

**ANALISIS DINAMIK MODEL *INTRA* – *HOST*
MALARIA DENGAN SISTEM IMUN**

SKRIPSI

oleh

ANIS BUNGA KARTIKA DEWI

0810943030-94



**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2012**

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



**ANALISIS DINAMIK MODEL *INTRA* – *HOST*
MALARIA DENGAN SISTEM IMUN**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Sains dalam bidang Matematika

oleh

ANIS BUNGA KARTIKA DEWI
0810943030-94



**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

MALANG

2012

i

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**ANALISIS DINAMIK MODEL *INTRA* – *HOST* MALARIA
DENGAN SISTEM IMUN**

oleh
ANIS BUNGA KARTIKA DEWI
0810943030-94

Setelah dipertahankan di depan Majelis Penguji
pada tanggal 03 Desember 2012
dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Sains dalam bidang Matematika

Telah diperiksa dan disahkan oleh:

Dosen Pembimbing I

Dosen Pembimbing II

Dr. Wuryansari M. K., M.Si.
NIP.196607281993032001

Dr. Abdul Rouf A., M.Sc.
NIP.196709071992031001

Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika
Fakultas MIPA Universitas Brawijaya

Dr. Abdul Rouf A., M.Sc.
NIP.196709071992031001

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Anis Bunga Kartika Dewi
NIM : 0810943030
Jurusan : Matematika
Penulis skripsi berjudul : Analisis Dinamik Model *Intra – Host*
Malaria dengan Sistem Imun

dengan ini menyatakan bahwa :

1. skripsi ini adalah benar-benar karya saya sendiri dan bukan hasil plagiat dari karya orang lain. Karya-karya yang tercantum dalam daftar pustaka skripsi ini semata-mata digunakan sebagai acuan/referensi.
2. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi skripsi saya merupakan hasil jiplakan, maka saya bersedia menanggung segala resiko yang akan saya terima.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan segala kesadaran.

Malang, 03 Desember 2012
yang menyatakan,

Anis Bunga Kartika Dewi
NIM. 0810943030

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



ANALISIS DINAMIK MODEL *INTRA – HOST* MALARIA DENGAN SISTEM IMUN

ABSTRAK

Pada skripsi ini dibahas model *intra – host* malaria dengan memperhatikan adanya sistem imun. Penyebaran penyakit malaria dimodelkan dalam sistem persamaan diferensial biasa nonlinier dengan empat variabel, yaitu sel darah merah sehat (X), sel darah merah terinfeksi (Y), merozoit bebas (M), dan sistem imun tubuh (I). Berdasarkan hasil analisis, diperoleh tiga titik kesetimbangan yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit E_0 , titik kesetimbangan endemik tanpa adanya sistem imun E_1 dan titik kesetimbangan endemik dengan adanya sistem imun E_2 . Eksistensi dan kestabilan titik kesetimbangan tersebut dipengaruhi oleh angka reproduksi dasar R_0 . Untuk $R_0 < 1$ hanya titik kesetimbangan E_0 yang eksis dan stabil asimtotik global, sedangkan untuk $R_0 > 1$ titik kesetimbangan E_1 stabil asimtotik lokal dan titik kesetimbangan E_2 tidak stabil. Pada bagian akhir dilakukan simulasi numerik untuk mengilustrasikan dan untuk menguji hasil analisis yang telah diperoleh.

Kata kunci : model *intra – host*, titik kesetimbangan, sistem imun, angka reproduksi dasar, analisis kestabilan.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



DYNAMICAL ANALYSIS ON A MODEL OF MALARIA INTRA – HOST WITH IMMUNE SYSTEM

ABSTRACT

This final project deals with a model of malaria intra – host with immune system. Transmission malaria disease is modeled as a nonlinear differential equation in four variables, namely uninfected red blood cell (X), infected red blood cells (Y), free merozoites (M), and immune response (I). The model has three equilibrium points, namely free endemic equilibrium point E_0 , endemic equilibrium without immune response E_1 , and endemic equilibrium point with immune response E_2 . The existence and stability of the equilibrium points are determined by basic reproduction number R_0 . If $R_0 < 1$ there is only E_0 which is global asymptotically stable, whereas E_1 is global asymptotically stable when $R_0 > 1$ and equilibrium point E_2 is unstable. Numerical simulation are carried out to illustrate analytical findings.

Keywords : intra – host model, equilibrium point, immune system, basic reproduction number, stability analysis.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur ke hadirat Allah SWT yang telah memberikan bimbingan dan petunjuk-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Analisis Dinamik Model Intra – Host Malaria dengan Sistem Imun**” dengan baik dan lancar. Shalawat serta salam selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW sebagai suri tauladan bagi penulis.

