

**ANALISIS DINAMIK MODEL MATEMATIKA
SISTEM IMUN PADA DIABETES TIPE 1**

SKRIPSI

**OLEH
FARADIANA HABIBATUL UMMAH
NIM. 220601110035**



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

**ANALISIS DINAMIK MODEL MATEMATIKA
SISTEM IMUN PADA DIABETES TIPE 1**

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
Faradiana Habibatul Ummah
NIM. 220601110035**

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

ANALISIS DINAMIK MODEL MATEMATIKA SISTEM IMUN PADA DIABETES TIPE 1

SKRIPSI


Oleh
Faradiana Habibatul Ummah
NIM. 220601110035

Telah Disetujui untuk Diuji

Malang, 20 April 2026

Dosen Pembimbing I

Dosen Pembimbing II


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


Dr. Ach. Nashichuddin, M.A.
NIP. 19730705 200003 1 002

Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika


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




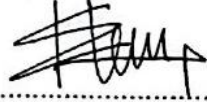
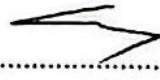
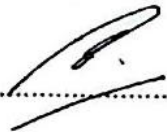
ANALISIS DINAMIK MODEL MATEMATIKA SISTEM IMUN PADA DIABETES TIPE 1

SKRIPSI

Oleh
Faradiana Habibatul Ummah
NIM. 220601110035

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

Tanggal 2 Juni 2026

Ketua Penguji : Dr. Mohammad Jamhuri, M.Si. 
Anggota Penguji 1 : Dr. Heni Widayani, M.Si. 
Anggota Penguji 2 : Dr. Usman Pagalay, M.Si. 
Anggota Penguji 3 : Dr. Ach. Nashichuddin, M.A. 

Mengetahui,
Kepala Program Studi Matematika



PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Faradiana Habibatul Ummah
NIM : 220601110035
Program Studi : Matematika
Fakultas : Sains dan Teknologi
Judul Skripsi : Analisis Dinamik Model Matematika Sistem Imun pada
Diabetes Tipe 1

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

Malang, 2 Juni 2026

Yang membuat pernyataan,



Faradiana Habibatul Ummah

NIM.220601110035

MOTO

“Harus tetap yakin, bahwa yang kita usahakan setiap hari itu,
tidak akan pernah sia-sia”

-Faradhea-

PERSEMBAHAN

Segala puji bagi Allah Swt. dengan penuh rasa syukur kepada atas segala rahmat, pertolongan, dan kemudahan yang telah diberikan, karya sederhana ini penulis persembahkan kepada:

Almarhumah ibu tercinta, yang meskipun kehadirannya begitu singkat dalam hidup penulis, kasih sayangnya selalu hidup di dalam hati dan menjadi bagian dari setiap langkah perjuangan penulis. Ayah tercinta, yang meskipun dipisahkan oleh jarak, tetap selalu menghadirkan doa, perhatian, dan kasih sayang yang menjadi kekuatan bagi penulis. Ebok tersayang, sosok yang Allah hadirkan sebagai wali, pelindung, sekaligus tempat pulang bagi penulis. Terima kasih atas cinta, ketulusan, doa, dan pengorbanan yang telah diberikan. Kehadiran Ebok menjadi anugerah terbesar dalam perjalanan hidup penulis. Kakak-kakak serta keluarga tercinta, yang selalu memberikan kasih sayang, dukungan, doa, dan semangat dalam setiap proses kehidupan penulis. Dan terakhir, untuk diri penulis sendiri, terima kasih karena telah bertahan, bangkit, dan terus berjuang hingga mampu sampai pada titik ini.

KATA PENGANTAR

Segala puji penulis panjatkan kepada Allah SWT. berkat rahmat, taufik, serta hidayah-Nya, penyusunan skripsi ini akhirnya dapat diselesaikan dengan baik. Shalawat serta salam semoga senantiasa tercurahkan kepada Nabi Muhammad Saw. yang melalui ajaran islam telah membimbing umat manusia keluar dari masa kegelapan menuju kehidupan yang penuh cahaya. Melalui izin-Nya penulis dapat menyusun skripsi berjudul “Analisis Dinamik Model Matematika Sistem Imun pada Diabetes Tipe 1”. Proses penyusunan skripsi ini tidak lepas dari dukungan, arahan, bimbingan, doa, serta bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan penuh rasa hormat penulis 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 senantiasa memberikan berbagai pengetahuan, nasihat, motivasi, dan arahan selama proses penyusunan skripsi ini.
5. Dr. Ach. Nashichuddin, M.A., selaku Dosen Pembimbing II yang telah memberikan arahan dan masukan yang sangat bermanfaat dalam penulisan skripsi ini.
6. Dr. Mohammad Jamhuri, 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. Heni Widayani, M.Si., selaku Dosen Penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji serta memberikan evaluasi, saran, dan masukan yang berharga demi perbaikan dan penyempurnaan skripsi ini.
8. Seluruh Dosen dan jajaran staf Program Studi Matematika yang telah memberikan ilmu pengetahuan, pengalaman, serta dukungan selama penulis menempuh pendidikan hingga selesainya skripsi ini.

9. Orang tua tercinta, Ayah, Ibu, Ebok, dan Aak yang senantiasa memberikan doa, kasih sayang, perhatian, serta dukungan yang selalu menjadi sumber kekuatan bagi penulis dalam menyelesaikan studi dan penyusunan skripsi ini.
10. Keluarga besar H. Amir Yazid yang senantiasa memberikan perhatian, kasih sayang, dan motivasi kepada penulis selama menempuh pendidikan.
11. Teman-teman dekat penulis, yaitu Ical, Dewi, Emile, Azizah, Atil, dan Nabila yang telah menemani perjalanan ini dengan kebersamaan, semangat, serta berbagai suka dan duka. Terima kasih atas bantuan, doa, dan kebersamaan yang telah diberikan selama proses penyusunan skripsi ini.
12. Teman-teman Pondok Pesantren Sirojul Qur'an yang telah menjadi keluarga kedua bagi penulis selama menempuh pendidikan di Kota Malang.
13. Seluruh mahasiswa Program Studi Matematika Angkatan 2022, khususnya teman-teman kelas “Si Paling A”, yang telah mewarnai masa perkuliahan dengan pengalaman, kebersamaan, dan kenangan yang berharga.
14. Teman-teman VRC atas kebersamaan, dan dukungan yang diberikan selama masa perkuliahan dan penyusunan skripsi.
15. Semua pihak yang telah berkontribusi dan memberikan bantuan, baik secara langsung maupun tidak langsung, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.
16. Terakhir, untuk diri saya sendiri, Faradiana Habibatul Ummah. Terima kasih telah bertahan, berjuang, dan tidak menyerah dalam setiap proses yang dilalui. Terima kasih atas segala usaha, doa, dan keteguhan hati hingga mampu menyelesaikan perjalanan ini dengan sebaik-baiknya.

Penulis menyadari dalam menyusun skripsi ini masih terdapat kekurangan yang perlu diperbaiki. Meskipun demikian, harapannya adalah agar skripsi ini dapat memberikan manfaat terutama bagi penulis dan pembaca.

Malang, 2 Juni 2026

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	v
MOTO	vi
PERSEMBAHAN.....	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SIMBOL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
مستخلص البث.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.5 Batasan Masalah.....	7
1.6 Definisi Istilah	8
BAB II KAJIAN TEORI	12
2.1 Teori Pendukung	12
2.1.1 Persamaan Diferensial	12
2.1.2 Sistem Persamaan Diferensial	14
2.1.3 Analisis Dinamik	15
2.1.4 Titik Kesetimbangan.....	16
2.1.5 Metode Linearisasi	17
2.1.6 Nilai Eigen dan Vektor Eigen	19
2.1.7 Analisis Kestabilan	20
2.1.8 Bilangan Reproduksi Dasar	21
2.1.9 Metode Runge-Kutta Orde Empat.....	24
2.1.10 Penyakit Diabetes Tipe 1	25
2.1.11 Sistem Imun pada Diabetes Tipe 1	27
2.2 Pengobatan dalam Ajaran Islam	28
2.3 Kajian Topik dengan Teori Pendukung	30
BAB III METODE PENELITIAN	32
3.1 Jenis Penelitian.....	32
3.2 Pra Penelitian.....	32
3.3 Tahapan Penelitian	32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	35
4.1 Model Matematika Sistem Imun Pada Diabetes Tipe 1	35
4.1.1 Diagram Kompartemen	35

4.1.2	Persamaan Diferensial berdasarkan Diagram Kompartemen...	35
4.1.3	Definisi Variabel dan Parameter	42
4.2	Analisis Dinamik Model Sistem Imun pada Diabetes Tipe 1	43
4.2.1	Analisis Dinamik Model Sistem Imun pada Kondisi Bebas Penyakit	43
4.2.2	Analisis Dinamik Model Sistem Imun pada Kondisi Endemik.....	50
4.2.3	Bilangan Reproduksi Dasar	64
4.3	Simulasi Numerik Model Matematika	69
4.3.1	Simulasi Numerik di Sekitar Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit	69
4.3.2	Simulasi Numerik Bilangan Reproduksi Dasar.....	71
4.3.3	Simulasi Numerik di Sekitar Titik Kesetimbangan Endemik...	73
4.3.4	Simulasi Numerik Model dengan Pengaruh Variasi Parameter	77
4.3.5	Simulasi Numerik Model pada Kondisi Tidak Stabil.....	84
4.4	Analisis Dinamik Model Matematika Sistem Imun pada Diabetes Tipe 1 dalam Perspektif Islam.....	86
BAB V PENUTUP		89
5.1	Kesimpulan.....	89
5.2	Saran.....	90
DAFTAR PUSTAKA.....		92
LAMPIRAN.....		95
RIWAYAT HIDUP.....		104

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1	Definisi Variabel Model Sistem Imun Diabetes Tipe 1	42
Tabel 4.2	Nilai Parameter Model Sistem imun Diabetes Tipe 1	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 4.1	Diagram Kompartemen Model Sistem Imun Pada Diabetes Tipe 1	35
Gambar 4.2	Dinamika Sistem di Sekitar Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit: (a) Makrofag Istirahat, (b) Sel T Autoreaktif, dan (c) Sel β Pankreas.....	70
Gambar 4.3	Dinamika Kompartemen Patologis untuk $R_0 < 1$: (a) Makrofag Aktif, (b) Antigen.	72
Gambar 4.4	Dinamika Sistem di Sekitar Titik Kesetimbangan Endemik: (a) Makrofag Istirahat, (b) Makrofag Aktif, (c) Antigen, (d) Sel T Autoreaktif, dan (e) Sel β Pankreas.	74
Gambar 4.5	Dinamika Sistem dengan Pengaruh Variasi Parameter s : (a) Makrofag Istirahat, (b) Makrofag Aktif, (c) Antigen, (d) Sel T Autoreaktif, dan (e) Sel β Pankreas.	78
Gambar 4.6	Dinamika Sistem dengan Pengaruh Variasi Parameter q : (a) Makrofag Istirahat, (b) Makrofag Aktif, (c) Antigen, (d) Sel T Autoreaktif, dan (e) Sel β Pankreas.	80
Gambar 4.7	Dinamika Sistem dengan Pengaruh Variasi Parameter δ : (a) Makrofag Istirahat, (b) Makrofag Aktif, (c) Antigen, (d) Sel T Autoreaktif, dan (e) Sel β Pankreas.	82
Gambar 4.8	Potret Fase Sel T Autoreaktif terhadap Sel β Pankreas: (a) Kondisi Stabil dengan $s = 2 \times 10^{-5}$, (b) Kondisi Tidak Stabil dengan $s = 0,0018$	85

DAFTAR SIMBOL

- $M(t)$: Banyaknya populasi makrofag istirahat pada waktu t .
- $X(t)$: Banyaknya populasi makrofag aktif pada waktu t .
- $A(t)$: Banyaknya konsentrasi antigen pada waktu t .
- $T(t)$: Banyaknya populasi sel T autoreaktif pada waktu t .
- $B(t)$: Banyaknya populasi sel β pankreas pada waktu t .
- a : Laju suplai alami atau rekrutmen makrofag istirahat dari sumsum tulang ke dalam jaringan tubuh.
- b : Laju rekrutmen makrofag istirahat baru karena rangsangan sitokin pro-inflamasi (seperti $IL - 1$ dan $TNF - \alpha$) yang dilepaskan oleh makrofag yang sudah aktif.
- k : Laju deaktivasi makrofag aktif kembali menjadi makrofag istirahat akibat hilangnya aktivitas fungsional.
- c : Laju kematian alami pada makrofag istirahat dalam sistem.
- g : Laju aktivasi makrofag istirahat menjadi aktif setelah berinteraksi dan memfagositosis antigen.
- l : Laju presentasi antigen oleh makrofag aktif, yang kemudian melepaskan banyak antigen ke lingkungan.
- q : Laju interaksi antara sel T autoreaktif dengan sel β pankreas yang menyebabkan kerusakan pada sel β pankreas.
- m : Laju pembersihan atau degradasi alami protein antigen dari sistem.
- α : Laju suplai alami atau rekrutmen sel T autoreaktif ke dalam volume sistem.
- s : Laju proliferasi sel T autoreaktif yang diinduksi oleh profil sitokin/kemokin dari makrofag aktif.
- θ : Laju kematian alami populasi sel T autoreaktif akibat hilangnya stimulasi atau sinyal kelangsungan hidup.
- δ : Laju regenerasi atau pasokan alami sel β pankreas.
- ϕ : Laju kematian alami pada sel β pankreas.

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Script</i> Model Matematika Sistem Imun pada Diabetes Tipe 1 Menggunakan <i>Software</i> Maple	95
Lampiran 2. <i>Script</i> Simulasi Numerik Model Matematika Sistem Imun pada Diabetes Tipe 1 Menggunakan <i>Software</i> Matlab	99

ABSTRAK

Ummah, Faradiana Habibatul. 2026. **Analisis Dinamik Model Matematika Sistem Imun pada Diabetes Tipe 1**. Skripsi. Program Studi Matematika Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (2) Dr. Ach. Nashichuddin, M.A.

Kata Kunci: Analisis Dinamik, Diabetes Tipe 1, Kestabilan, Model Matematika, Sistem Imun.

Diabetes Melitus Tipe 1 merupakan penyakit autoimun yang ditandai oleh kerusakan sel β pankreas akibat respons sistem imun yang abnormal. Kompleksitas interaksi antara makrofag, antigen, sel T autoreaktif, dan sel β pankreas memerlukan pendekatan matematis untuk memahami dinamika perkembangan penyakit. Penelitian ini bertujuan menganalisis dinamika model matematika sistem imun pada diabetes tipe 1 yang dikembangkan oleh Magomedze (2010) menggunakan sistem persamaan diferensial nonlinear. Analisis dilakukan melalui penentuan titik kesetimbangan, linearisasi menggunakan matriks Jacobi, analisis nilai eigen, penentuan bilangan reproduksi dasar dengan metode *Next Generation Matrix*, serta simulasi numerik menggunakan MATLAB dengan metode Runge-Kutta orde empat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa model memiliki dua titik kesetimbangan, yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit dan titik kesetimbangan endemik. Berdasarkan analisis kestabilan lokal, titik kesetimbangan bebas penyakit bersifat stabil asimtotik lokal berdasarkan asumsi $X(t) = 0$ dan $A(t) = 0$, sedangkan titik kesetimbangan endemik bersifat stabil asimtotik lokal ketika syarat kestabilan sistem terpenuhi. Selain itu, diperoleh nilai bilangan reproduksi dasar R_0 sebesar 0.001625, yang memenuhi kondisi $R_0 < 1$. Hasil simulasi numerik mendukung hasil analisis matematis yang menunjukkan bahwa solusi sistem cenderung menuju titik kesetimbangan yang stabil sesuai kondisi yang ditinjau, sedangkan perubahan nilai parameter memengaruhi dinamika respons autoimun dan jumlah sel β pankreas dalam sistem. Dengan demikian, kondisi awal, nilai parameter, dan syarat kestabilan berperan penting dalam menentukan dinamika sistem imun pada diabetes melitus tipe 1.

ABSTRACT

Ummah, Faradiana Habibatul. 2026. **Dynamic Analysis of Mathematical Models of the Immune System in Type 1 Diabetes.** Thesis. Mathematics Study Program, Faculty of Science and Technology, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang.
Advisors: (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (2) Dr. Ach. Nashichuddin, M.A.

Keywords: Dynamic Analysis, Type 1 Diabetes, Stability, Mathematical Model, Immune System.

Type 1 Diabetes Mellitus is an autoimmune disease characterized by damage to β pancreatic cells due to an abnormal immune system response. The complexity of the interactions between macrophages, antigens, autoreactive T cells, and pancreatic β cells requires a mathematical approach to understand the dynamics of disease development. This study aims to analyze the dynamics of the mathematical model of the immune system in type 1 diabetes developed by Magomedze (2010) using a nonlinear differential equation system. The analysis was carried out through the determination of equilibrium points, linearization using the Jacobian matrix, eigenvalue analysis, determination of basic reproductive numbers using the Next Generation Matrix method, and numerical simulation using MATLAB with the fourth-order Runge-Kutta method. The results showed that the model has two equilibrium points, namely the disease-free equilibrium point and the endemic equilibrium point. Based on the local stability analysis, disease-free equilibrium points are stable and asymptomatic locally based on assumptions $X(t) = 0$ and $A(t) = 0$, while the endemic equilibrium points are locally asymptotic stable when the stability conditions of the system are met. In addition, the value of the basic reproduction number R_0 of 0.001625 was obtained, which met the $R_0 < 1$. The results of the numerical simulation support the results of the mathematical analysis which shows that the system solution tends to move towards a stable equilibrium point according to the conditions under review, while changes in parameter values affect the dynamics of the autoimmune response and the number of pancreatic β cells in the system. Thus, initial conditions, parameter values, and stability conditions play an important role in determining the dynamics of the immune system in type 1 diabetes mellitus.

مستخلص البث

الأمة، فرح ديانا حبیبیة. ٢٠٢٦. التحليل الديناميكي للنماذج الرياضية لجهاز المناعة في مرض السكري من النوع الأول. البحث العلمي. قسم الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية، مالانغ. المشرفان: (١) الدكتور عثمان باغالالي، ماجستير في العلوم (٢) الدكتور أحمد. ناصح الدين، ماجستير في التربية.

الكلمات الأساسية: التحليل الديناميكي، السكري من النوع الأول، الاستقرار، النموذج الرياضي، جهاز المناعة.

داء السكري من النوع الأول هو مرض مناعي ذاتي يتميز بتلف خلايا β البنكرياس نتيجة استجابة غير طبيعية للجهاز المناعي. تتطلب تعقيد التفاعلات بين البلميمات والمستضدات وخلايا T التفاعلية ذاتيا وخلايا β البنكرياس نهجا رياضيا لفهم ديناميكيات تطور المرض. تهدف هذه الدراسة إلى تحليل ديناميكيات النموذج الرياضي لجهاز المناعة في داء السكري من النوع الأول الذي طوره Magombedze (٢٠١٠) باستخدام نظام معادلات تفاضلية غير خطية. تم إجراء التحليل من خلال تحديد نقاط التوازن، والخطية باستخدام مصفوفة جاكوبيان، وتحليل القيم الذاتية، وتحديد الأعداد التناسلية الأساسية باستخدام طريقة مصفوفة الجيل التالي، بالإضافة إلى المحاكاة العددية باستخدام MATLAB باستخدام طريقة رونج-كوتا من الدرجة الرابعة. أظهرت النتائج أن النموذج يحتوي على نقطتي توازن، وهما نقطة التوازن الخالية من الأمراض ونقطة التوازن المستوطنة. استنادا إلى تحليل الاستقرار المحلي، تكون نقاط التوازن الخالية من الأمراض مستقرة محليا حديدية بناء على افتراض $X(t) = 0$ و $A(t) = 0$ ، بينما نقاط التوازن المستوطنة مستقرة محليا عند استيفاء متطلبات استقرار النظام. بالإضافة إلى ذلك، تم الحصول على قيمة رقم النسخ الأساسي 0.001625 من R_0 ، والذي استوفى $1 < R_0$. تدعم نتائج المحاكاة العددية نتائج التحليل الرياضي الذي يظهر أن حل النظام يميل إلى التحرك نحو نقطة توازن مستقرة وفقا للظروف قيد المراجعة، بينما تؤثر تغيرات قيم المعلمات على ديناميكيات الاستجابة المناعية الذاتية وعدد خلايا β البنكرياس في النظام. لذا، تلعب الظروف الأولية، وقيم المعلمات، وظروف الاستقرار دورا مهما في تحديد ديناميكيات الجهاز المناعي في مرض السكري من النوع الأول.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit diabetes tipe 1 saat ini masih menjadi perhatian utama dalam kesehatan dunia. Jumlah penderita diabetes khususnya di kalangan anak-anak dan remaja meningkat terus-menerus di setiap tahunnya. Berdasarkan laporan *Internasional Diabetes Federation (IDF)* dalam *Diabetes Atlas* edisi ke-11 tahun 2025, diperkirakan sekitar 589 juta orang dewasa (20-70 tahun) di dunia hidup dengan diabetes pada tahun 2024. Dari total penderita diabetes tersebut, sekitar 9,2 juta orang menderita diabetes tipe 1, atau sekitar 1,56% dari seluruh kasus diabetes di dunia. Selain itu, dari penderita diabetes tipe 1, sekitar 1,8 juta orang atau sekitar 20% merupakan anak dan remaja di bawah 20 tahun, yang menunjukkan bahwa penyakit ini tidak hanya menyerang orang dewasa, tetapi juga menyerang usia muda (IDF Diabetes Atlas, 2025).

Diabetes tipe 1 merupakan penyakit autoimun yang berkaitan dengan faktor genetik pada sistem imun. Penyakit ini tidak langsung muncul sejak lahir, melainkan orang tersebut terlahir dengan gen tertentu, seperti gen *Human Leukocyte Antigen (HLA)* kelas II, khususnya *HLA – DR3* dan *HLA – DR4* yang meningkatkan risiko sistem imun salah mengenali jaringan tubuh sendiri sebagai antigen asing, sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya diabetes tipe 1 meskipun pada awalnya belum menunjukkan gejala penyakit diabetes (Popoviciu et al., 2023)

Dalam keadaan normal, sistem kekebalan tubuh beroperasi dalam keadaan seimbang untuk melindungi tubuh dari patogen. Namun, ketika faktor pemicu

muncul seperti infeksi virus, stres oksidatif, peradangan ringan pada pankreas, keseimbangan sistem imun tersebut terganggu dan memicu respons autoimun (Xie et al., 2014). Saat hal ini terjadi, sel β pankreas mulai mengalami kerusakan sehingga melepaskan potongan protein ke lingkungan sekitarnya. Potongan protein tersebut bertindak sebagai antigen.

Antigen dari sel β pankreas yang rusak kemudian dikenali dan ditangkap oleh makrofag, sehingga makrofag menjadi aktif dan melepaskan zat kimia berupa sitokin yang berfungsi memberi sinyal kepada sel T . Dalam kondisi normal, sel T berperan melindungi tubuh dari infeksi. Namun, pada individu dengan faktor genetik tertentu, sel T salah mengenali antigen sel β pankreas sebagai ancaman. Sel T yang menyerang sel tubuh sendiri ini disebut sel T autoreaktif (dalam model Magombedze et al., 2010 disebut sebagai *autolytic T cells*). Sel T autoreaktif yang telah aktif berperan dalam memperkuat respons imun terhadap sel β pankreas sehingga menyebabkan kerusakan sel tersebut. Kerusakan ini menyebabkan semakin banyak sel β pankreas mati dan melepaskan antigen baru, sehingga mengaktifkan kembali makrofag dan meningkatkan jumlah sel T autoreaktif. Proses ini membentuk suatu mekanisme umpan balik (*feedback loop*) yang mempercepat kerusakan sel β pankreas (Bluestone et al., 2010).

Semakin banyak sel β yang rusak, semakin menurun kemampuan pankreas memproduksi insulin. Karena insulin merupakan hormon yang membantu penggunaan glukosa sebagai sumber energi (James et al., 2023). Kekurangan insulin maka glukosa dalam tubuh tidak dapat dimetabolisme dengan baik dan akhirnya menumpuk dalam darah. Kondisi ini mengakibatkan tubuh kekurangan energi dan dapat mengakibatkan kondisi yang mengancam nyawa seperti

hiperglikemia atau bisa disebut kadar gula darah tinggi (Siddiqui et al., 2013). Ketika hiperglikemia berlangsung dalam waktu yang lama, maka terjadi ketoasidosis diabetik di mana tubuh menggunakan asam lemak sebagai sumber energi pengganti glukosa. sehingga terjadi penumpukan keton dalam darah yang menyebabkan darah bersifat asam sehingga dapat memperlambat semua fungsi tubuh secara keseluruhan (Kelly et al., 2003).

Kerumitan interaksi sistem imun ini menunjukkan bahwa manusia memiliki sistem biologis yang sangat kompleks. Namun, saat sistem ini terganggu mengungkapkan bahwa manusia memiliki keterbatasan dan membutuhkan pengetahuan untuk memahami kerumitan sistem imun. Oleh sebab itu, pendekatan model matematika menjadi solusi yang penting untuk memahami dinamika sistem imun, salah satunya melalui pemodelan matematika (Herold et al., 2024).

Menurut perspektif Islam, tubuh manusia adalah ciptaan Allah Swt. yang dirancang dengan sistem yang sangat tersusun dan sempurna. Hal ini, seharusnya mendorong manusia untuk memahami proses biologis secara ilmiah melalui ilmu pengetahuan. Sehingga, dapat menjaga dan memperbaiki keseimbangan sistem imun tubuh yang telah diciptakan Allah Swt. Sebagaimana yang telah Allah firmankan dalam Surah At-Tin ayat 4 (Kemenag, 2022), sebagai berikut:

لَقَدْ خَلَقْنَا الْإِنْسَانَ فِي أَحْسَنِ تَقْوِيمٍ ﴿٤﴾

Artinya: “*Sungguh, Kami telah menciptakan manusia dalam bentuk yang sebaik-baiknya.*”

Ayat tersebut menjelaskan bahwa manusia diciptakan dalam bentuk yang paling sempurna, baik dari segi fisik, struktur tubuh, maupun kemampuan akal (Ibn Katsir, 2000). Tafsir al-Muyassar juga menegaskan bahwa kesempurnaan ini

mencakup kelengkapan sistem tubuh, ketepatan fungsi organ, dan keseimbangan ciptaan yang menjadi tanda kebesaran Allah Swt. (Ministry of Islamic Affairs, 2018).

Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian mengenai model matematika untuk penyakit diabetes tipe 1 semakin berkembang. Model ini berfungsi untuk mempelajari dinamika sistem imun pada diabetes tipe 1, (De Blasio et al., 1999) mengembangkan model interaksi antara sel imun dan sel β pankreas untuk mengkaji kestabilan sistem dan menunjukkan bahwa perubahan parameter tertentu dapat menyebabkan ketidakstabilan dinamik.

Sementara itu, (Magombedze et al., 2010) membangun model dasar sistem imun diabetes tipe 1 menggunakan persamaan diferensial biasa yang menggambarkan interaksi antara makrofag, antigen, dan sel T autoreaktif yang menyerang sel β di pankreas. Model ini berhasil mengilustrasikan proses autoimun diabetes tipe 1. Walaupun demikian, analisis terhadap model tersebut masih perlu dikaji lebih lanjut secara sistematis melalui analisis dinamik. Analisis ini penting untuk memahami karakteristik kondisi sehat dan kondisi sakit berdasarkan perilaku sistem imun, serta untuk mengetahui bagaimana perubahan parameter dapat memengaruhi kestabilan sistem.

Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk melakukan analisis dinamik pada model matematika diabetes melitus tipe 1 pada model yang dikembangkan oleh (Magombedze et al., 2010). Analisis yang dilakukan meliputi penentuan titik kesetimbangan, analisis kestabilan lokal di sekitar titik kesetimbangan, menentukan bilangan reproduksi dasar, serta simulasi numerik untuk menggambarkan pengaruh variasi beberapa parameter imun. Melalui

pendekatan ini, diharapkan penelitian dapat memberikan kontribusi berupa pemahaman mengenai dinamika sistem imun pada diabetes tipe 1, serta mengidentifikasi parameter imun yang mempengaruhi dinamika sistem, khususnya dalam proses mempercepat atau memperlambat kerusakan sel β pankreas.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang dan penelitian terdahulu yang telah dipaparkan, maka dapat dirumuskan permasalahan dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Bagaimana analisis dinamik model matematika sistem imun pada penyakit diabetes tipe 1?
2. Bagaimana pengaruh variasi kondisi awal dan variasi parameter laju proliferasi sel T autoreaktif s , laju interaksi sel T autoreaktif terhadap sel β pankreas q , dan laju regenerasi sel β pankreas δ , terhadap kestabilan titik kesetimbangan sistem imun pada diabetes tipe 1 melalui simulasi numerik?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dijelaskan, maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk menganalisis model matematika sistem imun pada penyakit diabetes tipe 1 menggunakan pendekatan analisis dinamik melalui penentuan titik kesetimbangan dan kestabilan sistem.
2. Untuk melakukan simulasi numerik pada model matematika untuk mengkaji pengaruh variasi kondisi awal dan variasi parameter biologis terhadap dinamika sistem imun dari kestabilan sistem.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini menawarkan berbagai manfaat, yang dapat dikategorikan menjadi dua jenis, sebagai berikut:

1. Manfaat teoritis

Penelitian ini diharapkan memperkaya pemahaman di bidang matematika terapan, khususnya biomatematika, melalui penerapan analisis dinamik pada model sistem imun diabetes melitus tipe 1. Penelitian ini memberikan pemahaman matematis mengenai bagaimana interaksi sistem imun dapat menyebabkan atau menghambat kerusakan sel β pankreas, serta mengidentifikasi parameter yang berperan penting dalam proses tersebut.

2. Manfaat Praktis

- a. Bagi dunia medis, penelitian ini memberikan gambaran konseptual tentang dinamika sistem imun pada diabetes tipe 1, serta hubungan antara respons imun dan kerusakan sel β pankreas melalui pendekatan matematis.
- b. Bagi peneliti matematika terapan, penelitian ini dapat menjadi referensi dalam penerapan konsep analisis dinamik dan kestabilan pada sistem biologis, khususnya pada kajian penyakit autoimun.
- c. Bagi masyarakat umum, penelitian menunjukkan betapa teraturnya keseimbangan tubuh manusia, termasuk sistem imun sebagai ciptaan Allah Swt. Hal ini, seharusnya menyadarkan manusia untuk menjaga kesehatan dan gaya hidup sehat, agar dapat mencegah penyakit autoimun

1.5 Batasan Masalah

Penelitian ini mempunyai beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan.

Beberapa di antaranya sebagai berikut:

1. Penelitian ini secara khusus membahas diabetes melitus tipe 1 yang disebabkan oleh mekanisme autoimun, dan tidak membahas diabetes melitus tipe 2 maupun jenis diabetes lainnya.
2. Proses autoimun yang dikaji dalam penelitian ini dibatasi pada interaksi yang terjadi di pankreas, khususnya pada sel β pankreas yang berperan sebagai penghasil insulin.
3. Model matematika yang digunakan adalah model yang dikembangkan oleh (Magomedze et al., 2010) dalam bentuk sistem persamaan diferensial nonlinear.
4. Seluruh parameter pada model matematika diasumsikan bernilai positif, yaitu $a, b, c, g, k, l, m, \alpha, s, \theta, \delta, q, \phi > 0$. Selain itu, seluruh variabel keadaan memenuhi kondisi non-negatif, yaitu

$$M(t), X(t), A(t), T(t), B(t) \geq 0, \quad t \geq 0$$

karena variabel-variabel tersebut merepresentasikan jumlah populasi sel dan konsentrasi biologis dalam sistem, sehingga secara biologis tidak mungkin bernilai negatif.

5. Secara umum sel T terdiri dari beberapa jenis, yaitu sel T helper, sel T sitotoksik, sel T regulator, dan sel T memori. Namun, dalam penelitian ini sel T yang dimodelkan dibatasi pada sel T autoreaktif yang merupakan bagian dari sel T helper ($CD4+$) sesuai model yang digunakan. Secara biologis, sel T helper berperan dalam mengaktifkan dan memperkuat

respons imun melalui produksi sitokin ($IL - 2$ dan $IFN - \gamma$) yang membantu aktivasi sel T sitotoksik ($CD8+$) yang berperan dalam menghancurkan sel β pankreas. Akan tetapi dalam model ini peran tersebut disederhanakan dan direpresentasikan secara kolektif satu variabel yaitu sel T autoreaktif. Sedangkan jenis sel T lainnya serta sel T yang berfungsi normal terhadap patogen tidak dibahas dalam penelitian ini.

6. Variabel yang dikaji dalam model dibatasi pada makrofag, antigen dari sel β pankreas, sel T autoreaktif, dan sel β pankreas.
7. Analisis yang dilakukan terbatas pada analisis dinamik sistem, meliputi penentuan titik kesetimbangan dan analisis kestabilan lokal di sekitar titik kesetimbangan.
8. Simulasi numerik dalam penelitian ini hanya bertujuan untuk memberikan gambaran kualitatif tentang dinamika sistem, dan tidak dimaksudkan untuk memprediksi kondisi klinis maupun memberikan diagnosis medis
9. Penelitian ini tidak membahas analisis bifurkasi, kestabilan global, pengembangan model baru, maupun intervensi medis atau terapi pengobatan, dan hanya berfokus pada kajian teoretis model matematika.

1.6 Definisi Istilah

Dalam upaya menghindari kebingungan, definisi istilah yang digunakan dalam penelitian ini akan dijelaskan secara rinci. Hal ini penting untuk mencegah perbedaan penafsiran. Berikut adalah penjelasan beberapa istilah tersebut:

1. Autoimun

Keadaan dimana sistem kekebalan tubuh menyerang komponen tubuhnya

sendiri sehingga secara keliru menyerang sel atau jaringan yang sehat, dalam penelitian ini khususnya sel β pankreas.

2. Sistem Imun atau Sistem Kekebalan Tubuh

Sistem pertahanan kompleks dalam tubuh yang terdiri dari organ, sel, dan protein, yang bekerja sama untuk melindungi tubuh dari infeksi dan gangguan asing.

3. Makrofag

Jenis sel darah putih dalam sistem imun bawaan yang berperan dalam mengenali, menangkap, dan memproses antigen serta mengaktifkan respons imun lanjutan.

4. Antigen

Zat atau molekul yang berasal dari patogen atau jaringan tertentu yang dapat dikenali oleh sistem imun dan memicu respons imun.

5. Sel *T*

Komponen sistem kekebalan tubuh adaptif yang berperan dalam mengenali antigen dan mengatur respons imun.

6. Proliferasi

Proses penumbuhan dan perkembangan yang ditandai dengan peningkatan jumlah sel melalui pembelahan sel atau perbanyakan sel sebagai respons terhadap rangsangan tertentu.

7. Pankreas

Kelenjar lonjong besar yang terletak di perut.

8. Sel β pankreas

Sel khusus yang terdapat pada pulau-pulau Langerhans di pankreas yang berfungsi memproduksi, menyimpan, dan melepaskan hormon insulin dan hormon amilin yang mengatur kadar glukosa dalam tubuh.

9. Hormon amilin

Hormon yang diproduksi bersama insulin oleh sel β pankreas yang berperan dalam mengatur laju pengosongan lambung dan pengendalian kadar glukosa darah.

10. Protein inflamasi

Protein yang diproduksi selama proses peradangan dan berperan dalam mengatur respons imun, termasuk sebagai sinyal antar sel imun.

11. Suplai

Proses penyediaan atau pemasokan suatu zat atau komponen yang dibutuhkan dalam suatu sistem.

12. Degradasi antigen

Proses pemecahan atau penghancuran antigen oleh sistem imun setelah dikenali oleh sel imun.

13. Regenerasi

Proses pembaruan atau pemulihan jaringan atau sel yang rusak atau mati.

14. Sekresi

Proses pelepasan zat biologis, seperti hormon atau protein, dari sel ke lingkungan sekitarnya atau ke dalam aliran darah.

15. Sitokin

Molekul protein kecil yang diproduksi oleh sel imun dan berfungsi sebagai sinyal komunikasi antar sel dalam mengatur respons imun dan peradangan.

16. Regulasi

Proses pengaturan dan pengendalian aktivitas biologis dalam suatu sistem agar tetap berada dalam kondisi seimbang, termasuk pengaturan respons sistem imun terhadap antigen serta pengendalian produksi dan aktivitas sel imun.

17. Patogen

Mikroorganisme atau agen biologis yang dapat menyebabkan penyakit pada tubuh makhluk hidup. Patogen dapat berupa virus, bakteri, jamur, atau parasit yang masuk ke dalam tubuh dan memicu respons imun

18. Respons imun

Reaksi atau tanggapan sistem kekebalan tubuh terhadap masuknya benda asing (patogen) ke dalam tubuh untuk mempertahankan homeostasis dan melindungi tubuh dari infeksi.

BAB II

KAJIAN TEORI

2.1 Teori Pendukung

2.1.1 Persamaan Diferensial

Persamaan diferensial merupakan bagian penting dari matematika, terutama dalam memodelkan berbagai fenomena yang digambarkan dalam bentuk persamaan. Penerapan persamaan diferensial meluas ke berbagai bidang di luar matematika termasuk Astronomi, Kedokteran, Ekonomi, Fisika, dan Teknik Kimia. Sebagai contoh, persamaan diferensial dapat mempelajari dan menghitung laju pertumbuhan suatu populasi, menentukan laju perubahan suatu zat, menentukan arus atau muatan dalam rangkaian listrik, dan sebagainya.

Menurut (Boyce & DiPrima, 2009) suatu persamaan digolongkan sebagai persamaan diferensial jika mengandung turunan dari suatu fungsi terhadap satu atau lebih variabel bebas. Dalam kata lain, persamaan diferensial adalah persamaan yang melibatkan variabel tak bebas dan turunan-turunannya terhadap variabel bebas. Variabel yang memiliki turunan dan menjadi acuan perubahan disebut variabel bebas, sedangkan variabel yang nilainya bergantung pada variabel bebas.

Secara umum, persamaan diferensial dibagi menjadi dua jenis utama, yaitu persamaan diferensial biasa (PDB) dan persamaan diferensial parsial (PDP). Persamaan diferensial biasa melibatkan hanya satu variabel bebas saja, yang sering digunakan untuk memodelkan fenomena satu dimensi, seperti perubahan populasi tergantung pada waktu. Di sisi lain, persamaan diferensial parsial

melibatkan lebih dari satu variabel bebas dan digunakan untuk memodelkan fenomena multidimensi seperti proses difusi panas dalam suatu material.

Selain klasifikasi berdasarkan jenis persamaan (biasa atau parsial), persamaan diferensial juga dapat dibedakan berdasarkan orde dan derajatnya, linearitas, dan homogenitas. Klasifikasi pertama didasarkan pada orde dan derajatnya. Menurut (Boyce & DiPrima, 2009), orde persamaan diferensial ditentukan oleh turunan tertinggi dalam persamaan. Misalnya, jika turunan tertinggi adalah turunan ke- n , maka persamaan tersebut disebut persamaan diferensial orde ke- n . Sementara itu, derajat persamaan diferensial adalah pangkat dari turunan tertinggi, dengan syarat persamaan tersebut berbentuk polinomial terhadap turunan-turunannya.

Klasifikasi kedua membagi persamaan berdasarkan linearitasnya. Dalam konteks persamaan diferensial, persamaan dapat dikategorikan sebagai linear atau nonlinear. (Boyce & DiPrima, 2009) menyatakan bahwa persamaan diferensial biasa dalam bentuk:

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

dikatakan linear jika fungsi F adalah fungsi linear terhadap variabel $y, y', \dots, y^{(n)}$. Sehingga bentuk umum persamaan diferensial linear orde ke- n . Dapat ditulis sebagai:

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

dengan $a_i(t)$ dan $g(t)$ merupakan fungsi dari variabel bebas t . Persamaan ini merupakan bentuk dari persamaan diferensial biasa linear. Suatu persamaan diferensial dapat dikatakan linear ketika memenuhi syarat-syarat berikut:

1. Variabel tak bebas dan turunannya berderajat satu.

2. Tidak terdapat perkalian antar variabel dan turunannya.
3. Tidak mengandung fungsi nonlinear dari variabel.

Jika persamaan diferensial tidak memenuhi ketiga syarat di atas maka persamaan diferensial tersebut merupakan persamaan diferensial nonlinear.

Klasifikasi ketiga mengacu pada homogenitas. Persamaan diferensial dikatakan homogen jika nilai $g(t)$ adalah nol, atau ditulis sebagai $g(t) = 0$. Sebaliknya, persamaan dikatakan non-homogen jika nilai $g(t)$ tidak sama dengan nol, atau $g(t) \neq 0$. Klasifikasi ini memainkan peran penting dalam analisis persamaan diferensial, karena homogenitas memengaruhi pendekatan penyelesaian yang diterapkan.

2.1.2 Sistem Persamaan Diferensial

Sistem persamaan diferensial merupakan sekumpulan dua atau lebih persamaan diferensial yang saling berhubungan dan digunakan untuk memodelkan dinamika beberapa variabel yang saling berinteraksi dalam suatu sistem. Setiap persamaan menggambarkan laju perubahan suatu variabel terhadap waktu yang dipengaruhi oleh variabel lain dalam sistem. Sistem ini banyak digunakan dalam berbagai bidang, seperti model epidemiologi SIR, model sistem imun, model Lotka-Volterra, dan lain sebagainya (Boyce & DiPrima, 2009). Secara umum, persamaan diferensial dengan n variabel dapat dinyatakan dalam bentuk:

$$\begin{aligned}
 \frac{dx_1}{dt} &= f_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\
 \frac{dx_2}{dt} &= f_2(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\
 &\vdots \\
 \frac{dx_n}{dt} &= f_n(t, x_1, x_2, \dots, x_n)
 \end{aligned}
 \tag{2.3}$$

Jika fungsi tidak bergantung secara eksplisit terhadap waktu, maka sistem disebut sistem otonom (*autonomous*) dan dapat dituliskan sebagai:

$$\frac{dx}{dt} = f(x) \quad (2.4)$$

dengan $x \in \mathbb{R}^n$ merupakan vektor keadaan, dan $f(x)$ adalah fungsi vektor yang komponennya menyatakan laju perubahan sistem.

Namun dalam banyak fenomena biologis, interaksi antar variabel bersifat nonlinear karena melibatkan perkalian antar variabel. Salah satu model nonlinear yang digunakan dalam penelitian ini adalah model yang dikembangkan oleh (Magombedze et al., 2010), yaitu:

$$\begin{aligned} \frac{dM(t)}{dt} &= a + (b + k)X(t) - cM(t) - gM(t)A(t) \\ \frac{dX(t)}{dt} &= gM(t)A(t) - kX(t) \\ \frac{dA(t)}{dt} &= lX(t) + qB(t)T(t) - mA(t) \\ \frac{dT(t)}{dt} &= \alpha + sX(t)T(t) - \theta T(t) \\ \frac{dB(t)}{dt} &= \delta - qB(t)T(t) - \phi B(t) \end{aligned} \quad (2.5)$$

Sistem tersebut bersifat nonlinear karena memuat perkalian antar variabel seperti $M(t)A(t)$, $X(t)T(t)$, dan $B(t)T(t)$.

2.1.3 Analisis Dinamik

Analisis dinamik suatu fenomena dapat dilakukan melalui pendekatan pemodelan matematis. Dalam pemodelan ini, suatu fenomena direpresentasikan ke dalam bentuk model matematika dengan melibatkan sejumlah asumsi untuk menemukan solusi. Solusi model dapat diperoleh secara analitik atau numerik. Solusi analitik umumnya digunakan untuk persamaan sederhana, sementara solusi

numerik digunakan pada model yang lebih kompleks, seperti model penyebaran penyakit.

Proses analisis dinamik dimulai dengan penentuan titik kesetimbangan, selanjutnya kestabilan titik kesetimbangan menggunakan metode linearisasi melalui matriks jacobian dan nilai eigen. Selain itu, dalam beberapa fenomena, bilangan reproduksi dasar juga dihitung, yang berfungsi sebagai indikator apakah penyakit cepat tersebar atau tidak.

Melalui analisis dinamik dapat dipahami bahwa sistem dapat beralih dari kondisi bebas penyakit menuju kondisi penyakit akibat perubahan nilai parameter tertentu. Dengan menentukan titik kesetimbangan, pendekatan ini penting karena kestabilan sistem tidak hanya bergantung pada struktur model itu sendiri, tetapi ditentukan oleh interaksi antara variabel dan respons masing-masing parameter di dalamnya. Dengan menganalisis kestabilan lokal secara eksplisit menggunakan pendekatan Jacobian dan nilai eigen, hal ini menunjukkan kapan sistem kehilangan kestabilannya. dan bagaimana bilangan reproduksi dasar (R_0) berperan dalam mempengaruhi dinamika penyakit. Jika $R_0 > 1$ sistem menjadi tidak stabil dan meningkatkan autoimunitas, sementara jika $R_0 < 1$ maka menandakan sistem dalam keadaan terkendali. Selain itu, hasil dari perhitungan matematis ini memberikan penjelasan biologis yang lebih rinci.

2.1.4 Titik Kesetimbangan

Titik kesetimbangan (*equilibrium point*) dari suatu sistem persamaan diferensial merupakan kondisi dimana seluruh variabel dalam sistem tidak mengalami perubahan terhadap waktu. Secara matematis, titik kesetimbangan

terjadi ketika laju perubahan setiap variabel sama dengan nol. Berdasarkan bentuk umum sistem persamaan diferensial yang telah dijelaskan sebelumnya, yaitu:

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = f(\mathbf{x}) \quad (2.7)$$

dengan $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ merupakan vektor keadaan dan $f(\mathbf{x})$ adalah fungsi vektor yang kontinu serta memiliki turunan parsial pertama yang kontinu.

Suatu titik kesetimbangan didefinisikan sebagai suatu vektor $\mathbf{x} = \mathbf{x}^* \in \mathbb{R}^n$ yang memenuhi:

$$f(\mathbf{x}^*) = 0 \quad (2.8)$$

artinya, seluruh komponen fungsi memenuhi:

$$f_1(\mathbf{x}^*) = f_2(\mathbf{x}^*) = \dots = f_n(\mathbf{x}^*) = 0 \quad (2.9)$$

dengan kata lain, pada titik \mathbf{x}^* sistem berada dalam keadaan tetap (*steady state*) karena tidak terjadi perubahan nilai variabel terhadap waktu. Pada titik tersebut semua laju perubahan variabel dalam sistem bernilai nol, sehingga kondisi ini dikenal sebagai titik tetap (*fixed point*) (Aini & Savitri, 2021).

2.1.5 Metode Linearisasi

Model matematika sering kali disajikan dalam bentuk persamaan diferensial nonlinear. Untuk memahami solusi dari model nonlinear ini, diperlukan proses linearisasi agar sistem dapat diubah menjadi bentuk linear. Langkah ini penting karena analisis sistem linear umumnya lebih sederhana dan mudah dibandingkan dengan sistem nonlinear. Linearisasi adalah metode untuk mengubah persamaan diferensial nonlinear menjadi sistem linear (Aini & Savitri, 2021).

Proses linearisasi dilakukan untuk menganalisis titik kesetimbangan dari sistem nonlinear, misalkan diberikan sistem diferensial nonlinear $\frac{dx}{dt} = f(x)$ dan x^* adalah titik kesetimbangan sehingga berlaku $\frac{dx}{dt} = f(x^*)$ untuk melakukan linearisasi di sekitar x^* , dilakukan perubahan variabel:

$$u(t) = x(t) - x^* \quad (2.10)$$

Selanjutnya, fungsi $f(x)$ didekati menggunakan deret Taylor orde pertama di sekitar x^* , yaitu:

$$f_i(x) \approx f_i(x^*) + J(x^*)(x - x^*) \quad (2.11)$$

Karena $f_i(x^*) = 0$, maka diperoleh:

$$\frac{du}{dt} = J(x^*)(x - x^*) \quad (2.12)$$

Sehingga sistem nonlinear dapat didekati oleh sistem linear:

$$\frac{du}{dt} = J(x^*)u$$

dimana $J(x^*)$ adalah matriks jacobi yang dievaluasi pada titik kesetimbangan x^* .

Matriks jacobi didefinisikan sebagai:

$$J(x) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{bmatrix} \quad (2.13)$$

Analisis kestabilan titik kesetimbangan dilakukan dengan menghitung nilai eigen dan vektor eigen dari matriks jacobi $J(x^*)$, dan sifat kestabilan sistem ditentukan berdasarkan tanda bagian real dari nilai eigen tersebut.

2.1.6 Nilai Eigen dan Vektor Eigen

Dalam analisis kestabilan sistem persamaan diferensial, nilai eigen dan vektor eigen dari matriks Jacobi berperan penting dalam menentukan sifat titik kesetimbangan. Misalkan J adalah matriks berukuran $n \times n$, maka suatu skalar λ disebut sebagai nilai eigen dari J jika terdapat vektor tak nol \mathbf{x} ($\mathbf{x} \neq \mathbf{0}$) yang memenuhi:

$$J\mathbf{x} = \lambda\mathbf{x}$$

vektor \mathbf{x} tersebut disebut vektor eigen yang bersesuaian dengan nilai eigen λ (Aini & Savitri, 2021).

Untuk menentukan nilai eigen, persamaan di atas dapat dituliskan kembali sebagai:

$$(J - \lambda I)\mathbf{x} = 0. \quad (2.14)$$

dengan I adalah matriks identitas berukuran $n \times n$. Secara eksplisit dapat ditulis sebagai:

$$\left(\begin{bmatrix} j_{11} & j_{12} & \dots & j_{1n} \\ j_{21} & j_{22} & \dots & j_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ j_{n1} & j_{n2} & \dots & j_{nn} \end{bmatrix} - \lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & 1 \end{bmatrix} \right) \mathbf{x} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (2.15)$$

$$\left(\begin{bmatrix} j_{11} - \lambda & j_{12} & \dots & j_{1n} \\ j_{21} & j_{22} - \lambda & \dots & j_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ j_{n1} & j_{n2} & \dots & j_{nn} - \lambda \end{bmatrix} \right) \mathbf{x} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

Agar persamaan tersebut memiliki solusi nontrivial $\mathbf{x} \neq \mathbf{0}$, maka harus dipenuhi:

$$\det(J - \lambda I) = 0. \quad (2.16)$$

atau:

$$\det \begin{bmatrix} j_{11} - \lambda & j_{12} & \dots & j_{1n} \\ j_{21} & j_{22} - \lambda & \dots & j_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ j_{n1} & j_{n2} & \dots & j_{nn} - \lambda \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (2.17)$$

Persamaan tersebut disebut sebagai persamaan karakteristik dari matriks J . Hasil dari determinan tersebut merupakan suatu polinomial dalam λ . Karena matriks berukuran $n \times n$, maka polinomial karakteristik berderajat n , yang secara umum dituliskan sebagai:

$$P(\lambda) = \lambda^n + c_{n-1}\lambda^{n-1} + \dots + c_1\lambda + c_0 = 0. \quad (2.18)$$

Akar-akar dari polinomial tersebut merupakan nilai eigen dari matriks J .

2.1.7 Analisis Kestabilan

Kestabilan titik kesetimbangan menunjukkan perilaku solusi sistem terhadap gangguan kecil di sekitar titik kesetimbangan. Titik kesetimbangan dikatakan stabil apabila solusi yang mengalami gangguan kecil tetap berada di sekitar titik kesetimbangan tersebut. Jika solusi kembali mendekati titik kesetimbangan seiring waktu, maka titik kesetimbangan dikatakan stabil asimtotik. Sebaliknya, titik kesetimbangan dikatakan tidak stabil apabila solusi menjauhi titik kesetimbangan akibat gangguan kecil.

Analisis kestabilan lokal dilakukan dengan menggunakan nilai eigen dari matriks Jacobi yang telah dievaluasi pada titik kesetimbangan, yaitu $J(\mathbf{x}^*)$. Misalkan diperoleh nilai eigen $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ maka menurut (Tu, 1994), karakteristik kestabilan titik kesetimbangan adalah sebagai berikut:

1. Stabil asimtotik lokal, jika:
 - a. Seluruh nilai eigen memiliki bagian real negatif yaitu: $Re(\lambda_i) < 0$, untuk setiap $i = 1, 2, \dots, n$

- b. Kondisi ini menunjukkan bahwa solusi sistem akan kembali dan menuju titik kesetimbangan seiring waktu setelah mengalami gangguan kecil.
2. Tidak stabil, jika:
- a. Terdapat paling sedikit satu nilai eigen dengan bagian real positif yaitu: $Re(\lambda_i) > 0$, untuk $i = 1, \dots, n$
 - b. Kondisi ini menunjukkan bahwa solusi sistem akan menjauhi titik kesetimbangan meskipun gangguan yang diberikan sangat kecil.

Analisis ini penting untuk memahami dinamika sistem, terutama dalam konteks model matematika untuk penyakit seperti diabetes tipe 1, di mana kestabilan titik kesetimbangan dapat menunjukkan apakah sistem cenderung menuju kondisi sehat atau berkembang menuju kondisi patologis.

2.1.8 Bilangan Reproduksi Dasar

Bilangan reproduksi dasar R_0 merupakan suatu parameter ambang batas (*threshold parameter*) yang digunakan untuk menggambarkan kemampuan suatu proses dinamik dalam mempertahankan keberadaannya di dalam sistem. Dalam konteks model matematika epidemiologi klasik, R_0 sering diinterpretasikan sebagai ukuran potensi penyebaran penyakit dalam suatu populasi (Van Den Driessche & Watmough, 2002).

Pada model penyakit non melular seperti diabetes tipe 1, R_0 tidak diartikan sebagai ukuran penularan antar individu. Dalam konteks ini, R_0 digunakan sebagai indikator ambang untuk menentukan apakah respons autoimun dalam sistem dapat berkembang atau tidak.

Untuk menentukan R_0 pada model matematika yang kompleks, digunakan pendekatan *Next Generation Matrix* (NGM). Misalkan sistem persamaan diferensial dinyatakan dalam bentuk:

$$\begin{aligned}\frac{d\mathbf{x}}{dt} &= \mathbf{f}(\mathbf{x}), \quad \mathbf{x} \in \mathbb{R}^n, \quad \mathbf{f}: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n \\ \frac{d\mathbf{x}}{dt} &= \mathbf{f}(\mathbf{x})\end{aligned}\tag{2.19}$$

Dalam NGM, fungsi $\mathbf{f}(\mathbf{x})$ tidak digunakan secara langsung, tetapi dipisahkan menjadi dua komponen berdasarkan perannya dalam sistem, yaitu:

$$\mathbf{f}(\mathbf{x}) = \mathbf{y}(\mathbf{x}) - \mathbf{z}(\mathbf{x}), \quad \mathbf{y}(\mathbf{x}), \mathbf{z}(\mathbf{x}) \in \mathbb{R}^n$$

sehingga sistem dapat dituliskan sebagai:

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{y}(\mathbf{x}) - \mathbf{z}(\mathbf{x})\tag{2.20}$$

Pemisahan ini dilakukan dengan mengelompokkan suku-suku dalam sistem berdasarkan interpretasi biologisnya.

dimana:

1. $\mathbf{y}(\mathbf{x})$ menyatakan laju pembentukan komponen baru dalam sistem.
2. $\mathbf{z}(\mathbf{x})$ menyatakan laju perpindahan, perubahan, atau eliminasi komponen sistem.

Langkah pertama dalam metode *Next Generation Matrix* adalah menentukan titik kesetimbangan bebas penyakit dari sistem yang dianalisis. kemudian dilakukan linearisasi di sekitar titik kesetimbangan bebas penyakit untuk memperoleh matriks Jacobi, yang selanjutnya digunakan dalam pembentukan matriks \mathbf{F} dan matriks \mathbf{V} .

