan syarat

$$1. \ a_1 > 0$$

Karena:

$$a_1 = M = \delta \frac{c}{b} + g$$

Dan seluruh parameter biologis bernilai positif, maka:

$$a_1 > 0$$

Selalu terpenuhi.

2. $a_3 > 0$

Dari persamaan:

$$a_3 = \frac{\alpha c}{\tau} \left(\theta r - \frac{Mqs}{h} \right)$$

Karena $\alpha > 0$, $c > 0$, dan $\tau > 0$, maka syarat $a_3 > 0$ bergantung pada:

$$\theta r - \frac{Mqs}{h} > 0$$

Atau dengan $M = \delta \frac{c}{b} + g$, menjadi:

$$\theta r > \frac{qs}{h} \left(\delta \frac{c}{b} + g \right) \quad (4.36)$$

3. $a_2 > 0$

Dari persamaan:

$$a_2 = \frac{\alpha c}{\tau} \left[\left(\frac{\theta r}{M} - \frac{qs}{h} \right) + \frac{\delta r \theta}{bM} \right]$$

Karena faktor $\frac{\alpha c}{\tau} > 0$, maka cukup dipenuhi:

$$\left(\frac{\theta r}{M} - \frac{qs}{h} \right) + \frac{\delta r \theta}{bM} > 0$$

Jika syarat (4.36) terpenuhi, maka suku pertama sudah positif, sedangkan suku kedua juga positif. Dengan demikian

$$a_2 > 0$$

Otomatis terpenuhi.

4. $a_1 a_2 > a_3$

Substitusi $a_1 = M$, a_2 , dan a_3 :

$$M \frac{\alpha c}{\tau} \left[\left(\frac{\theta r}{M} - \frac{qs}{h} \right) + \frac{\delta r \theta}{bM} \right] > \frac{\alpha c}{\tau} \left(\theta r - \frac{Mqs}{h} \right)$$

Hilangkan faktor positif $\frac{\alpha c}{\tau}$:

$$M \left[\left(\frac{\theta r}{M} - \frac{qs}{h} \right) + \frac{\delta r \theta}{bM} \right] > \theta r - \frac{Mqs}{h}$$

Distribusikan M :

$$\theta r - \frac{Mqs}{h} + \frac{\delta r \theta}{b} > \theta r - \frac{Mqs}{h}$$

Sehingga tersisa:

$$\frac{\delta r \theta}{b} > 0$$

Yang selalu benar karena seluruh parameter positif.

Jadi syarat:

$$a_1 a_2 > a_3$$

Selalu terpenuhi.

Dengan demikian, titik kesetimbangan:

$$E_3 = \left[\frac{\alpha}{\tau}, \frac{r\alpha}{\tau \left(\delta \frac{c}{b} + g \right)}, \frac{s\alpha}{h\tau}, \frac{c}{b}, \frac{\alpha}{b\tau} \left(\frac{\theta r}{\delta \frac{c}{b} + g} - \frac{qs}{h} \right) \right]$$

Bersifat stabil lokal apabila memenuhi:

$$\theta r > \frac{qs}{h} \left(\delta \frac{c}{b} + g \right)$$

Sebaliknya, apabila syarat tersebut tidak terpenuhi, maka komponen neuron hidup pada titik kesetimbangan E_3 tidak positif sehingga titik tersebut tidak layak secara biologis. Selain itu, kegagalan syarat Routh-Hurwitz menunjukkan bahwa titik E_3 juga kehilangan kestabilan lokal.

4.4 Analisis Perilaku Variabel Sistem

Setelah diperoleh tiga titik kesetimbangan E_1, E_2 , dan E_3 beserta syarat kestabilannya, langkah selanjutnya adalah menganalisis bagaimana perilaku masing-masing variabel sistem, yaitu $X(t), Y(t), Z(t), D(t)$, dan $C(t)$, terhadap parameter-parameter biologis yang terlibat dalam model. Analisis ini dilakukan karena nilai titik kesetimbangan tidak hanya menunjukkan keadaan stasioner sistem, tetapi juga memberikan informasi mengenai arah perubahan populasi setiap variabel apabila parameter model mengalami peningkatan atau penurunan. Dengan demikian, dapat diketahui parameter mana yang berperan memperbesar aktivasi inflamasi, mempercepat kerusakan jaringan, maupun meningkatkan peluang keberlangsungan hidup neuron pasca-stroke. Analisis dilakukan berdasarkan bentuk umum koordinat titik kesetimbangan yang telah diperoleh sebelumnya.

Pada model *Stroke-Microglia-Damage* (SMD), terdapat tiga titik kesetimbangan yaitu E_1, E_2 , dan E_3 , yang masing-masing merepresentasikan kondisi biologis berbeda, mulai dari aktivasi awal mikroglia tanpa keterlibatan neuron, fase kerusakan berat dengan hilangnya neuron hidup, hingga kondisi homeostatis baru ketika neuron masih mampu dipertahankan. Dengan demikian, perilaku variabel $X(t), Y(t), Z(t), D(t), C(t)$ dapat dianalisis berdasarkan besar komponen pada ketiga titik kesetimbangan tersebut serta syarat kestabilan lokal yang telah diperoleh.

4.4.1 Analisis Perilaku Mikroglia Istirahat $X(t)$

Variabel $X(t)$ menyatakan banyaknya mikroglia istirahat pada waktu t .

Berdasarkan persamaan model:

$$\frac{dX(t)}{dt} = \alpha - \tau X(t)$$

Terlihat bahwa dinamika $X(t)$ bersifat linier sederhana dan tidak dipengaruhi secara langsung oleh variabel lain. Persamaan ini memiliki solusi menuju keadaan tunak:

$$X(t) = \frac{\alpha}{\tau}$$

Nilai ini muncul identik pada ketiga titik kesetimbangan:

$$E_1, E_2, E_3: \quad X(t) = \frac{\alpha}{\tau}$$

Hal ini menunjukkan bahwa dalam jangka panjang populasi mikroglia istirahat selalu menuju suatu nilai konstan yang ditentukan sepenuhnya oleh keseimbangan antara laju pembentukan mikroglia α dan laju penurunan/aktivasi τ . Secara biologis, kondisi ini mengindikasikan bahwa meskipun terjadi proses inflamasi maupun kerusakan jaringan, sistem tetap mempertahankan cadangan mikroglia istirahat sebagai sumber aktivasi ke dua fenotipe aktif, yaitu pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Dengan kata lain, mikroglia istirahat berfungsi sebagai pasokan imun bawaan yang selalu tersedia selama fase akut pasca-stroke. Karena nilai $X(t)$ tidak berubah antar titik kesetimbangan, maka dapat disimpulkan bahwa perilaku mikroglia istirahat bersifat stabil menuju nilai konstan $\frac{\alpha}{\tau}$, dan tidak menjadi faktor pembeda utama antar kondisi biologis sistem.

4.4.2 Analisis Perilaku Mikroglia Pro-Inflamasi $Y(t)$

Variabel $Y(t)$ menyatakan banyaknya mikroglia pro-inflamasi, yaitu mikroglia yang menghasilkan mediator inflamasi dan berperan dalam memperluas cedera jaringan. Berdasarkan model:

$$\frac{dY(t)}{dt} = rX(t) - \delta D(t)Y(t) - gY(t)$$

Terlihat bahwa $Y(t)$ meningkat melalui aktivasi dari mikroglia istirahat sebesar $rX(t)$, tetapi menurun akibat kematian alami dan interaksi dengan kerusakan jaringan. Pada ketiga titik kesetimbangan diperoleh:

$$Y(t)_{E_1} = \frac{r\alpha}{\tau g}$$

$$Y(t)_{E_2} = \frac{qs\alpha}{\theta h\tau}$$

$$Y(t)_{E_3} = \frac{r\alpha}{\tau \left(\delta \frac{c}{b} + g \right)}$$

Terlihat bahwa:

$$Y(t)_{E_3} < Y(t)_{E_1}$$

Karena penyebut pada E_3 lebih besar, yaitu $\left(\delta \frac{c}{b} + g \right) > g$

Artinya, ketika kerusakan jaringan masih ada dan neuron hidup masih bertahan, populasi mikroglia pro-inflamasi mengalami penurunan dibanding kondisi aktivasi inflamasi awal. Hal ini menunjukkan adanya mekanisme redaman inflamasi akibat interaksi balik dengan kerusakan jaringan dan respon protektif sistem.

Pada titik E_2 , mikroglia pro-inflamasi tetap bertahan pada nilai positif meskipun neuron hidup sudah hilang ($C(t) = 0$). Ini menunjukkan bahwa fase kerusakan berat pasca-stroke ditandai oleh persistensi respon inflamasi. Secara biologis dapat disimpulkan:

1. Pada fase awal (E_1) aktivasi pro-inflamasi cukup tinggi,
2. Pada fase kerusakan berat (E_2) mikroglia pro-inflamasi tetap dominan,
3. Pada fase pemulihan parsial (E_3) nilainya menurun namun tidak hilang.

Dengan demikian, $Y(t)$ cenderung tetap bernilai positif sepanjang dinamika sistem, tetapi menurun ketika mekanisme proteksi jaringan mulai bekerja.

4.4.3 Analisis Perilaku Mikroglia Anti-Inflamasi $Z(t)$

Variabel $Z(t)$ menyatakan banyaknya mikroglia anti-inflamasi yang berfungsi menekan inflamasi, membersihkan debris seluler, dan membantu pemulihan jaringan. Dinamika $Z(t)$ diberikan oleh:

$$\frac{dZ(t)}{dt} = sX(t) - hZ(t)$$

Persamaan ini juga linier dan menghasilkan keadaan setimbang:

$$Z(t) = \frac{s\alpha}{h\tau}$$

Nilai ini juga identik pada semua titik kesetimbangan:

$$E_1, E_2, E_3: \quad Z(t) = \frac{s\alpha}{h\tau}$$

Artinya, populasi mikroglia anti-inflamasi selalu bergerak menuju nilai konstan yang ditentukan oleh laju aktivasi protektif s dan laju kematian h .

Berbeda dengan mikroglia pro-inflamasi yang sensitif terhadap kerusakan jaringan, perilaku $Z(t)$ relatif stabil dan persisten. Hal ini menunjukkan bahwa sistem biologis selalu menyediakan respon protektif sebagai mekanisme kompensasi terhadap inflamasi yang berlangsung. Secara biologis keberadaan $Z(t)$ yang selalu positif menandakan bahwa sistem pasca-stroke tidak hanya mengalami destruksi, tetapi juga secara simultan menjalankan proses anti-inflamasi dan reparatif. Namun demikian, kestabilan global sistem tetap ditentukan oleh apakah efek proteksi ini cukup besar untuk menandingi dominasi mikroglia pro-inflamasi.

4.4.4 Analisis Perilaku Tingkat Kerusakan Jaringan $D(t)$

Variabel $D(t)$ menyatakan tingkat kerusakan jaringan otak akibat proses inflamasi. Dinamikanya diberikan oleh:

$$\frac{dD(t)}{dt} = \theta D(t)Y(t) - bD(t)C(t) - qD(t)Z(t)$$

Persamaan ini menunjukkan bahwa kerusakan jaringan:

1. Meningkat akibat penguatan inflamasi oleh mikroglia pro-inflamasi $\theta D(t)Y(t)$,
2. Menurun melalui interaksi dengan neuron hidup $bD(t)C(t)$,
3. Menurun melalui perlindungan mikroglia anti-inflamasi $qD(t)Z(t)$.