Skripsi ini tidak dapat diselesaikan dengan baik tanpa bantuan, bimbingan serta motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada

1. Dr. Wuryansari M.K., M.Si selaku pembimbing I dan Dr. Abdul Rouf A., M.Sc selaku pembimbing II atas segala bimbingan, motivasi, saran, waktu, serta kesabaran yang telah diberikan selama pembimbingan skripsi ini dan selalu mendorong penulis untuk menyelesaikan skripsi ini,
2. Drs. M. Muslikh, M.Si selaku dosen penguji atas segala saran yang diberikan untuk perbaikan skripsi ini,
3. Dr. Abdul Rouf A., M.Sc selaku Ketua Jurusan Matematika dan Dr. Sobri Abusini, M.T selaku Ketua Program Studi Matematika,
4. seluruh bapak/ibu dosen Jurusan Matematika yang telah memberikan ilmunya kepada penulis, serta segenap staf dan karyawan TU Jurusan Matematika atas segala bantuannya,
5. Bapak, Ibu, Hakim Agung dan semua anggota keluarga besar atas segala yang telah diberikan berupa dukungan dan kasih sayang yang tak pernah habis,
6. Mientuq, Ineh, Gandes dan seluruh teman-teman D’Math Bee 2008, Math 2008, Dblazter, WTG(4)8A, dan WG17G atas bantuan yang telah diberikan dan kebersamaan serta keceriaan selama ini,
7. seluruh pihak yang telah membantu penulis dalam penyusunan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Semoga Allah SWT memberikan anugerah dan barokah-Nya kepada semua pihak yang telah membantu menyelesaikan skripsi ini. Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan. Untuk itu penulis sangat mengharapkan kritik

dan saran melalui email penulis anisbungakartikadewi@gmail.com.
Akhir kata, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Malang, 03 Desember 2012

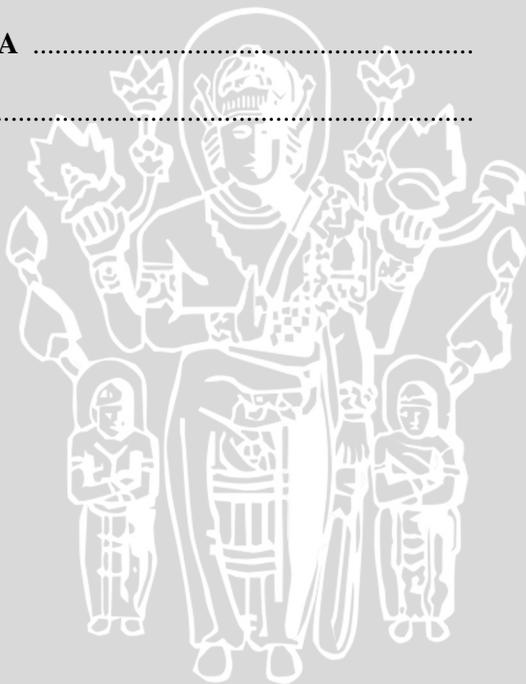
Penulis



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	ix
KATA PENGANTAR	xi
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan.....	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Persamaan Diferensial	3
2.2 Sistem Dinamik.....	3
2.2.1 Sistem Otonomus Linier	4
2.2.2 Sistem Otonomus Nonlinier.....	5
2.3 Kriteria Kestabilan Routh-Hurwitz.....	8
2.4 Metode Lyapunov	8
2.5 Sistem Imun Tubuh.....	9
2.6 Siklus Hidup Plasmodium.....	9
2.6.1 Siklus Hidup Seksual	9
2.6.2 Siklus Hidup Aseksual	10
BAB III PEMBAHASAN	11
3.1 Diagram Interaksi	11
3.2 Konstruksi Model	12
3.2.1 Laju Perubahan Sel Darah Merah Sehat	12
3.2.2 Laju Perubahan Sel Darah Merah Terinfeksi.....	13
3.2.3 Laju Perubahan Merozoit Bebas	14
3.2.4 Laju Perubahan Sel Imun.....	15
3.3 Titik Kesetimbangan	16

3.4 Analisis Kestabilan Lokal Titik Keseimbangan	17
3.4.1 Analisis Kestabilan untuk E_0	18
3.4.2 Analisis Kestabilan untuk E_1	19
3.5 Analisis Kestabilan Global E_0	20
3.6 Simulasi Numerik dan Kajian Perilaku Solusi.....	22
3.6.1 Simulasi I untuk E_0	22
3.6.2 Simulasi II untuk E_1	23
3.6.3 Simulasi III untuk E_2	25
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN	29
4.1 Kesimpulan	29
4.2 Saran	29
DAFTAR PUSTAKA	31
LAMPIRAN	33



DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 3.1	Diagram interaksi	11
Gambar 3.2	Grafik solusi untuk E_0	22
Gambar 3.3	Potret fase model simulasi I.....	23
Gambar 3.4	Grafik solusi untuk E_1	24
Gambar 3.5	Potret fase model simulasi II	25
Gambar 3.6	Grafik solusi E_2	26
Gambar 3.7	Potret fase model simulasi III.....	27