Matriks \mathbf{F} dan \mathbf{V} diperoleh dari turunan parsial masing-masing fungsi

tersebut yaitu:

$$\mathbf{F} = \frac{\partial \mathbf{y}}{\partial \mathbf{x}}, \quad \mathbf{V} = \frac{\partial \mathbf{z}}{\partial \mathbf{x}} \quad (2.21)$$

dengan $\mathbf{F}, \mathbf{V} \in \mathbb{R}^{n \times n}$

Selanjutnya dibentuk *Next Generation Matrix* sebagai berikut:

$$\mathbf{K} = \mathbf{FV}^{-1} \quad (2.22)$$

Nilai bilangan reproduksi dasar kemudian ditentukan sebagai radius spektral dari matriks \mathbf{K} , yaitu nilai terbesar dalam nilai mutlak dari matriks tersebut $\rho(\mathbf{K}) = \max \{|\lambda_i|\}$. Secara matematis dinyatakan sebagai:

$$R_0 = \rho(\mathbf{K}) = \rho(\mathbf{FV}^{-1}). \quad (2.23)$$

Interpretasi nilai R_0 memberikan gambaran mengenai kemampuan suatu proses dalam sistem untuk berkembang atau tidak. Menurut Van Den Driessche & Watmough, (2002), bilangan reproduksi dasar R_0 merupakan parameter ambang dalam sistem dinamik. Interpretasi nilai R_0 oleh Van Den Driessche & Watmough, (2002) adalah sebagai berikut:

1. Jika $R_0 < 1$, maka proses dalam sistem tidak dapat mempertahankan keberadaannya.
2. Jika $R_0 > 1$, maka proses dalam sistem dapat berkembang atau mempertahankan keberadaannya.
3. Jika $R_0 = 1$, maka sistem berada pada kondisi ambang yang menunjukkan batas antara kondisi tidak berkembang dan berkembangnya proses dalam sistem.

Dalam konteks model sistem imun pada diabetes tipe 1, proses yang dimaksud adalah respons autoimun terhadap sel β pankreas. Namun demikian,

hubungan antara nilai R_0 dan kestabilan titik kesetimbangan perlu dianalisis lebih lanjut untuk setiap model secara spesifik.

2.1.9 Metode Runge-Kutta Orde Empat

Dalam banyak model matematika nonlinear, solusi analitik sering kali sulit diperoleh secara eksplisit. Oleh karena itu, digunakan pendekatan numerik untuk memperoleh solusi hampiran dari sistem persamaan diferensial. Salah satu metode numerik yang banyak digunakan adalah metode Runge-Kutta orde empat (RK4) karena memiliki tingkat akurasi yang baik serta efisien dalam menyelesaikan berbagai sistem persamaan diferensial nonlinear (Boyce & DiPrima, 2009).

Secara umum, untuk masalah nilai awal yang dinyatakan sebagai:

$$\frac{dy}{dt} = f(t, x), y(t_0) = y_0 \quad (2.24)$$

Metode Runge-Kutta orde empat memberikan hampiran solusi pada titik t_{n+1} melalui rumus:

$$y_{n+1} = y_n + h \left(\frac{k_{n1} + 2k_{n2} + 2k_{n3} + k_{n4}}{6} \right)$$

dengan:

$$\begin{aligned} k_{n1} &= f(t_n, y_n) \\ k_{n2} &= f\left(t_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}hk_{n1}\right) \\ k_{n3} &= f\left(t_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}hk_{n2}\right) \\ k_{n4} &= f(t_n + h, y_n + hk_{n3}) \end{aligned} \quad (2.25)$$

dengan h menyatakan ukuran langkah (step size). Metode ini menggunakan empat pendekatan gradien pada setiap langkah sehingga menghasilkan akurasi orde empat. Menurut (Boyce & DiPrima, 2009), metode ini memiliki galat truncation lokal seorde: $O(h^5)$ dan galat global seorde: $O(h^4)$ sehingga cukup akurat untuk

menyelesaikan berbagai permasalahan dinamika sistem. Untuk sistem persamaan diferensial nonlinear pada persamaan (2.4) berbentuk:

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = f(\mathbf{x}) \quad (2.26)$$

metode Runge-Kutta orde empat diterapkan secara simultan pada setiap persamaan untuk memperoleh dinamika seluruh variabel terhadap waktu.

Dalam penelitian ini, metode (RK4) digunakan dengan bantuan perangkat lunak MATLAB untuk mengilustrasikan dinamika sistem imun pada diabetes tipe 1, serta melihat pengaruh variasi kondisi awal dan variasi parameter terhadap perilaku solusi model. Simulasi numerik digunakan untuk mendukung hasil analisis dinamik secara visual dan memberikan gambaran perilaku sistem dalam jangka waktu tertentu.

2.1.10 Penyakit Diabetes Tipe 1

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan meningkatnya kadar gula darah yang melebihi batas normal. Secara klinis, kadar glukosa darah normal ditetapkan kurang dari 200 mg/dL untuk gula darah sewaktu (GDS) atau tanpa puasa dan kurang dari 126 mg/dL untuk gula darah puasa (GDP). Diabetes melitus terjadi akibat gangguan pada hormon insulin yang diproduksi oleh pankreas. Apabila tubuh tidak mampu memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup atau tidak dapat memanfaatkan insulin secara efektif, maka glukosa akan menumpuk di dalam darah dan menyebabkan hiperglikemia (Amin, 2018).

Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi dua jenis utama, yaitu diabetes melitus tipe 1 dan diabetes melitus tipe 2. Kedua jenis diabetes ini memiliki penyebab, mekanisme patofisiologis, serta penanganan yang berbeda. Diabetes

tipe 1 merupakan penyakit autoimun yang menyebabkan kerusakan sel β pankreas, sehingga pankreas tidak mampu memproduksi insulin. Tipe ini biasanya terjadi pada anak-anak dan remaja, dan penderitanya memerlukan terapi insulin seumur hidup. Sementara itu, diabetes melitus tipe 2 ditandai oleh resistensi insulin yang disertai dengan penurunan produksi insulin secara bertahap. Jenis ini lebih sering terjadi pada orang dewasa, khususnya individu dengan obesitas, dan umumnya berkaitan dengan pola hidup yang tidak sehat (Baynest, 2015).

Gejala umum diabetes melitus meliputi sering buang air kecil (poliuria), rasa haus berlebihan (polidipsia), peningkatan nafsu makan (polifagia), penurunan berat badan, kelelahan, mudah tersinggung, serta penyembuhan luka yang lambat. Apabila tidak ditangani dengan baik, kadar glukosa yang tinggi dapat bertahan dalam aliran darah dalam jangka waktu lama dan menyebabkan berbagai komplikasi. Komplikasi tersebut meliputi gangguan pada mata (retinopati diabetik), ginjal (nefropati diabetik), saraf (neuropati diabetik), serta pembuluh darah yang dapat berujung pada penyakit kardiovaskular (Baynest, 2015).

Menurut (Bereda, 2021), Komplikasi ini terjadi karena kadar glukosa yang tinggi merusak dinding pembuluh darah dan saraf, serta memicu proses peradangan yang berlangsung terus-menerus. Retinopati diabetik dapat menyebabkan gangguan penglihatan hingga kebutaan, nefropati diabetik dapat berujung pada gagal ginjal, dan neuropati diabetik dapat menyebabkan luka pada kaki. Selain itu, diabetes melitus juga meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular, stroke, infeksi berulang, gangguan kulit, gangguan kesehatan mental seperti depresi, serta penyakit arteri perifer yang dapat menyebabkan kematian dini.

Pengelolaan diabetes melitus melibatkan kombinasi terapi farmakologis, perubahan gaya hidup, serta pemantauan kadar glukosa darah secara rutin. Pada diabetes melitus tipe 1, terapi insulin merupakan pengobatan utama. Sementara itu, penanganan diabetes melitus tipe 2 dapat dimulai dengan pengaturan pola makan rendah karbohidrat, peningkatan aktivitas fisik, serta pengendalian berat badan. Upaya pencegahan utama diabetes melitus tipe 2 meliputi penerapan gaya hidup sehat, menjaga berat badan ideal, dan mengonsumsi makanan bergizi seimbang (Bereda, 2021).

2.1.11 Sistem Imun pada Diabetes Tipe 1

Tubuh manusia secara terus-menerus terpapar virus dan bakteri dari lingkungan sekitar. Namun, tubuh memiliki cara untuk melawan yang menyebabkan penyakit, yaitu sistem imun tubuh. Sistem imun adalah mekanisme perlindungan yang bekerja dengan bantuan berbagai sel dan molekul untuk menjaga keamanan tubuh dari bahaya yang mungkin datang dari lingkungan sekitar. Seperti bakteri, virus, parasit dan sel-sel abnormal. Sistem kekebalan tubuh berasal dari sel darah putih yang berkembang di sumsum tulang dan kelenjar timus. Sebagian dari sel tersebut masuk ke dalam aliran darah atau kelenjar timus, sementara sebagian tetap berada di jaringan hidung. Reaksi dari sistem kekebalan akan terjadi jika ada benda asing yang masuk ke dalam tubuh dengan mengaktifkan respons kekebalan tubuh (respons imun) (Alam et al., 2014).

Dalam kondisi normal, sistem ini bisa membedakan antara sel-sel tubuh sendiri dan sel-sel yang tidak dikenal. Proses ini dilakukan oleh dua bagian utama, yaitu kekebalan bawaan dan kekebalan adaptif. Kekebalan bawaan memberikan perlindungan cepat namun tidak spesifik, sementara kekebalan adaptif, yang

melibatkan sel *T* dan sel *B*, menghasilkan respons spesifik dan memiliki kemampuan untuk mengingat ancaman sebelumnya (Alam et al., 2014). Pada penderita Diabetes Mellitus Tipe 1, sistem kekebalan tubuh tidak berfungsi normal akibat respons autoimun yang menyebabkan peradangan pada jaringan pankreas dan mengurangi kemampuan tubuh untuk mempertahankan kadar gula darah yang seimbang. Akibat proses ini adalah peningkatan kadar gula darah, yang merupakan gejala utama Diabetes Mellitus Tipe 1. Oleh karena itu, penyakit ini dapat dianggap sebagai gangguan sistem kekebalan tubuh yang menyebabkan kerusakan pada sel-sel penghasil insulin di pankreas. (Alam et al., 2014)

2.2 Pengobatan dalam Ajaran Islam

Allah Swt. telah menciptakan manusia dengan kesempurnaan yang luar biasa baik secara fisik, akal maupun hati. Penciptaan manusia tidak sama dengan penciptaan makhluk lainnya. Allah menciptakan manusia dengan dibekali akal dan nafsu agar manusia mampu membedakan antara yang baik dan buruk. Akal yang Allah berikan ini, tiada lain sebagai sarana untuk merenungkan dan mengabdikan diri kepada-Nya, salah satu bagian penting dalam ibadah adalah menjaga kesehatan. Islam memandang kesehatan sebagai salah satu nikmat yang diberikan oleh Allah Swt. kepada manusia. Tubuh manusia merupakan amanah yang harus dijaga dan dipelihara dengan baik. Oleh karena itu, menjaga kesehatan dan berusaha mencari pengobatan ketika sakit merupakan bagian dari tanggung jawab manusia dalam memelihara amanah tersebut. Dalam islam, usaha untuk memperoleh kesembuhan dikenal dengan istilah ikhtiar, yaitu upaya yang dilakukan manusia untuk mencapai suatu tujuan dengan memanfaatkan kemampuan dan pengetahuan yang dimilikinya (Irawansah, 2021).

Ketika manusia mengalami sakit, islam tidak hanya menganjurkan untuk bersabar, tetapi juga mendorong manusia untuk berusaha mencari pengobatan. Ikhtiar tersebut dapat dilakukan melalui berbagai cara, seperti berobat, menjaga pola hidup sehat, serta memanfaatkan ilmu pengetahuan yang berkembang dalam bidang kesehatan. Upaya tersebut merupakan bentuk tanggung jawab manusia dalam menjaga kesehatan sebagai amanah yang diberikan Allah Swt. (Rahmawati et al., 2018). Dalam Al-quran dijelaskan bahwa kesembuhan itu pada hakikatnya berasal dari Allah Swt. sebagaimana firman-Nya dalam Surah Asy-Syu'ara ayat 80 (Kemenag, 2022) yang berbunyi:

وَإِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِي ﴿٨٠﴾

Artinya: “Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku”.

Menurut penjelasan dalam Tafsiir Al-Misbah, ayat ini menunjukkan bahwa Allah adalah satu-satunya Zat yang memberikan kesembuhan kepada manusia. Meskipun demikian, manusia tetap diperintahkan untuk melakukan usaha atau ikhtiar dalam mencari pengobatan, karena kesembuhan biasanya diberikan oleh Allah melalui sebab-sebab tertentu seperti minum obat, perawatan medis, dan berbagai bentuk usaha lainnya (Shihab, 2002a). Selain itu, Rasulullah Saw. juga menganjurkan umatnya untuk berobat Ketika mengalami sakit. Hal ini dijelaskan dalam hadist yang diriwayatkan oleh Abu Hurairah ra. bahwasanya Rasulullah Saw. bersabda:

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

Artinya: “Tidaklah Allah menurunkan suatu penyakit, melainkan Allah menurunkan pula obatnya.” (HR. Bukhari, No. 5354)

Hadis tersebut menjelaskan bahwa setiap penyakit yang diturunkan oleh Allah Swt. memiliki obat yang dapat digunakan untuk mengatasinya. Oleh karena itu, manusia dianjurkan untuk terus berusaha mencari pengobatan melalui berbagai cara, termasuk melalui penelitian dan pengembangan ilmu pengetahuan di bidang kesehatan.

Dalam hadist lain disebutkan pula dalam Musnad Imam Ahmad, dari Usamah bin Syarik, bahwasanya Rasulullah Saw. bersabda:

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ

Artinya: “Setiap penyakit ada obatnya. Apabila obat tersebut sesuai dengan penyakitnya, maka ia akan sembuh dengan izin Allah.” (HR. Muslim, no. 2204)

Hadis ini menegaskan bahwa manusia dianjurkan untuk berusaha menemukan pengobatan yang tepat terhadap suatu penyakit. Proses pencarian pengobatan tersebut dapat dilakukan melalui berbagai bentuk usaha, termasuk melalui penelitian ilmiah yang bertujuan untuk memahami mekanisme penyakit serta menemukan metode pengobatan yang tepat. Dengan demikian, usaha untuk mempelajari berbagai penyakit dan mencari solusi pengobatannya merupakan bagian dari ikhtiar manusia dalam menjaga kesehatan. Pengembangan ilmu pengetahuan, termasuk dalam bidang kesehatan dan pemodelan ilmiah, dapat dipandang sebagai bentuk pemanfaatan akal yang telah dianugerahkan oleh Allah Swt. kepada manusia untuk memahami ciptaan-Nya serta menjaga kehidupan.

2.3 Kajian Topik dengan Teori Pendukung

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh (Magombedze et al., 2010) sebuah model matematika dikembangkan untuk menggambarkan sistem imun pada Diabetes Melitus Tipe 1. Model ini dibuat untuk memahami bagaimana sistem

kekebalan tubuh dan sel β pankreas berinteraksi. Diabetes tipe 1 merupakan penyakit autoimun di mana sistem kekebalan tubuh menyerang sel β pankreas, yang bertanggung jawab memproduksi hormon insulin. Akibat serangan ini tubuh tidak dapat menghasilkan insulin yang cukup, sehingga menyebabkan kadar glukosa darah meningkat.

Model dasar yang dikembangkan (Magomedze et al., 2010) menjelaskan hubungan dinamik antara beberapa komponen utama sistem imun, seperti makrofag, antigen yang berasal dari kerusakan sel β , sel T autoreaktif, dan sel β pankreas. Dengan menggunakan sistem persamaan diferensial nonlinear, model ini menjelaskan bagaimana perubahan jumlah sel-sel ini memengaruhi perkembangan penyakit. Secara umum, model dasar ini menunjukkan bahwa peningkatan aktivitas sel T autoreaktif akan mempercepat kerusakan sel β pankreas, sehingga mengganggu keseimbangan sistem imun. Akibatnya, kerusakan sel β pankreas terus berlanjut dan menyebabkan timbulnya gejala diabetes.

Analisis yang dilakukan (Magomedze et al., 2010) juga menunjukkan adanya dua kondisi kesetimbangan, yaitu kondisi bebas penyakit diabetes (sel β berfungsi normal) dan kondisi diabetik (sel β rusak parah). Dengan demikian, model dasar ini berfungsi sebagai landasan teoritis penting untuk memahami dinamika sistem imun pada diabetes melitus tipe 1. Model ini membantu menjelaskan secara matematis bagaimana keseimbangan antara aktivitas sel T autoreaktif yang memengaruhi perkembangan penyakit, serta memberikan dasar untuk penelitian lanjutan dalam pengembangan model dinamik dan analisis kestabilan sistem imun tubuh.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian teoritis dengan pendekatan analitis yang berfokus pada kajian model matematika melalui studi literatur. Penelitian teoritis bertujuan untuk mengkaji dan menganalisis sifat-sifat suatu model matematika tanpa melibatkan pengumpulan data lapangan, survei, maupun eksperimen. Kajian dalam penelitian ini dilakukan dengan menelaah berbagai sumber ilmiah, seperti jurnal, artikel, dan buku yang relevan dengan topik penelitian.

3.2 Pra Penelitian

Pra penelitian merupakan langkah awal yang dilakukan penulis sebelum memulai penelitian. Pada tahap ini, penulis melakukan beberapa hal antara lain: menentukan topik dan studi kasus yang akan diteliti, mengumpulkan dan mempelajari berbagai literatur yang berkaitan dengan topik penelitian, terutama jurnal rujukan utama sebagai referensi (Magombedze et al., 2010), menyusun rumusan dan batasan masalah penelitian, mengkaji bentuk model matematika sistem imun pada penyakit diabetes tipe 1 yang akan dianalisis.

3.3 Tahapan Penelitian

Tahapan penelitian yang dilakukan peneliti dalam menganalisis model matematika sistem imun pada penyakit diabetes tipe 1 meliputi:

1. Analisis Dinamik Model Matematika

Melakukan analisis dinamik terhadap model matematika sistem imun pada diabetes tipe 1:

- a. Menentukan titik kesetimbangan bebas penyakit dan titik kesetimbangan endemik menggunakan konsep titik kesetimbangan dengan mensyaratkan: $\frac{dx}{dt} = 0$.
- b. Melakukan linearisasi model di sekitar titik kesetimbangan menggunakan matriks Jacobi.
- c. Menganalisis kestabilan lokal berdasarkan nilai eigen.
- d. Menentukan bilangan reproduksi dasar R_0 menggunakan metode *Next Generation Matrix* berdasarkan langkah-langkah sebagai berikut:
 - i. Menentukan kompartemen yang mempresentasikan proses patologis (kompartemen terinfeksi) dalam model.
 - ii. Mengambil sistem persamaan diferensial yang berkaitan dengan kompartemen tersebut.
 - iii. Memisahkan sistem ke dalam dua komponen, yaitu: $\frac{dx}{dt} = y(\mathbf{x}) - z(\mathbf{x})$.
 - iv. Menentukan matriks $\mathbf{F} = \frac{\partial y}{\partial \mathbf{x}}$ dan $\mathbf{V} = \frac{\partial z}{\partial \mathbf{x}}$ dari turunan parsial masing-masing fungsi.
 - v. Membentuk *Next Generation Matrix* yaitu $\mathbf{K} = \mathbf{FV}^{-1}$.
 - vi. Menentukan nilai bilangan reproduksi dasar sebagai radius spektral dari matriks \mathbf{K} , yaitu: $R_0 = \rho(\mathbf{FV}^{-1})$.

2. Simulasi Numerik Model Matematika

Melakukan simulasi numerik menggunakan *software* MATLAB untuk menggambarkan dinamika sistem imun pada diabetes tipe 1. Tahapan simulasi numerik meliputi:

- a. Menentukan titik kesetimbangan bebas penyakit dan titik kkes
- b. Menggunakan kondisi awal setiap variabel model berdasarkan penelitian acuan: (Magombedze et al., 2010).
- c. Mendefinisikan sistem persamaan diferensial yang merepresentasikan model matematika.
- d. Melakukan simulasi numerik dengan metode Runge-Kutta orde 4 (RK4) untuk mengilustrasikan pengaruh variasi kondisi awal dan variasi parameter terhadap dinamika sistem.
- e. Menampilkan visualisasi hasil simulasi berupa grafik dinamika masing-masing variabel terhadap waktu.
- f. Menganalisis pengaruh perubahan kondisi awal dan perubahan parameter terhadap perilaku dinamik serta kestabilan sistem imun pada model diabetes melitus tipe 1.

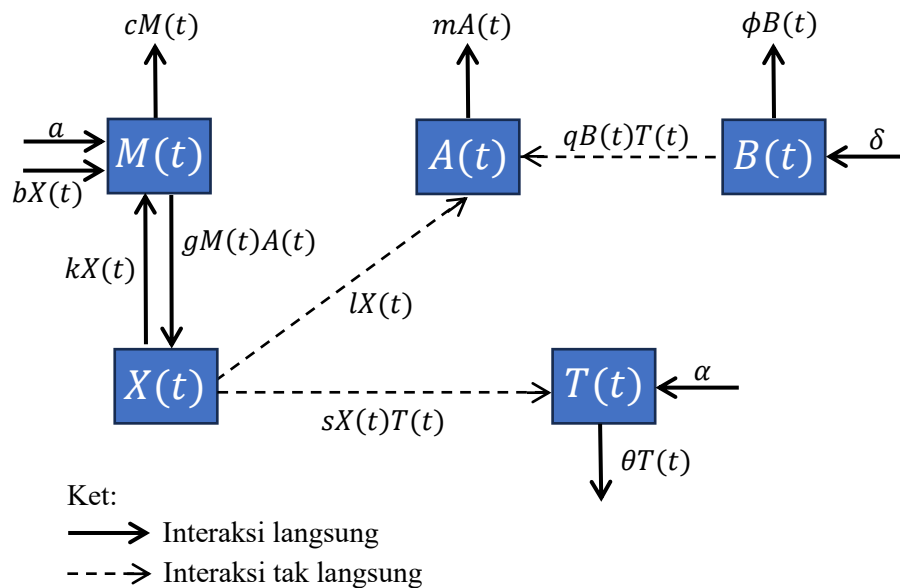
BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Model Matematika Sistem Imun Pada Diabetes Tipe 1

4.1.1 Diagram Kompartemen

Diagram kompartemen adalah gambar visual yang membantu untuk memahami bagaimana bagian-bagian dalam sebuah sistem bekerja dan saling berinteraksi. Dalam penelitian ini, diagram kompartemen dibuat berdasarkan asumsi-asumsi tentang respons sistem imun pada penderita diabetes melitus tipe 1. Berikut ini diagram kompartemen yang menunjukkan cara kerja sistem imun pada penderita diabetes melitus tipe 1.



Gambar 4.1 Diagram Kompartemen Model Sistem Imun Pada Diabetes Tipe 1

4.1.2 Persamaan Diferensial berdasarkan Diagram Kompartemen

Model matematika yang digambarkan pada gambar (4.1) diatas terdiri dari lima variabel utama yaitu populasi makrofag istirahat $M(t)$, populasi makrofag aktif $X(t)$, populasi antigen $A(t)$, populasi sel autolitik $T(t)$, populasi sel β

pankreas $B(t)$. Setiap kompartemen memiliki dinamika biologis yang dapat dinyatakan dalam bentuk persamaan diferensial biasa nonlinear sebagai berikut:

1. Kompartemen Makrofag Istirahat

Makrofag merupakan bagian penting dari sistem imun bawaan yang berfungsi mengenali antigen asing. Dalam model ini menjelaskan perubahan jumlah makrofag istirahat $M(t)$ bertambah seiring berjalannya waktu karena adanya suplai alami dari sumsum tulang dengan laju konstan sebesar a . Proses ini mencerminkan pembentukan makrofag baru yang siap berfungsi dalam sirkulasi darah (Wigginton & Kirschner, 2001).

Selain itu, peningkatan populasi makrofag istirahat juga dipengaruhi oleh peran makrofag aktif melalui dua mekanisme. Mekanisme pertama, karena adanya rekrutmen makrofag baru dari aliran darah akibat sinyal sitokin pro-inflamasi, seperti *interleukin-1* ($IL - 1$) dan *tumor necrosis factor-alpha* ($TNF - \alpha$) yang dilepaskan oleh makrofag aktif. Sitokin tersebut berperan sebagai sinyal kemotaksis yang menarik monosit dari aliran darah untuk berdiferensiasi menjadi makrofag di jaringan, sehingga meningkatkan populasi makrofag istirahat (Mar'ee, 2006). Dalam model, proses ini direpresentasikan oleh laju rekrutmen sebesar laju b .

Mekanisme kedua adalah deaktivasi makrofag aktif, yaitu proses ketika makrofag aktif yang telah menyelesaikan fungsi fagositosisnya atau kehilangan stimulasi antigen kembali ke keadaan istirahat. Secara biologis, proses ini terjadi ketika jumlah antigen menurun dan sinyal aktivasi berkurang, serta dipengaruhi oleh keberadaan sitokin anti-inflamasi seperti *interleukin-10* ($IL - 10$) atau *tumor necrosis factor-beta* ($TNF - \beta$) yang

menekan aktivitas makrofag, proses ini dinyatakan dengan laju k , yang menggambarkan perpindahan makrofag aktif kembali menjadi makrofag istirahat. (Mar'ee, 2006). proses tersebut menyebabkan peningkatan populasi makrofag istirahat yang dimodelkan dengan laju total penambahan dari makrofag aktif sebagai $bX(t) + kX(t)$.

Di sisi lain, jumlah makrofag istirahat juga dapat berkurang karena dua faktor. Pertama, makrofag istirahat dapat mengalami kematian alami selama apoptosis dengan laju c , yang dimodelkan dengan laju $-cM(t)$. Kedua, makrofag istirahat menjadi makrofag aktif setelah berinteraksi dan memakan antigen. Proses aktivasi ini dipicu oleh pengenalan antigen melalui reseptor permukaan makrofag dan memicu respons imun yang menyebabkan makrofag istirahat berkurang dengan laju sebesar g (Atkinson et al., 2014). Proses ini dimodelkan dengan laju $-gM(t)A(t)$. Dengan demikian perubahan jumlah makrofag istirahat dalam model dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dM(t)}{dt} = a + (b + k)X(t) - cM(t) - gM(t)A(t) \quad (4.1)$$

2. Kompartemen Makrofag Aktif

Makrofag aktif merupakan bentuk teraktivasi dari makrofag istirahat yang berperan penting dalam memediasi respons imun terhadap antigen. Model ini menggambarkan perubahan dinamika makrofag aktif $X(t)$ bertambah seiring waktu, karena adanya aktivasi makrofag istirahat yang dipicu oleh keberadaan antigen dengan laju sebesar g . Secara biologis, interaksi ini menggambarkan bagaimana makrofag mengenali sinyal bahaya berupa *Damage Molecular Patterns* (DAMPs) dan antigen

dari sel β yang rusak, begitu mendeteksi sinyal bahaya tersebut, makrofag terbangun, makrofag akan teraktivasi menjadi makrofag pro-inflamasi ($M1$) yang berperan dalam fagositosis untuk menghancurkan antigen tersebut (Atkinson et al., 2014). Proses aktivasi ini dimodelkan dengan laju $gM(t)A(t)$.