Pada titik kesetimbangan:

$$D_{E_1} = 0$$

$$D(t)_{E_2} = \frac{r\theta h - qsg}{qs\delta} > 0$$

$$D(t)_{E_3} = \frac{c}{b} > 0$$

Interpretasinya:

Pada E_1

Belum terjadi akumulasi kerusakan jaringan.

Pada E_2 :

Kerusakan jaringan mencapai nilai positif yang ditentukan oleh dominasi efek inflamasi terhadap proteksi anti-inflamasi. Semakin besar r , θ , dan h , maka $D(t)$ semakin besar. Sebaliknya, jika q , s , dan δ semakin besar, maka $D(t)$ semakin kecil.

Pada E_3 :

Pada titik kesetimbangan E_3 , kerusakan jaringan tidak hilang sepenuhnya, tetapi menetap pada:

$$D(t) = \frac{c}{b}$$

Yang menunjukkan masih adanya residu cedera.

Artinya, jika c meningkat, maka sisa kerusakan jaringan meningkat, jika b meningkat, maka kerusakan jaringan menurun. Secara biologis dapat dijelaskan bahwa semakin tinggi laju kematian neuron, maka sistem menyisakan kerusakan lebih besar. Sebaliknya, semakin tinggi kapasitas interaksi perbaikan b , maka kerusakan residu dalam jaringan menjadi lebih kecil. Dengan demikian, $D(t)$ tidak selalu menuju nol, pada kondisi biologis realistis sistem justru cenderung mempertahankan sejumlah kerusakan sisa sebagai akibat stroke.

4.4.5 Analisis Perilaku Neuron Hidup $C(t)$

Variabel $C(t)$ menyatakan jumlah neuron hidup yang masih bertahan.

Dinamika neuron diberikan oleh:

$$\frac{dC(t)}{dt} = bC(t)D(t) - cC(t)$$

Atau

$$\frac{dC(t)}{dt} = C(t)(bD(t) - c)$$

Persamaan ini menunjukkan bahwa perubahan neuron hidup sangat bergantung pada besar kerusakan jaringan. Pada titik kesetimbangan:

$$C(t)_{E_1} = 0$$

$$C(t)_{E_2} = 0$$

$$C(t)_{E_3} = \frac{\alpha}{b\tau} \left(\frac{\theta r}{\delta \frac{c}{b} + g} - \frac{qs}{h} \right)$$

Terlihat bahwa hanya titik E_3 yang menghasilkan:

$$C(t) > 0$$

Dengan syarat:

$$\frac{\theta r}{\delta \frac{c}{b} + g} > \frac{qs}{h}$$

Artinya, keberlangsungan neuron hidup hanya dapat dipertahankan ketika sistem berada pada keseimbangan biologis tertentu. Secara matematis, neuron hidup merupakan variabel paling sensitif karena:

1. Pada E_1 neuron belum terlibat,
2. Pada E_2 neuron telah hilang,
3. Hanya pada E_3 neuron dapat bertahan.

Dengan demikian, $C(t)$ menjadi indikator utama keberhasilan sistem dalam mempertahankan fungsi jaringan otak pasca-stroke. Semakin besar nilai $C(t)$, semakin baik kemampuan sistem mempertahankan neuron.

4.4.6 Kesimpulan Umum Perilaku Variabel Sistem

Berdasarkan ketiga titik kesetimbangan dan hasil kestabilan lokal, diperoleh gambaran umum perilaku sistem *Stroke-Microglia-Damage* (SMD) sebagai berikut:

1. Mikroglia istirahat $X(t)$ selalu menuju nilai konstan $\frac{\alpha}{\tau}$ dan berperan sebagai cadangan aktivasi sistem imun.
2. Mikroglia pro-inflamasi $Y(t)$ tetap aktif pada seluruh fase, tetapi cenderung menurun ketika sistem mulai memasuki kondisi pemulihan parsial.

3. Mikroglia anti-inflamasi $Z(t)$ selalu bernilai positif dan stabil sebagai mekanisme proteksi biologis.
4. Kerusakan jaringan $D(t)$ dapat hilang hanya pada kondisi trivial, tetapi pada kondisi biologis realistis tetap menyisakan kerusakan.
5. Neuron hidup $C(t)$ merupakan variabel paling kritis, hanya dapat dipertahankan pada titik kesetimbangan E_3 yang memenuhi syarat kestabilan biologis.

Secara keseluruhan, sistem menunjukkan bahwa dinamika pasca-stroke ditentukan oleh kompetisi antara dua mekanisme utama, yaitu:

- a. Mekanisme destruktif inflamasi yang diperantarai mikroglia pro-inflamasi,
- b. Mekanisme protektif reparatif yang diperantarai mikroglia anti-inflamasi.

Apabila efek inflamasi terlalu dominan, sistem akan bergerak menuju E_2 , yaitu kondisi kerusakan jaringan berkelanjutan dan hilangnya neuron hidup. Sebaliknya, apabila terdapat keseimbangan yang cukup antara inflamasi dan proteksi, sistem bergerak menuju E_3 , yaitu keadaan homeostatis baru dengan neuron hidup yang masih dapat dipertahankan.

4.5 Analisis Pengaruh Parameter terhadap $C(t)$

Berdasarkan hasil analisis titik kesetimbangan dan analisis kestabilan lokal sebelumnya, diperoleh bahwa variabel neuron hidup $C(t)$ hanya bernilai positif pada titik kesetimbangan E_3 . Hal ini menunjukkan bahwa keberlangsungan neuron hidup dalam model *Stroke-Microglia-Damage* (SMD) hanya dapat dipertahankan ketika seluruh komponen sistem, yaitu mikroglia istirahat, mikroglia pro-inflamasi, mikroglia anti-inflamasi, kerusakan jaringan, dan neuron hidup, berada dalam keadaan eksis secara bersamaan.

Koordinat neuron hidup pada titik kesetimbangan E_3 diberikan oleh:

$$C(t) = \frac{\alpha}{b\tau} \left(\frac{\theta r}{\delta \frac{c}{b} + g} - \frac{qs}{h} \right) \quad (4.37)$$

Persamaan (4.37) menunjukkan bahwa jumlah neuron hidup pada keadaan setimbang dipengaruhi oleh beberapa parameter biologis yang muncul secara eksplisit di dalam persamaan. Dalam penelitian ini, analisis difokuskan pada empat parameter utama, yaitu:

b : Laju penurunan kerusakan dan peningkatan jumlah neuron hidup,

c : Laju kematian alami neuron,

δ : Laju interaksi kerusakan dengan mikroglia pro-inflamasi,

q : Laju perlindungan jaringan oleh mikroglia anti-inflamasi.

Keempat parameter tersebut dipilih karena muncul secara eksplisit dalam bentuk $C(t)$ dan juga memengaruhi syarat kestabilan lokal sistem. Oleh karena itu, sebelum dilakukan simulasi numerik, perlu dilakukan peninjauan teoritis untuk memprediksi arah perubahan neuron hidup akibat variasi masing-masing parameter.

4.5.1 Prediksi Pengaruh Parameter terhadap $C(t)$

Berdasarkan persamaan (4.37), dapat dilakukan peninjauan awal mengenai arah perubahan neuron hidup ketika masing-masing parameter dinaikkan.

1. Pengaruh parameter b

Parameter b muncul sebagai faktor pembagi luar $\frac{1}{b\tau}$ dan juga berada pada suku $\delta \frac{c}{b}$. Ketika nilai b meningkat, faktor pembagi luar menjadi lebih besar sehingga nilai keseluruhan $C(t)$ cenderung menurun. Walaupun pada saat

yang sama suku $\delta \frac{c}{b}$ mengecil dan sedikit memperbesar fraksi pertama, pengaruh penurunan akibat faktor $\frac{1}{b}$ tetap lebih dominan. Akibatnya jumlah neuron hidup pada keadaan setimbang menjadi lebih kecil. Dengan demikian, secara matematis diperoleh kecenderungan:

$$b \uparrow \Rightarrow C(t) \downarrow$$

Artinya, peningkatan intensitas interaksi neuron hidup dengan area kerusakan tidak selalu meningkatkan jumlah neuron yang bertahan, tetapi justru dapat menurunkan nilai neuron hidup tunak dalam formulasi model.

2. Pengaruh parameter c

Parameter c menyatakan laju kematian alami neuron hidup dan muncul pada suku $\delta \frac{c}{b}$. Ketika c meningkat, maka penyebut fraksi pertama pada persamaan (4.37) ikut membesar sehingga nilai:

$$\frac{\theta r}{\delta \frac{c}{b} + g}$$

Menjadi lebih kecil.

Akibatnya nilai neuron hidup pada keadaan setimbang juga menurun.

Dengan demikian:

$$c \uparrow \Rightarrow C(t) \downarrow$$

Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi laju kematian alami neuron, semakin rendah jumlah neuron hidup yang mampu dipertahankan pada keadaan stabil.

3. Pengaruh parameter δ

Parameter δ menunjukkan kekuatan interaksi kerusakan jaringan dengan mikroglia pro-inflamasi. Parameter ini juga berada pada penyebut fraksi

pertama persamaan (4.37). Ketika δ meningkat, maka nilai penyebut membesar sehingga fraksi utama mengecil. Akibatnya jumlah neuron hidup pada titik kesetimbangan menurun. Dengan demikian:

$$\delta \uparrow \Rightarrow C(t) \downarrow$$

Artinya dominasi jalur inflamasi pro-inflamasi menyebabkan kemampuan sistem mempertahankan neuron hidup semakin berkurang.

4. Pengaruh parameter q

Parameter q muncul secara linier pada suku pengurang:

$$-\frac{qs}{h}$$

Jika q meningkat, maka suku pengurang tersebut menjadi lebih besar sehingga isi kurung pada persamaan (4.37) menjadi lebih kecil. Akibatnya nilai neuron hidup $C(t)$ pada keadaan setimbang ikut menurun.

Secara matematis:

$$q \uparrow \Rightarrow C(t) \downarrow$$

Hal ini menunjukkan bahwa dalam struktur model, perubahan kontribusi mikroglia anti-inflamasi juga turut menggeser keseimbangan neuron hidup ke nilai yang lebih rendah.

4.5.2 Prediksi Kestabilan Lokal Berdasarkan Jacobian

Selain memengaruhi besar kecilnya neuron hidup pada titik kesetimbangan, keempat parameter tersebut juga memengaruhi kestabilan lokal titik E_3 . Berdasarkan hasil analisis Jacobian, diperoleh bahwa titik E_3 stabil asimtotik lokal apabila memenuhi syarat:

$$\theta r > \frac{qs}{h} \left(\delta \frac{c}{b} + g \right) \quad (4.38)$$

Ketidaksetaraan (4.38) menentukan agar seluruh bagian real nilai eigen tetap negatif sehingga solusi sistem akan bergerak menuju titik kesetimbangan. Dari bentuk tersebut dapat dianalisis bahwa:

1. Jika b meningkat, maka suku $\delta \frac{c}{b}$ mengecil sehingga syarat kestabilan lokal relatif lebih mudah dipenuhi,
2. jika c meningkat, maka ruas kanan ketidaksetaraan membesar sehingga kestabilan menjadi lebih sulit dipenuhi dan sistem lebih dekat pada ambang ketidakstabilan,
3. jika δ meningkat, maka kestabilan lokal juga cenderung melemah,
4. jika q meningkat, maka ruas kanan bertambah secara langsung sehingga perubahan kestabilan terjadi lebih cepat.