UNIVERSITAS BRAWIJAYA



DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1 Perhitungan Nilai Titik Kesetimbangan.....	33
Lampiran 2 Perhitungan Persamaan Karakteristik (3.16)	41
Lampiran 3 Program.....	43

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



UNIVERSITAS BRAWIJAYA



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Malaria adalah penyakit yang penyebarannya sangat luas, terutama di negara yang beriklim tropis dan sub tropis, seperti Indonesia. Saat ini, setengah dari penduduk dunia berisiko terjangkit penyakit ini. Jumlah kasus akibat penyakit ini berkisar antara 300 – 500 juta tiap tahunnya, dan menyebabkan 1.5 – 2.7 juta kematian. Secara garis besar epidemiologi malaria menyangkut 3 hal utama yang saling berkaitan yaitu, antara manusia sebagai inang perantara, nyamuk vektor sebagai inang *definit*, penyebab penyakit (*agent*), yaitu *plasmodium*.

Model dinamika malaria pertama kali diteliti oleh R.M. Anderson dkk, (1989). Model yang ditemukan oleh R.M. Anderson yang menjadi landasan bagi para ilmuwan lainnya ini, membahas interaksi sel inang dengan parasit. Seorang ilmuwan bernama M.B. Gravenor dkk. (1995) melakukan penelitian lebih lanjut, yaitu dengan menambahkan parameter untuk mengontrol perilaku parasit dalam persaingan menginfeksi sel darah merah sehat. Bentuk model yang dirumuskan oleh R.M. Anderson dan M.B. Gravenor dimodelkan kembali oleh J.Tumwiine dkk. (2007) dengan menambahkan variabel sistem imun pada tubuh penderita.

Penyakit malaria pada manusia merupakan kasus yang bersifat dinamis dan dapat dideskripsikan dalam sebuah model matematika. Pada skripsi ini dipelajari analisis dinamik model *intra – host* malaria dan sistem imun tubuh. Model ini dikonstruksi melalui diagram interaksi dalam darah, yang meliputi empat sub populasi yaitu sel darah merah sehat (X), sel darah merah terinfeksi (Y), merozoit bebas (M) dan sistem imun tubuh (I) sehingga diperoleh suatu sistem persamaan diferensial biasa nonlinier yang memuat empat persamaan. Dengan menggunakan analisis sistem dinamik, titik kesetimbangan dan sifat kestabilan titik kesetimbangan model tersebut dapat ditentukan. Selain itu dalam skripsi ini juga diperkenalkan angka reproduksi dasar (*basic reproduction number*) R_0 yang mendeskripsikan ukuran terjadi atau tidaknya endemik dalam populasi. Serta dibahas lebih dalam melalui simulasi numerik

yang disajikan dalam grafik solusi dan potret fase dengan nilai parameter yang sesuai.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang pada subbab 1.1, pokok permasalahan yang dikaji dalam skripsi ini adalah sebagai berikut.

1. Bagaimana model dinamik *Intra – Host* malaria dengan sistem imun tubuh?
2. Apakah eksistensi titik kesetimbangan model memerlukan syarat tertentu?
3. Bagaimana kestabilan titik kesetimbangan model?
4. Bagaimana simulasi numerik model apabila diberikan nilai parameter yang berbeda?

1.3 Tujuan Penulisan

Tujuan yang ingin dicapai dalam skripsi ini adalah sebagai berikut.

1. Menentukan model dinamik *Intra – Host* malaria dengan sistem imun tubuh.
2. Menentukan eksistensi titik kesetimbangan model.
3. Menentukan kestabilan titik kesetimbangan model.
4. Melakukan simulasi numerik model apabila diberikan nilai parameter yang berbeda.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Persamaan Diferensial

Definisi 2.1.1 Persamaan Diferensial

Persamaan diferensial adalah persamaan yang memuat hubungan antara suatu fungsi yang tidak diketahui dengan satu atau lebih turunannya (Edrward dan Penney, 2001).

Definisi 2.1.2 Sistem Persamaan Diferensial

Sistem persamaan diferensial biasa berdimensi n adalah sistem yang terdiri dari n persamaan diferensial biasa linier dengan n variabel. Bentuk umum sistem persamaan diferensial biasa linier orde satu berdimensi n dengan koefisien konstanta adalah

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + \dots + a_{1n}x_n \\ \frac{dx_2}{dt} &= a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + \dots + a_{2n}x_n \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= a_{n1}x_1 + a_{n2}x_2 + \dots + a_{nn}x_n \end{aligned} \quad (2.1)$$

dengan $a_{i,j}$ adalah konstanta riil dan $i, j = 1, \dots, n$ (Robinson, 2004). bentuk (2.1) dapat ditulis secara singkat dalam bentuk matriks sebagai

$$\frac{d\vec{x}}{dt} = A\vec{x} + \vec{f}(t),$$

dengan $\vec{x} = \begin{bmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix}$, $A = \begin{bmatrix} a_{11} & \dots & a_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & \dots & a_{nn} \end{bmatrix}$ dan $\vec{f} = \begin{bmatrix} f_1 \\ \vdots \\ f_2 \end{bmatrix}$ (Finizio dan Ladas, 1982).