Namun, jumlah makrofag aktif dapat berkurang melalui mekanisme deaktivasi dengan laju k . Hal ini terjadi ketika makrofag aktif telah selesai memproses peptida antigenik di dalam sel, sehingga kehilangan aktivitas fungsionalnya dan kembali menjadi makrofag istirahat (Mar'ee, 2006). Secara matematis, proses ini dimodelkan dengan laju $-kX(t)$.

$$\frac{dX(t)}{dt} = gM(t)A(t) - kX(t) \quad (4.2)$$

3. Kompartemen Antigen

Antigen merupakan zat asing atau molekul yang memicu respons imun tubuh. Dalam konteks diabetes tipe 1, antigen dapat berupa potongan protein (autoantigen) seperti insulin atau GAD65 yang berasal dari sel β pankreas (Atkinson et al., 2014). Dalam model ini menjelaskan perubahan jumlah antigen $A(t)$ berubah seiring waktu melalui dua sumber. Pertama, antigen dilepaskan oleh makrofag aktif melalui proses presentasi antigen dengan laju sebesar l . Dalam proses ini, makrofag telah mencerna protein selular akan mempresentasikan potongan peptida tersebut ke lingkungan ekstraseluler agar dapat dikenali oleh sel T autoreaktif (Murphy, 2012). Proses ini dimodelkan dengan laju $lX(t)$.

Kedua, peningkatan konsentrasi antigen terjadi akibat hancurnya sel β pankreas yang diserang langsung oleh sel T autoreaktif. saat sel β

mengalami lisis (pecah), fragmen protein di dalamnya terlepas ke lingkungan sekitarnya sebagai antigen baru. Proses ini digambarkan dengan laju $qB(t)T(t)$, yang menunjukkan bahwa laju pelepasan antigen berbanding lurus dengan meningkatnya interaksi antara sel β dan sel T autoreaktif (Eizirik et al., 2009). Di sisi lain, jumlah antigen juga mengalami pengurangan melalui mekanisme degradasi alami atau pembersihan oleh sistem fisiologis tubuh (Nerup et al., 1974) dengan laju sebesar m . Proses ini dimodelkan dengan laju $-mA(t)$.

$$\frac{dA(t)}{dt} = lX(t) + qB(t)T(t) - mA(t) \quad (4.3)$$

4. Kompartmen Sel T Autoreaktif

Sel T autoreaktif merupakan komponen utama sistem imun adaptif yang memiliki peran penting dalam proses autoimun pada diabetes tipe 1. Dalam model ini menjelaskan perubahan jumlah sel T autoreaktif $T(t)$ bertambah seiring berjalannya waktu, melalui dua mekanisme utama. Pertama karena adanya suplai dasar atau rekrutmen sel T dari sistem sirkulasi ke dalam jaringan pankreas dengan laju konstan sebesar α . Laju ini menggambarkan keberadaan sel T yang selalu ada dalam tubuh sebagai bagian dari sistem imun (Murphy, 2012).

Kedua, jumlah sel T dapat meningkat melalui proses proliferasi atau pembelahan sel yang dipicu oleh keberadaan makrofag aktif. Secara biologis, makrofag aktif yang memproses antigen akan melepaskan sitokin dan menampilkan antigen kepada sel T helper ($CD4+$). Interaksi ini menyebabkan sel T yang mengenali antigen menjadi teraktivasi dan mengalami pembelahan sel (proliferasi) dengan laju sebesar s . Proses

tersebut mencerminkan adanya mekanisme umpan balik positif, dimana peningkatan makrofag aktif akan mempercepat proliferasi sel T , dan memperkuat proses autoimun (Chaplin, 2010), proses ini dimodelkan dengan laju $sX(t)T(t)$,

Sementara itu, populasi sel T akan berkurang apabila terjadi penurunan stimulasi atau hilangnya sinyal kelangsungan hidup dari lingkungan sekitarnya. Tanpa adanya aktivitas peradangan yang berkelanjutan, sel T akan mengalami inaktivasi atau kematian alami dengan laju sebesar θ , Proses ini dimodelkan dengan laju $-\theta T(t)$.

$$\frac{dT(t)}{dt} = \alpha + sX(t)T(t) - \theta T(t) \quad (4.4)$$

5. Kompartemen Sel β Pankreas

Sel β pankreas merupakan sel penghasil hormon insulin yang berfungsi mengatur kadar glukosa darah. Dalam model ini menjelaskan perubahan jumlah sel β bertambah seiring waktu karena adanya pasokan alami atau laju penggantian sel β yang dimodelkan dengan laju δ . Proses ini mencerminkan usaha tubuh untuk mempertahankan atau meregenerasi massa sel β dalam kondisi normal (Dor et al., n.d.).

Namun, populasi sel β juga dapat berkurang melalui dua mekanisme utama. Pertama, karena adanya interaksi destruktif dengan sel T autoreaktif, dimana sel T secara keliru mengenali dan menghancurkan sel β (proses lisis) dengan laju sebesar q (Eizirik et al., 2009). Proses ini dimodelkan dengan laju $qB(t)T(t)$, yang menunjukkan bahwa semakin

banyak jumlah sel T yang menyerang, maka semakin cepat penurunan jumlah sel β (Atkinson et al., 2014; Eizirik et al., 2009).

Kedua, karena adanya kematian alami atau apoptosis normal apoptosis normal yang terjadi tanpa adanya pengaruh serangan sistem imun dengan laju sebesar ϕ . Hal ini mencerminkan hilangnya sel akibat proses degenerasi atau penuaan alami yang dimodelkan dengan laju $\phi B(t)$ (Butler et al., 2003).

$$\frac{dB(t)}{dt} = \delta - qB(t)T(t) - \phi B(t) \quad (4.5)$$

Berdasarkan persamaan (4.1) hingga (4.5), diperoleh model matematika sistem imun pada diabetes tipe 1 yakni:

$$\begin{aligned} \frac{dM(t)}{dt} &= a + (b + k)X(t) - cM(t) - gM(t)A(t) \\ \frac{dX(t)}{dt} &= gM(t)A(t) - kX(t) \\ \frac{dA(t)}{dt} &= lX(t) + qB(t)T(t) - mA(t) \\ \frac{dT(t)}{dt} &= \alpha + sX(t)T(t) - \theta T(t) \\ \frac{dB(t)}{dt} &= \delta - qB(t)T(t) - \phi B(t) \end{aligned} \quad (4.6)$$

Dengan mendefinisikan $M_A(t) = X(t)$, $s_T = \alpha$, $s_B = \delta$, $\mu_T = \theta$, $\mu_B = \phi$, sistem persamaan dapat dituliskan dalam bentuk yang lebih sederhana. Model ini dilengkapi dengan kondisi awal: $M(t) \geq 0$, $X(t) \geq 0$, $A(t) \geq 0$, $T(t) \geq 0$, dan $B(t) \geq 0$, yang merepresentasikan bahwa seluruh variabel dalam model menyatakan besaran populasi atau konsentrasi yang tidak bernilai negatif. Penyederhanaan notasi ini dilakukan untuk mempermudah analisis dinamik pada

tahap selanjutnya, tanpa mengubah makna biologis dari setiap variabel maupun parameter dalam model.

4.1.3 Definisi Variabel dan Parameter

Variabel yang digunakan dalam membuat diagram kompartemen berasal dari beberapa asumsi yang sudah ditentukan. Nilai-nilai parameter tersebut bersumber dari penelitian (Magombedze et al., 2010). Berikut ini penjelasan mengenai variabel-variabel yang berkaitan dengan model matematika sistem imun pada diabetes tipe 1:

Tabel 4.1 Definisi Variabel Model Sistem Imun Diabetes Tipe 1

Variabel	Definisi	Satuan
t	Waktu	hari
$M(t)$	Banyaknya populasi makrofag istirahat terhadap waktu t	sel/mm^3
$X(t)$	Banyaknya populasi makrofag aktif terhadap waktu t	sel/mm^3
$A(t)$	Banyaknya populasi antigen terhadap waktu t	sel/mm^3 atau unit konsentrasi (protein)
$T(t)$	Banyaknya populasi sel T autoreaktif terhadap waktu t	sel/mm^3
$B(t)$	Banyaknya populasi sel β pankreas terhadap waktu t	sel/mm^3

Tabel 4.2 Nilai Parameter Model Sistem imun Diabetes Tipe 1

No	Parameter	Nilai	Satuan	Sumber
1	a	50	$\text{mm}^{-3} / \text{hari}$	Magombedze et al., (2010)
2	b	0.3	/hari	
3	c	0.1	/hari	
4	g	0.000065	/hari	
5	k	0.2	/hari	
6	l	0.00025	/hari	
7	m	0.025	/hari	
8	q	2×10^{-6}	$\text{mm}^{-3} / \text{hari}$	
9	α	20	$\text{mm}^{-3} / \text{hari}$	
10	s	2×10^{-5}	/hari	
11	θ	0.02	/hari	
12	δ	20	$\text{mm}^{-3} / \text{hari}$	
13	ϕ	0.02	/hari	

4.2 Analisis Dinamik Model Sistem Imun pada Diabetes Tipe 1

Dalam penelitian ini, akan dilakukan analisis terhadap model matematika sistem imun pada penderita penyakit diabetes melitus tipe 1 yang telah diteliti sebelumnya oleh (Magombedze et al., 2010). Untuk mempermudah penulisan, notasi vektor pada model ini tidak dituliskan dalam huruf tebal, namun tetap merepresentasikan besaran vektor secara matematis. Penyederhanaan notasi ini tidak mengubah makna dan struktur sistem yang telah dijelaskan pada bagian sebelumnya.

4.2.1 Analisis Dinamik Model Sistem Imun pada Kondisi Bebas Penyakit

Pada subbab ini akan dilakukan model sistem imun pada kondisi bebas penyakit beserta kestabilan lokalnya. Berdasarkan I Magombedze (2010), kondisi bebas penyakit didefinisikan sebagai keadaan ketika tidak terdapat antigen di dalam sistem. Akibatnya, proses aktivasi makrofag tidak terjadi sehingga populasi makrofag aktif juga bernilai nol. Oleh karena itu, untuk menggambarkan kondisi bebas penyakit diasumsikan bahwa $X(t) = 0$ dan $A(t) = 0$. Dengan menggunakan asumsi tersebut, sistem persamaan (4.6) dapat disederhanakan menjadi:

$$\frac{dM(t)}{dt} = a - cM(t) \quad (4.7)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = \alpha - \theta T(t) \quad (4.8)$$

$$\frac{dB(t)}{dt} = \delta - qB(t)T(t) - \phi B(t) \quad (4.9)$$

Selanjutnya, analisis pada titik kesetimbangan bebas penyakit dilakukan melalui tahapan sebagai berikut:

1. Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit E_0

Titik kesetimbangan bebas penyakit dilambangkan dengan E_0 . Untuk menentukan titik kesetimbangan tersebut, sistem diasumsikan berada dalam kondisi setimbang sehingga seluruh turunan terhadap waktu bernilai nol, yaitu $\frac{dM}{dt} = 0$, $\frac{dT}{dt} = 0$ dan $\frac{dB}{dt} = 0$. Berdasarkan kondisi tersebut, diperoleh sistem persamaan sebagai berikut:

$$a - cM_0 = 0 \quad (4.10)$$

$$\alpha - \theta T_0 = 0 \quad (4.11)$$

$$\delta - qB_0T_0 - \phi B_0 = 0 \quad (4.12)$$

Dari persamaan (4.10), diperoleh:

$$a - cM_0 = 0$$

$$a = cM_0$$

$$\frac{a}{c} = M_0$$

$$M_0 = \frac{a}{c} \quad (4.13)$$

Selanjutnya, dari persamaan (4.11) diperoleh:

$$\alpha - \theta T_0 = 0$$

$$\alpha = \theta T_0$$

$$\frac{\alpha}{\theta} = T_0$$

$$T_0 = \frac{\alpha}{\theta} \quad (4.14)$$

Kemudian, dengan mensubstitusikan $T_0 = \frac{\alpha}{\theta}$ ke persamaan (4.12) diperoleh:

$$\delta - qB_0T_0 - \phi B_0 = 0$$

$$\delta - B_0(qT_0 + \phi) = 0$$

$$B_0 = \frac{\delta}{qT_0 + \phi}$$

$$B_0 = \frac{\delta}{q\left(\frac{\alpha}{\theta}\right) + \phi} \quad (4.15)$$

Maka dari itu, diperoleh titik kesetimbangan bebas penyakitnya adalah:

$$E_0 = (M_0, T_0, B_0) = \left(\frac{a}{c}, \frac{\alpha}{\theta}, \frac{\delta}{q\left(\frac{\alpha}{\theta}\right) + \phi} \right)$$

Selanjutnya, akan dilakukan analisis kestabilan lokal di sekitar titik kesetimbangan bebas penyakit menggunakan metode linearisasi dan analisis nilai eigen.

2. Linearisasi Model di Sekitar Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit E_0

Setelah diperoleh titik kesetimbangan bebas penyakit E_0 , selanjutnya dilakukan linearisasi sistem di sekitar titik kesetimbangan tersebut untuk menganalisis kestabilan lokal sistem. Linearisasi dilakukan di sekitar titik kesetimbangan bebas penyakit, Misalkan sistem persamaan (4.6) ditulis dalam bentuk:

$$\frac{dM}{dt} = f_1(M, T, B)$$

$$\frac{dT}{dt} = f_2(M, T, B) \quad (4.16)$$

$$\frac{dB}{dt} = f_3(M, T, B)$$

dengan:

$$f_1(M_0, T_0, B_0) = a - cM_0$$

$$f_2(M_0, T_0, B_0) = \alpha - \theta T_0 \quad (4.17)$$

$$f_3(M_0, T_0, B_0) = \delta - qB_0T_0 - \phi B_0$$

dengan menggunakan ekspansi Deret Taylor orde pertama yang dinyatakan sebagai:

$$f_i(\mathbf{x}) \approx f_i(\mathbf{x}^*) + \mathbf{J}(\mathbf{x}^*)(\mathbf{x} - \mathbf{x}^*) \quad (4.18)$$

Karena pada titik kesetimbangan berlaku $f_i(\mathbf{x}^*) = 0$, maka suku konstanta akan hilang, sehingga sistem yang diperoleh hanya bergantung pada turunan parsial dari masing-masing fungsi. dimana:

a. Turunan parsial dari f_1 :

$$\frac{\partial f_1}{\partial M}(M_0, T_0, B_0) = -c$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial T}(M_0, T_0, B_0) = 0$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial B}(M_0, T_0, B_0) = 0$$

b. Turunan parsial dari f_2 :

$$\frac{\partial f_2}{\partial M}(M_0, T_0, B_0) = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial T}(M_0, T_0, B_0) = -\theta$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial B}(M_0, T_0, B_0) = 0$$

c. Turunan parsial dari f_3 :

$$\frac{\partial f_3}{\partial M}(M_0, T_0, B_0) = 0$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial T}(M_0, T_0, B_0) = -\frac{q\delta}{q\left(\frac{\alpha}{\theta}\right) + \phi}$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial B}(M_0, T_0, B_0) = -\frac{q\alpha}{\theta} - \phi$$

Berdasarkan turunan parsial yang dievaluasi pada titik kesetimbangan bebas penyakit E_0 , maka matriks Jacobi sistem di sekitar titik kesetimbangan bebas penyakit dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$J(E_0) = \begin{bmatrix} -c & 0 & 0 \\ 0 & -\theta & 0 \\ 0 & -\frac{q\delta}{q\left(\frac{\alpha}{\theta}\right) + \phi} & -\frac{q\alpha}{\theta} - \phi \end{bmatrix} \quad (4.19)$$

3. Analisis Kestabilan Lokal Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit E_0

Selanjutnya, untuk menentukan kestabilan lokal titik kesetimbangan bebas penyakit E_0 , dicari nilai eigen dari matriks Jacobi melalui persamaan karakteristik. Selanjutnya, dengan λI merupakan matriks identitas berordo 3×3 , maka diperoleh:

$$J(E_0) - \lambda I = \begin{bmatrix} -c - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & -\theta - \lambda & 0 \\ 0 & -\frac{q\delta}{q\left(\frac{\alpha}{\theta}\right) + \phi} & -\frac{q\alpha}{\theta} - \phi - \lambda \end{bmatrix} \quad (4.20)$$

Nilai eigen diperoleh dari persamaan karakteristik:

$$\det(J(E_0) - \lambda I) = 0$$

karena matriks tersebut berbentuk segitiga bawah, maka determinannya sama dengan hasil kali elemen-elemen diagonal utama, sehingga diperoleh persamaan karakteristik:

$$(-c - \lambda)(-\theta - \lambda)\left(-\frac{q\alpha}{\theta} - \phi - \lambda\right) = 0 \quad (4.21)$$

selanjutnya setiap faktor yang bernilai negatif difaktorkan dengan mengeluarkan konstanta (-1) sehingga diperoleh:

$$(-1)(\lambda + c)(-1)(\lambda + \theta)(-1)\left(\lambda + \frac{q\alpha}{\theta} + \phi\right) = 0 \quad (4.22)$$

karena terdapat tiga faktor (-1) maka diperoleh:

$$(-1)^3(\lambda + c)(\lambda + \theta)\left(\lambda + \frac{q\alpha}{\theta} + \phi\right) = 0 \quad (4.23)$$

atau dapat dituliskan menjadi:

$$-\left((\lambda + c)(\lambda + \theta)\left(\lambda + \frac{q\alpha}{\theta} + \phi\right)\right) = 0 \quad (4.24)$$

karena kedua ruas persamaan dapat dikalikan dengan (-1) tanpa mengubah solusi persamaan, maka persamaan karakteristik dapat dituliskan menjadi:

$$(\lambda + c)(\lambda + \theta)\left(\lambda + \frac{q\alpha}{\theta} + \phi\right) = 0 \quad (4.25)$$

Berdasarkan sifat perkalian nol, maka diperoleh:

a. Untuk nilai eigen pertama:

$$\lambda + c = 0$$

$$\lambda_1 = -c$$

b. Untuk nilai eigen kedua:

$$\lambda + \theta = 0$$

$$\lambda_2 = -\theta$$

c. Untuk nilai eigen ketiga:

$$\lambda + \frac{q\alpha}{\theta} + \phi = 0$$

$$\lambda_3 = -\left(\frac{q\alpha}{\theta} + \phi\right)$$

karena parameter c , θ , q , α dan ϕ merepresentasikan laju biologis pada sistem, maka seluruh parameter tersebut bernilai positif, yaitu:

$$c > 0, \theta > 0, q > 0, \alpha > 0, \phi > 0 \quad (4.26)$$

Berdasarkan nilai eigen yang diperoleh, maka $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 < 0$ atau seluruh nilai eigen memiliki bagian real negatif, yaitu: $Re(\lambda_i) < 0, i = 1,2,3$. Dengan demikian, titik kesetimbangan bebas penyakit E_0 bersifat stabil asimtotik lokal berdasarkan kriteria menurut Tu, (1994). Hal ini menunjukkan bahwa apabila sistem mengalami gangguan kecil di sekitar titik kesetimbangan bebas penyakit, maka seluruh variabel sistem akan kembali menuju titik kesetimbangan tersebut seiring bertambahnya waktu.

4. Perilaku Variabel Sistem pada Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit E_0

Hasil analisis kestabilan menunjukkan bahwa titik kesetimbangan bebas penyakit E_0 bersifat stabil asimtotik lokal. Titik kesetimbangan bebas penyakit tersebut dinyatakan sebagai: $E_0 = (M_0, T_0, B_0) = \left(\frac{a}{c}, \frac{\alpha}{\theta}, \frac{\delta}{q\left(\frac{\alpha}{\theta}\right)+\phi} \right)$. Perilaku masing-masing sistem pada titik kesetimbangan bebas penyakit dapat dijelaskan sebagai berikut:

- a. Nilai $M_0 = \frac{a}{c} > 0$ menunjukkan bahwa populasi makrofag istirahat tetap tersedia dalam sistem pada keadaan setimbang. Secara biologis, kondisi ini menunjukkan bahwa sistem imun bawaan tetap mempertahankan keberadaan makrofag istirahat sebagai cadangan sel imun yang siap diaktivasi apabila terdapat antigen di dalam tubuh.
- b. Nilai $T_0 = \frac{\alpha}{\theta} > 0$ menunjukkan bahwa populasi sel T autoreaktif tetap terdapat di dalam sistem pada keadaan setimbang. Secara biologis, kondisi ini menunjukkan bahwa sel T autoreaktif masih diproduksi secara alami, namun tidak mengalami proliferasi berlebih

karena tidak terdapat antigen maupun aktivasi makrofag aktif yang memicu respons autoimun.

- c. Nilai $B_0 = \frac{\delta}{q(\frac{\alpha}{\theta}) + \phi} > 0$ menunjukkan bahwa populasi sel β pankreas tetap dapat dipertahankan pada keadaan setimbang. Secara biologis, kondisi ini menunjukkan bahwa proses regenerasi sel β pankreas masih mampu mengimbangi kematian alami sel, se tetap terjaga.

Dengan demikian, seluruh variabel sistem menuju kondisi setimbang tanpa adanya aktivasi respons autoimun terhadap sel β pankreas. Kondisi ini menunjukkan bahwa sistem berada pada keadaan bebas penyakit, di mana proses inflamasi dan kerusakan sel β pankreas tidak terjadi.

4.2.2 Analisis Dinamik Model Sistem Imun pada Kondisi Endemik

Pada subbab ini akan dilakukan analisis terhadap titik kesetimbangan endemik beserta kestabilan lokalnya. Berbeda dengan kondisi bebas penyakit, pada kondisi endemik respons autoimun masih berlangsung di dalam sistem sehingga analisis dilakukan menggunakan model sistem imun lengkap yang terdiri atas lima variabel, yaitu makrofag istirahat, makrofag aktif, antigen, sel T autoreaktif, dan sel β pankreas. Titik kesetimbangan endemik diperoleh ketika seluruh turunan terhadap waktu bernilai nol sehingga sistem berada pada keadaan setimbang. Berdasarkan sistem persamaan (4.6), diperoleh sistem persamaan setimbang sebagai berikut:

$$a + (b + k)X^* - cM^* - gM^*A^* = 0 \quad (4.27)$$

$$gM^*A^* - kX^* = 0 \quad (4.28)$$

$$lX^* + qB^*T^* - mA^* = 0 \quad (4.29)$$

$$\alpha + sX^*T^* - \theta T^* = 0 \quad (4.30)$$

$$\delta - qB^*T^* - \phi B^* = 0 \quad (4.31)$$

Selanjutnya, analisis pada titik kesetimbangan bebas penyakit dilakukan melalui tahapan sebagai berikut:

1. Titik Kesetimbangan Endemik E_1

Titik kesetimbangan endemik pada model ini menggambarkan kondisi ketika respons autoimun masih tetap berlangsung di dalam sistem, namun seluruh variabel keadaan berada pada kondisi konstan sehingga seluruh turunan terhadap waktu bernilai nol. Pada kondisi ini, setiap variabel keadaan bernilai positif. Dengan demikian berlaku: $M^* > 0$, $X^* > 0$, $A^* > 0$, $T^* > 0$, $B^* > 0$.

Untuk menentukan titik kesetimbangan endemik langkah awal yang dilakukan yaitu ambil persamaan (4.31) sehingga diperoleh:

$$\begin{aligned} \delta - qB^*T^* - \phi B^* &= 0 \\ \delta &= qB^*T^* + \phi B^* \\ \delta &= B^*(qT^* + \phi) \\ B^* &= \frac{\delta}{qT^* + \phi} \end{aligned} \quad (4.32)$$

Dari persamaan (4.30) diperoleh:

$$\begin{aligned} \alpha + sX^*T^* - \theta T^* &= 0 \\ \alpha + T^*(sX^* - \theta) &= 0 \\ T^*(sX^* - \theta) &= -\alpha \\ T^* &= -\frac{\alpha}{(sX^* - \theta)} \end{aligned}$$

dengan syarat $\theta - sX^* > 0$ agar $T^* > 0$

$$T^* = \frac{\alpha}{(\theta - sX^*)} \quad (4.33)$$

Dari persamaan (4.29) diperoleh:

$$\begin{aligned} lX^* + qB^*T^* - mA^* &= 0 \\ lX^* + qB^*T^* &= mA^* \\ A^* &= \frac{lX^* + qB^*T^*}{m} \end{aligned} \quad (4.34)$$

Dari persamaan (4.28) diperoleh:

$$\begin{aligned} gM^*A^* - kX^* &= 0 \\ kX^* &= gM^*A^* \\ X^* &= \frac{gM^*A^*}{k} \end{aligned} \quad (4.35)$$

Dari persamaan (4.27) diperoleh:

$$\begin{aligned} a + (b + k)X^* - cM^* - gM^*A^* &= 0 \\ cM^* - gM^*A^* &= -a - (b + k)X^* \\ M^*(-c - gA^*) &= -a - (b + k)X^* \\ M^* &= \frac{-a - (b + k)X^*}{-c - gA^*} \\ M^* &= \frac{a + (b + k)X^*}{c + gA^*} \end{aligned} \quad (4.36)$$

Dari persamaan (4.32) sampai (4.36), titik kesetimbangan endemik secara umum dapat dinyatakan sebagai:

$$E_1 = (M^*, X^*, A^*, T^*, B^*) = \left(\frac{a + (b + k)X^*}{c + gA^*}, \frac{gM^*A^*}{k}, \frac{lX^* + qB^*T^*}{m}, \frac{\alpha}{(\theta - sX^*)}, \frac{\delta}{qT^* + \phi} \right)$$

Dari bentuk tersebut, dapat dilihat bahwa setiap variabel pada titik kesetimbangan endemik saling bergantung satu sama lain. Oleh karena itu,

dilakukan substitusi bertahap sehingga seluruh variabel dapat dinyatakan dalam satu variabel, yaitu X^* , dengan mensubstitusikan persamaan (4.33) ke dalam persamaan (4.32) diperoleh:

$$\begin{aligned}
 B^* &= \frac{\delta}{qT^* + \phi} \\
 B^* &= \frac{\delta}{-\frac{q\alpha}{(\theta - sX^*)} + \phi} \\
 B^* &= \frac{\delta(\theta - sX^*)}{q\alpha + \phi(\theta - sX^*)} \tag{4.37}
 \end{aligned}$$

Kalikan persamaan (4.37) dan (4.33)

$$\begin{aligned}
 B^* \cdot T^* &= \left(\frac{\delta(\theta - sX^*)}{q\alpha + \phi(\theta - sX^*)} \right) \cdot \left(-\frac{\alpha}{(\theta - sX^*)} \right) \\
 B^* \cdot T^* &= -\frac{\delta\alpha}{q\alpha + \phi(\theta - sX^*)} \tag{4.38}
 \end{aligned}$$

Kemudian substitusi persamaan (4.38) ke persamaan (4.34) maka diperoleh:

$$\begin{aligned}
 A^* &= \frac{lX^* + qB^* T^*}{m} \\
 A^* &= \frac{lX^* + q \left(-\frac{\delta\alpha}{q\alpha + \phi(\theta - sX^*)} \right)}{m} \\
 A^* &= \frac{lX^*(q\alpha + \phi\theta - \phi sX^*) - q\delta\alpha}{m(q\alpha + \phi\theta - \phi sX^*)} \\
 A^* &= \frac{l\phi\theta X^* - l\phi s(X^*)^2 + lq\alpha X^* - q\delta\alpha}{m(q\alpha + \phi\theta - \phi sX^*)} \\
 A^* &= \frac{lX^*\phi(sX^* - \theta) - q\alpha(lX^* - \delta)}{m(-q\alpha + \phi(sX^* - \theta))} \tag{4.39}
 \end{aligned}$$

Kemudian substitusi persamaan (4.39) ke persamaan (4.27) maka diperoleh:

$$a + (b + k)X^* - cM^* - gM^*A^* = 0$$

$$a + (b + k)X^* - cM^* - \frac{gM^*(lX^* \phi(sX^* - \theta) - q\alpha(lX^* - \delta))}{m(-q\alpha + \phi(sX^* - \theta))} = 0$$

$$M^* = \frac{(bX^* + kX^* + a)(s\phi X^* - q\alpha - \phi\theta)m}{gl\phi s(X^*)^2 - \alpha glqX^* + cm\phi sX^* - gl\phi\theta X^* - \alpha cmq - \alpha\delta gq - cm\phi\theta} \quad (4.40)$$

Kemudian substitusi persamaan (4.39) dan (4.40) ke dalam persamaan (4.28) diperoleh:

$$gM^*A^* - kX^* = 0$$

$$\frac{(bX^* + kX^* + a)(s\phi X^* - q\alpha - \phi\theta)m g}{gl\phi s(X^*)^2 - \alpha glqX^* + cm\phi sX^* - gl\phi\theta X^* - \alpha cmq - \alpha\delta gq - cm\phi\theta} \cdot \frac{lX^*(sX^* - \theta)\phi - q\alpha(lX^* - \delta)}{m(-q\alpha + \phi(sX^* - \theta))} - kX^* = 0$$

$$\frac{(g(lX^*(sX^* - \theta)\phi - q\alpha(lX^* - \delta))(bX^* + kX^* + a)(s\phi X^* - q\alpha - \phi\theta))}{(gl\phi s(X^*)^2 - \alpha glqX^* + cm\phi sX^* - gl\phi\theta X^* - \alpha cmq - \alpha\delta gq - cm\phi\theta)(-q\alpha + \phi(sX^* - \theta))} - kX^* = 0$$

Disederhanakan menjadi:

$$\frac{(g(a + (b + k)X^*)(lX^*(sX^* - \theta)\phi - q\alpha(lX^* - \delta)))}{(sX^* - \theta)(glX^* + cm)\phi - q\alpha(glX^* + cm + \delta g)} - kX^* = 0$$

$$(X^*)^3 bgl\phi s + (X^*)^2 aagl\phi s - (X^*)^2 \alpha bglq - (X^*)^2 bgl\phi\theta$$

$$- (X^*)^2 ckm\phi s - X^* \alpha aaglq - X^* aagl\phi\theta - X^* \alpha b\delta gq$$

$$+ X^* \alpha ckmq + X^* ckm\phi\theta - \alpha \alpha \delta gq$$

$$b\phi gls(X^*)^3 + (agl\phi s - abglq - bgl\phi\theta - ckm\phi s)(X^*)^2$$

$$+ (-\alpha aaglq - aagl\phi\theta - \alpha b\delta gq + \alpha ckmq + ckm\phi\theta)X^*$$

$$- \alpha \alpha \delta gq$$

dengan substitusi tersebut maka diperoleh suatu persamaan dalam satu variabel X^* dalam bentuk polinomial kubik:

$$a_1(X^*)^3 + a_2(X^*)^2 + a_3X^* + a_4 = 0 \quad (4.41)$$

dengan koefisien:

$$a_1 = b\phi g l s$$

$$a_2 = a g l \phi s - \alpha b g l q - b g l \phi \theta - c k m \phi s$$

$$a_3 = -\alpha \alpha g l q - a g l \phi \theta - \alpha b \delta g q + \alpha c k m q + c k m \phi \theta$$

$$a_4 = -\alpha \alpha \delta g q$$

sehingga secara umum, nilai X^* diperoleh dari akar real positif persamaan polinomial kubik tersebut. Akar real positif tersebut dipilih karena titik kesetimbangan endemik harus memenuhi syarat biologis:

$$M^* > 0, X^* > 0, A^* > 0, T^* > 0, \text{ dan } B^* > 0.$$

Selanjutnya, akan dilakukan analisis kestabilan lokal di sekitar titik kesetimbangan endemik menggunakan metode linearisasi dan analisis nilai eigen.