Namun demikian, perlu diperhatikan bahwa kestabilan lokal menurut nilai eigen hanya menunjukkan bahwa solusi sistem tetap bergerak menuju titik setimbang, sedangkan besar kecilnya neuron hidup pada titik setimbang tetap ditentukan oleh persamaan (4.37). Dengan demikian, secara teoritis perubahan nilai parameter tidak hanya memengaruhi besar nilai $C(t)$, tetapi juga memengaruhi posisi sistem terhadap daerah stabil atau tidak stabil.

4.5.3 Implikasi Teoritis terhadap Simulasi Numerik

Berdasarkan hasil peninjauan teoritis di atas, diperoleh bahwa parameter b, c, δ , dan q merupakan parameter yang sama-sama memiliki pengaruh sensitif terhadap dinamika neuron hidup. Secara umum, peningkatan keempat parameter tersebut diprediksi menyebabkan nilai neuron hidup pada keadaan setimbang menurun, meskipun melalui mekanisme matematis yang berbeda-beda. Di sisi lain, parameter c, δ , dan q juga cenderung memperlemah kestabilan lokal sistem

karena dapat menggeser nilai eigen mendekati nol, sedangkan parameter b masih menjaga sistem berada pada daerah stabil meskipun nilai neuron hidup tunaknya menurun. Oleh karena itu, hasil teoritis ini selanjutnya perlu divalidasi melalui perhitungan numerik titik kesetimbangan, evaluasi nilai eigen jacobian, serta simulasi dinamika sistem menggunakan perangkat lunak Matlab pada subbab berikutnya.

4.6 Validasi Numerik dan Simulasi Dinamika Sistem

Analisis analitik pada Subbab sebelumnya memberikan syarat umum keberadaan titik kesetimbangan dan kestabilan lokal sistem berdasarkan parameter-parameter model. Namun untuk memastikan bahwa hasil teoritis tersebut benar-benar merepresentasikan perilaku biologis model *Stroke-Microglia-Damage* (SMD), maka dilakukan validasi numerik menggunakan nilai parameter acuan dari (Alqarni dkk., 2020). Validasi numerik ini bertujuan untuk:

1. Menghitung nilai titik kesetimbangan secara numerik,
2. Menentukan nilai eigen Jacobian secara komputasi,
3. Memverifikasi kestabilan teoritis yang telah diperoleh,
4. Menggambarkan trajektori sistem menuju titik stabil melalui simulasi dinamika.

Dengan demikian, hasil analisis simbolik pada Subbab 4.3-4.5 dapat dibuktikan secara nyata melalui simulasi numerik.

4.6.1 Substitusi Nilai Parameter Acuan

Parameter biologis yang digunakan adalah parameter yang disajikan pada Tabel (4.1). Nilai-nilai tersebut selanjutnya disubstitusikan ke dalam bentuk umum titik kesetimbangan E_1 , E_2 , dan E_3 .

4.6.2 Perhitungan Numerik Titik Keseimbangan

1. Titik keseimbangan E_1

Bentuk umum:

$$E_1 = \left[\frac{\alpha}{\tau}, \frac{r\alpha}{\tau g}, \frac{s\alpha}{h\tau}, 0, 0 \right]$$

Substitusi parameter:

$$X(t) = \frac{\alpha}{\tau} = \frac{0.38}{0.14} = 2.7143$$

$$Y(t) = \frac{r\alpha}{\tau g} = \frac{0.12(0.38)}{0.14(0.05)} = 6.5143$$

$$Z(t) = \frac{s\alpha}{h\tau} = \frac{0.017(0.38)}{0.06(0.14)} = 0.7690$$

Maka:

$$E_1 = (2.7143, 6.5143, 0.7690, 0, 0)$$

2. Titik keseimbangan E_2

Bentuk umum:

$$E_2 = \left[\frac{\alpha}{\tau}, \frac{qs\alpha}{\theta h\tau}, \frac{s\alpha}{h\tau}, \frac{r\theta h - qsg}{qs\delta}, 0 \right]$$

Substitusi parameter:

$$X(t) = \frac{\alpha}{\tau} = \frac{0.38}{0.14} = 2.7143$$

$$Y(t) = \frac{qs\alpha}{\theta h\tau} = \frac{0.0125(0.017)(0.38)}{0.2354(0.06)(0.14)} = 0.0408$$

$$Z(t) = \frac{s\alpha}{h\tau} = \frac{0.017(0.38)}{0.06(0.14)} = 0.7690$$

$$D(t) = \frac{r\theta h - qsg}{qs\delta} = \frac{(0.12)(0.2354)(0.06) - (0.0125)(0.017)(0.05)}{(0.0125)(0.017)(0.2854)}$$

$$D(t) = 27.7712$$

Maka:

$$E_2 = (2.7143, 0.0408, 0.7690, 27.7712, 0)$$

Nilai $D(t)$ yang sangat tinggi pada E_2 menunjukkan bahwa titik ini merepresentasikan kondisi kerusakan jaringan ekstrem ketika neuron hidup telah hilang sepenuhnya. Oleh karena itu, meskipun eksis secara matematis, titik E_2 kurang realistis sebagai keadaan pemulihan biologis dan lebih menggambarkan fase degeneratif berat.

3. Titik kesetimbangan E_3

Bentuk umum:

$$E_3 = \left[\frac{\alpha}{\tau}, \frac{r\alpha}{\tau \left(\delta \frac{c}{b} + g \right)}, \frac{s\alpha}{h\tau}, \frac{c}{b}, \frac{\alpha}{b\tau} \left(\frac{\theta r}{\delta \frac{c}{b} + g} - \frac{qs}{h} \right) \right]$$

Substitusi parameter:

$$X(t) = \frac{\alpha}{\tau} = \frac{0.38}{0.14} = 2.7143$$

$$\delta \frac{c}{b} + g = (0.2854) \frac{0.05}{0.1} + 0.05 = 0.1927$$

$$Y(t) = \frac{r\alpha}{\tau \left(\delta \frac{c}{b} + g \right)} = \frac{0.12(0.38)}{0.14(0.1927)} = 1.6903$$

$$Z(t) = \frac{s\alpha}{h\tau} = \frac{0.017(0.38)}{0.06(0.14)} = 0.7690$$

$$D(t) = \frac{c}{b} = \frac{0.05}{0.1} = 0.5$$

$$C(t) = \frac{\alpha}{b\tau} \left(\frac{\theta r}{\delta \frac{c}{b} + g} - \frac{qs}{h} \right) = \frac{0.38}{0.1(0.14)} \left(\frac{0.2354(0.12)}{0.1927} - \frac{0.0125(0.017)}{0.06} \right)$$

$$C(t) = 3.8827$$

Maka:

$$E_3 = (2.7143, 1.6903, 0.7690, 0.5, 3.8827)$$

Karena seluruh komponen bernilai positif, maka secara biologis titik E_3 merupakan titik koeksistensi penuh yang paling realistis.

4.6.3 Perhitungan Numerik Eigenvalue Jacobian

Untuk memverifikasi kestabilan, masing-masing titik kesetimbangan disubstitusikan ke dalam matriks Jacobian dan dihitung nilai eigennya menggunakan *software* Matlab.

1. Eigenvalue pada E_1

Dari rumus analitik:

$$\lambda_1 = -\tau, \lambda_2 = -g, \lambda_3 = -h, \lambda_4 = \frac{\alpha}{\tau} \left(\frac{\theta r}{g} - \frac{qs}{h} \right), \lambda_5 = -c$$

Substitusikan:

$$\lambda_1 = -0.14, \lambda_2 = -0.05, \lambda_3 = -0.06, \lambda_5 = -0.05$$

Dan

$$\lambda_4 = \frac{\alpha}{\tau} \left(\frac{\theta r}{g} - \frac{qs}{h} \right)$$

$$\lambda_4 = \frac{0.38}{0.14} \left(\frac{0.2354(0.12)}{0.05} - \frac{0.0125(0.017)}{0.06} \right) = 1.5237$$

Karena terdapat satu eigenvalue positif:

$$\lambda_4 > 0$$

Maka:

E_1 tidak stabil

2. Eigenvalue pada E_2

Perhitungan numerik Matlab menghasilkan:

$$\lambda_1 = -0.14, \lambda_2 = -0.06, \lambda_3 = 2.7209, \lambda_{4,5} = -3.9871 \pm 0.5421i$$

Karena terdapat satu eigenvalue positif:

$$2.7209 > 0$$

Maka:

$$E_2 \text{ tidak stabil}$$

3. Eigenvalue pada E_3

Substitusi numerik menghasilkan:

$$\lambda_1 = -0.14, \lambda_2 = -0.06, \lambda_3 = -0.1927, \lambda_{4,5} = -0.0843 \pm 0.2316i$$

Semua bagian real bernilai negatif, sehingga:

$$Re(\lambda_i) < 0$$

Untuk seluruh i

Dengan demikian:

$$E_3 \text{ stabil asimtotik lokal}$$

Hasil ini sesuai dengan teori analitik pada Subbab 4.3.

4.6.4 Simulasi Dinamika Sistem Menggunakan Matlab

Simulasi numerik dilakukan menggunakan perangkat lunak Matlab untuk memvisualisasikan perilaku sistem di sekitar titik kesetimbangan yang telah diperoleh pada analisis sebelumnya. Simulasi ini dilakukan menggunakan phase portrait yang dibangun berdasarkan parameter kestabilan hasil analisis Jacobian dan nilai eigen. Parameter yang digunakan pada simulasi ditunjukkan pada Tabel 4.1.

1. Titik kesetimbangan E_1

Berdasarkan analisis kestabilan sebelumnya diperoleh bahwa kestabilan titik kesetimbangan E_1 ditentukan oleh tanda dari eigenvalue

$$\lambda_4 = \frac{\alpha}{\tau} \left(\frac{\theta r}{g} - \frac{qs}{h} \right)$$

Karena $\frac{\alpha}{\tau} > 0$, maka tanda λ_4 hanya ditentukan oleh

$$\mu_1 = \frac{\theta r}{g} - \frac{qs}{h}$$

Substitusi nilai parameter menghasilkan

$$\frac{\theta r}{g} = \frac{(0.2354)(0.12)}{0.05} = 0.56496$$

Dan

$$\frac{qs}{h} = \frac{(0.0125)(0.017)}{0.06} = 0.003542$$

Sehingga diperoleh

$$\mu_1 = 0.56496 - 0.003542 = 0.561418$$

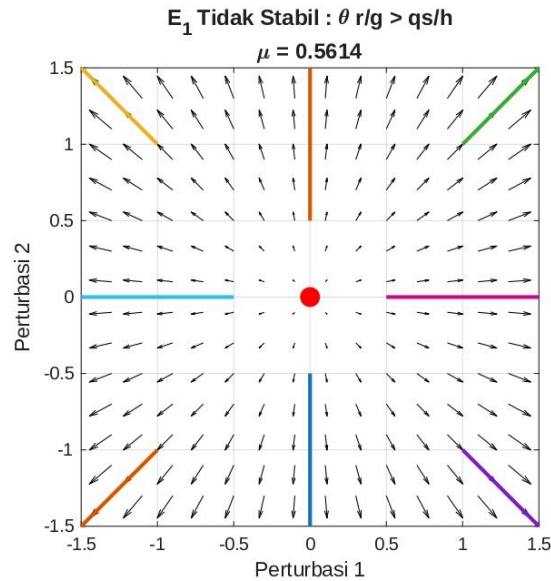
Karena

$$\mu_1 > 0$$

Maka

$$\lambda_4 > 0$$

Hal ini menunjukkan bahwa titik kesetimbangan E_1 tidak stabil.