2.2 Sistem Dinamik

Definisi 2.2.1 (Sistem Dinamik)

Secara geometri sistem dinamik adalah pergerakan titik sepanjang solusi suatu sistem di dalam ruang phase (Perko, 2001).

Definisi 2.2.2 (Sistem Otonomus)

Sistem dinamik berdimensi empat yang berbentuk

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= F_1(x_1, x_2, x_3, x_4) \\ \frac{dx_2}{dt} &= F_2(x_1, x_2, x_3, x_4) \\ \frac{dx_3}{dt} &= F_3(x_1, x_2, x_3, x_4) \\ \frac{dx_4}{dt} &= F_4(x_1, x_2, x_3, x_4)\end{aligned}\tag{2.2}$$

dengan fungsi F_i , $i = 1, \dots, 4$ tidak bergantung secara eksplisit terhadap waktu t disebut sistem otonomus (Finizio dan Ladas, 1982).

Definisi 2.2.3 (Titik Kesetimbangan)

Diberikan sistem otonomus (2.2). Titik $\vec{x}^* = (x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*)$ disebut *titik kesetimbangan* sistem (2.2) jika $F_1(\vec{x}^*) = F_2(\vec{x}^*) = F_3(\vec{x}^*) = F_4(\vec{x}^*) = 0$ (Nagle dkk, 1993).

Definisi 2.2.4 (Kestabilan Titik Kesetimbangan)

Titik kesetimbangan $\vec{x}^* = (x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*)$ dikatakan

1. stabil jika $\forall \varepsilon > 0, \exists \delta > 0$ sedemikian sehingga untuk setiap solusi sistem $\vec{x} = \vec{x}(t)$ yang memenuhi

$$\|\vec{x}(0) - \vec{x}^*\| < \delta$$

maka berlaku

$$\|\vec{x}(t) - \vec{x}^*\| < \varepsilon, \forall t > 0,$$

2. stabil asimtotik jika ia stabil dan $\exists \delta_0, 0 < \delta_0 < \delta$, sedemikian sehingga sebuah solusi sistem $\vec{x} = \vec{x}(t)$ yang memenuhi

$$\|\vec{x}(t) - \vec{x}^*\| < \delta_0$$

bersifat

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \vec{x}(t) = \vec{x}^*,$$

3. tidak stabil jika titik tersebut tidak memenuhi kriteria (1) (Boyce dan DiPrima, 2008).

2.2.1 Sistem Otonomus Linier

Perhatikan sistem otonomus linier berikut

$$\begin{aligned}
 \frac{dx_1}{dt} &= a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + a_{13}x_3 + a_{14}x_4, \\
 \frac{dx_2}{dt} &= a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + a_{23}x_3 + a_{24}x_4, \\
 \frac{dx_3}{dt} &= a_{31}x_1 + a_{32}x_2 + a_{33}x_3 + a_{34}x_4, \\
 \frac{dx_4}{dt} &= a_{41}x_1 + a_{42}x_2 + a_{43}x_3 + a_{44}x_4.
 \end{aligned}
 \tag{2.3}$$

Persamaan (2.3) dapat dinyatakan dalam bentuk matriks sebagai

$$\frac{d\vec{x}}{dt} = A\vec{x},
 \tag{2.4}$$

dengan $\vec{x} = (x_1, x_2, x_3, x_4)^T$ dan $A = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & a_{14} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} & a_{24} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} & a_{34} \\ a_{41} & a_{42} & a_{43} & a_{44} \end{bmatrix}$.

Teorema 2.1 Kestabilan Sistem Otonomus Linier

Misalkan λ_n , untuk $n = 1, \dots, 4$ adalah nilai eigen matriks koefisien sistem otonomus linier A . Titik kesetimbangan $\vec{x}^* = \vec{0}$ bersifat

1. stabil asimtotik jika bagian riil λ_n negatif $\forall n$,
2. stabil jika λ_n mempunyai bagian riil nol $\forall n$,
3. tidak stabil, jika terdapat λ_n yang memiliki bagian riil yang positif $\forall n$ (Edward dan Penney, 2001).