2. Linearisasi Model di Sekitar Titik Kesetimbangan Endemik E_1

Setelah diperoleh titik kesetimbangan endemik E_1 dalam bentuk umum, selanjutnya dilakukan linearisasi sistem di sekitar titik kesetimbangan tersebut untuk menganalisis kestabilan lokal sistem.

Linearisasi dilakukan di sekitar titik kesetimbangan endemik, yaitu:

$$E_1 = \left(\frac{a + (b + k)X^*}{c + gA^*}, \frac{gM^*A^*}{k}, \frac{lX^* + qB^*T^*}{m}, \frac{\alpha}{(\theta - sX^*)}, \frac{\delta}{qT^* + \phi} \right)$$

Misalkan sistem persamaan (4.6) ditulis dalam bentuk:

$$\frac{dM}{dt} = f_1(M, X, A, T, B) \quad (4.42)$$

$$\frac{dX}{dt} = f_2(M, X, A, T, B)$$

$$\frac{dA}{dt} = f_3(M, X, A, T, B)$$

$$\frac{dT}{dt} = f_4(M, X, A, T, B)$$

$$\frac{dB}{dt} = f_5(M, X, A, T, B)$$

dengan:

$$f_1(M^*, X^*, A^*, T^*, B^*) = a + (b + k)X^* - cM^* - gM^*A^*$$

$$f_2(M^*, X^*, A^*, T^*, B^*) = gM^*A^* - kX^*$$

$$f_3(M^*, X^*, A^*, T^*, B^*) = lX^* + qB^*T^* - mA^* \quad (4.43)$$

$$f_4(M^*, X^*, A^*, T^*, B^*) = \alpha + sX^*T^* - \theta T^*$$

$$f_5(M^*, X^*, A^*, T^*, B^*) = \delta - qB^*T^* - \phi B^*$$

dengan menggunakan ekspansi deret Taylor orde pertama yang dinyatakan sebagai:

$$f_i(\mathbf{x}) \approx f_i(\mathbf{x}^*) + \mathbf{J}(\mathbf{x}^*)(\mathbf{x} - \mathbf{x}^*) \quad (4.44)$$

Karena pada titik kesetimbangan berlaku $f_i(\mathbf{x}^*) = 0$, maka suku konstanta akan hilang, sehingga sistem yang diperoleh hanya bergantung pada turunan parsial dari masing-masing fungsi. dimana:

a. Turunan parsial dari f_1 :

$$\frac{\partial f_1}{\partial M}(M^*, X^*, A^*, T^*, B^*) = -c - \frac{g(lX^* + qB^*T^*)}{m}$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial X}(M^*, X^*, A^*, T^*, B^*) = b + k$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial A}(M^*, X^*, A^*, T^*, B^*) = -\frac{g(a + (b + k)X^*)}{c + gA^*}$$

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

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

b. Turunan parsial dari f_2 :

$$\frac{\partial f_2}{\partial M}(M^*, X^*, A^*, T^*, B^*) = \frac{g(lX^* + qB^*T^*)}{m}$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial X}(M^*, X^*, A^*, T^*, B^*) = -k$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial A}(M^*, X^*, A^*, T^*, B^*) = \frac{g(a + (b + k)X^*)}{c + gA^*}$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial T}(M^*, X^*, A^*, T^*, B^*) = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial B}(M^*, X^*, A^*, T^*, B^*) = 0$$

c. Turunan parsial dari f_3 :

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

$$\frac{\partial f_3}{\partial X}(M^*, X^*, A^*, T^*, B^*) = l$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial A}(M^*, X^*, A^*, T^*, B^*) = -m$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial T}(M^*, X^*, A^*, T^*, B^*) = \frac{q\delta}{qT^* + \phi}$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial B}(M^*, X^*, A^*, T^*, B^*) = \frac{q\alpha}{(\theta - sX^*)}$$

d. Turunan parsial dari f_4 :

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

$$\frac{\partial f_4}{\partial X}(M^*, X^*, A^*, T^*, B^*) = \frac{s\alpha}{(\theta - sX^*)}$$

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

$$\frac{\partial f_4}{\partial T}(M^*, X^*, A^*, T^*, B^*) = \frac{sgM^*A^*}{k} - \theta$$

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

e. Turunan parsial dari f_5 :

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

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

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

$$\frac{\partial f_5}{\partial T}(M^*, X^*, A^*, T^*, B^*) = -\frac{q\delta}{qT^* + \phi}$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial B}(M^*, X^*, A^*, T^*, B^*) = -\frac{q\alpha}{(\theta - sX^*)} - \phi$$

Berdasarkan turunan parsial yang telah diperoleh pada titik kesetimbangan endemik E_1 , maka matriks Jacobi sistem di sekitar titik kesetimbangan endemik dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$J(M^*, X^*, A^*, T^*, B^*) =$$

$$\begin{bmatrix} -c - \frac{g(lX^* + qB^*T^*)}{m} & (b+k) & -\frac{g(a+(b+k)X^*)}{c+gA^*} & 0 & 0 \\ \frac{g(lX^* + qB^*T^*)}{m} & -k & \frac{g(a+(b+k)X^*)}{c+gA^*} & 0 & 0 \\ 0 & l & -m & \frac{q\delta}{qT^* + \phi} & \frac{q\alpha}{(\theta - sX^*)} \\ 0 & \frac{s\alpha}{(\theta - sX^*)} & 0 & \frac{sgM^*A^*}{k} - \theta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{q\delta}{qT^* + \phi} & -\frac{q\alpha}{(\theta - sX^*)} - \phi \end{bmatrix} \quad (4.45)$$

3. Analisis Kestabilan Lokal Titik Kesetimbangan Endemik E_1

Untuk menentukan kestabilan lokal titik kesetimbangan endemik, dicari nilai eigen dari matriks Jacobi melalui persamaan karakteristik.

Selanjutnya, dengan λI merupakan matriks identitas berordo 5×5 , maka diperoleh:

$$J(E_1) - \lambda I = \begin{bmatrix} -c - \frac{g(lX^* + qB^*T^*)}{m} - \lambda & (b+k) & -\frac{g(a+(b+k)X^*)}{c+gA^*} & 0 & 0 \\ \frac{g(lX^* + qB^*T^*)}{m} & -k - \lambda & \frac{g(a+(b+k)X^*)}{c+gA^*} & 0 & 0 \\ 0 & l & -m - \lambda & \frac{q\delta}{qT^* + \phi} & \frac{q\alpha}{(\theta - sX^*)} \\ 0 & \frac{s\alpha}{(\theta - sX^*)} & 0 & \frac{sgM^*A^*}{k} - \theta - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{q\delta}{qT^* + \phi} & -\frac{q\alpha}{(\theta - sX^*)} - \phi - \lambda \end{bmatrix} \quad (4.46)$$

Nilai eigen diperoleh dari persamaan karakteristik:

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

karena pada kolom pertama terdapat dua elemen yang tidak nol, maka determinan di ekspansi terhadap kolom pertama, sehingga diperoleh:

$$\det(J(E_1) - \lambda I) = \left(-c - \frac{g(lX^* + qB^*T^*)}{m} - \lambda\right) \times \begin{bmatrix} -k - \lambda & \frac{g(a+(b+k)X^*)}{c+gA^*} & 0 & 0 \\ l & -m - \lambda & \frac{q\delta}{qT^* + \phi} & \frac{q\alpha}{(\theta - sX^*)} \\ \frac{s\alpha}{(\theta - sX^*)} & 0 & \frac{sgM^*A^*}{k} - \theta - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{q\delta}{qT^* + \phi} & -\frac{q\alpha}{(\theta - sX^*)} - \phi - \lambda \end{bmatrix} - \frac{g(a+(b+k)X^*)}{c+gA^*} \times \begin{bmatrix} (b+k) & \frac{g(a+(b+k)X^*)}{c+gA^*} & 0 & 0 \\ l & -m - \lambda & \frac{q\delta}{qT^* + \phi} & \frac{q\alpha}{(\theta - sX^*)} \\ \frac{s\alpha}{(\theta - sX^*)} & 0 & \frac{sgM^*A^*}{k} - \theta - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{q\delta}{qT^* + \phi} & -\frac{q\alpha}{(\theta - sX^*)} - \phi - \lambda \end{bmatrix} \quad (4.47)$$

Selanjutnya, determinan matriks ordo 4×4 tersebut diekspansi kembali terhadap baris pertama. Setelah dilakukan penyederhanaan, diperoleh persamaan karakteristik:

$$\left(-c - \frac{g(lX^* + qB^*T^*)}{m} - \lambda\right) (-k - \lambda) (-m - \lambda) \left(\frac{sgM^*A^*}{k} - \theta - \lambda\right)$$

$$\times \left(-\frac{q\alpha}{(\theta - sX^*)} - \phi - \lambda \right) = 0 \quad (4.48)$$

kemudian setiap faktor yang bernilai negatif difaktorkan dengan mengeluarkan konstanta (-1) , sehingga diperoleh:

$$\begin{aligned} & (-1) \left(\lambda + c + \frac{g(lX^* + qB^*T^*)}{m} \right) (-1)(\lambda + k) (-1)(\lambda + m) \\ & \times (-1) \left(\lambda + \theta - \frac{sgM^*A^*}{k} \right) (-1) \left(-\frac{q\alpha}{(\theta - sX^*)} - \phi - \lambda \right) = 0 \end{aligned}$$

karena terdapat lima faktor (-1) , maka diperoleh:

$$(-1)^5 \left(\left(\lambda + c + \frac{g(lX^* + qB^*T^*)}{m} \right) (\lambda + k) (\lambda + m) \left(\lambda + \theta - \frac{sgM^*A^*}{k} \right) \left(\lambda + \frac{q\alpha}{(\theta - sX^*)} + \phi \right) \right) = 0$$

atau dapat dituliskan menjadi:

$$- \left(\left(\lambda + c + \frac{g(lX^* + qB^*T^*)}{m} \right) (\lambda + k) (\lambda + m) \left(\lambda + \theta - \frac{sgM^*A^*}{k} \right) \left(\lambda + \frac{q\alpha}{(\theta - sX^*)} + \phi \right) \right) = 0$$

karena ruas persamaan dapat dikalikan (-1) tanpa mengubah solusi persamaan, maka karakteristik dapat dituliskan menjadi:

$$\left(\lambda + c + \frac{g(lX^* + qB^*T^*)}{m} \right) (\lambda + k) (\lambda + m) \left(\lambda + \theta - \frac{sgM^*A^*}{k} \right) \left(\lambda + \frac{q\alpha}{(\theta - sX^*)} + \phi \right) = 0 \quad (4.49)$$

Berdasarkan sifat perkalian nol, maka diperoleh:

a. Untuk nilai eigen pertama:

$$\lambda + c + \frac{g(lX^* + qB^*T^*)}{m} = 0$$

$$\lambda_1 = - \left(c + \frac{g(lX^* + qB^*T^*)}{m} \right)$$

b. Untuk nilai eigen kedua:

$$\lambda + k = 0$$

$$\lambda_2 = -k$$

c. Untuk nilai eigen ketiga:

$$\lambda + m = 0$$

$$\lambda_3 = -m$$

d. Untuk nilai eigen keempat:

$$\lambda + \theta - \frac{sgM^*A^*}{k} = 0$$

$$\lambda_4 = -\left(\theta - \frac{sgM^*A^*}{k}\right)$$

agar λ_4 bernilai negatif, maka harus memenuhi $\frac{sgM^*A^*}{k} - \theta < 0$ atau

$\theta > \frac{sgM^*A^*}{k}$ kondisi tersebut menunjukkan bahwa laju kematian

alami sel T autoreaktif harus lebih besar dibandingkan laju

proliferasi sel T autoreaktif yang dipengaruhi oleh interaksi

komponen sistem imun. Apabila syarat terpenuhi, maka diperoleh:

$$\lambda_4 < 0$$

e. Untuk nilai eigen kelima:

$$\lambda + \frac{q\alpha}{(\theta - sX^*)} + \phi = 0$$

$$\lambda_5 = -\left(\frac{q\alpha}{(\theta - sX^*)} + \phi\right)$$

agar λ_5 bernilai negatif, maka harus memenuhi $\theta - sX^* > 0$ atau

$\theta > sX^*$ kondisi tersebut menunjukkan bahwa laju kematian alami

sel T autoreaktif harus lebih besar dibandingkan laju proliferasi yang

dipengaruhi aktivasi makrofag aktif. Apabila syarat terpenuhi, maka

diperoleh: $\lambda_5 < 0$

karena parameter $c.k.m.\theta.q.\alpha$ dan ϕ merepresentasikan laju biologis

pada sistem, maka seluruh parameter tersebut bernilai positif, yaitu:

$$c > 0, k > 0, m > 0, \theta > 0, q > 0, \alpha > 0, \phi > 0 \quad (4.50)$$

Berdasarkan nilai eigen yang diperoleh, maka $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5 < 0$ atau seluruh nilai eigen memiliki bagian real negatif, yaitu: $Re(\lambda_i) < 0$, $i = 1,2,3,4,5$. Dengan demikian, titik kesetimbangan endemik E_1 bersifat stabil asimtotik lokal dengan syarat $\theta > \frac{sgM^*A^*}{k}$ dan $\theta > sX^*$ berdasarkan kriteria menurut Tu, (1994). Hal ini menunjukkan bahwa apabila sistem mengalami gangguan kecil di sekitar titik kesetimbangan endemik, maka seluruh variabel sistem akan kembali menuju titik kesetimbangan tersebut seiring bertambahnya waktu.

4. Perilaku Variabel Sistem pada Titik Kesetimbangan Endemik E_1

Hasil analisis kestabilan menunjukkan bahwa titik kesetimbangan endemik E_1 bersifat stabil asimtotik lokal. Titik kesetimbangan endemik tersebut dinyatakan sebagai:

$$E_1 = \left(\frac{a + (b + k)X^*}{c + gA^*}, \frac{gM^*A^*}{k}, \frac{lX^* + qB^*T^*}{m}, \frac{\alpha}{(\theta - sX^*)}, \frac{\delta}{qT^* + \phi} \right)$$

dengan seluruh komponen titik kesetimbangan bernilai positif. Perilaku masing-masing variabel sistem pada titik kesetimbangan endemik dapat dijelaskan sebagai berikut:

- a. Nilai $M^* > 0$ menunjukkan bahwa populasi makrofag istirahat tetap tersedia di dalam sistem dalam keadaan setimbang. Secara biologis, kondisi ini menunjukkan bahwa sistem imun bawaan tetap menghasilkan makrofag istirahat sebagai cadangan sel imun yang dapat diaktivasi ketika terdapat antigen di dalam tubuh.

- b. Nilai $X^* > 0$ menunjukkan bahwa populasi makrofag aktif tetap terdapat di dalam sistem pada keadaan setimbang. Secara biologis, kondisi ini menunjukkan bahwa proses aktivasi makrofag masih berlangsung secara terus-menerus akibat adanya antigen, sehingga respons inflamasi atau peradangan tetap terjadi di dalam sistem.
- c. Nilai $A^* > 0$ menunjukkan bahwa antigen tetap terdapat pada keadaan setimbang. Secara biologis, kondisi ini menunjukkan bahwa protein atau potongan dari sel β pankreas akibat kerusakan sel masih terus dihasilkan, sehingga sistem imun tetap menerima rangsangan untuk melakukan respons imun.
- d. Nilai $T^* > 0$ menunjukkan bahwa populasi sel T autoreaktif tetap terdapat di dalam sistem pada keadaan setimbang. Secara biologis, kondisi ini menunjukkan bahwa aktivitas sel T autoreaktif yang menyerang sel β pankreas masih terus berlangsung, sehingga respons autoimun tetap terjadi di dalam sistem.
- e. Nilai $B^* > 0$ menunjukkan bahwa populasi sel β pankreas masih terdapat di dalam sistem pada keadaan setimbang. Namun, jumlah sel β pankreas berada pada kondisi yang lebih rendah dibandingkan kondisi normal akibat adanya kerusakan yang disebabkan oleh respons autoimun. Secara biologis, kondisi ini menunjukkan bahwa meskipun sel β pankreas masih dapat dipertahankan melalui proses regenerasi, kerusakan akibat serangan sistem imun tetap berlangsung.

Dengan demikian, seluruh variabel sistem menuju kondisi setimbang dengan makrofag istirahat, makrofag aktif, antigen, dan sel T autoreaktif yang tetap bernilai positif. Kondisi ini menunjukkan bahwa sistem berada pada keadaan endemik, yaitu respons autoimun terhadap sel β pankreas masih terus berlangsung, namun sistem tetap mencapai kondisi stabil seiring bertambahnya waktu.

4.2.3 Bilangan Reproduksi Dasar

Dalam metode *Next Generation Matrix*, tidak semua variabel dalam sistem persamaan diferensial digunakan dalam pembentukan matriks F dan matriks V . Hanya variabel yang merepresentasikan komponen yang berperan langsung dalam proses pembentukan respons patologis atau mekanisme penyebaran penyakit yang dimasukkan ke dalam perhitungan reproduksi dasar (Van Den Driessche & Watmough, 2002).

Pada model matematika sistem imun pada penyakit diabetes tipe 1 yang digunakan dalam penelitian ini, variabel yang mempresentasikan patologis adalah makrofag aktif $X(t)$ dan antigen $A(t)$. Kedua variabel tersebut berperan penting dalam proses aktivasi dan keberlanjutan respons autoimun yang berpotensi menyebabkan kerusakan sel β pankreas (Atkinson et al., 2014), oleh karena itu, variabel $X(t)$ dan $A(t)$ dipilih sebagai kompartemen yang digunakan dalam pembentukan matriks F dan V pada metode *Next Generation Matrix*.

Langkah selanjutnya adalah menentukan bilangan reproduksi dasar dengan menggunakan titik kesetimbangan bebas penyakit (DFE) yang diperoleh

sebelumnya: $E_0 = (M_0, T_0, B_0) = \left(\frac{a}{c}, \frac{\alpha}{\theta}, \frac{\delta}{q\left(\frac{\alpha}{\theta}\right) + \phi} \right)$, selanjutnya diambil sistem

persamaan diferensial yang berkaitan dengan variabel patologis $X(t)$ dan $A(t)$:

$$\begin{aligned}\frac{dX(t)}{dt} &= gM(t)A(t) - kX(t) \\ \frac{dA(t)}{dt} &= lX(t) + qB(t)T(t) - mA(t)\end{aligned}\tag{4.51}$$

Untuk memperoleh matriks sistem, dilakukan linearisasi dengan menghitung turunan parsial terhadap variabel $X(t)$ dan $A(t)$. Matriks Jacobi yang diperoleh adalah:

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial X} & \frac{\partial f_1}{\partial A} \\ \frac{\partial f_2}{\partial X} & \frac{\partial f_2}{\partial A} \end{bmatrix}\tag{4.52}$$

Turunan parsial masing-masing yang diperoleh:

$$\begin{aligned}\frac{\partial f_1}{\partial X} &= -k \\ \frac{\partial f_1}{\partial A} &= gM \\ \frac{\partial f_2}{\partial X} &= l \\ \frac{\partial f_2}{\partial A} &= -m\end{aligned}\tag{4.48}$$

Sehingga matriks Jacobi yang diperoleh sebagai berikut:

$$J = \begin{bmatrix} -k & gM \\ l & -m \end{bmatrix}\tag{4.49}$$

Selanjutnya dievaluasi di titik kesetimbangan bebas penyakit E_0 dengan nilai

$M = M_0 = \frac{a}{c}$, sehingga diperoleh:

$$J(E_0) = \begin{bmatrix} -k & \frac{ag}{c} \\ l & -m \end{bmatrix}\tag{4.50}$$

Matriks tersebut kemudian dipisahkan menjadi dua bagian, yaitu matriks F dan V .

Kedua komponen tersebut didapatkan dari sistem persamaan diferensial yang dituliskan dalam bentuk:

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{y}(\mathbf{x}) - \mathbf{z}(\mathbf{x}) \quad (4.51)$$

dengan $\mathbf{y}(\mathbf{x})$ menyatakan laju pembentukan komponen baru dalam sistem dan $\mathbf{z}(\mathbf{x})$ menyatakan laju perpindahan, perubahan, atau eliminasi komponen sistem.

Matriks \mathbf{F} merepresentasikan laju pembentukan respons patologis baru, pembentukan respons patologis baru terjadi ketika antigen berinteraksi dengan makrofag istirahat sehingga menghasilkan makrofag aktif. Proses tersebut direpresentasikan oleh suku $gM(t)A(t)$ pada persamaan $\frac{dX}{dt}$, sehingga komponen $\mathbf{y}(\mathbf{x})$ dituliskan sebagai:

$$\mathbf{y}(\mathbf{x}) = \begin{pmatrix} gMA \\ 0 \end{pmatrix} \quad (4.52)$$

Untuk memperoleh matriks \mathbf{F} , dihitung turunan parsial $\mathbf{y}(\mathbf{x})$ terhadap variabel $X(t)$ dan $A(t)$. Karena $\mathbf{y}_1 = gM_0A_0$, $\mathbf{y}_2 = 0$ maka diperoleh masing masing turunan parsial:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathbf{y}_1}{\partial X} &= 0 \\ \frac{\partial \mathbf{y}_1}{\partial A} &= gM \\ \frac{\partial \mathbf{y}_2}{\partial X} &= 0 \\ \frac{\partial \mathbf{y}_2}{\partial A} &= 0 \end{aligned} \quad (4.53)$$

Sehingga matriks \mathbf{F} menjadi:

$$\mathbf{F} = \begin{bmatrix} 0 & gM \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (4.54)$$

dengan mengevaluasi titik kesetimbangan bebas penyakit E_0 dengan nilai $M = M_0 = \frac{a}{c}$, sehingga diperoleh:

$$\mathbf{F} = \begin{bmatrix} 0 & \frac{ag}{c} \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (4.55)$$

Sedangkan untuk matriks \mathbf{V} diperoleh dari seluruh suku yang bukan merupakan pembentukan respons patologis baru, yaitu:

$$z(\mathbf{x}) = \begin{pmatrix} -kX \\ lX - mA \end{pmatrix} \quad (4.56)$$

Karena $z_1 = -kX$ $z_2 = lX - mA$ maka diperoleh masing masing turunan parsial:

$$\begin{aligned} \frac{\partial z_1}{\partial X} &= -k \\ \frac{\partial z_1}{\partial A} &= 0 \\ \frac{\partial z_2}{\partial X} &= l \\ \frac{\partial z_2}{\partial A} &= -m \end{aligned} \quad (4.57)$$

Sehingga matriks \mathbf{V} menjadi:

$$\mathbf{V} = \begin{bmatrix} -k & 0 \\ l & -m \end{bmatrix} \quad (4.58)$$

Selanjutnya akan dihitung invers dari matriks \mathbf{V} , yaitu:

$$\mathbf{V}^{-1} = \begin{bmatrix} -\frac{1}{k} & 0 \\ -\frac{l}{km} & -\frac{1}{m} \end{bmatrix} \quad (4.59)$$

Kemudian membentuk *Next Generation Matrix* yang diperoleh dari perkalian matriks yaitu:

$$\mathbf{K} = \mathbf{FV}^{-1} \quad (4.60)$$

Sehingga menghasilkan perkalian matriks:

$$\mathbf{K} = \begin{bmatrix} 0 & \frac{ag}{c} \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} -\frac{1}{k} & 0 \\ -\frac{l}{km} & -\frac{1}{m} \end{bmatrix} \quad (4.61)$$

$$\mathbf{K} = \begin{bmatrix} -\frac{agl}{ckm} & -\frac{ag}{cm} \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Nilai eigen dari matriks \mathbf{K} diperoleh dari persamaan karakteristik: $\det(\mathbf{K} - \lambda\mathbf{I}) = 0$, dengan \mathbf{I} merupakan matriks identitas maka diperoleh:

$$\mathbf{K} - \lambda\mathbf{I} = \begin{bmatrix} -\frac{agl}{ckm} - \lambda & -\frac{ag}{cm} \\ 0 & -\lambda \end{bmatrix}$$

Selanjutnya, determinan dari matriks tersebut adalah:

$$\begin{aligned} \det(\mathbf{K} - \lambda\mathbf{I}) &= \left(-\frac{agl}{ckm} - \lambda\right) \cdot (-\lambda) - \left(-\frac{ag}{cm}\right) \cdot (0) \\ &= \left(-\frac{agl}{ckm} - \lambda\right) \cdot (-\lambda) = \frac{agl}{ckm} \lambda + \lambda^2 \\ &= \lambda \left(\frac{agl}{ckm} + \lambda\right) \end{aligned}$$

dengan demikian diperoleh persamaan karakteristik:

$$\lambda \left(\frac{agl}{ckm} + \lambda\right) = 0$$

Sehingga nilai eigen dari matriks \mathbf{K} adalah:

$$\lambda_1 = 0, \quad \lambda_2 = -\frac{agl}{ckm} \quad (4.62)$$

Karena R_0 menggunakan nilai mutlak, maka:

$$|\lambda_1| = 0, \quad |\lambda_2| = \left| -\frac{agl}{ckm} \right| = \frac{agl}{ckm}$$

Sehingga nilai eigen terbesar dalam nilai mutlak adalah λ_2 , dengan mensubstitusikan nilai parameter $a = 50$, $g = 0.000065$, $l = 0.00025$, $c = 0.1$, $k = 0.2$, $m = 0.025$ diperoleh:

$$|\lambda_2| = \frac{agl}{ckm} = \frac{50 \times 0.000065 \times 0.00025}{0.1 \times 0.2 \times 0.025} = 0.001625$$

dan bilangan reproduksi dasar model adalah:

$$R_0 = \rho(\mathbf{K}) = \max \{|\lambda_1|, |\lambda_2|\} = 0.001625 \quad (4.63)$$

Nilai tersebut menunjukkan bahwa $R_0 < 1$, yang mengindikasikan bahwa respons autoimun dalam model tidak dapat mempertahankan keberadaannya di dalam sistem. Berdasarkan teori Next Generation Matrix menurut Van den Driessche dan Watmough (2002), kondisi $R_0 < 1$, yang mengindikasikan bahwa kemampuan respons autoimun untuk berkembang dalam sistem relatif kecil.