Gambar 4.1 Simulasi ketidakstabilan titik kesetimbangan E_1

Pada Gambar 4.1 terlihat bahwa seluruh trajektori bergerak menjauhi titik kesetimbangan. Perilaku tersebut menunjukkan bahwa gangguan kecil yang diberikan pada sistem akan semakin membesar seiring waktu sehingga sistem tidak mampu kembali ke keadaan setimbang. Untuk menggambarkan kondisi stabil sesuai hasil analisis teoritis, dilakukan simulasi dengan mengasumsikan

$$\frac{\theta r}{g} < \frac{qs}{h}$$

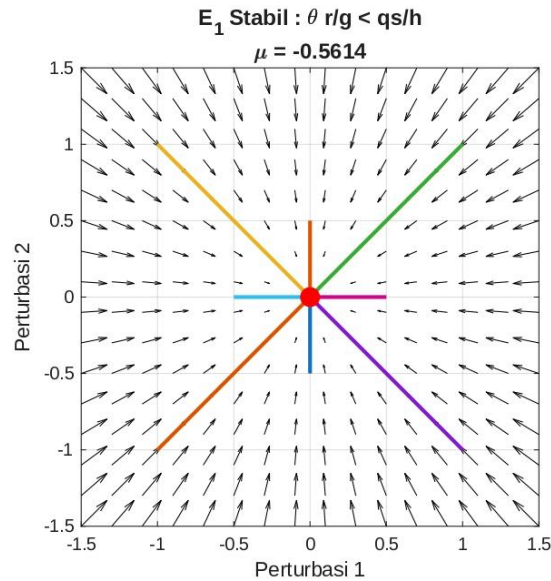
Sehingga

$$\mu_1 < 0$$

Pada kondisi ini seluruh trajektori bergerak menuju titik kesetimbangan. Dengan demikian, titik kesetimbangan E_1 bersifat stabil asimtotik lokal apabila syarat

$$\frac{\theta r}{g} < \frac{qs}{h}$$

Terpenuhi.



Gambar 4.2 Simulasi kestabilan titik kesetimbangan E_1

2. Titik kesetimbangan E_2

Hasil analisis Jacobian menunjukkan bahwa kestabilan lokal titik kesetimbangan E_2 ditentukan oleh eigenvalue

$$\lambda_2 = \frac{b(r\theta h - qsg)}{qs\delta} - c$$

Selanjutnya dihitung:

$$r\theta h = (0.12)(0.2354)(0.06) = 0.00169488$$

Dan

$$qsg = (0.0125)(0.017)(0.05) = 0.000010625$$

Maka

$$r\theta h - qsg = 0.00169488 - 0.000010625 = 0.001684255$$

Selanjutnya

$$qs\delta = (0.0125)(0.017)(0.2854) = 0.0000606475$$

Sehingga

$$\frac{b(r\theta h - qsg)}{qs\delta} = \frac{0.1(0.001684255)}{0.0000606475} = 2.77727$$

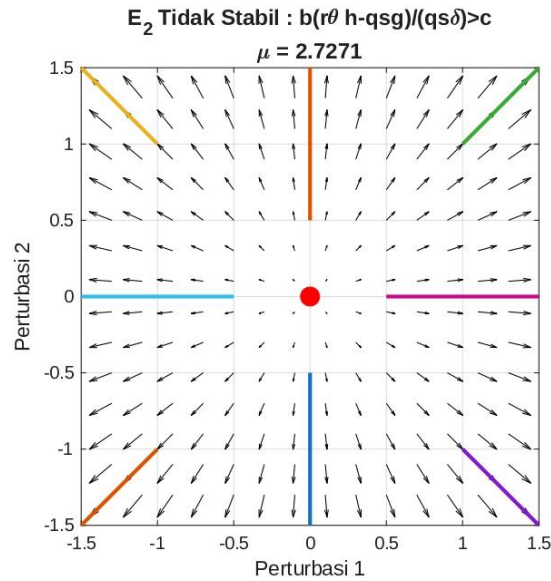
Dengan demikian

$$\mu_2 = 2.77727 - 0.05 = 2.72727$$

Karena

$$\mu_2 > 0$$

Artinya titik kesetimbangan E_2 tidak stabil.

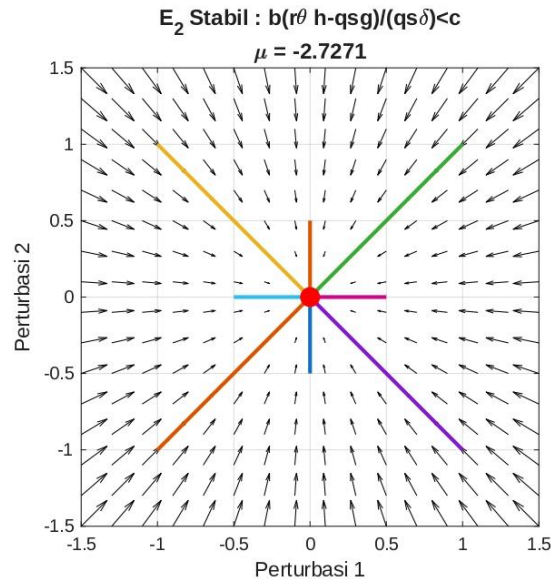


Gambar 4.3 Simulasi ketidakstabilan titik kesetimbangan E_2

Hal tersebut ditunjukkan pada Gambar 4.3 dimana seluruh lintasan bergerak menjauhi titik kesetimbangan. Kondisi ini menunjukkan bahwa kerusakan jaringan yang terjadi lebih dominan dibandingkan mekanisme pemulihan sehingga sistem tidak dapat kembali ke keadaan setimbang. Sebaliknya, apabila dipenuhi syarat

$$\frac{b(r\theta h - qsg)}{qs\delta} < c$$

Maka diperoleh $\mu_2 < 0$. Pada phase portrait seluruh trajektori bergerak menuju titik kesetimbangan sehingga E_2 menjadi stabil asimtotik lokal.



Gambar 4.4 Simulasi kestabilan titik kesetimbangan E_2

3. Titik kesetimbangan E_3

Berdasarkan hasil analisis sebelumnya, titik kesetimbangan E_3 stabil apabila memenuhi syarat

$$\theta r > \frac{qs}{h} \left(\frac{\delta c}{b} + g \right)$$

Perhitungan dilakukan sebagai berikut

$$\theta r = (0.2354)(0.12) = 0.028248$$

Kemudian

$$\frac{\delta c}{b} + g = \frac{(0.2854)(0.05)}{0.1} + 0.05 = 0.1927$$

Selanjutnya

$$\frac{qs}{h} = \frac{(0.0125)(0.017)}{0.06} = 0.003542$$

Maka

$$\frac{qs}{h} \left(\frac{\delta c}{b} + g \right) = (0.003542)(0.1927) = 0.0006826$$

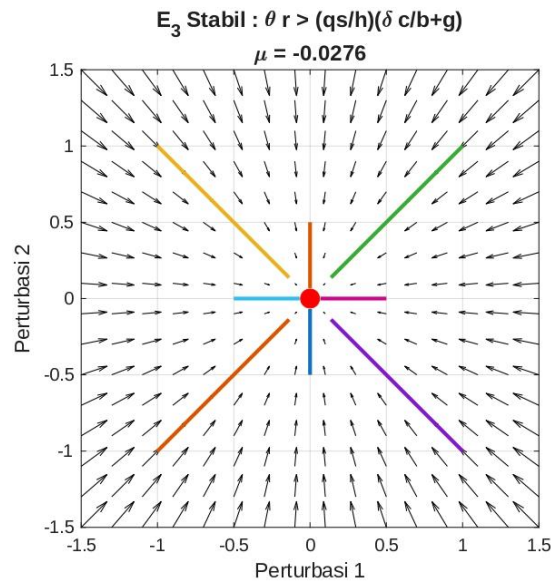
Diperoleh

$$0.028248 > 0.0006826$$

Karena syarat kestabilan terpenuhi, maka titik kesetimbangan E_3 bersifat stabil lokal. Untuk memperjelas hasil tersebut, didefinisikan

$$\mu_3 = \theta r - \frac{qs}{h} \left(\frac{\delta c}{b} + g \right) = 0.028248 - 0.0006826 = 0.0275654$$

Nilai tersebut menunjukkan bahwa syarat kestabilan dipenuhi dengan selisih yang cukup besar.

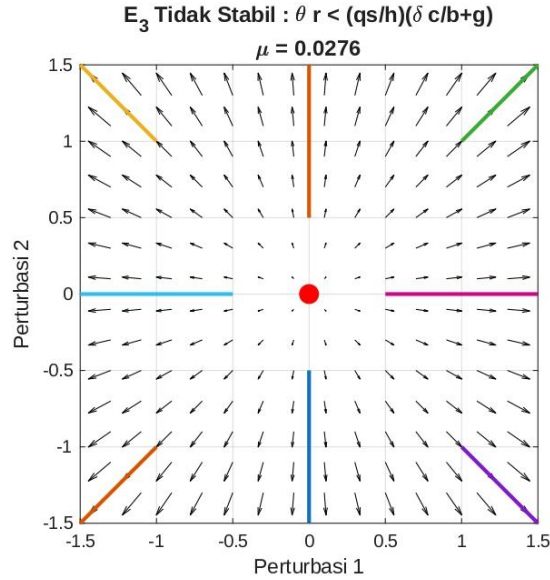


Gambar 4.5 Simulasi kestabilan titik kesetimbangan E_3

Pada Gambar 4.5 terlihat bahwa seluruh trajektori bergerak menuju titik kesetimbangan. Hal ini menunjukkan bahwa sistem memiliki kemampuan untuk kembali ke keadaan setimbang setelah mengalami gangguan kecil. Sebaliknya, apabila syarat

$$\theta r > \frac{qs}{h} \left(\frac{\delta c}{b} + g \right)$$

Tidak terpenuhi, maka phase portrait memperlihatkan trajektori yang menjauhi titik kesetimbangan sehingga E_3 kehilangan kestabilannya.



Gambar 4.6 Simulasi ketidakstabilan titik kesetimbangan E_3

Hasil simulasi phase portrait konsisten dengan hasil analisis Jacobian dan nilai eigen. Berdasarkan parameter yang digunakan, diperoleh bahwa:

E_1 : Bersifat tidak stabil karena

$$\frac{\theta r}{g} > \frac{qs}{h},$$

E_2 : Bersifat tidak stabil karena

$$\frac{b(r\theta h - qsg)}{qs\delta} > c,$$

E_3 : Bersifat stabil karena memenuhi syarat

$$\theta r > \frac{qs}{h} \left(\frac{\delta c}{b} + g \right)$$

Dengan demikian menunjukkan bahwa pada parameter yang digunakan dalam penelitian, sistem cenderung bergerak menuju titik kesetimbangan E_3 , sedangkan titik kesetimbangan E_1 dan E_2 tidak mampu mempertahankan kestabilan terhadap gangguan kecil yang diberikan pada sistem.