2.2.2 Sistem Otonomus Nonlinier

Perhatikan sistem otonomus nonlinier

$$\begin{aligned}
 \frac{dx_1}{dt} &= f_1(x_1, x_2, x_3, x_4), \\
 \frac{dx_2}{dt} &= f_2(x_1, x_2, x_3, x_4), \\
 \frac{dx_3}{dt} &= f_3(x_1, x_2, x_3, x_4), \\
 \frac{dx_4}{dt} &= f_4(x_1, x_2, x_3, x_4).
 \end{aligned}
 \tag{2.5}$$

dengan f_1, f_2, f_3 dan f_4 nonlinier.

Asumsikan f_1, f_2, f_3 dan f_4 mempunyai turunan parsial yang kontinu pada titik $\vec{x}^* = (x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*)$. Deret Taylor fungsi $f_i, i = 1, \dots, 4$ di sekitar \vec{x}^* adalah

$$f_i(\vec{x}) = f_i(\vec{x}^*) + \sum_{j=1}^4 \frac{\partial f_i}{\partial x_j} (x_j - x_j^*) + \eta_i(\vec{x}); i = 1, \dots, 4, \quad (2.6)$$

dengan $\eta_i(\vec{x}), i = 1, \dots, 4$ adalah suku sisa. Karena

$$\frac{dx_i}{dt} = \frac{d}{dt} (x_i - x_i^*),$$

maka persamaan (2.6) dapat ditulis dalam bentuk matriks sebagai berikut

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} x_1 - x_1^* \\ x_2 - x_2^* \\ x_3 - x_3^* \\ x_4 - x_4^* \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} F_1(\vec{x}^*) \\ F_2(\vec{x}^*) \\ F_3(\vec{x}^*) \\ F_4(\vec{x}^*) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial x_1} & \frac{\partial F_1}{\partial x_2} & \frac{\partial F_1}{\partial x_3} & \frac{\partial F_1}{\partial x_4} \\ \frac{\partial F_2}{\partial x_1} & \frac{\partial F_2}{\partial x_2} & \frac{\partial F_2}{\partial x_3} & \frac{\partial F_2}{\partial x_4} \\ \frac{\partial F_3}{\partial x_1} & \frac{\partial F_3}{\partial x_2} & \frac{\partial F_3}{\partial x_3} & \frac{\partial F_3}{\partial x_4} \\ \frac{\partial F_4}{\partial x_1} & \frac{\partial F_4}{\partial x_2} & \frac{\partial F_4}{\partial x_3} & \frac{\partial F_4}{\partial x_4} \end{bmatrix}_{\vec{x}^*} \begin{bmatrix} x_1 - x_1^* \\ x_2 - x_2^* \\ x_3 - x_3^* \\ x_4 - x_4^* \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \eta_1(\vec{x}) \\ \eta_2(\vec{x}) \\ \eta_3(\vec{x}) \\ \eta_4(\vec{x}) \end{bmatrix}, \quad (2.7)$$

dengan

$$J(\vec{x}^*) = \begin{bmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial x_1} & \frac{\partial F_1}{\partial x_2} & \frac{\partial F_1}{\partial x_3} & \frac{\partial F_1}{\partial x_4} \\ \frac{\partial F_2}{\partial x_1} & \frac{\partial F_2}{\partial x_2} & \frac{\partial F_2}{\partial x_3} & \frac{\partial F_2}{\partial x_4} \\ \frac{\partial F_3}{\partial x_1} & \frac{\partial F_3}{\partial x_2} & \frac{\partial F_3}{\partial x_3} & \frac{\partial F_3}{\partial x_4} \\ \frac{\partial F_4}{\partial x_1} & \frac{\partial F_4}{\partial x_2} & \frac{\partial F_4}{\partial x_3} & \frac{\partial F_4}{\partial x_4} \end{bmatrix}_{\vec{x}^*} \quad (2.8)$$

adalah matriks Jacobi atau *partial derivative matrix (derivative matrix)*.

Jika dimisalkan $\hat{x}_i = x_i - x_i^*$, $i = 1, \dots, 4$ serta mengingat $f_i(\vec{x}^*)$, $\forall i = 1, \dots, 4$, maka persamaan (2.7) dapat ditulis sebagai

$$\begin{bmatrix} \frac{d\hat{x}_1}{dt} \\ \frac{d\hat{x}_2}{dt} \\ \frac{d\hat{x}_3}{dt} \\ \frac{d\hat{x}_4}{dt} \end{bmatrix} = J(\vec{x}^*) \begin{bmatrix} \hat{x}_1 \\ \hat{x}_2 \\ \hat{x}_3 \\ \hat{x}_4 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \eta_1(\vec{x}) \\ \eta_2(\vec{x}) \\ \eta_3(\vec{x}) \\ \eta_4(\vec{x}) \end{bmatrix}. \quad (2.9)$$