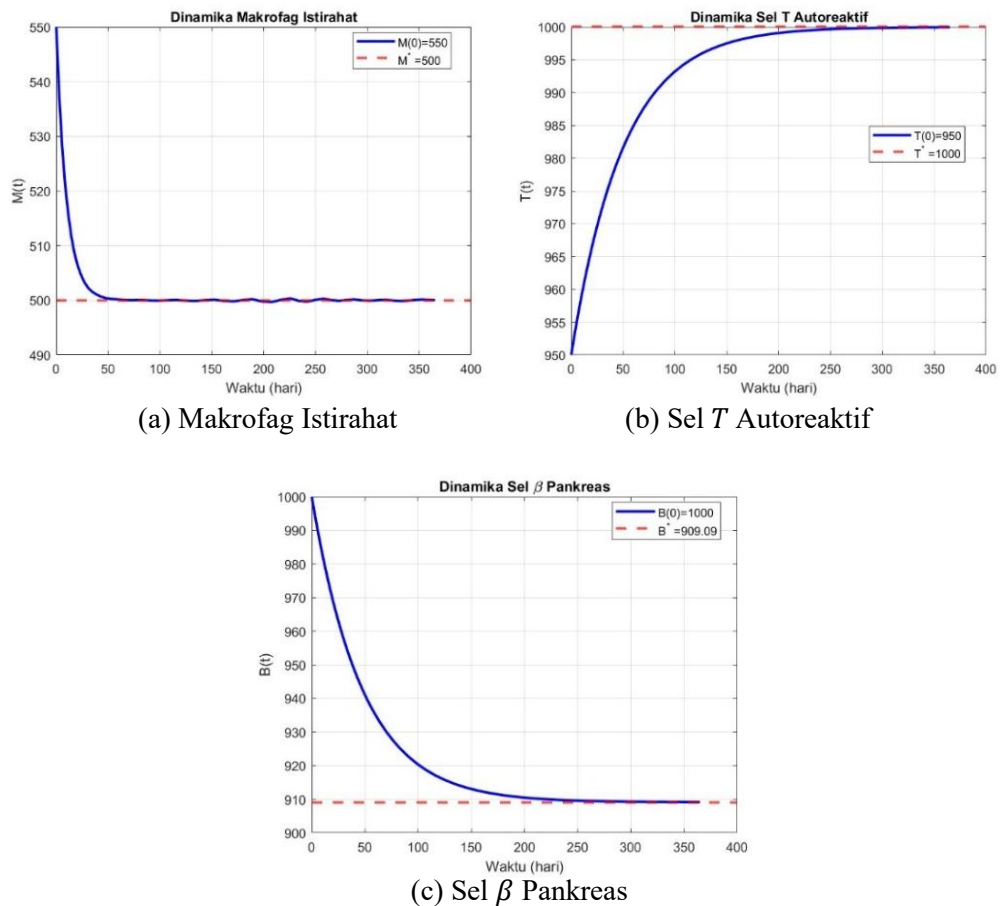
4.3 Simulasi Numerik Model Matematika

Penelitian ini menyajikan simulasi numerik untuk menggambarkan dinamika model sistem imun diabetes tipe 1, setiap simulasi dilakukan dengan lima perlakuan berbeda terhadap variabel yang relevan dengan model. Simulasi numerik pada model sistem imun diabetes tipe 1 ini diselesaikan dengan menggunakan *software* Matlab.

4.3.1 Simulasi Numerik di Sekitar Titik Keseimbangan Bebas Penyakit

Untuk mendukung hasil analisis titik keseimbangan bebas penyakit, dilakukan simulasi numerik menggunakan kondisi awal yang berada di sekitar titik keseimbangan bebas penyakit $E_0 = (500, 1000, 909.09)$. Simulasi ini bertujuan untuk mengamati perilaku solusi sistem ketika diberikan gangguan kecil dari titik keseimbangan bebas penyakit serta untuk mengetahui apakah sistem akan kembali menuju titik keseimbangan tersebut seiring bertambahnya waktu.

Pada simulasi ini, sesuai dengan asumsi yang digunakan dalam penentuan titik kesetimbangan bebas penyakit, populasi makrofag aktif dan antigen diasumsikan bernilai nol, yaitu $X(t) = 0$ dan $A(t) = 0$. Dengan demikian, dinamika sistem yang diamati hanya melibatkan makrofag istirahat $M(t)$, sel T autoreaktif $T(t)$, dan sel β pankreas $B(t)$. Kondisi awal yang digunakan adalah $M(0) = 550, T(0) = 950, B(0) = 1000$ untuk menggambarkan dinamika sistem di sekitar titik kesetimbangan bebas penyakit.



Gambar 4.2 Dinamika Sistem di Sekitar Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit: (a) Makrofag Istirahat, (b) Sel T Autoreaktif, dan (c) Sel β Pankreas.

Berdasarkan Gambar 4.2, hasil simulasi menunjukkan bahwa seluruh variabel sistem kembali menuju nilai kesetimbangannya masing-masing setelah

diberikan gangguan kecil pada kondisi awal. Hal ini menunjukkan bahwa sistem memiliki kecenderungan untuk kembali ke keadaan setimbang di sekitar titik kesetimbangan bebas penyakit berdasarkan asumsi yang digunakan dalam pembentukan E_0 .

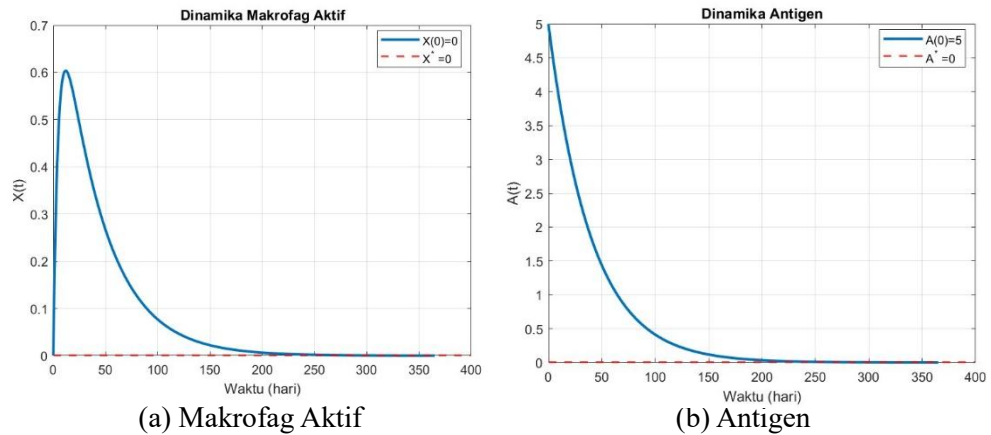
Pada Gambar 4.2(a), populasi makrofag istirahat $M(t)$ yang semula berada di atas nilai kesetimbangannya mengalami penurunan secara bertahap hingga mendekati nilai kesetimbangan $M_0 = 500$. Selanjutnya, Gambar 4.2(b) menunjukkan bahwa populasi sel T autoreaktif $T(t)$ yang pada awal simulasi bernilai lebih rendah dari keadaan setimbang mengalami peningkatan hingga mendekati nilai kesetimbangan $T_0 = 1000$. Sementara itu, Gambar 4.2(c) memperlihatkan bahwa jumlah sel β pankreas $B(t)$ mengalami penurunan dari kondisi awal $B(0) = 1000$ dan secara bertahap mendekati nilai kesetimbangan $B_0 = 909.09$.

Berdasarkan ketiga grafik tersebut, kurva masing-masing variabel tampak semakin mendatar seiring bertambahnya waktu, yang mengindikasikan bahwa sistem telah mencapai keadaan setimbang. Dengan demikian, hasil simulasi ini mendukung hasil analisis teoritis yang menunjukkan bahwa titik kesetimbangan bebas penyakit E_0 bersifat stabil asimtotik lokal berdasarkan asumsi $X(t) = 0$ dan $A(t) = 0$ yang digunakan dalam pembentukan titik kesetimbangan bebas penyakit.

4.3.2 Simulasi Numerik Bilangan Reproduksi Dasar

Untuk mendukung interpretasi bilangan reproduksi dasar yang diperoleh, dilakukan simulasi numerik menggunakan parameter pada Tabel 4.2 dengan nilai bilangan reproduksi dasar sebesar $R_0 = 0.001625 < 1$. Simulasi difokuskan pada

variabel makrofag aktif $X(t)$ dan antigen $A(t)$ karena kedua variabel tersebut digunakan sebagai kompartemen patologis dalam pembentukan matriks *Next Generation Matrix*, dengan menggunakan kondisi awal yaitu: $M(0) = 500$, $X(0) = 0$, $A(0) = 5$, $T(0) = 1000$, $B(0) = 1000$.



Gambar 4.3 Dinamika Kompartemen Patologis untuk $R_0 < 1$: (a) Makrofag Aktif, (b) Antigen.

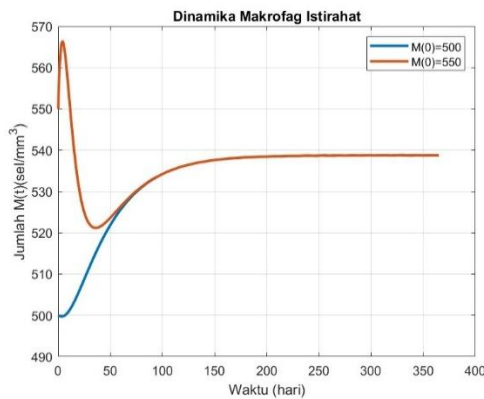
Berdasarkan Gambar 4.3(a), populasi makrofag aktif $X(t)$ mengalami peningkatan pada awal simulasi meskipun kondisi awal diberikan sebesar $X(0) = 0$. Peningkatan tersebut terjadi akibat keberadaan antigen awal $A(0) = 5$ yang memicu proses aktivasi makrofag. Selanjutnya, populasi makrofag aktif mengalami penurunan secara bertahap hingga mendekati nilai kesetimbangan $X_0 = 0$.

Sementara itu, Gambar 4.3(b) menunjukkan bahwa jumlah antigen $A(t)$ mengalami penurunan secara terus-menerus dari kondisi awal $A(0) = 5$ hingga mendekati nilai kesetimbangan $A_0 = 0$. Berdasarkan grafik, kedua variabel mulai mendekati keadaan setimbang pada sekitar hari ke-200 hingga hari ke-250, yang ditunjukkan oleh kurva yang semakin mendatar.

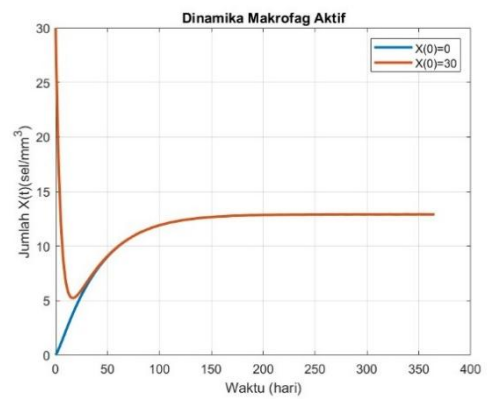
Hasil simulasi menunjukkan bahwa komponen patologis dalam sistem, yaitu makrofag aktif dan antigen, tidak dapat dipertahankan dalam jangka panjang sehingga cenderung menghilang seiring bertambahnya waktu. Secara teoritis diperoleh nilai bilangan reproduksi dasar sebesar $R_0 = 0.001625 < 1$, yang menunjukkan bahwa respons autoimun dalam sistem tidak mampu berkembang secara berkelanjutan. Oleh karena itu, hasil simulasi ini konsisten dengan interpretasi bilangan reproduksi dasar menurut Van den Driessche dan Watmough (2002), yang menyatakan bahwa kondisi $R_0 < 1$ berkaitan dengan ketidakmampuan komponen patologis untuk bertahan di dalam sistem.

4.3.3 Simulasi Numerik di Sekitar Titik Keseimbangan Endemik

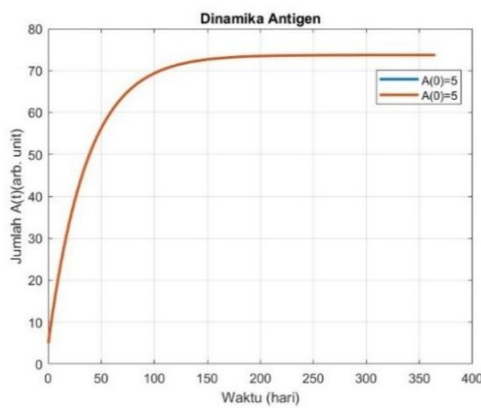
Simulasi ini dilakukan dengan menggunakan parameter-parameter yang telah ditentukan sebelumnya pada Tabel (4.2) tanpa melakukan perubahan atau variasi parameter. Untuk menunjukkan bahwa kestabilan sistem tidak dipengaruhi oleh kondisi awal, simulasi dilakukan menggunakan dua skenario nilai awal, yaitu kondisi awal dari penelitian Magombedze et al., 2010 yaitu: $M(0) = 500, X(0) = 0, A(0) = 5, T(0) = 1000, B(0) = 1000$, dan kondisi awal yang divariasikan yaitu: $M(0) = 550, X(0) = 30, A(0) = 5, T(0) = 1050, B(0) = 950$. Variasi kondisi awal dilakukan untuk mengetahui apakah perubahan nilai awal setiap variabel memengaruhi perilaku jangka panjang sistem pada interval waktu $t \in [0, 365]$, khususnya terhadap kestabilan solusi dan titik keseimbangan yang dicapai oleh sistem. Berdasarkan kedua kondisi awal tersebut, diperoleh hasil simulasi dinamika sistem terhadap waktu sebagai berikut



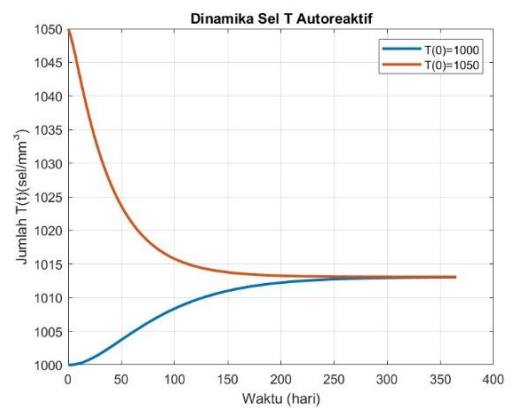
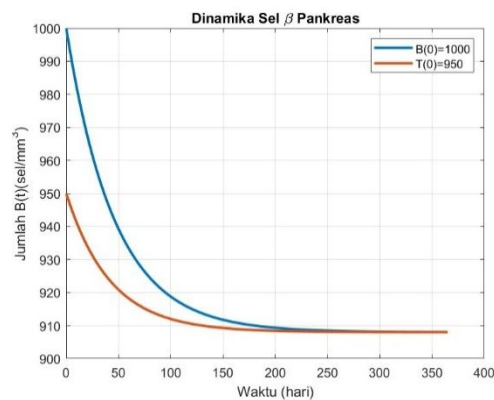
(a) Makrofag Istirahat



(b) Makrofag Aktif



(c) Antigen

(d) Sel T Autoreaktif(e) Sel β Pankreas

Gambar 4.4 Dinamika Sistem di Sekitar Titik Keseimbangan Endemik: (a) Makrofag Istirahat, (b) Makrofag Aktif, (c) Antigen, (d) Sel T Autoreaktif, dan (e) Sel β Pankreas.

Berdasarkan Gambar 4.4 menunjukkan hasil simulasi dinamika sistem imun pada diabetes tipe 1 disekitar titik keseimbangan endemik dengan menggunakan kondisi awal berbeda terhadap waktu. Berdasarkan Gambar 4.4(a),

populasi makrofag istirahat $M(t)$ pada kedua kondisi awal menunjukkan lintasan awal yang berbeda. Pada kondisi awal penelitian Magombedze et al. (2010) mengalami peningkatan secara bertahap, sedangkan kondisi awal variasi mengalami penurunan terlebih dahulu sebelum akhirnya mendekati nilai kesetimbangan yang sama, yaitu $M^* = 538,72$. Populasi makrofag aktif mulai mendekati keadaan setimbang pada sekitar hari ke-180 hingga hari ke-200. Secara biologis, kondisi ini menunjukkan bahwa makrofag istirahat tetap diproduksi oleh sistem imun dan berperan sebagai cadangan sel imun bawaan yang dapat diaktivasi ketika terdapat antigen.

Berdasarkan Gambar 4.4(b), populasi makrofag aktif $X(t)$ pada kondisi awal penelitian Magombedze et al. (2010) dan kondisi awal variasi menunjukkan lintasan awal yang berbeda. Pada kondisi awal penelitian Magombedze et al. (2010), populasi makrofag aktif meningkat dari $X(0) = 0$, sedangkan pada kondisi awal variasi populasi makrofag aktif mengalami penurunan dari $X(0) = 30$. Meskipun demikian, kedua kurva akhirnya menuju nilai kesetimbangan yang sama, yaitu $X^* = 12,91$. Populasi makrofag aktif mulai mendekati keadaan setimbang pada sekitar hari ke-180 hingga hari ke-200. Secara biologis, nilai positif makrofag aktif pada keadaan setimbang menunjukkan bahwa proses inflamasi dan aktivasi respons imun masih berlangsung secara terus-menerus dalam sistem.

Selanjutnya, Gambar 4.4(c) menunjukkan bahwa jumlah antigen $A(t)$ pada kedua kondisi awal mengalami peningkatan dan akhirnya menuju nilai kesetimbangan yang sama, yaitu $A^* = 73,72$. Antigen mulai mendekati keadaan setimbang pada sekitar hari ke-180 hingga hari ke-200. Nilai antigen yang tetap

positif menunjukkan bahwa fragmen sel β pankreas masih terus terbentuk akibat proses autoimun, sehingga sistem belum berada pada kondisi bebas penyakit.

Pada Gambar 4.4(d), populasi sel T autoreaktif $T(t)$ dari kedua kondisi awal menunjukkan lintasan awal yang berbeda, namun keduanya akhirnya menuju nilai kesetimbangan yang sama, yaitu $T^* = 1013,08$. Berbeda dengan variabel lainnya, sel T autoreaktif memerlukan waktu lebih lama untuk mencapai keadaan setimbang, yaitu sekitar hari ke-250 hingga hari ke-300. Kondisi ini menunjukkan bahwa aktivitas autoimun tetap berlangsung secara persisten di dalam sistem.

Sementara itu, Gambar 4.4(e) menunjukkan bahwa jumlah sel β pankreas $B(t)$ mengalami penurunan dari kondisi awal sebelum akhirnya mencapai keadaan konstan di sekitar $B^* = 908,01$. Sel β pankreas mulai mendekati keadaan setimbang pada sekitar hari ke-180 hingga hari ke-200. Penurunan jumlah sel β pankreas pada awal simulasi menunjukkan adanya kerusakan akibat serangan sel T autoreaktif, sedangkan nilai konstan yang dicapai menunjukkan bahwa sebagian sel β pankreas masih mampu bertahan meskipun proses autoimun tetap berlangsung.

Secara keseluruhan, seluruh variabel model menunjukkan lintasan awal yang berbeda akibat perbedaan kondisi awal yang diberikan. Namun, seluruh variabel pada akhirnya menuju titik kesetimbangan endemik yang sama, yaitu $E_1 = (538,72 \ 12,91 \ 73,72 \ 1013,08 \ 908,01)$. Hal ini menunjukkan bahwa perubahan kondisi awal hanya memengaruhi perilaku sistem pada fase awal simulasi, tetapi tidak memengaruhi perilaku jangka panjang maupun kestabilan sistem. Dengan demikian, hasil simulasi menunjukkan bahwa perubahan kondisi awal hanya memengaruhi dinamika transien sistem, tetapi tidak mengubah

perilaku jangka panjang maupun titik kesetimbangan yang dicapai. Hal ini mendukung hasil analisis matematis bahwa titik kesetimbangan endemik bersifat stabil asimtotik lokal.

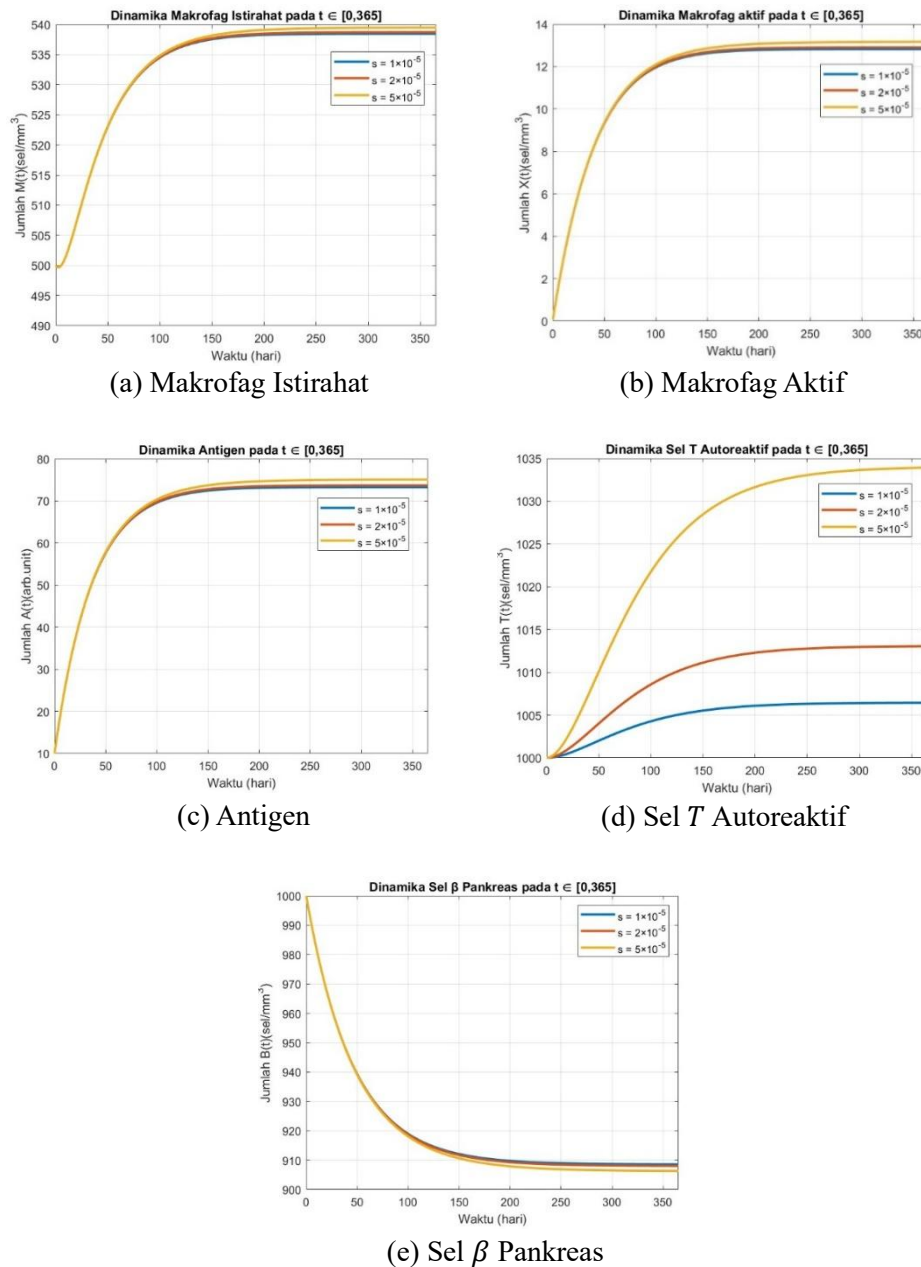
4.3.4 Simulasi Numerik Model dengan Pengaruh Variasi Parameter

Untuk menganalisis pengaruh variasi parameter terhadap dinamika sistem imun pada diabetes tipe 1, dipilih tiga parameter yang memiliki peran penting dalam perkembangan respons autoimun, yaitu s , q , dan δ . Parameter s merepresentasikan laju proliferasi sel T autoreaktif yang berperan dalam memperkuat respons autoimun. Parameter q menyatakan meningkatnya interaksi antara sel T autoreaktif dengan sel β pankreas yang berkontribusi terhadap proses kerusakan sel. Sementara itu, parameter δ merepresentasikan laju regenerasi sel β pankreas yang berperan dalam mempertahankan jumlah sel β terhadap kerusakan akibat respons imun.

Pemilihan ketiga parameter tersebut didasarkan pada perannya yang berpengaruh langsung terhadap perkembangan respons autoimun dan kerusakan sel β pankreas pada model. Oleh karena itu, variasi ketiga parameter tersebut diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai pengaruh perubahan respons autoimun terhadap dinamika perkembangan diabetes tipe 1.

Selanjutnya simulasi dilakukan menggunakan metode Runge-Kutta orde empat (RK4) dengan interval waktu $t \in [0, 365]$ hari dengan menggunakan nilai parameter sesuai Tabel (4.2) serta kondisi awal yang mengacu pada penelitian rujukan utama.

1. Pengaruh Variasi Parameter s (Laju Proliferasi Sel T Autoreaktif)



Gambar 4.5 Dinamika Sistem dengan Pengaruh Variasi Parameter s :
 (a) Makrofag Istirahat, (b) Makrofag Aktif, (c) Antigen, (d) Sel T Autoreaktif, dan
 (e) Sel β Pankreas.

Parameter s menyatakan laju proliferasi sel T autoreaktif yang dipengaruhi oleh interaksi dengan makrofag aktif. Pada simulasi ini

digunakan variasi nilai: $s = 1 \times 10^{-5}$ 2×10^{-5} 5×10^{-5} untuk merepresentasikan kondisi proliferasi rendah, sedang, dan tinggi.

Berdasarkan Gambar 4.5 variasi parameter s tidak memberikan perubahan yang signifikan terhadap waktu sistem mencapai keadaan setimbang. Pada interval waktu $t \in [0 \ 365]$ seluruh variabel cenderung mulai mendekati keadaan setimbang pada rentang sekitar hari ke-180 hingga hari ke-250, yang ditunjukkan oleh kurva yang mulai mendatar.