4.6.5 Interpretasi Umum Hasil Validasi Numerik

Berdasarkan keseluruhan hasil perhitungan numerik titik kesetimbangan, evaluasi nilai eigen matriks Jacobian, serta simulasi pergerakan sistem, diperoleh gambaran yang konsisten mengenai perilaku model *Stroke-Microglia-Damage*. Titik kesetimbangan E_1 dan E_2 terbukti tidak stabil baik secara matematis maupun secara numerik. Titik E_1 hanya menggambarkan keadaan ketika aktivasi mikroglia terjadi tanpa keterlibatan neuron hidup dan kerusakan jaringan, sehingga tidak dapat merepresentasikan kondisi biologis pasca-stroke secara utuh. Sementara itu, titik E_2 menunjukkan kondisi kerusakan jaringan yang sangat tinggi dengan neuron hidup bernilai nol, sehingga lebih mencerminkan fase degenerative berat yang tidak mampu dipertahankan sebagai keadaan stabil.

Sebaliknya, titik kesetimbangan E_3 menjadi satu-satunya titik yang memenuhi tiga syarat penting sekaligus, yaitu seluruh komponennya bernilai positif, seluruh bagian real nilai eigennya negatif, serta pergerakan solusi numerik bergerak konvergen menuju titik tersebut. Hasil ini menunjukkan bahwa E_3 merupakan titik koeksistensi biologis yang stabil dan berperan sebagai attractor lokal bagi sistem. Secara khusus, perilaku variabel neuron hidup $C(t)$ memperlihatkan kenaikan dari kondisi awal yang rendah menuju nilai kesetimbangan positif, yang menandakan bahwa sistem masih memiliki kecenderungan matematis untuk mempertahankan keberlangsungan neuron hidup meskipun kerusakan jaringan belum sepenuhnya hilang. Dengan demikian, validasi numerik ini memperkuat hasil analitik pada Subbab sebelumnya bahwa model SMD cenderung bergerak menuju keadaan homeostatis baru pasca-stroke, yaitu kondisi ketika respon inflamasi, mekanisme protektif, kerusakan, dan neuron hidup mencapai keseimbangan dinamis yang stabil.

4.7 Analisis Pengaruh Variasi Parameter terhadap Kestabilan $C(t)$

Setelah diperoleh bahwa titik kesetimbangan E_3 merupakan satu-satunya titik kesetimbangan yang stabil secara biologis dan matematis, langkah selanjutnya adalah meninjau bagaimana perubahan parameter biologis tertentu memengaruhi perilaku variabel neuron hidup $C(t)$. Variabel $C(t)$ dipilih sebagai fokus analisis karena variabel ini merepresentasikan indikator utama keberlangsungan hidup neuron pasca-stroke. Secara analitik pada Subbab 4.5 telah diperoleh bahwa besar kecilnya neuron hidup pada keadaan setimbang diberikan oleh:

$$C(t) = \frac{\alpha}{b\tau} \left(\frac{\theta r}{\delta \frac{c}{b} + g} - \frac{qs}{h} \right)$$

Serta kestabilan lokal titik E_3 dipenuhi apabila:

$$\theta r > \frac{qs}{h} \left(\delta \frac{c}{b} + g \right)$$

Kedua hasil tersebut menunjukkan bahwa perubahan parameter b, c, δ , dan q akan memberikan pengaruh langsung terhadap besar nilai neuron hidup maupun kestabilan sistem. Oleh karena itu, keempat parameter tersebut divariasikan secara komparatif untuk melihat sensitivitas dinamika $C(t)$. Simulasi dilakukan menggunakan Matlab pada interval waktu 0-72 jam pasca-stroke dengan kondisi awal tetap:

$$[X(t)_0, Y(t)_0, Z(t)_0, D(t)_0, C(t)_0] = [1, 0.1514, 0.02, 0.4, 0.28]$$

Masing-masing parameter diuji dalam lima skenario, yaitu:

1. Penurunan besar sebesar 50% dari nilai acuan,
2. Penurunan kecil sebesar 25% dari nilai acuan,
3. Nilai acuan biologis sebesar 100%,
4. Kenaikan kecil sebesar 25% dari nilai acuan,

5. Kenaikan besar sebesar 50% dari nilai acuan.

Pemilihan rentang variasi $\pm 25\%$ dan $\pm 50\%$ digunakan agar perubahan yang diberikan masih berada pada batas biologis yang realistis, tidak terlalu kecil sehingga tidak terlihat pengaruhnya, dan tidak terlalu ekstrem sehingga menghilangkan makna biologis model. Dari kondisi awal yang sama, maka perubahan kurva yang terjadi sepenuhnya disebabkan oleh perubahan parameter yang diuji.

4.7.1 Pengaruh Variasi Parameter b

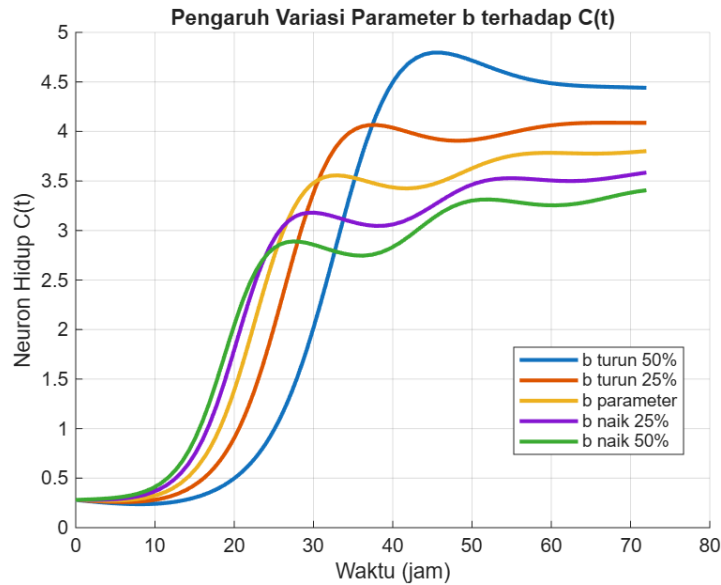
Parameter b menyatakan laju interaksi antara neuron hidup dan kerusakan jaringan. Secara biologis, parameter ini menggambarkan seberapa kuat keterlibatan neuron hidup dalam proses menekan kerusakan jaringan yang terjadi pasca-stroke. Dalam sistem model SMD, parameter b berpengaruh pada dua komponen penting, yaitu nilai kerusakan jaringan pada keadaan setimbang:

$$D(t) = \frac{c}{b}$$

Dan nilai neuron hidup pada titik kesetimbangan koeksistensi:

$$C(t) = \frac{\alpha}{b\tau} \left(\frac{\theta r}{\delta \frac{c}{b} + g} - \frac{qs}{h} \right)$$

Kedua persamaan tersebut menunjukkan bahwa parameter b tidak hanya memengaruhi besar kecilnya kerusakan, tetapi juga secara langsung menentukan jumlah neuron hidup yang dapat dipertahankan pada keadaan tunak. Oleh karena itu, perubahan parameter b diperkirakan memberikan pengaruh nyata terhadap dinamika pemulihan neuron.



Gambar 4.7 Simulasi pengaruh variasi parameter b terhadap $C(t)$

Berdasarkan Gambar 4.4 terlihat bahwa seluruh kurva neuron hidup $C(t)$ tetap bergerak menuju keadaan stabil, namun dengan nilai kestabilan akhir yang berbeda pada setiap skenario. Kurva dengan nilai b diturunkan 50% menghasilkan nilai neuron hidup paling tinggi, sedangkan kurva dengan b dinaikkan 50% menunjukkan nilai neuron hidup paling rendah. Hal ini berarti semakin besar parameter b , nilai tunak neuron hidup yang dicapai sistem justru semakin menurun.

Secara sekilas, hasil ini tampak berbeda dengan makna biologis awal parameter b yang diasosiasikan sebagai faktor penurunan kerusakan. Memang benar bahwa peningkatan b menyebabkan:

$$D(t) = \frac{c}{b}$$

menjadi lebih kecil, sehingga kerusakan jaringan berkurang. Akan tetapi, dalam struktur matematis model, parameter b juga muncul sebagai faktor pembagi utama pada ekspresi $C(t)$, yaitu $\frac{1}{b}$. Akibatnya, ketika b diperbesar, faktor pembagi ini menekan nilai neuron hidup secara keseluruhan.

Dengan kata lain, walaupun peningkatan b membantu mengurangi kerusakan jaringan, pengaruh penurunan yang ditimbulkan oleh faktor $\frac{1}{b}$ terhadap persamaan neuron hidup ternyata lebih dominan. Inilah yang menyebabkan jumlah neuron hidup pada keadaan setimbang justru menjadi lebih kecil. Secara numerik diperoleh kecenderungan:

$$b \uparrow \Rightarrow C(t) \downarrow$$

Artinya, dalam formulasi model ini parameter b memberikan pengaruh negatif terhadap besar kestabilan neuron hidup. Semakin tinggi intensitas interaksi neuron hidup dengan area kerusakan, semakin kecil jumlah neuron yang tersisa pada keadaan tunak karena neuron menjadi semakin terlibat dalam dinamika kompensasi jaringan rusak. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa parameter b termasuk parameter yang sensitif terhadap perubahan kestabilan neuron hidup, namun arah sensitivitasnya adalah sensitivitas negatif, yaitu kenaikan b menyebabkan penurunan nilai stabil $C(t)$.

4.7.2 Pengaruh Variasi Parameter c

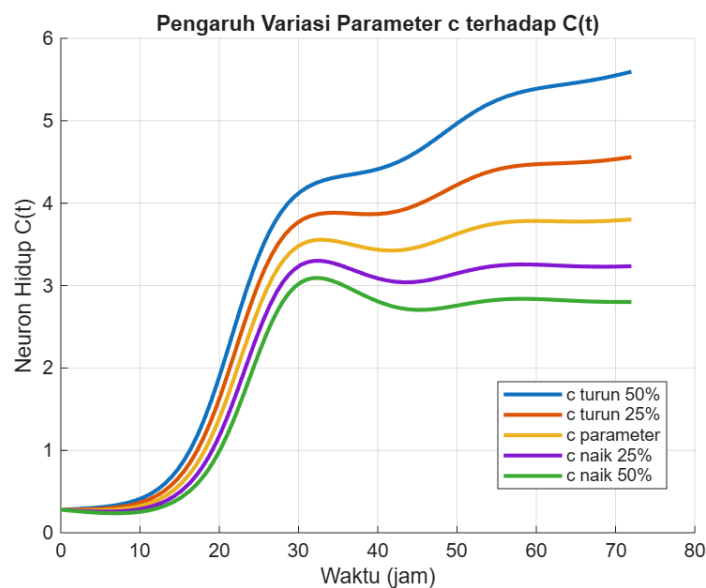
Parameter c menyatakan laju kematian alami neuron hidup. Secara biologis, parameter ini menggambarkan tingkat kerentanan neuron terhadap kehilangan fungsi atau kematian akibat kondisi patologis pasca-stroke. Semakin besar nilai c , maka semakin cepat neuron hidup mengalami penurunan meskipun tanpa pengaruh langsung dari aktivasi mikroglia. Dalam sistem model SMD, parameter c berpengaruh pada dua komponen penting, yaitu nilai kerusakan jaringan pada keadaan setimbang:

$$D(t) = \frac{c}{b}$$

Dan nilai neuron hidup pada titik kesetimbangan koeksistensi:

$$C(t) = \frac{\alpha}{b\tau} \left(\frac{\theta r}{\delta \frac{c}{b} + g} - \frac{qs}{h} \right)$$

Kedua persamaan tersebut menunjukkan bahwa parameter c tidak hanya berhubungan langsung dengan peningkatan kerusakan jaringan, tetapi juga memengaruhi jumlah neuron hidup yang dapat dipertahankan pada keadaan tunak. Oleh karena itu, perubahan parameter c diperkirakan memberikan pengaruh yang cukup kuat terhadap dinamika kelangsungan hidup neuron.