Persamaan(2.9) dapat ditulis sebagai

$$\frac{d\vec{w}}{dt} = J(\vec{x}^*)\vec{w} + \vec{\eta},$$

dengan $\vec{w} = (\hat{x}_1, \hat{x}_2, \hat{x}_3, \hat{x}_4)$ dan $\vec{\eta} = (\eta_1, \eta_2, \eta_3, \eta_4)$. Bila \vec{x} cukup dekat dengan \vec{x}^* maka \vec{w} bernilai kecil, sehingga $\|\vec{\eta}\| \leq \|\vec{w}\|$. Oleh karena itu, $\vec{\eta}$ dapat diabaikan dan sistem nonlinier (2.5) dapat dihampiri oleh sistem linier

$$\frac{d\vec{w}}{dt} = J\vec{w}, \text{ dengan } J = J(\vec{x}^*) \quad (2.10)$$

Jika $\vec{x} = \vec{x}^*$ diperoleh $\vec{w} = \vec{0}$, sehingga sistem linier (2.10) memiliki titik kesetimbangan $\vec{w} = \vec{0}$, dan J identik dengan A pada persamaan (2.4). (Robinson, 2004).

Teorema 2.2 Kestabilan Sistem Otonomus NonLinier

Titik kesetimbangan sistem otonomus nonlinier (2.5) bersifat

1. stabil asimtotik jika titik kesetimbangan sistem yang dilinierkan stabil asimtotik,
2. tak stabil jika titik kesetimbangan sistem yang dilinierkan tak stabil (Robinson, 2004).

2.3 Kriteria Kestabilan Routh-Hurwitz

Jika suatu sistem linier hampiran mempunyai persamaan karakteristik berbentuk

$$\lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + a_2\lambda^{n-2} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n = 0. \quad (2.11)$$

maka kestabilan titik kesetimbangan dapat dianalisis tanpa harus menyelesaikan persamaan (2.11) terlebih dahulu, yaitu dengan menggunakan kriteria Routh-Hurwitz.

Teorema 2.3 Kriteria Routh-Hurwitz

Akar-akar polinom (2.11) mempunyai bagian real negatif jika $a_n > 0$ dan

$$\begin{aligned} H_1 &= |a_1| > 0, \\ H_2 &= \begin{vmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{vmatrix} > 0, \\ H_3 &= \begin{vmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{vmatrix} > 0, \dots, \\ H_k &= \begin{vmatrix} a_1 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & a_n \end{vmatrix} > 0, \end{aligned}$$

dengan $k = 1, 2, \dots, n$.

Untuk $n = 4$, persamaan (2.11) menjadi

$$\lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + a_4 = 0 \quad (2.12)$$

Akar – akar persamaan (2.12) akan bernilai negatif jika dan hanya jika semua $a_1 > 0$, $a_3 > 0$, $a_1 a_2 > a_3$ dan $a_4(a_1(a_2 a_3 - a_1 a_4) - a_3^2) > 0$ (Glass dan Murray, 2001).

2.4 Metode Lyapunov

Definisi 2.4.1 (Fungsi Lyapunov Lemah)

Misalkan \vec{x}^* adalah titik kesetimbangan persamaan diferensial $d\vec{x}/dt = g(\vec{x})$. Suatu fungsi $\mathcal{L}: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ disebut fungsi *Lyapunov lemah* jika terdapat suatu persekitaran $W \subseteq \mathbb{R}^n$ pada \vec{x}^* yang memenuhi

- i. $\mathcal{L}(\vec{x}^*) = 0$ dan $\mathcal{L}(\vec{x}) > 0, \forall \vec{x} \neq \vec{x}^* \in W$
- ii. $\dot{\mathcal{L}}(\vec{x}) \leq 0, \forall \vec{x} \in W$ (Alligood, 2000)

Definisi 2.4.2 (Fungsi Lyapunov Kuat)

Fungsi \mathcal{L} disebut fungsi *Lyapunov kuat* jika terdapat suatu persekitaran W pada \vec{x}^* yang memenuhi kondisi (i) pada Definisi 2.4.1 dan

$$\dot{\mathcal{L}}(\vec{x}) < 0, \quad \forall \vec{x} \neq \vec{x}^* \in W \quad (\text{Alligood, 2000})$$

Teorema 2.4.3 (Kestabilan Global dengan Fungsi Lyapunov)

Misalkan \vec{x}^* adalah suatu titik kesetimbangan persamaan diferensial $d\vec{x}/dt = g(\vec{x})$. Titik kesetimbangan \vec{x}^* bersifat stabil

global jika terdapat suatu fungsi Lyapunov lemah untuk \vec{x}^* . Jika terdapat suatu fungsi Lyapunov kuat untuk \vec{x}^* maka \vec{x}^* bersifat stabil asimtotik global (Alligood, dkk. 2000).