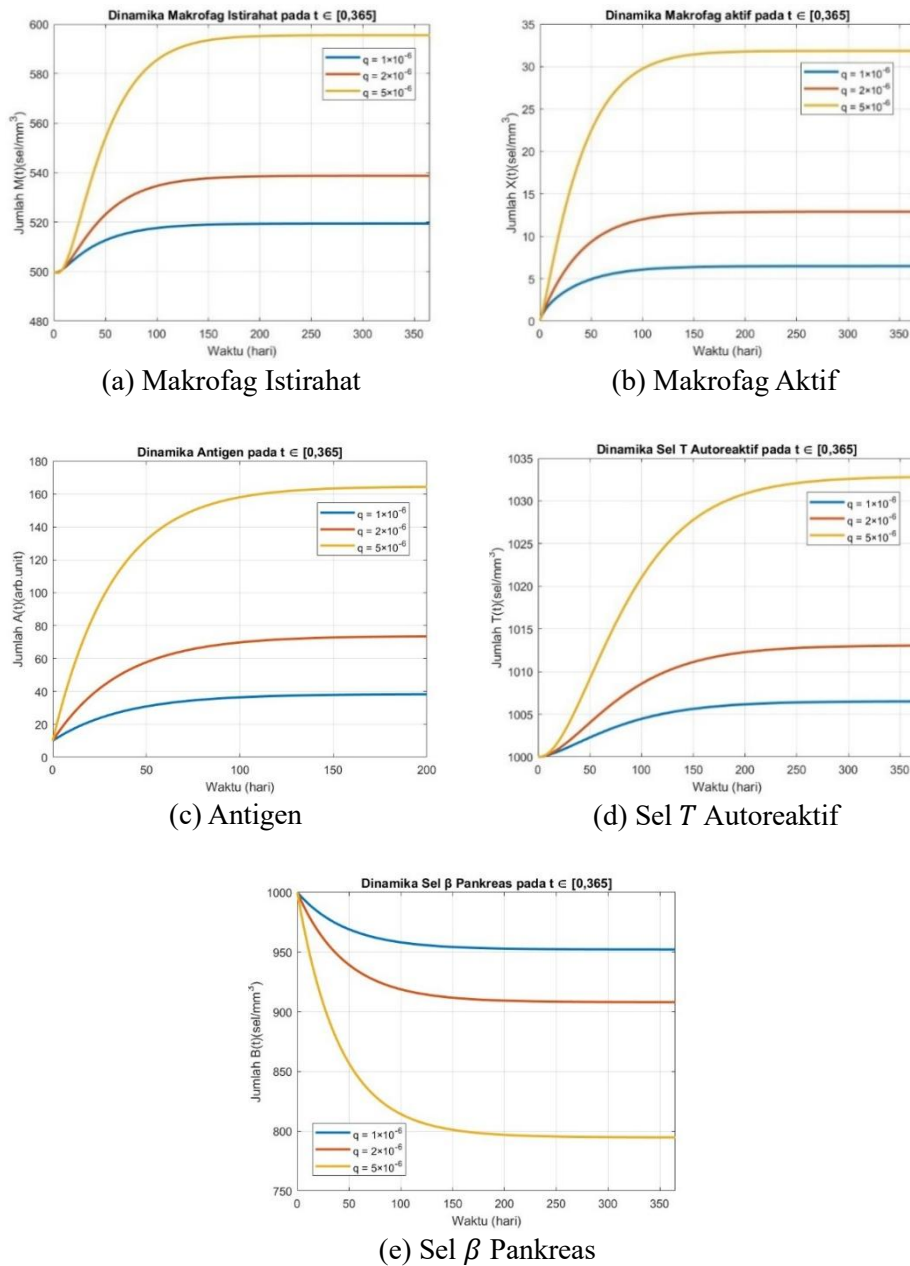
Berdasarkan Gambar 4.5(a)–Gambar 4.5(c), Variasi parameter s memberikan pengaruh yang relatif kecil terhadap dinamika makrofag istirahat $M(t)$, makrofag aktif $X(t)$, dan antigen $A(t)$, yang ditunjukkan oleh kurva yang hampir berhimpit untuk seluruh nilai parameter. Namun, pengaruh parameter s terlihat lebih signifikan pada dinamika sel T autoreaktif $T(t)$ dan sel β pankreas $B(t)$.

Namun, berdasarkan Gambar 4.5(d), variasi parameter s memberikan pengaruh yang lebih signifikan terhadap dinamika sel T autoreaktif $T(t)$. Terlihat bahwa semakin besar nilai parameter s , maka populasi sel T autoreaktif cenderung meningkat dan mencapai nilai kesetimbangan yang lebih tinggi. Selanjutnya, berdasarkan Gambar 4.5(e), peningkatan nilai parameter s menyebabkan jumlah sel β pankreas $B(t)$ menurun dan mencapai nilai kesetimbangan yang lebih rendah.

Secara biologis, hasil ini menunjukkan bahwa semakin tinggi laju proliferasi sel T autoreaktif, maka respons autoimun terhadap sel β pankreas menjadi semakin kuat. Kondisi tersebut menyebabkan kerusakan

sel β pankreas berlangsung lebih besar, sehingga jumlah sel β pankreas yang bertahan pada keadaan setimbang menjadi lebih rendah.

2. Pengaruh Variasi Parameter q (Laju Interaksi Sel T Autoreaktif terhadap Sel β Pankreas)



Gambar 4.6 Dinamika Sistem dengan Pengaruh Variasi Parameter q :
 (a) Makrofag Istirahat, (b) Makrofag Aktif, (c) Antigen, (d) Sel T Autoreaktif, dan
 (e) Sel β Pankreas.

Parameter q menyatakan laju interaksi antara sel T autoreaktif dengan sel β pankreas. Pada simulasi ini digunakan variasi nilai: 1×10^{-6} , 2×10^{-6} , dan 5×10^{-6} . untuk merepresentasikan tingkat interaksi rendah, sedang, dan tinggi.

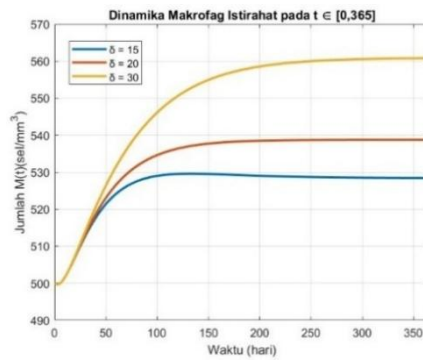
Berdasarkan Gambar 4.6, variasi parameter q tidak memberikan perubahan yang signifikan terhadap waktu sistem mencapai keadaan setimbang. Pada interval waktu $t \in [0,365]$, seluruh variabel cenderung mulai mendekati keadaan setimbang pada rentang sekitar hari ke-180 hingga hari ke-250, yang ditunjukkan oleh kurva yang mulai mendatar.

Berdasarkan Gambar 4.6(a)–Gambar 4.6(d), variasi parameter q memberikan pengaruh yang signifikan terhadap dinamika makrofag istirahat $M(t)$, makrofag aktif $X(t)$, antigen $A(t)$, dan sel T autoreaktif $T(t)$. Terlihat bahwa semakin besar nilai parameter q , maka populasi masing-masing variabel cenderung meningkat dan mencapai nilai kesetimbangan yang lebih tinggi. Sebaliknya, berdasarkan Gambar 4.6(e), peningkatan nilai parameter q menyebabkan jumlah sel β pankreas $B(t)$ menurun secara lebih signifikan dan mencapai nilai kesetimbangan yang lebih rendah.

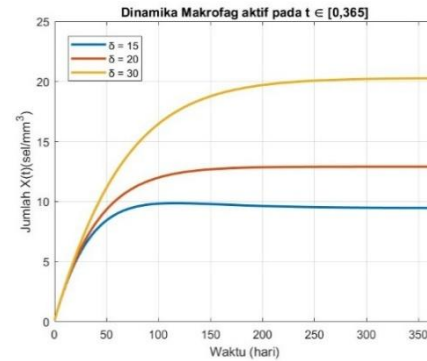
Secara biologis, hasil ini menunjukkan bahwa semakin tinggi laju interaksi antara sel T autoreaktif dengan sel β pankreas, maka proses kerusakan sel β pankreas berlangsung semakin besar. Kondisi tersebut menyebabkan aktivitas respons autoimun semakin meningkat, yang ditunjukkan oleh meningkatnya populasi makrofag aktif, antigen, dan sel

T autoreaktif, sementara jumlah sel β pankreas yang bertahan pada keadaan setimbang menjadi semakin rendah.

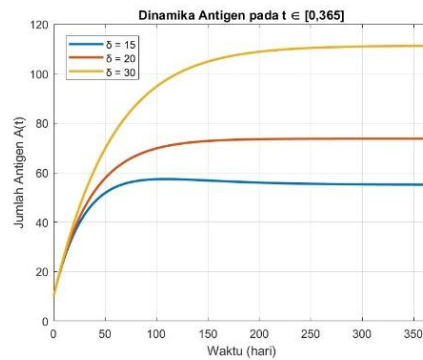
3. Pengaruh Variasi Parameter δ (Laju Regenerasi Sel β Pankreas)



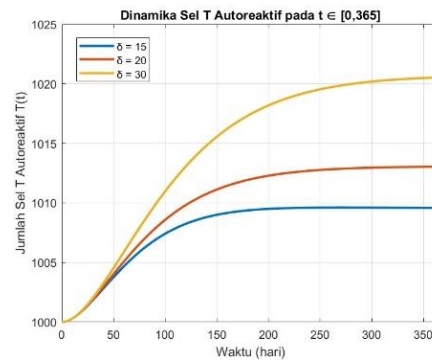
(a) Makrofag Istirahat



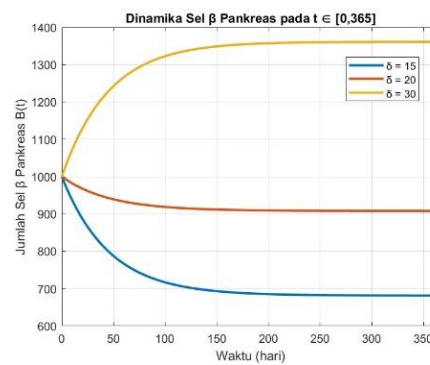
(b) Makrofag Aktif



(c) Antigen



(d) Sel T Autoreaktif



(e) Sel β Pankreas

Gambar 4.7 Dinamika Sistem dengan Pengaruh Variasi Parameter δ :
 (a) Makrofag Istirahat, (b) Makrofag Aktif, (c) Antigen, (d) Sel T Autoreaktif, dan
 (e) Sel β Pankreas.

Parameter δ menyatakan laju regenerasi atau pembentukan kembali sel β pankreas. Pada simulasi ini digunakan variasi nilai $\delta = 15$ 20 30, dengan nilai $\delta = 20$ merupakan nilai parameter dasar yang mengacu pada penelitian rujukan utama, sedangkan nilai $\delta = 15$ dan $\delta = 30$ dipilih untuk merepresentasikan kondisi regenerasi yang lebih rendah dan lebih tinggi dari kondisi dasar. Variasi ini dilakukan untuk mengamati pengaruh perubahan kemampuan regenerasi sel β pankreas terhadap dinamika sistem.

Berdasarkan Gambar 4.7, variasi parameter δ memberikan pengaruh terhadap seluruh variabel dalam sistem. Pada interval waktu $t \in [0,365]$, seluruh variabel menunjukkan pola menuju keadaan setimbang dengan waktu yang relatif sama, yaitu mulai mendekati kondisi stabil pada sekitar hari ke-180 hingga hari ke-300.

Berdasarkan Gambar 4.7(a)–Gambar 4.7(d), yaitu makrofag istirahat $M(t)$, makrofag aktif $X(t)$, antigen $A(t)$, dan sel T autoreaktif $T(t)$, terlihat bahwa semakin besar nilai parameter δ , maka populasi masing-masing variabel cenderung meningkat dan mencapai nilai kesetimbangan yang lebih tinggi.

Selanjutnya, berdasarkan Gambar 4.7(e), peningkatan nilai parameter δ menyebabkan jumlah sel β pankreas $B(t)$ meningkat secara signifikan dan mencapai nilai kesetimbangan yang lebih tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi laju regenerasi sel β pankreas, maka kemampuan sistem untuk mempertahankan maupun memulihkan populasi sel β pankreas menjadi semakin baik.

Secara biologis, hasil ini menunjukkan bahwa parameter δ berperan penting dalam menjaga keberlangsungan sel β pankreas. Peningkatan laju regenerasi sel β dapat membantu mengimbangi kerusakan akibat respons autoimun, sehingga berpotensi memperlambat progresivitas diabetes tipe 1.

Berdasarkan hasil simulasi numerik yang telah dilakukan, variasi parameter s , q , dan δ memberikan pengaruh yang berbeda terhadap dinamika sistem imun pada model diabetes tipe 1. Peningkatan nilai parameter s menyebabkan proliferasi sel T autoreaktif berlangsung lebih cepat sehingga respons autoimun menjadi lebih kuat dan jumlah sel β pankreas cenderung menurun. Selanjutnya, peningkatan nilai parameter q memperkuat interaksi antara sel T autoreaktif dan sel β pankreas, yang ditandai dengan meningkatnya populasi makrofag aktif, antigen, dan sel T autoreaktif serta menurunnya jumlah sel β pankreas. Sementara itu, peningkatan nilai parameter δ meningkatkan kemampuan regenerasi sel β pankreas sehingga jumlah sel β yang dapat dipertahankan dalam sistem menjadi lebih tinggi.

Secara keseluruhan, hasil simulasi menunjukkan bahwa parameter s , q , dan δ berperan penting dalam menentukan dinamika respons autoimun serta tingkat kerusakan dan kemampuan pemulihan sel β pankreas pada model diabetes melitus tipe 1.

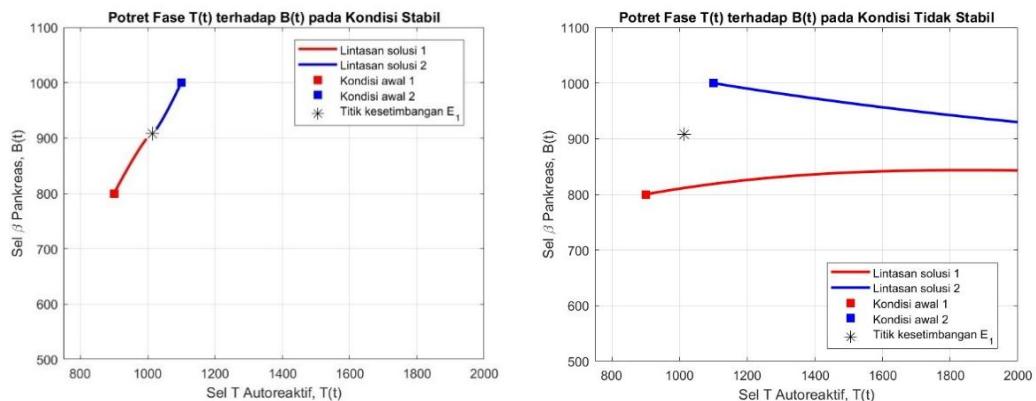
4.3.5 Simulasi Numerik Model pada Kondisi Tidak Stabil

Untuk memverifikasi hasil analisis kestabilan pada titik kesetimbangan endemik, dilakukan simulasi numerik dengan memilih nilai parameter yang tidak memenuhi syarat kestabilan sistem. Pada simulasi ini, parameter laju proliferasi

sel T autoreaktif s diperbesar dari nilai 2×10^{-5} menjadi 0,0018, sedangkan parameter lainnya tetap menggunakan nilai pada Tabel (4.2). Simulasi dilakukan menggunakan metode Runge-Kutta orde empat (RK4) pada interval waktu $t \in [0, 100]$ hari. Berdasarkan hasil analisis matematis, titik kesetimbangan endemik bersifat stabil asimtotik lokal apabila memenuhi syarat: $\theta > \frac{sgM^*A^*}{k}$ dan $\theta > sX^*$, dengan menggunakan $s = 0,0018$, diperoleh

$$\frac{sgM^*A^*}{k} = 0,0232342 \text{ dan } sX^* = 0,023238.$$

sedangkan $\theta = 0,02$. Karena $0,02 < 0,0232342$ dan $0,02 < 0,023238$ maka kedua syarat kestabilan tidak terpenuhi, sehingga titik kesetimbangan endemik tidak lagi bersifat stabil.



(a) Kondisi Stabil dengan $s = 2 \times 10^{-5}$ (b) Kondisi Tidak Stabil dengan $s = 0,0018$

Gambar 4.8 Potret Fase Sel T Autoreaktif terhadap Sel β Pankreas: (a) Kondisi Stabil dengan $s = 2 \times 10^{-5}$, (b) Kondisi Tidak Stabil dengan $s = 0,0018$.

Berdasarkan Gambar 4.8, hasil simulasi menunjukkan bahwa perilaku solusi sistem di sekitar titik kesetimbangan endemik dipengaruhi oleh terpenuhinya atau tidaknya syarat kestabilan yang telah diperoleh melalui analisis matematis. Pada Gambar 4.8(a), lintasan solusi yang berawal di sekitar titik kesetimbangan

endemik $E_1 = (1013.08, 908.01)$ cenderung bergerak menuju titik kesetimbangan tersebut seiring bertambahnya waktu. Hal ini menunjukkan bahwa gangguan kecil yang diberikan pada sistem dapat diredam, sehingga solusi kembali menuju keadaan setimbang. Kondisi tersebut sesuai dengan hasil analisis matematis yang menyatakan bahwa titik kesetimbangan endemik bersifat stabil asimtotik lokal ketika syarat kestabilan sistem terpenuhi.

Sebaliknya, pada Gambar 4.8(b), lintasan solusi yang berawal di sekitar titik kesetimbangan endemik justru bergerak menjauhi titik kesetimbangan tersebut seiring bertambahnya waktu. Kondisi ini menunjukkan bahwa gangguan kecil yang diberikan pada sistem tidak dapat diredam, sehingga solusi tidak kembali menuju keadaan setimbang. Dengan demikian, titik kesetimbangan endemik kehilangan kestabilannya ketika syarat kestabilan sistem tidak terpenuhi.

Secara biologis, peningkatan laju proliferasi sel T autoreaktif menyebabkan respons autoimun berkembang secara berlebihan yang ditandai dengan meningkatnya populasi sel T autoreaktif dan menurunnya jumlah sel β pankreas. Dengan demikian, hasil simulasi melalui potret fase mendukung hasil analisis matematis bahwa titik kesetimbangan endemik hanya bersifat stabil asimtotik lokal apabila syarat kestabilan sistem terpenuhi.

4.4 Analisis Dinamik Model Matematika Sistem Imun pada Diabetes Tipe 1 dalam Perspektif Islam

Analisis dinamik model matematika sistem imun pada diabetes tipe 1 bertujuan untuk memahami perilaku sistem imun dari waktu ke waktu melalui pendekatan matematis. Model ini menggambarkan interaksi antara komponen sistem imun, khususnya sel T autoreaktif dengan sel β pankreas yang berperan

dalam produksi insulin. Ketidakseimbangan dalam interaksi tersebut dapat memicu respons autoimun yang menyebabkan kerusakan sel β pankreas dan mengganggu regulasi kadar glukosa dalam darah.

Dalam perspektif Islam, keseimbangan merupakan prinsip fundamental dalam penciptaan alam semesta, termasuk sistem biologis manusia. Allah berfirman dalam Surah Ar-Rahman ayat 7-8 (Kemenag, 2022), sebagai berikut:

وَالسَّمَاءَ رَفَعَهَا وَوَضَعَ الْمِيزَانَ ﴿٧﴾ أَلَّا تَطْغَوْا فِي الْمِيزَانِ ﴿٨﴾

Artinya: “Dan Allah telah meninggikan langit dan Dia meletakkan keseimbangan (*mīzān*), agar kamu jangan merusak keseimbangan itu.”

Menurut penjelasan dalam Tafsir Al-Misbah, kata “*mizan*” pada ayat tersebut menunjukkan adanya prinsip keseimbangan yang menjadi hukum dasar dalam penciptaan alam semesta. Keseimbangan tersebut berlaku pada berbagai aspek kehidupan, termasuk pada sistem biologis manusia. Oleh karena itu, gangguan terhadap keseimbangan tersebut dapat menyebabkan kerusakan atau penyakit dalam tubuh (Shihab, 2002b).

Analisis dinamik dalam model matematika memungkinkan untuk mengkaji kondisi keseimbangan sistem, kestabilan titik kesetimbangan, serta perubahan perilaku sistem ketika terjadi variasi parameter. Pendekatan ini sejalan dengan upaya memahami sunnatullah dalam tubuh manusia, yaitu hukum alam yang telah ditetapkan oleh Allah Swt. dan dapat dipelajari melalui ilmu pengetahuan. Islam juga mengajarkan pentingnya menjaga kehidupan dan kesehatan sebagai amanah. Hal ini tercermin dalam konsep *hifdzhun-nafs* yang merupakan salah satu tujuan utama *Maqashidusy-Syariah*.

Allah Swt. berfirman dalam Surah Al-baqarah ayat 195 (Kemenag, 2022), sebagai berikut:

... وَلَا تُلْقُوا بِأَيْدِيكُمْ إِلَى التَّهْلُكَةِ وَأَحْسِنُوا إِنَّ اللَّهَ يُحِبُّ الْمُحْسِنِينَ ﴿١٩٥﴾

Artinya: “...dan janganlah kamu menjatuhkan dirimu sendiri ke dalam kebinasaan, dan berbuat baiklah, karena sesungguhnya Allah menyukai orang-orang yang berbuat baik.”

Dalam Tafsir Al-Qurthubi dijelaskan bahwa ayat tersebut mengandung larangan bagi manusia untuk melakukan perbuatan yang dapat membahayakan diri, termasuk hal-hal yang dapat merusak kesehatan dan kehidupan. Oleh karena itu, menjaga kesehatan dan menghindari hal yang dapat merusak tubuh merupakan bagian dari tanggung jawab manusia (Hifnawi, 2007). Dengan demikian, pemahaman dinamika sistem imun melalui model matematika dapat dipandang sebagai bentuk ikhtiar ilmiah dalam menjaga keseimbangan tubuh dan mencegah kerusakan yang lebih lanjut. Dengan demikian, analisis dinamik model matematika sistem imun pada diabetes tipe 1 tidak hanya berkontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan, tetapi juga selaras dengan nilai-nilai islam yang menekankan keseimbangan, ikhtiar, dan tanggung jawab manusia dalam menjaga kesehatan sebagai amanah dari Allah swt.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis dan simulasi numerik yang telah dilakukan, diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

1. Model matematika sistem imun pada diabetes melitus tipe 1 memiliki dua titik kesetimbangan, yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit E_0 dan titik kesetimbangan endemik E_1 . Berdasarkan analisis kestabilan lokal menggunakan matriks Jacobi dan nilai eigen, diperoleh bahwa titik kesetimbangan bebas penyakit bersifat stabil asimtotik lokal berdasarkan asumsi $X(t) = 0$ dan $A(t) = 0$, sedangkan titik kesetimbangan endemik bersifat stabil asimtotik lokal dengan syarat $\theta > \frac{sgM^*A^*}{k}$ dan $\theta > sX^*$. Selain itu, diperoleh nilai bilangan reproduksi dasar sebesar $R_0 = 0.001625 < 1$. Berdasarkan interpretasi bilangan reproduksi dasar menurut Van Den Driessche & Watmough, (2002), nilai tersebut menunjukkan bahwa respons autoimun dalam model tidak dapat berkembang atau mempertahankan keberadaannya secara berkelanjutan.
2. Hasil simulasi numerik menunjukkan bahwa perilaku sistem dipengaruhi oleh kondisi awal, nilai parameter, dan syarat kestabilan yang digunakan. Simulasi di sekitar titik kesetimbangan bebas penyakit menunjukkan bahwa, berdasarkan asumsi $X(t) = 0$ dan $A(t) = 0$ yang digunakan dalam pembentukan titik kesetimbangan bebas penyakit, solusi sistem cenderung kembali menuju titik kesetimbangan bebas penyakit E_0 . Selanjutnya,

simulasi bilangan reproduksi dasar menunjukkan bahwa nilai $R_0 = 0.001625 < 1$ menyebabkan komponen patologis berupa makrofag aktif dan antigen menurun hingga mendekati nol, sehingga mendukung interpretasi bahwa respons autoimun tidak dapat dipertahankan dalam sistem. Simulasi di sekitar titik kesetimbangan endemik menunjukkan bahwa seluruh variabel model menuju titik kesetimbangan endemik E_1 yang sama meskipun diberikan kondisi awal yang berbeda, sehingga perubahan kondisi awal tidak memengaruhi perilaku jangka panjang sistem. Selain itu, simulasi dengan variasi parameter menunjukkan bahwa parameter s , q , dan δ memberikan pengaruh yang berbeda terhadap dinamika sistem imun. Peningkatan parameter s dan q memperkuat respons autoimun yang ditandai dengan meningkatnya populasi makrofag aktif, antigen, dan sel T autoreaktif serta menurunnya jumlah sel β pankreas, sedangkan peningkatan parameter δ meningkatkan kemampuan regenerasi sel β pankreas. Adapun simulasi pada kondisi tidak stabil menunjukkan bahwa ketika syarat kestabilan tidak terpenuhi, solusi sistem tidak lagi menuju titik kesetimbangan yang ditinjau. Secara keseluruhan, hasil simulasi numerik menunjukkan bahwa kondisi awal, nilai parameter, serta syarat kestabilan memiliki peran penting dalam menentukan dinamika sistem imun pada diabetes melitus tipe 1.

5.2 Saran

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

1. Penelitian selanjutnya dapat mengembangkan model matematika sistem imun pada diabetes tipe 1 dengan menambahkan variabel lain seperti komponen *Regulatory T Cell* (Treg) yang berperan dalam mengendalikan respons autoimun, sehingga model dapat menggambarkan mekanisme regulasi sistem imun secara lebih kompleks.
2. Simulasi numerik dapat dikembangkan dengan menggunakan metode numerik lainnya atau perangkat lunak lain untuk membandingkan hasil simulasi yang diperoleh.
3. Penelitian selanjutnya dapat melakukan analisis sensitivitas parameter untuk mengetahui parameter yang paling berpengaruh terhadap dinamika sistem imun dalam model diabetes tipe 1.

DAFTAR PUSTAKA

- Aini, Q., & Savitri, D. (2021). Analisis Dinamik Model Mangsa Pemangsa Holling-Tanner Dengan Adanya Makanan Tambahan Pada Pemangsa. *MATHunesa: Jurnal Ilmiah Matematika*, 9(2), 418–430. <https://doi.org/10.26740/mathunesa.v9n2.p418-430>
- Alam, U., Asghar, O., Azmi, S., & Malik, R. A. (2014). General aspects of diabetes mellitus. In *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 126). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53480-4.00015-1>
- Al-Bukhari, Abu Abdullah Muhammad bin Ismail, Ensiklopedia Hadits; Shahih alBukhari 1, Terj. Masyhar dan Muhammad Suhadi, Jakarta: Almahira, Cet. I, 2011
- Amin, N. (2018). An Overview of Diabetes Mellitus; Types, Complications, and Management. *International Journal of Nursing Science Practice and Research*, 4(January 2018), 1. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.16638.25924>
- Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., & Michels, A. W. (2014). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 383(9911), 69–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)
- Baynest, H. W. (2015). Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolism*, 06(05). <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000541>
- Bereda, G. (2021). Brief overview of diabetes mellitus. *Diabetes Manag*, 1, 21–27.
- Bluestone, J. A., Herold, K., & Eisenbarth, G. (2010). interventions in type 1 diabetes. *Nature*, 464(7293), 1293–1300. <https://doi.org/10.1038/nature08933>
- 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=gbs_api%5Cnpapers3://publication/uuid/9096B1C5-0F87-4FEA-AA72-C3E07E930C19
- Butler, A. E., Janson, J., Bonner-weir, S., Ritzel, R., Rizza, R. A., & Butler, P. C. (2003). *Humans With Type 2 Diabetes*. 52(January).
- Chaplin, D. D. (2010). Overview of the immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S3–S23. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.980>
- De Blasio, B. F., Bak, P., Pociot, F., Karlsen, A. E., & Nerup, J. (1999). Onset of type 1 diabetes: A dynamical instability. *Diabetes*, 48(9), 1677–1685. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.9.1677>
- Dor, Y., Brown, J., Martinez, O. I., & Melton, D. A. (n.d.). *Adult pancreatic b - cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. model 3*, 41–46.