Gambar 4.8 Simulasi pengaruh variasi parameter c terhadap $C(t)$

Berdasarkan Gambar 4.5 terlihat bahwa seluruh kurva neuron hidup $C(t)$ tetap menuju keadaan stabil, namun posisi nilai kestabilan akhirnya berbeda pada setiap variasi parameter. Kurva dengan nilai c diturunkan 50% menghasilkan nilai neuron hidup paling tinggi, sedangkan kurva dengan nilai c dinaikkan 50% menunjukkan nilai neuron hidup paling rendah. Hal ini berarti semakin besar parameter c , nilai tunak neuron hidup yang dicapai sistem semakin menurun.

Hasil ini sejalan dengan makna biologis parameter c sebagai laju kematian alami neuron. Ketika c meningkat, maka nilai:

$$D(t) = \frac{c}{b}$$

Juga meningkat, yang berarti tingkat kerusakan jaringan pada keadaan setimbang menjadi lebih besar. Peningkatan kerusakan ini menyebabkan lingkungan biologis semakin tidak mendukung keberlangsungan neuron hidup. Selain itu, pada ekspresi $C(t)$, kenaikan c memperbesar suku:

$$\delta \frac{c}{b} + g$$

Sehingga penyebut fraksi menjadi lebih besar dan nilai keseluruhan neuron hidup menjadi lebih kecil.

Dengan demikian, parameter c bekerja melalui dua mekanisme yang saling memperkuat, yaitu meningkatkan kerusakan jaringan sekaligus menekan kapasitas neuron hidup pada titik setimbang. Inilah yang menyebabkan jumlah neuron hidup pada keadaan tunak menurun cukup tajam ketika c diperbesar. Secara numerik diperoleh kecenderungan:

$$c \uparrow \Rightarrow C(t) \downarrow$$

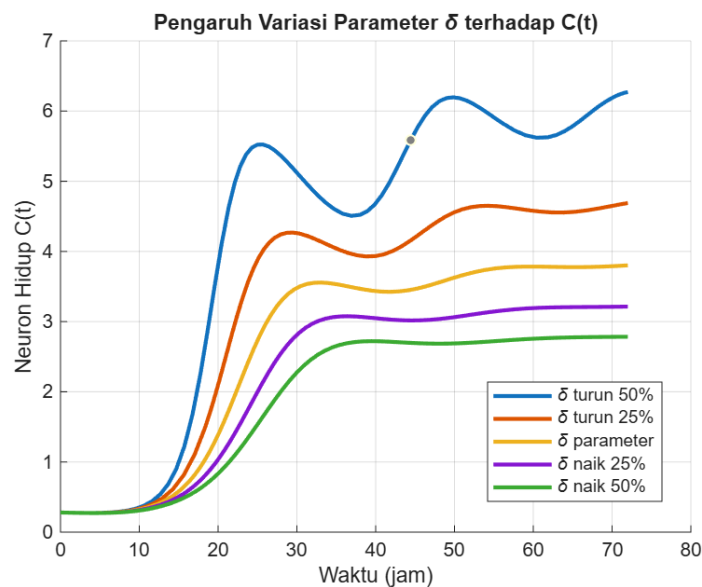
Artinya, dalam formulasi model ini parameter c memberikan pengaruh negatif yang kuat terhadap kestabilan neuron hidup. Semakin tinggi laju kematian alami neuron, semakin kecil jumlah neuron yang mampu bertahan hingga sistem mencapai keadaan stabil. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa parameter c termasuk parameter yang sangat sensitif terhadap perubahan kestabilan neuron hidup dengan arah sensitivitsa negatif.

4.7.3 Pengaruh Variasi Parameter δ

Parameter δ menyatakan laju interaksi antara kerusakan jaringan dan mikroglia pro-inflamasi. Secara biologis, parameter ini menggambarkan seberapa kuat kerusakan jaringan mampu memperkuat respon inflamasi destruktif yang dilakukan oleh mikroglia pro-inflamasi. Semakin besar nilai δ , semakin besar pula kontribusi kerusakan jaringan dalam mempertahankan lingkungan inflamasi yang merugikan neuron hidup. Dalam sistem model SMD, parameter δ memengaruhi neuron hidup melalui titik kesetimbangan koeksistensi:

$$C(t) = \frac{\alpha}{b\tau} \left(\frac{\theta r}{\delta \frac{c}{b} + g} - \frac{qs}{h} \right)$$

Selain itu, parameter δ juga menentukan kuat lemahnya hubungan antara kerusakan jaringan dengan mikroglia pro-inflamasi, sehingga secara tidak langsung memengaruhi tekanan inflamasi yang diterima neuron hidup selama proses pemulihan.



Gambar 4.9 Simulasi pengaruh variasi parameter δ terhadap $C(t)$

Berdasarkan Gambar 4.6 terlihat bahwa seluruh kurva neuron hidup tetap konvergen menuju keadaan stabil, tetapi dengan nilai kestabilan akhir yang menurun seiring kenaikan parameter δ . Kurva dengan δ diturunkan 50% menghasilkan nilai neuron hidup tertinggi, sedangkan kurva dengan δ dinaikkan 50% memberikan nilai neuron hidup terendah. Hal ini menunjukkan bahwa semakin besar parameter δ , nilai tunak neuron hidup yang dicapai sistem semakin kecil. Secara matematis, peningkatan δ menyebabkan suku:

$$\delta \frac{c}{b} + g$$

Menjadi lebih besar. Akibatnya penyebut pada fraksi utama dalam persamaan $C(t)$ meningkat, sehingga nilai:

$$\frac{\theta r}{\delta \frac{c}{b} + g}$$

menurun. Penurunan fraksi ini secara langsung menekan nilai neuron hidup pada keadaan setimbang.

Dengan kata lain, semakin kuat interaksi antara kerusakan jaringan dan jalur inflamasi pro-inflamasi, maka sistem akan semakin sulit mempertahankan neuron hidup dalam jumlah besar. Kondisi ini menunjukkan bahwa dominasi respon inflamasi destruktif memberikan beban tambahan terhadap proses regenerasi jaringan saraf. Secara numerik diperoleh kecenderungan:

$$\delta \uparrow \Rightarrow C(t) \downarrow$$

Artinya, dalam formulasi model ini parameter δ memberikan pengaruh negatif terhadap besar kestabilan neuron hidup. Semakin tinggi intensitas keterkaitan kerusakan dengan inflamasi pro-inflamasi, semakin kecil jumlah neuron yang dapat dipertahankan saat sistem mencapai titik stabil. Dengan demikian dapat

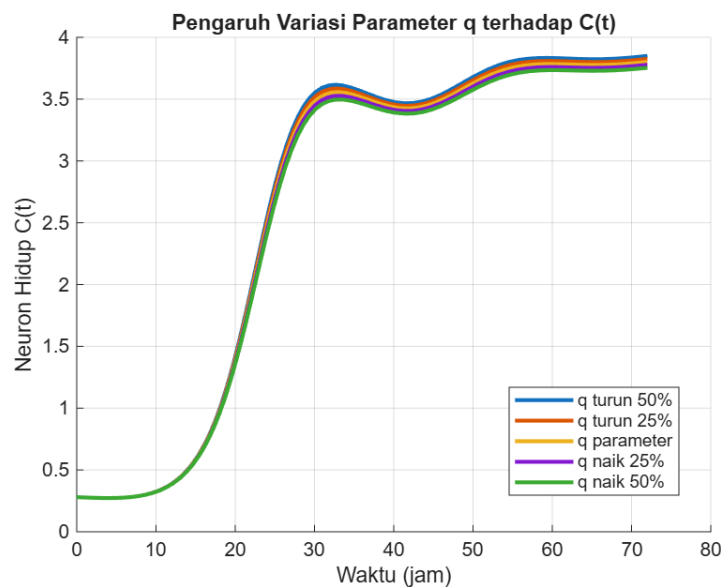
disimpulkan bahwa parameter δ termasuk parameter sensitif dengan arah sensitivitas negatif.

4.7.4 Pengaruh Variasi Parameter q

Parameter q menyatakan laju perlindungan jaringan oleh mikroglia anti-inflamasi terhadap proses keseimbangan kerusakan jaringan. Secara biologis, parameter ini berhubungan dengan keterlibatan respon anti-inflamasi dalam mengatur penyesuaian sistem setelah fase inflamasi akut. Dalam model SMD, parameter q memengaruhi neuron hidup melalui titik kesetimbangan koeksistensi:

$$C(t) = \frac{\alpha}{b\tau} \left(\frac{\theta r}{\delta \frac{c}{b} + g} - \frac{qs}{h} \right)$$

Berbeda dengan parameter lainnya, parameter q muncul sebagai suku pengurang langsung pada ekspresi neuron hidup, sehingga perubahan nilainya diperkirakan memberikan pengaruh yang cukup jelas terhadap besar kecilnya neuron hidup pada keadaan tunak.



Gambar 4.10 Simulasi pengaruh variasi parameter q terhadap $C(t)$

Berdasarkan Gambar 4.7 terlihat bahwa seluruh kurva neuron hidup masih bergerak menuju titik stabil, tetapi nilai kestabilan akhirnya mengalami penurunan ketika parameter q diperbesar. Kurva dengan nilai q diturunkan 50% memberikan nilai neuron hidup paling tinggi, sedangkan kurva dengan q dinaikkan 50% menunjukkan nilai neuron hidup paling rendah. Hal ini berarti semakin besar parameter q , jumlah neuron hidup pada keadaan tunak semakin menurun.

Secara biologis, hasil ini sekilas tampak tidak langsung sejalan dengan istilah anti-inflamasi yang identik dengan perlindungan jaringan. Namun pada struktur matematis model, parameter q tidak bekerja sebagai faktor penambah neuron hidup, melainkan muncul sebagai suku pengurang langsung pada hubungan keseimbangan neuron:

$$-\frac{qs}{h}$$

Akibatnya, ketika q diperbesar, suku pengurang ini menjadi semakin dominan sehingga menekan nilai keseluruhan $C(t)$.

Dengan kata lain, walaupun mikroglia anti-inflamasi berperan dalam menjaga kestabilan sistem, pada formulasi titik kesetimbangan model ini peningkatan kontribusi q justru mengurangi jumlah neuron hidup yang dibutuhkan sistem untuk mencapai keseimbangan. Inilah yang menyebabkan nilai neuron hidup tunak menjadi lebih kecil ketika q meningkat. Secara numerik diperoleh kecenderungan:

$$q \uparrow \Rightarrow C(t) \downarrow$$

Artinya, dalam formulasi model ini parameter q juga memberikan pengaruh negatif terhadap besar kestabilan neuron hidup. Semakin besar kontribusi anti-

inflamasi dalam struktur keseimbangan model, semakin kecil nilai neuron hidup yang muncul pada keadaan tunak. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa parameter q termasuk parameter sensitif dengan arah sensitivitas negatif, meskipun tingkat sensitivitasnya lebih moderat dibanding parameter c dan δ .