2.5 Sistem Imun

Suatu partikel asing (antigen) masuk ke dalam tubuh, tubuh akan mengeluarkan respon imun. Respon imun tubuh terbagi menjadi dua, yaitu respon imun seluler dan respon imun humoral. Ketika respon imun berhasil dilaksanakan, sel-sel tertentu dari masing-masing tipe akan menyimpan suatu memori tentang antigen yang baru saja dilawan. Jika antigen yang sama menyerang kembali, maka dapat dikenali oleh sel-sel imun sehingga respon yang diberikan dapat lebih cepat, akurat, dan agresif (Kirschner, 1996).

2.6 Siklus Hidup Plasmodium

Siklus hidup plasmodium penyebab malaria memiliki dua inang yaitu manusia dan nyamuk. Siklus aseksual plasmodium terjadi di dalam tubuh manusia sedangkan siklus seksual terjadi pada nyamuk.

2.6.1 Siklus Hidup Seksual

Siklus hidup seksual terjadi di dalam tubuh nyamuk apabila nyamuk anopheles betina menghisap darah yang mengandung *gametosit*. Kemudian terbentuk ribuan sporozoit dan beberapa *sporozoit* menembus kelenjar nyamuk dan bila nyamuk menggigit atau menusuk manusia maka sporozoit masuk kedalam darah dan mulailah siklus *pre-eritrositik*.

2.6.2 Siklus Hidup Aseksual

Sporozoit dari kelenjar ludah nyamuk anopheles betina diinjeksi ke dalam tubuh. Setelah tiga puluh menit sporozoit tersebut memasuki sel-sel parenkim hati dan memulai stadium *eksoeritrositik* pada daur hidupnya. Parasit yang ada di dalam sel hati tumbuh menjadi *skizon* dan berkembang menjadi *merozoit* (10.000-30.000 merozoit, tergantung spesiesnya). Sel hati yang mengandung parasit pecah dan *merozoit* keluar dengan bebas. Proses tersebut terjadi sebelum memasuki eritrosit maka disebut stadium *preeritrositik* atau *eksoeritrositik* yang berlangsung selama 2 minggu.

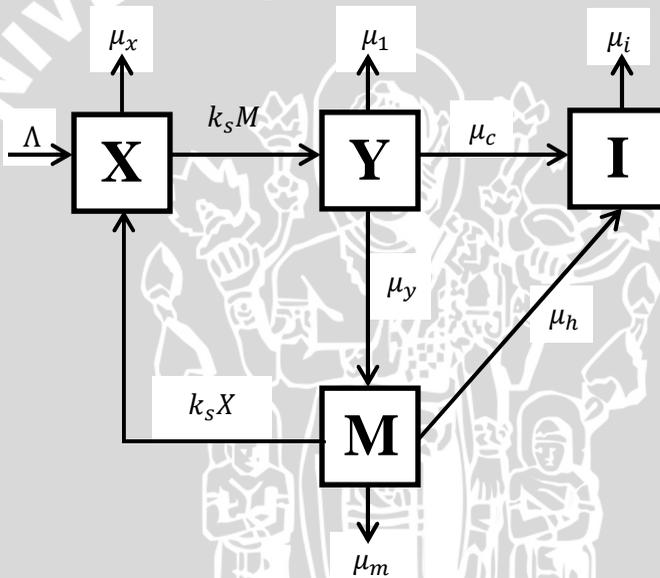
Siklus *eritrositik* dimulai saat *merozoit* memasuki sel-sel darah merah. Parasit tampak sebagai kromatin kecil, dikelilingi oleh sitoplasma yang membesar, bentuk tidak teratur dan mulai membentuk *tropozoit*, *tropozoit* berkembang menjadi *skizon* muda, kemudian berkembang menjadi *skizon* matang dan membelah banyak menjadi *merozoit*. Dengan selesainya pembelahan tersebut sel darah merah pecah dan *merozoit*, pigmen dan sisa sel keluar dan memasuki plasmadarah. Parasit memasuki sel darah merah lainnya untuk mengulangi siklus *skizogoni*. Beberapa *merozoit* memasuki eritrosit dan membentuk *skizon* dan lainnya membentuk *gametosit* yaitu bentuk seksual (*gametosit* jantan dan betina) setelah melalui 2-3 siklus *skizogoni* darah.