- Eizirik, D. L., Colli, M. L., & Ortis, F. (2009). *reviews The role of inflammation in insulinitis and β - cell loss in type 1 diabetes*. 5(aPril), 219–226. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.21>
- Herold, K. C., Delong, T., Perdigoto, A. L., Biru, N., Brusko, T. M., & Walker, L. S. K. (2024). The immunology of type 1 diabetes. *Nature Reviews Immunology*, 24(6), 435–451. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00985-4>
- Hifnawi, M. ibrahim Al. (2007). *Tafsir Alqurtubi*. 02.
- Ibn Katsir. (2000). *Tafsir Ibnu Katsir* (Terj.). Pustaka Imam Asy-Syafi'i. <https://tafsirweb.com/4549-surat-at-tin-ayat-4.html>
- IDF Diabetes Atlas*. (2025).
- Irawansah, O. (2021). Integrasi Islam dan Ilmu Kesehatan. *Jurnal Kesehatan Al-Irsyad*, 14(2), 50.
- James, E. A., Joglekar, A. V., Linnemann, A. K., Russ, H. A., & Kent, S. C. (2023). The beta cell-immune cell interface in type 1 diabetes (T1D). *Molecular Metabolism*, 78(September), 101809. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101809>
- Kemenag. (2022). Qur'an Kemenag. <https://quran.kemenag.go.id/>
- Kelly, M. A., Rayner, M. L., Mijovic, C. H., & Barnett, A. H. (2003). Molecular aspects of type 1 diabetes. *Journal of Clinical Pathology - Molecular Pathology*, 56(1), 1–10. <https://doi.org/10.1136/mp.56.1.1>
- Magombedze, G., Nduru, P., Bhunu, C. P., & Mushayabasa, S. (2010). Mathematical modelling of immune regulation of type 1 diabetes. *BioSystems*, 102(2–3), 88–98. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.07.018>
- Mar'ee, and K. (2006). *Modelling the onset of Type 1 diabetes : can impaired macrophage phagocytosis make the difference between health and disease ? March*, 1267–1282. <https://doi.org/10.1098/rsta.2006.1769>
- Ministry of Islamic Affairs. (2018). *Tafsir Al-Muyassar*. King Fahd Complex for the Printing of the Holy Qur'an. <https://quran.ksu.edu.sa/tafseer/muyassar/sura95-aya4.html>
- Murphy, K. (2012). *Janeway's Immunobiology*.
- Muslim, I. A. H. (2007). English Translation of Sahih Muslim (N. Al-Khattab (ed.); 1st ed.). Darussalam. <https://dn720004.ca.archive.org/0/items/sahih-muslimarabic-english-full/sahih-muslim-english-vol-3.pdf>
- Nerup, J., Christy, M., & Svejgaard, A. (1974). *antipancreatic immunity*. 864–866.
- Popoviciu, M. S., Kaka, N., Sethi, Y., Patel, N., Chopra, H., & Cavalu, S. (2023). *Type 1 Diabetes Mellitus and Autoimmune Diseases : A Critical Review of the Association and the Application of Personalized Medicine*. 1–20.
- Rahmawati, S., Khaerunnisa, I., Nugraheni, N. I., & Ariyani, R. (2018). Sistem Kekebalan Tubuh Ditinjau dari Pandangan Islam dan Sains. *Prosiding*

Konferensi Integrasi Interkoneksi Islam Dan Sains, 1(September), 189–192.
<https://sunankalijaga.org/prosiding/index.php/kiiis/article/view/32>

Shihab, M. Q. (2002a). *Tafsir Al-Mishbah jilid 10. 10.*

Shihab, M. Q. (2002b). *Tafsir Al-Mishbah jilid 13. 13.*

Siddiqui, A. A., Siddiqui, S. A., Ahmad, S., Siddiqui, S., Ahsan, I., & Sahu, K. (2013). Diabetes: Mechanism, pathophysiology and management-A review. *International Journal of Drug Development and Research*, 5(2), 1–23.

Tu PNV. (1994). *Dynamical System, an Introduction with Application in Economics and Biology*. Heidelberg (DE): Springer-Verlag.

Van Den Driessche, P., & Watmough, J. (2002). Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*, 180(1–2), 29–48.
[https://doi.org/10.1016/S0025-5564\(02\)00108-6](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(02)00108-6)

Wigginton, J. E., & Kirschner, D. (2001). *A Model to Predict Cell-Mediated Immune Regulatory Mechanisms During Human Infection with Mycobacterium tuberculosis 1.*

Xie, Z., Chang, C., & Zhou, Z. (2014). Molecular Mechanisms in Autoimmune Type 1 Diabetes: a Critical Review. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 47(2), 174–192. <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8422-2>

LAMPIRAN

Lampiran 1. Script Model Matematika Sistem Imun pada Diabetes Tipe 1 Menggunakan Software Maple

Menentukan Titik Kesetimbangan Endemik

```

> restart ;
with(plots) :
with(DEtools) :
unprotect(a, beta, c, g, k, l, q, m, alpha, s, theta, delta, phi) :
a := 'a': c := 'c': g := 'g': k := 'k': l := 'l': q := 'q': m := 'm': alpha := 'alpha': s := 's': theta :=
    'theta': delta := 'delta': phi := 'phi':

# Definisi persamaan diferensial
dM := a + (b + k) · X - c · M - g · M · A;
dX := g · M · A - k · X;
dA := l · X + q · B · T - m · A;
dT := alpha + s · X · T - theta · T;
dB := delta - q · B · T - phi · B;

      dM := a + (b + k) X - c M - g M A
      dX := g M A - k X
      dA := q B T - m A + l X
      dT := s X T - θ T + α
      dB := -q B T - φ B + δ
(1)

> # Selesaikan untuk titik kesetimbangan secara bertahap
titapB := solve( {dB}, {B});
titapT := solve( {dT}, {T});
titapA := solve( {dA}, {A});
titapX := solve( {dX}, {X});
titapM := solve( {dM}, {M});

      titapB := { B =  $\frac{\delta}{T q + \phi}$  }
      titapT := { T =  $-\frac{\alpha}{s X - \theta}$  }
      titapA := { A =  $\frac{q B T + l X}{m}$  }
      titapX := { X =  $\frac{g M A}{k}$  }
      titapM := { M =  $\frac{X b + k X + a}{g A + c}$  }
(2)

> PersB := subs(titapT, titapB);

      PersB := { B =  $\frac{\delta}{-\frac{\alpha q}{s X - \theta} + \phi}$  }
(3)

> # Substitusi bertahap

```

$persA := subs(PersB, dA);$ # Substitusi titapB ke dA/dt

$$persA := \frac{q \delta T}{-\frac{\alpha q}{sX - \theta} + \phi} - mA + lX \quad (4)$$

> $PersA := subs(titapT, persA);$ # Substitusi titapT ke dA/dt

$$PersA := -\frac{q \delta \alpha}{\left(-\frac{\alpha q}{sX - \theta} + \phi\right)(sX - \theta)} - mA + lX \quad (5)$$

> $PersA1 := solve(\{PersA\}, \{A\});$ # Selesaikan untuk A

$$PersA1 := \left\{ A = \frac{X^2 l \phi s - X \alpha l q - X l \phi \theta - q \delta \alpha}{(X \phi s - \alpha q - \phi \theta) m} \right\} \quad (6)$$

> $PersA2 := simplify(PersA1);$

$$PersA2 := \left\{ A = \frac{X l (sX - \theta) \phi - q \alpha (lX + \delta)}{m (-\alpha q + \phi (sX - \theta))} \right\} \quad (7)$$

> $PersM := subs(PersA2, dM);$ # Substitusi titapA ke dM/dt

$$PersM := a + (b + k) X - c M - \frac{g M (X l (X s - \theta) \phi - q \alpha (lX + \delta))}{m (-\alpha q + \phi (X s - \theta))} \quad (8)$$

> $PersM1 := solve(\{PersM\}, \{M\});$ # Selesaikan untuk M

$$PersM1 := \left\{ M = \frac{(X b + X k + a) m (X \phi s - \alpha q - \phi \theta)}{X^2 g l \phi s - X \alpha g l q + X c m \phi s - X g l \phi \theta - \alpha c m q - \alpha \delta g q - c m \phi \theta} \right\} \quad (9)$$

> $PersX := subs(PersM1, dX);$ # Substitusi PersM1 ke dX/dt

$$PersX := \frac{g (X b + X k + a) m (X \phi s - \alpha q - \phi \theta) A}{X^2 g l \phi s - X \alpha g l q + X c m \phi s - X g l \phi \theta - \alpha c m q - \alpha \delta g q - c m \phi \theta} - X k \quad (10)$$

> $PersX := subs(PersA2, PersX);$ # Substitusi PersA1 ke PersX

$$PersX := \frac{(g (X b + X k + a) (X \phi s - \alpha q - \phi \theta) (X l (X s - \theta) \phi - q \alpha (lX + \delta)))}{((X^2 g l \phi s - X \alpha g l q + X c m \phi s - X g l \phi \theta - \alpha c m q - \alpha \delta g q - c m \phi \theta) (-\alpha q + \phi (X s - \theta)))} - X k \quad (11)$$

> $PersX1 := simplify(PersX);$

$$PersX1 := \frac{g (a + (b + k) X) (X l (X s - \theta) \phi - q \alpha (lX + \delta))}{(X s - \theta) (X g l + c m) \phi - \alpha q (X g l + c m + \delta g)} - X k \quad (12)$$

> $PersX2 := expand(numer(PersX1));$

$$PersX2 := X^3 b g l \phi s + X^2 a g l \phi s - X^2 \alpha b g l q - X^2 b g l \phi \theta - X^2 c k m \phi s - X a \alpha g l q - X a g l \phi \theta - X \alpha b \delta g q + X \alpha c k m q + X c k m \phi \theta - a \alpha \delta g q \quad (13)$$

> $PersX3 := collect(numer(PersX2), X, factor);$

$$PersX3 := X^3 b g l \phi s + (a g l \phi s - \alpha b g l q - b g l \phi \theta - s \phi c k m) X^2 + (-a \alpha g l q - a g l \phi \theta - \alpha b \delta g q + \alpha c k m q + c k m \phi \theta) X - a \alpha \delta g q \quad (14)$$

```

> # Koefisien polinom
a1 := coeff(PersX3, X, 3);
a2 := coeff(PersX3, X, 2);
a3 := coeff(PersX3, X, 1);
a4 := coeff(PersX3, X, 0);

a1 := b g l phi s
a2 := a g l phi s - alpha b g l q - b g l phi theta - s phi c k m
a3 := -a alpha g l q - a g l phi theta - alpha delta g q + alpha c k m q + c k m phi theta
a4 := -a alpha delta g q
(15)

> # MASUKKAN PARAMETER:

> a := 50.0 :
> b := 0.3 :
> c := 0.1 :
> g := 0.000065 :
> k := 0.2 :
> l := 0.00025 :
> m := 0.025 :
> q := 2·10(-6) :
> s := 2·10(-5) :
> alpha := 20.0 :
> theta := 0.02 :
> delta := 20.0 :
> phi := 0.02 :

> a11 := eval(a1);
a22 := eval(a2);
a33 := eval(a3);
a44 := eval(a4);

a11 := 1.950000000 × 10-15
a22 := -2.018200000 × 10-10
a33 := 2.040425000 × 10-7
a44 := -2.600000000 × 10-6
(16)

```

Menentukan Bilangan Reproduksi Dasar

```

> restart : with(plots) : with(DEtools) : with(linalg) : with(LinearAlgebra) :
>
> dM := a + beta·X - c·M - g·M·A :
dX := g·M·A - k·X :
dA := l·X + q·B·T - m·A :
dT := alpha + s·X·T - theta·T :
dB := delta - q·B·T - phi·B :
>

```

```

> A := Matrix(jacobian([dX, dA], [X, A]));
      A := 
$$\begin{bmatrix} -k & Mg \\ l & -m \end{bmatrix}$$
 (1)
-
> DFE :=  $\left( B = \frac{\delta\theta}{\alpha q + \phi\theta}, M = \frac{a}{c}, T = \frac{\alpha}{\theta} \right)$ ;
      DFE :=  $B = \frac{\delta\theta}{\alpha q + \phi\theta}, M = \frac{a}{c}, T = \frac{\alpha}{\theta}$  (2)
-
> JacA := subs(DFE, A);
      JacA := 
$$\begin{bmatrix} -k & \frac{ag}{c} \\ l & -m \end{bmatrix}$$
 (3)
-
> F := 
$$\begin{bmatrix} 0 & \frac{ag}{c} \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$
;
      F := 
$$\begin{bmatrix} 0 & \frac{ag}{c} \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$
 (4)
-
> V := 
$$\begin{bmatrix} -k & 0 \\ l & -m \end{bmatrix}$$
;
      V := 
$$\begin{bmatrix} -k & 0 \\ l & -m \end{bmatrix}$$
 (5)
-
> VI := inverse(V);
      VI := 
$$\begin{bmatrix} -\frac{1}{k} & 0 \\ -\frac{l}{km} & -\frac{1}{m} \end{bmatrix}$$
 (6)
-
> K := evalm(F&*VI);
      K := 
$$\begin{bmatrix} -\frac{agl}{ckm} & -\frac{ag}{cm} \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$
 (7)
-
> ROI := linalg['eigenvalues'];
> ROI := abs(factor(eigenvalues(K)[1]));
      ROI :=  $\left| \frac{agl}{ckm} \right|$  (8)
-
>
> a := 50.0 :
> b := 0.3 :
> c := 0.1 :
> g := 0.000065 :

```

```

> k := 0.2 :
> l := 0.00025 :
> m := 0.025 :
> q := 2·10(-6) :
> s := 2·10(-5) :
> alpha := 20.0 :
> theta := 0.02 :
> delta := 20.0 :
> phi := 0.02 :
> beta := b + k :
>
> R0 := abs( $\frac{a g l}{c k m}$ );

```

R0 := 0.001625000000 (9)

Lampiran 2. *Script* Simulasi Numerik Model Matematika Sistem Imun pada Diabetes Tipe 1 Menggunakan *Software* Matlab

```

% Dinamika Sistem di Sekitar Titik Keseimbangan Bebas Penyakit
clc; clear; close all;

%% PARAMETER
a = 50;
c = 0.1;
alpha = 20;
theta = 0.02;
delta = 20;
q = 2e-6;
phi = 0.02;

%% KONDISI AWAL
M0 = 550;
T0 = 950;
B0 = 1000;

y0 = [M0 T0 B0];

%% TITIK KESETIMBANGAN E0
M_star = a/c;
T_star = alpha/theta;
B_star = delta/(q*T_star + phi);

%% SIMULASI
tspan = [0 365];

[t,y] = ode45(@(t,y) model(t,y,a,c,alpha,theta,delta,q,phi),tspan,y0);

% M(t)
figure(1)
plot(t,y(:,1),'b','LineWidth',2)
hold on
yline(M_star,'r--','LineWidth',2)

```

```

xlabel('Waktu (hari)')
ylabel('M(t)')
title('Dinamika Makrofag Istirahat')
legend(sprintf('M(0)=%.0f',M0),sprintf('M^*
=%.0f',M_star),'Location','best')
grid on

%% T(t)
figure(2)
plot(t,y(:,2),'b','LineWidth',2)
hold on
yline(T_star,'r--','LineWidth',2)

xlabel('Waktu (hari)')
ylabel('T(t)')
title('Dinamika Sel T Autoreaktif')
legend(sprintf('T(0)=%.0f',T0),sprintf('T^*
=%.0f',T_star),'Location','best')
grid on

%% B(t)
figure(3)
plot(t,y(:,3),'b','LineWidth',2)
hold on
yline(B_star,'r--','LineWidth',2)

xlabel('Waktu (hari)')
ylabel('B(t)')
title('Dinamika Sel \beta Pankreas')
legend(sprintf('B(0)=%.0f',B0),sprintf('B^*
=%.2f',B_star),'Location','best')
grid on

%% MODEL E0

function dydt = model(~,y,a,c,alpha,theta,delta,q,phi)

M = y(1);
T = y(2);
B = y(3);

dM = a - c*M;
dT = alpha - theta*T;
dB = delta - (q*T + phi)*B;

dydt = [dM; dT; dB];

end

% Dinamika Sistem Imun Diabetes dengan Pengaruh Variasi Parameter
clear; clc; close all;
format long;

% PARAMETER WAKTU
dt = 0.01;
t = 0:dt:365;

```

```

n = length(t);
% PARAMETER MODEL (TETAP)
a = 50.0;
alpha = 20.0;
b = 0.3;
k = 0.2;
beta = b + k;
c = 0.1;
delta = 20.0;
g = 0.000065;
l = 0.00025;
m = 0.025;
phi = 0.02;
theta = 0.02;
q = 2e-6; % nilai asli

% VARIASI PARAMETER s
s_values = [1e-5, 2e-5, 5e-5];

% KONDISI AWAL
M0 = 500;
X0 = 0.1;
A0 = 10;
T0 = 1000;
B0 = 1000;

% SIMULASI RK4
for j = 1:length(s_values)
    s = s_values(j);
    M = zeros(n,1);
    X = zeros(n,1);
    A = zeros(n,1);
    T = zeros(n,1);
    B = zeros(n,1);

    M(1)=M0; X(1)=X0; A(1)=A0; T(1)=T0; B(1)=B0;

    f1 = @(M,X,A,T,B) a + beta*X - c*M - g*M.*A;
    f2 = @(M,X,A,T,B) g*M.*A - k*X;
    f3 = @(M,X,A,T,B) l*X + q*B.*T - m*A;
    f4 = @(M,X,A,T,B) alpha + s*X.*T - theta*T;
    f5 = @(M,X,A,T,B) delta - q*B.*T - phi*B;

    for i = 1:n-1

        k1M = dt*f1(M(i),X(i),A(i),T(i),B(i));
        k1X = dt*f2(M(i),X(i),A(i),T(i),B(i));
        k1A = dt*f3(M(i),X(i),A(i),T(i),B(i));
        k1T = dt*f4(M(i),X(i),A(i),T(i),B(i));
        k1B = dt*f5(M(i),X(i),A(i),T(i),B(i));

        k2M = dt*f1(M(i)+0.5*k1M, X(i)+0.5*k1X, A(i)+0.5*k1A,
T(i)+0.5*k1T, B(i)+0.5*k1B);
        k2X = dt*f2(M(i)+0.5*k1M, X(i)+0.5*k1X, A(i)+0.5*k1A,
T(i)+0.5*k1T, B(i)+0.5*k1B);
        k2A = dt*f3(M(i)+0.5*k1M, X(i)+0.5*k1X, A(i)+0.5*k1A,
T(i)+0.5*k1T, B(i)+0.5*k1B);

```

```

k2T = dt*f4(M(i)+0.5*k1M, X(i)+0.5*k1X, A(i)+0.5*k1A,
T(i)+0.5*k1T, B(i)+0.5*k1B);
k2B = dt*f5(M(i)+0.5*k1M, X(i)+0.5*k1X, A(i)+0.5*k1A,
T(i)+0.5*k1T, B(i)+0.5*k1B);

k3M = dt*f1(M(i)+0.5*k2M, X(i)+0.5*k2X, A(i)+0.5*k2A,
T(i)+0.5*k2T, B(i)+0.5*k2B);
k3X = dt*f2(M(i)+0.5*k2M, X(i)+0.5*k2X, A(i)+0.5*k2A,
T(i)+0.5*k2T, B(i)+0.5*k2B);
k3A = dt*f3(M(i)+0.5*k2M, X(i)+0.5*k2X, A(i)+0.5*k2A,
T(i)+0.5*k2T, B(i)+0.5*k2B);
k3T = dt*f4(M(i)+0.5*k2M, X(i)+0.5*k2X, A(i)+0.5*k2A,
T(i)+0.5*k2T, B(i)+0.5*k2B);
k3B = dt*f5(M(i)+0.5*k2M, X(i)+0.5*k2X, A(i)+0.5*k2A,
T(i)+0.5*k2T, B(i)+0.5*k2B);

k4M = dt*f1(M(i)+k3M, X(i)+k3X, A(i)+k3A, T(i)+k3T, B(i)+k3B);
k4X = dt*f2(M(i)+k3M, X(i)+k3X, A(i)+k3A, T(i)+k3T, B(i)+k3B);
k4A = dt*f3(M(i)+k3M, X(i)+k3X, A(i)+k3A, T(i)+k3T, B(i)+k3B);
k4T = dt*f4(M(i)+k3M, X(i)+k3X, A(i)+k3A, T(i)+k3T, B(i)+k3B);
k4B = dt*f5(M(i)+k3M, X(i)+k3X, A(i)+k3A, T(i)+k3T, B(i)+k3B);

M(i+1)=M(i)+(k1M+2*k2M+2*k3M+k4M)/6;
X(i+1)=X(i)+(k1X+2*k2X+2*k3X+k4X)/6;
A(i+1)=A(i)+(k1A+2*k2A+2*k3A+k4A)/6;
T(i+1)=T(i)+(k1T+2*k2T+2*k3T+k4T)/6;
B(i+1)=B(i)+(k1B+2*k2B+2*k3B+k4B)/6;
end

M_all(:,j)=M;
X_all(:,j)=X;
A_all(:,j)=A;
T_all(:,j)=T;
B_all(:,j)=B;
end

%% --- PLOTTING HASIL ---

% (a) Makrofag Istirahat M(t)
figure;
plot(t,M_all,'LineWidth',2);
xlim([0 365]);
xlabel('Waktu (hari)');
ylabel('Jumlah M(t)(sel/mm^3)');
legend('s = 1x10^{-5}', 's = 2x10^{-5}', 's = 5x10^{-5}');
title('Dinamika Makrofag Istirahat pada t ∈ [0,365]');
grid on;

% (b) Makrofag Aktif X(t)
figure;
plot(t,X_all,'LineWidth',2);
xlim([0 365]);
xlabel('Waktu (hari)');
ylabel('Jumlah X(t)(sel/mm^3)');
legend('s = 1x10^{-5}', 's = 2x10^{-5}', 's = 5x10^{-5}');
title('Dinamika Makrofag aktif pada t ∈ [0,365]');
grid on;

```

```

% (c) Antigen A(t)
figure;
plot(t,A_all,'LineWidth',2);
xlim([0 365]);
xlabel('Waktu (hari)');
ylabel('Jumlah A(t)(arb.unit)');
legend('s = 1×10-5', 's = 2×10-5', 's = 5×10-5');
title('Dinamika Antigen pada t ∈ [0,365]');
grid on;

% (d) Sel T Autoreaktif T(t)
figure;
plot(t,T_all,'LineWidth',2);
xlim([0 365]);
xlabel('Waktu (hari)');
ylabel('Jumlah T(t)(sel/mm3)');
legend('s = 1×10-5', 's = 2×10-5', 's = 5×10-5');
title('Dinamika Sel T Autoreaktif pada t ∈ [0,365]');
grid on;

% (e) Sel β Pankreas B(t)
figure;
plot(t,B_all,'LineWidth',2);
xlim([0 365]);
xlabel('Waktu (hari)');
ylabel('Jumlah B(t)(sel/mm3)');
legend('s = 1×10-5', 's = 2×10-5', 's = 5×10-5');
title('Dinamika Sel β Pankreas pada t ∈ [0,365]');
grid on;

```

RIWAYAT HIDUP



Faradiana Habibatul Ummah lahir di Sumenep pada tanggal 28 Januari 2003. Penulis berdomisili di Desa Karduluk, Kabupaten Sumenep, Provinsi Jawa Timur. Penulis merupakan anak kedua dari dua bersaudara, putri dari Bapak Muhaimin dan almarhumah Ibu Hekmati, serta tumbuh dengan kasih sayang dan dukungan dari Ibu Rizkiyah. Perjalanan pendidikan penulis dimulai di MI An-Najah I dan lulus pada tahun 2015. Selanjutnya penulis menempuh pendidikan di SMP Tahfidh Al-Amien Prenduan dan lulus pada tahun 2018. Penulis kemudian melanjutkan pendidikan di MA Tahfidh Al-Amien Prenduan dan menyelesaikan pendidikan pada tahun 2021. Setelah itu, penulis melaksanakan masa pengabdian selama satu tahun sebagai khidmah di pondok pesantren hingga tahun 2022. Selanjutnya penulis melanjutkan studi Strata 1 di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang pada Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi. Selama menempuh pendidikan di perguruan tinggi, penulis juga tinggal di Pondok Pesantren Sirojul Quran sebagai ikhtiar untuk menjaga dan murojaah hafalan Al-Qur'an. Sebagai bentuk komitmen dalam menjaga hafalan Al-Qur'an, penulis juga berkesempatan mengikuti wisuda tahfidz yang diselenggarakan oleh HTQ UIN Malang. Dalam bidang organisasi, penulis aktif sebagai anggota jurnalistik di UKM Jhepret Club Fotografi UIN Malang. Selain itu, penulis juga aktif sebagai anggota PDD di Pondok Pesantren Sirojul Quran. Melalui perjalanan pendidikan, pengalaman organisasi, serta proses pembelajaran yang telah dilalui, penulis berharap ilmu, pengalaman, dan nilai-nilai kehidupan yang diperoleh dapat menjadi bekal untuk terus berkembang, memberikan manfaat bagi keluarga, masyarakat, dan lingkungan sekitar, serta menjadi bagian dari kontribusi nyata dalam dunia pendidikan, sosial, dan pengabdian kepada umat.



BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Faradiana Habibatul Ummah
NIM : 220601110035
Fakultas / Jurusan : Sains dan Teknologi / Matematika
Judul Skripsi : Analisis Dinamik Model Matematika Sistem Imun pada Diabetes Tipe 1
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si
Pembimbing II : Ach. Nashichuddin, M.A

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	7 Oktober 2025	Konsultasi Bab I, II, dan III	1.
2.	28 Oktober 2025	Konsultasi Bab I, II, dan III	2.
3.	30 Oktober 2025	Konsultasi Bab I, II, dan III	3.
4.	3 November 2025	Konsultasi Kajian Agama Bab I dan II	4.
5.	5 November 2025	ACC Kajian Agama Bab I dan II	5.
6.	11 November 2025	Konsultasi Bab I, II, dan III	6.
7.	20 November 2025	ACC Bab I, II, dan III	7.
8.	24 November 2025	ACC Seminar Proposal	8.
9.	12 Januari 2026	Seminar Proposal	9.
10.	2 Februari 2026	Konsultasi Revisi Seminar Proposal	10.
11.	11 Februari 2026	Konsultasi Revisi Seminar Proposal	11.
12.	9 Maret 2026	Konsultasi Bab IV dan V	12.
13.	10 Maret 2026	Konsultasi Kajian Agama Bab IV	13.
14.	13 Maret 2026	ACC Kajian Agama Bab IV	14.
15.	31 Maret 2026	Konsultasi Bab IV dan V	15.



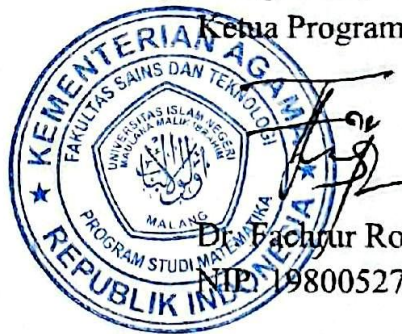
KEMENTERIAN AGAMA RI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
Jl. Gajayana No.50 Dinoyo Malang Telp. / Fax. (0341)558933

16.	6 April 2026	ACC Bab IV dan V	16.
17.	14 April 2026	ACC Seminar Hasil	17.
18.	20 April 2026	Seminar Hasil	18.
19.	4 Mei 2026	Konsultasi Revisi Seminar Hasil	19.
20.	8 Mei 2026	Konsultasi Revisi Seminar Hasil	20.
21.	11 Mei 2026	ACC Sidang Skripsi	21.
22.	2 Juni 2026	ACC Keseluruhan	22.

Malang, 2 Juni 2026

Mengetahui,

Ketua Program Studi Matematika



Dr. Fachrur Rozi, M.Si.

NIP. 19800527 200801 1 012