4.7.5 Perbandingan Umum Pengaruh Variasi Parameter

Berdasarkan hasil simulasi variasi parameter biologis, yaitu parameter b, c, δ , dan q , diperoleh bahwa seluruh parameter memberikan pengaruh terhadap perubahan dinamika neuron hidup $C(t)$. Meskipun semua kurva simulasi tetap menunjukkan kecenderungan menuju keadaan stabil, posisi nilai kestabilan akhir yang dicapai masing-masing kurva berbeda-beda sesuai dengan parameter yang divariasikan. Hal ini menunjukkan bahwa kestabilan lokal sistem tetap terjaga pada rentang variasi yang digunakan, namun besar kecilnya jumlah neuron hidup pada keadaan tunak sangat sensitive terhadap perubahan parameter biologis tertentu.

Secara umum, hasil keempat simulasi menunjukkan pola yang sama, yaitu peningkatan nilai parameter menyebabkan penurunan nilai stabil neuron hidup:

$$b \uparrow \Rightarrow C(t) \downarrow$$

$$c \uparrow \Rightarrow C(t) \downarrow$$

$$\delta \uparrow \Rightarrow C(t) \downarrow$$

$$q \uparrow \Rightarrow C(t) \downarrow$$

Walaupun arah pengaruh seluruh parameter sama-sama negatif, tingkat kekuatan penurunannya tidak identik. Hal ini dapat diamati dari jarak antar kurva pada masing-masing gambar simulasi. Semakin lebar pemisahan kurva antara skenario

penurunan 50% dan kenaikan 50%, maka semakin besar sensitivitas parameter tersebut terhadap perubahan nilai neuron hidup.

Bedasarkan pengamatan visual terhadap Gambar 4.4 sampai Gambar 4.7, terlihat bahwa parameter c memberikan pemisahan kurva paling lebar. Hal ini menunjukkan bahwa perubahan kecil pada laju kematian alami neuron langsung menghasilkan perubahan besar terhadap jumlah neuron hidup yang mampu dipertahankan sistem. Dengan kata lain, parameter c merupakan faktor paling dominan dalam menentukan keberlangsungan neuron pasca-stroke. Parameter δ menempati urutan sensitivitas berikutnya. Variasi δ menghasilkan penurunan neuron hidup yang juga cukup jelas, meskipun tidak setajam parameter c . Hal ini menunjukkan bahwa penguatan interaksi antara kerusakan jaringan dan mikroglia pro-inflamasi sangat berpengaruh dalam menekan pemulihan neuron, tetapi dampaknya masih sedikit lebih rendah dibanding laju kematian alami neuron.

Selanjutnya parameter b juga menunjukkan perubahan kurva yang nyata, namun tingkat pemisahan antar skenario masih lebih moderat. Ini berarti parameter interaksi neuron hidup dengan kerusakan jaringan tetap memengaruhi jumlah neuron hidup pada keadaan tunak, tetapi kekuatan sensitivitasnya tidak sebesar parameter c dan δ . Sementara itu, parameter q memberikan pemisahan kurva yang paling sempit dibanding tiga parameter lainnya. Walaupun secara matematis kenaikan q tetap menurunkan nilai neuron hidup, laju penurunannya berlangsung lebih landai sehingga pengaruhnya terhadap kestabilan neuron dapat dikategorikan sebagai pengaruh yang paling moderat.

Dengan demikian, urutan tingkat sensitivitas pengaruh parameter terhadap kestabilan neuron hidup $C(t)$ dapat dinyatakan sebagai:

$$c > \delta > b > q$$

Artinya, parameter yang paling menentukan besar kecilnya neuron hidup pada keadaan stabil adalah laju kematian alami neuron c , diikuti oleh kekuatan inflamasi destruktif δ , kemudian parameter interaksi neuron dengan kerusakan b , dan terakhir parameter anti-inflamasi q yang memberikan pengaruh relatif paling kecil.

Secara biologis hasil ini memberikan makna bahwa keberhasilan mempertahankan neuron hidup pasca-stroke terutama sangat dipengaruhi oleh dua hal utama, yaitu kemampuan menekan kematian alami neuron serta kemampuan mengendalikan dominasi inflamasi pro-inflamasi. Selama kedua faktor tersebut masih tinggi, jumlah neuron hidup yang mampu dipertahankan sistem akan menurun cukup signifikan, meskipun parameter biologis lainnya masih berada dalam kondisi normal. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa model *Stroke-Microglia-Damage* menunjukkan variabel neuron hidup $C(t)$ sebagai indikator yang sangat sensitif terhadap perubahan parameter biologis, khususnya parameter yang berhubungan langsung dengan kematian neuron dan kekuatan respon inflamasi jaringan.

4.8 Integrasi Nilai Keislaman dalam Hasil Penelitian

Sebagaimana telah dijelaskan pada Bab I dan Bab II, Islam memandang kehidupan dan kesehatan manusia sebagai amanah dari Allah SWT yang harus dijaga dengan sebaik-baiknya. Dalam perspektif Islam, manusia tidak diperkenankan membiarkan dirinya berada dalam kondisi yang membahayakan atau merusak kehidupan. Prinsip ini sejalan dengan firman Allah SWT dalam Q.S. An-Nisa' ayat 29 yang melarang manusia untuk mencelakakan diri sendiri. Nilai

ini memberikan landasan bahwa menjaga kesehatan, termasuk kesehatan sistem saraf dan neuron, merupakan bagian dari tanggung jawab manusia dalam memelihara amanah kehidupan yang diberikan oleh Allah SWT.

Penelitian ini mempelajari dinamika kerusakan dan kelangsungan hidup neuron pasca-stroke melalui pendekatan pemodelan matematis *Stroke-Microglia-Damage* (SMD). Hasil analisis matematis dan simulasi numerik menunjukkan bahwa dinamika jumlah neuron hidup $C(t)$ dipengaruhi oleh interaksi kompleks antara aktivitas mikroglia pro-inflamasi, mikroglia anti-inflamasi, serta tingkat kerusakan jaringan otak. Aktivasi mikroglia pro-inflamasi yang berlebihan dapat mempercepat proses kerusakan jaringan dan menurunkan jumlah neuron hidup, sedangkan aktivitas mikroglia anti-inflamasi berperan dalam menekan kerusakan serta membantu menjaga kestabilan sistem saraf.

Hasil analisis kestabilan menunjukkan bahwa kelangsungan hidup neuron tidak hanya ditentukan oleh satu faktor biologis, tetapi merupakan hasil dari keseimbangan berbagai mekanisme yang saling berinteraksi dalam sistem. Ketika parameter yang merepresentasikan proses kerusakan neuron mendominasi, sistem cenderung bergerak menuju kondisi yang tidak stabil dan menyebabkan penurunan jumlah neuron hidup. Sebaliknya, ketika mekanisme perlindungan dan pemulihan diperkuat, sistem menunjukkan kecenderungan menuju kondisi yang lebih stabil sehingga peluang kelangsungan hidup neuron menjadi lebih besar.

Secara matematis, dinamika tersebut tercermin dalam struktur sistem persamaan diferensial yang menunjukkan bahwa perubahan kecil pada parameter biologis tertentu dapat mempengaruhi arah kestabilan sistem. Hal ini menunjukkan bahwa proses kerusakan neuron pasca-stroke tidak bersifat mutlak dan masih

membuka peluang terjadinya pemulihan apabila mekanisme perlindungan biologis dapat bekerja secara optimal. Dengan demikian, pemodelan matematis yang digunakan dalam penelitian ini mampu menjelaskan secara sistematis bagaimana keseimbangan antara proses kerusakan dan proses pemulihan memengaruhi kestabilan serta kelangsungan hidup neuron pasca-stroke.

Dalam perspektif nilai keislaman, temuan ini sejalan dengan konsep *hifz al-nafs* (menjaga jiwa), yaitu salah satu tujuan utama dalam maqasid syariah yang menekankan pentingnya menjaga dan melindungi kehidupan manusia. Upaya untuk memahami mekanisme kerusakan dan pemulihan neuron melalui pendekatan ilmiah dapat dipandang sebagai bagian dari ikhtiar manusia dalam menjaga kehidupan sesuai dengan hukum sebab-akibat yang telah Allah SWT tetapkan di alam semesta (*sunnatullah*). Oleh karena itu, pengembangan ilmu pengetahuan, termasuk melalui pemodelan matematis dalam bidang kesehatan, merupakan bentuk usaha manusia untuk memahami mekanisme alam dan mencari solusi terhadap berbagai permasalahan kesehatan. Allah SWT berfirman dalam Al-Qur'an:

يَا أَيُّهَا الَّذِينَ آمَنُوا لَا تَأْكُلُوا أَمْوَالَكُمْ بَيْنَكُمْ بِالْبَاطِلِ إِلَّا أَنْ تَكُونَ بِجَارَةٍ عَنْ تَرَاضٍ مِّنْكُمْ وَلَا تَقْتُلُوا أَنْفُسَكُمْ إِنَّ اللَّهَ كَانَ بِكُمْ رَحِيمًا ﴿٢٩﴾

(Kementerian Agama, 2022)

“Wahai orang-orang yang beriman, janganlah kamu memakan harta sesamamu dengan cara yang batil (tidak benar), kecuali berupa perniagaan atas dasar suka sama suka di antara kamu. Dan janganlah kamu membunuh dirimu. Sesungguhnya Allah Maha Penyayang kepadamu.” (Q.S. An-Nisa' [4]: 29)

Ayat tersebut menegaskan bahwa manusia tidak diperkenankan merusak atau mencelakakan dirinya sendiri. Dalam konteks penelitian ini, upaya memahami dinamika kerusakan neuron dan mekanisme pemulihan melalui pemodelan

matematika dapat dipandang sebagai bagian dari usaha ilmiah untuk menjaga kehidupan dan kesehatan manusia.

Dengan demikian, penelitian ini tidak hanya memberikan kontribusi dalam memahami dinamika interaksi antara mikroglia, kerusakan jaringan, dan kelangsungan hidup neuron secara matematis, tetapi juga mencerminkan nilai keislaman yang menekankan pentingnya menjaga kehidupan dan melakukan ikhtiar dalam mencegah kerusakan serta mencari jalan pemulihan. Pendekatan matematis yang digunakan dalam penelitian ini dapat dipandang sebagai salah satu bentuk usaha intelektual dalam memahami mekanisme biologis yang terjadi pada sistem saraf, sekaligus sebagai bagian dari upaya ilmiah dalam menjaga dan memelihara kehidupan manusia.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis matematis dan simulasi numerik terhadap model *Stroke-Microglia-Damage* (SMD), diperoleh beberapa kesimpulan sebagai berikut:

1. Hasil analisis kestabilan dinamik sistem *Stroke-Microglia-Damage* (SMD) menunjukkan bahwa sistem memiliki tiga titik kesetimbangan, yaitu E_1 , E_2 , dan E_3 . Berdasarkan analisis nilai eigen matriks Jacobian, titik kesetimbangan E_1 dan E_2 bersifat tidak stabil karena masih memiliki nilai eigen dengan bagian real positif, sedangkan titik kesetimbangan E_3 bersifat stabil asimtotik lokal karena seluruh nilai eigennya memiliki bagian real negatif. Titik E_3 merupakan titik koeksistensi biologis yang mempertahankan seluruh variabel sistem tetap bernilai positif, termasuk variabel neuron hidup $C(t)$. Hasil simulasi numerik juga menunjukkan bahwa seluruh solusi sistem bergerak konvergen menuju titik E_3 , sehingga dapat disimpulkan bahwa kelangsungan hidup neuron pasca-stroke dalam model ini direpresentasikan oleh kestabilan variabel neuron hidup $C(t)$ yang menuju nilai tunak positif.
2. Hasil analisis pengaruh variasi parameter biologis menunjukkan bahwa parameter b, c, δ , dan q sama-sama memengaruhi besar kecilnya nilai kestabilan neuron hidup $C(t)$, meskipun sistem masih tetap menuju titik stabil pada rentang variasi yang digunakan. Berdasarkan simulasi numerik sensitivitas parameter, peningkatan keempat parameter tersebut cenderung menurunkan nilai tunak $C(t)$, dengan tingkat sensitivitas yang berbeda-beda.

Parameter c memberikan pengaruh penurunan paling dominan, diikuti oleh parameter δ , kemudian parameter b , dan terakhir parameter q . Dengan demikian, parameter yang paling berperan dalam menentukan keseimbangan sistem dan keberlangsungan neuron hidup adalah laju kematian neuron serta kekuatan interaksi inflamasi destruktif, sehingga urutan sensitivitas pengaruh parameter terhadap kestabilan neuron hidup diperoleh sebagai $c > \delta > b > q$.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, terdapat beberapa saran yang dapat diberikan untuk pengembangan penelitian selanjutnya, yaitu sebagai berikut:

1. Model *Stroke-Microglia-Damage* (SMD) pada penelitian ini masih menggunakan parameter biologis acuan dari penelitian terdahulu, sehingga pada penelitian selanjutnya disarankan menggunakan data biologis atau data klinis yang lebih spesifik agar hasil simulasi yang diperoleh dapat merepresentasikan kondisi pasca-stroke secara lebih realistis.
2. Analisis kestabilan pada penelitian ini difokuskan pada kestabilan lokal di sekitar titik kesetimbangan menggunakan pendekatan nilai eigen matriks Jacobian. Oleh karena itu, penelitian selanjutnya dapat dikembangkan dengan melakukan analisis kestabilan global atau analisis bifurkasi untuk melihat kemungkinan perubahan perilaku sistem pada rentang parameter yang lebih luas.
3. Penelitian ini hanya meninjau pengaruh variasi parameter b, c, δ , dan q terhadap variabel neuron hidup $C(t)$. Untuk pengembangan lebih lanjut, dapat dilakukan kajian sensitivitas terhadap parameter biologis lainnya atau

menggunakan metode optimasi numerik guna mengetahui strategi parameter yang paling efektif dalam mempertahankan neuron hidup pasca-stroke.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Ghazali. (1997). *Al-Mustashfa min 'Ilm al-usul* (Vol. 1). Beirut: Dar al-Kutub al-'Ilmiyyah.
- Al-Maroghi, S. A. M. (1946). *Tafsir Al-Maroghi*.
- Al-Qurtubi, A. (2006). *Al-Jami' li Ahkam al-Qur'an*. Cairo: Dar al-Kutub al-Misriyyah.
- Al-Wahidi, A. (2008). *Asbab an-Nuzul*. Beirut: Dar al-Kutub al-Ilmiyyah.
- Alqarni, A. J., Rambely, A. S., & Hashim, I. (2020). Dynamic modelling of interactions between microglia and endogenous neural stem cells in the brain during a stroke. *Mathematics*, 8(1), 1–21. <https://doi.org/10.3390/math8010132>
- Amato, S., & Arnold, A. (2021). Modeling Microglia Activation and Inflammation-Based Neuroprotectant Strategies During Ischemic Stroke. *Bulletin of Mathematical Biology*, 83(6), 1–27. <https://doi.org/10.1007/s11538-021-00905-4>
- Amato, S., & Arnold, A. (2025). A Data-Informed Mathematical Model of Microglial Cell Dynamics During Ischemic Stroke in the Middle Cerebral Artery. *Bulletin of Mathematical Biology*, 87(2), 1–25. <https://doi.org/10.1007/s11538-025-01412-6>
- An-Nawawi, Y. ibn S. (1996). *Syarh Sahih Muslim (Juz 14)*. Beirut: Dar al-Ma'rifah.
- Boyce, W. E., & DiPrima, R. C. (2009). *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems, Textbook and Student Solutions Manual Set*. 796. http://books.google.com/books?id=q3lmPgAACAAJ&dq=elementary+differential+equations+and+boundary+value+problems&hl=&cd=16&source=gbp_api%5Cnpapers3://publication/uuid/9096B1C5-0F87-4FEA-AA72-C3E07E930C19
- Dirnagl, U., Iadecola, C. & Moskowitz, M. A. (1999). *Pathobiology of ischaemic stroke: An integrated view*. *Trends in Neurosciences*.
- Ibn Kathir, I. (2000). *Tafsir al-Qur'an al-'Azim*. Riyadh: Darussalam.
- Kementerian Agama. (2022). <https://quran.kemenag.go.id/quran/per-ayat/surah/4?from=1&to=176>
- Iadecola, C., & Anrather, J. (2011). The immunology of stroke: From mechanisms to translation. *Nature Medicine*.

- Leak, & Chen, J. (2015). Microglial and macrophage polarization-new prospects for brain repair. *Nature Reviews Neurology*, 11(1), 56-.
- Perko, L. (2010). *Differential Equations and Dynamical Systems, Third Edition*. <http://paguirre.mat.utfsm.cl/edo-2015-2/perko.pdf%0Apapers3://publication/uuid/A64393FF-E9A6-4D21-B00E-A3DECDFAEE1>
- Prinz, M., & Priller, J. (2014). Microglia and brain macrophages in the molecular age: From origin to neuropsychiatric disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(5), 300–312. <https://doi.org/10.1038/nrn3722>
- Saleem, S., Raza, A., Lampart, M., Rafiq, M., Ahmed, N., & Arif, M. S. (2025). Numerical solutions for norovirus epidemic spread: implications for public health control. *Scientific Reports*, 15(1), 1–19. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-14688-4>
- Scheinerman, E. R. (1996). *Invitation to Dynamical System*.
- Shahih Bukhari Muslim. (2021). <https://www.hadits.id/hadits/bukhari/5246>
- Strogatz, S. H. (2018). *Nonlinear Dynamics and Chaos: With Applications to Physics, Biology, Chemistry, and Engineering (2nd ed.)*. CRC Press.
- Vaughan, L. E., Ranganathan, P. R., Kumar, R. G., Wagner, A. K., & Rubin, J. E. (2018). A mathematical model of neuroinflammation in severe clinical traumatic brain injury. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1384-1>
- Widowati, Putro, S. P., & Silfiana. (2018). Stability analysis of the phytoplankton effect model on changes in nitrogen concentration on integrated multi-trophic aquaculture systems. *Journal of Physics: Conference Series*, 1025(1). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1025/1/012088>
- Zhang, Q., Yi, Y., Chen, T., Ai, Y., Chen, Z., Liu, G., Tang, Z., & Chen, J. (2025). *vesicles modulate NSC fate after ischemic stroke via miR-25-3p / miR-93-5p-TGFBR / PTEN / FOXO3 axis*.
- Zill, D. G. (2017). *A First Course in Differential Equation with Modeling Applications (11th ed)*. Cengage Learning.

LAMPIRAN

<https://drive.google.com/drive/folders/1mDX8TgShrKmBw-jPf3AIEdjU7YP-HHc?usp=sharing>

RIWAYAT HIDUP



Sofiyah Fuaidah, lahir di Pasuruan pada tanggal 2 November 2003. Penulis berdomisili di Desa Sengonagung, Kecamatan Purwosari, Kabupaten Pasuruan, Provinsi Jawa Timur. Penulis merupakan anak pertama dari dua bersaudara, putri dari pasangan Bapak Nur Hasim dan Ibu Kholifah. Perjalanan pendidikan penulis dimulai dari jenjang sekolah dasar di SDN Sengon I dari tahun 2011 hingga lulus pada tahun 2016. Pendidikan menengah pertama ditempuh di SMPN 2 Kraton dan lulus pada tahun 2019. Penulis kemudian menamatkan pendidikan menengah atas di MAN 2 Pasuruan pada tahun 2022. Selanjutnya penulis melanjutkan studi Strata 1 di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang dan mengambil Program Studi Matematika Fakultas Sains dan Teknologi. Selama menempuh pendidikan di perguruan tinggi, penulis aktif dalam organisasi Himpunan Mahasiswa Program Studi “Integral” Matematika sebagai anggota Divisi Kewirausahaan. Selain itu, penulis juga merupakan *Awardee* Beasiswa U-Go sejak tahun 2022 selama masa perkuliahan. Melalui pengalaman akademik dan organisasi yang telah dilalui, penulis berharap dapat terus mengembangkan kemampuan, pengetahuan, serta memberikan kontribusi yang bermanfaat bagi masyarakat.



BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Sofiyah Fuaidah
NIM : 220601110026
Fakultas / Jurusan : Sains dan Teknologi / Matematika
Judul Skripsi : Analisis Dinamik Kelangsungan Hidup Neuron
Berdasarkan Aktivasi Mikroglia Menggunakan Model
Stroke-Microglia-Damage
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si.
Pembimbing II : Erna Herawati, M.Pd.

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	16 September 2025	Pembahasan Topik	1.
2.	25 September 2025	Konsultasi Latar Belakang	2.
3.	10 Oktober 2025	Konsultasi Bab I, II, III	3.
4.	16 Oktober 2025	Konsultasi Kajian Agama Bab I dan II	4.
5.	17 Oktober 2025	Revisi Bab I, II, III	5.
6.	19 Oktober 2025	ACC Kajian Agama Bab I dan II	6.
7.	28 Oktober 2025	ACC Bab I, II, dan III	7.
8.	28 Oktober 2025	ACC Seminar Proposal	8.
9.	17 November 2025	Konsultasi Revisi Seminar Proposal	9.
10.	24 November 2025	Konsultasi Bab IV dan V	10.
11.	27 November 2025	Kosultasi Kajian Agama Bab IV	11.



12.	4 Desember 2025	ACC Kajian Agama Bab IV	12.
13.	15 Desember 2025	Revisi Bab IV dan V	13.
14.	13 Januari 2026	Konsultasi Bab IV dan V	14.
15.	22 Januari 2026	ACC Bab IV dan V	15.
16.	22 Januari 2026	ACC Seminar Hasil	16.
17.	9 Maret 2026	Konsultasi Revisi Seminar Hasil	17.
18.	26 Maret 2026	Revisi Seminar Hasil	18.
19.	16 April 2026	ACC Sidang Skripsi	19.
20.	26 Mei 2026	ACC Keseluruhan	20.

Malang, 26 Mei 2026

Mengetahui,

Ketua Program Studi Matematika



Dr. Fachrur Rozi, M.Si.

NIP. 19800527 200801 1 012