BAB III PEMBAHASAN

3.1 Diagram Interaksi

Model dinamik intra – host malaria dan sistem imun tubuh membagi populasi menjadi empat subpopulasi, yaitu subpopulasi sel darah merah sehat, subpopulasi sel darah merah terinfeksi, subpopulasi merozoit bebas dan subpopulasi sistem imun tubuh. Arus perpindahan materi dari subpopulasi – subpopulasi tersebut secara skematis disajikan pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Diagram interaksi model dinamik intra – host malaria dan sistem imun tubuh

dengan

- X : banyaknya sel darah merah sehat
- Y : banyaknya sel darah merah terinfeksi
- I : banyaknya sel imun
- M : banyaknya merozoit bebas
- Λ : laju rekrutmen sel darah merah sehat
- μ_x : laju kematian alami sel darah merah sehat
- k_s : laju infeksi sel darah merah disebabkan merozoit

- μ_1 : laju kematian alami sel darah merah yang terinfeksi
- μ_m : laju kematian alami merozoit bebas
- μ_i : laju kematian alami sel imun
- μ_y : laju perubahan dari bentuk *asexual* menjadi merozoit
- r : laju merozoit per laju kematian sel darah merah terinfeksi
- μ_c : laju aktivasi sel imun akibat kontak dengan sel darah merah terinfeksi
- μ_h : laju aktivasi sel imun akibat kontak dengan merozoit
- λ_y : laju perkembangbiakan sel imun berkaitan dengan sel darah merah terinfeksi
- λ_m : laju perkembangbiakan sel imun berkaitan dengan merozoit

3.2 Konstruksi Model

Model dinamik intra – host malaria dan sistem imun tubuh diperoleh dengan menerjemahkan diagram interaksi pada Gambar 3.1 ke dalam model matematika. Laju perubahan dari populasi sel darah merah sehat, sel darah merah terinfeksi, merozoit bebas dan imun tubuh diperoleh sebagai berikut.

3.2.1 Laju Perubahan Sel Darah Merah Sehat

Λ merupakan laju rekrutmen yaitu laju banyaknya sel darah merah yang diproduksi oleh sumsum tulang. Semua sel darah merah sehat memiliki kemungkinan untuk terinfeksi merozoit bebas yang ada di dalam hati. Laju perubahan sel darah merah sehat tersebut berbanding lurus dengan laju rekrutmen pada waktu t , yaitu

$$\frac{dX}{dt} = \Lambda,$$

dengan $\Lambda > 0$.

Banyaknya sel darah merah sehat dapat berkurang karena kematian alami, yaitu kematian bukan karena terinfeksi oleh merozoit bebas yang ada dalam hati, sehingga laju perubahan sel darah merah sehat karena kematian alami, adalah

$$\frac{dX}{dt} = -\mu_x X,$$

dengan μ_x menyatakan laju kematian alami sel darah merah sehat.

Berkurangnya sel darah merah sehat tidak hanya dikarenakan kematian alami saja, tetapi karena adanya penyerapan sel darah merah sehat oleh merozoit bebas yang ada dalam hati yang

menyebabkan terjadinya infeksi. Laju perubahan sel darah merah sehat pada waktu t , berbanding lurus dengan bertambahnya sel darah merah terinfeksi karena merozoit, yaitu

$$\frac{dX}{dt} = -k_s MX,$$

k_s menyatakan laju infeksi sel darah merah disebabkan merozoit.

Dengan demikian laju perubahan sel darah merah sehat dapat dinyatakan sebagai

$$\frac{dX}{dt} = \Lambda - \mu_x X - k_s MX. \quad (3.1)$$

3.2.2 Laju Perubahan Sel Darah Merah Terinfeksi

Adanya interaksi antara sel darah merah sehat dengan merozoit bebas yang ada di dalam hati, mengakibatkan jumlah sel darah merah yang terinfeksi bertambah. Laju perubahan sel darah merah terinfeksi pada waktu t , berbanding lurus dengan penyerapan merozoit bebas oleh sel darah merah sehat, yaitu

$$\frac{dY}{dt} = k_s MX,$$

Banyaknya sel darah merah terinfeksi dapat berkurang disebabkan adanya kematian alami, sehingga laju perubahan sel darah merah terinfeksi karena kematian alami, adalah

$$\frac{dY}{dt} = -\mu_1 Y,$$

dengan μ_1 menyatakan laju kematian alami sel darah merah yang terinfeksi.

Sel darah merah terinfeksi juga mengalami kematian karena terjadi pelepasan atau pembentukan merozoit baru. Laju perubahan sel darah merah terinfeksi pada waktu t , berbanding lurus dengan berkurangnya sel darah merah terinfeksi karena adanya pelepasan atau pembentukan merozoit baru, yaitu

$$\frac{dY}{dt} = -\mu_y Y,$$

dengan μ_y menyatakan laju perubandari bentuk *asexual* menjadi merozoit.

Serangan merozoit terhadap sel darah merah memicu terbentuknya sel imun. Munculnya sel imun tersebut meningkatkan perlawanan terhadap merozoit dan sel darah merah terinfeksi pada tubuh. Sel imun yang terbentuk mengakibatkan berkurangnya sel

darah merah terinfeksi. Laju perubahan sel darah merah terinfeksi pada waktu t karena adanya sel imun, adalah

$$\frac{dY}{dt} = -\mu_c YI,$$

dengan μ_c menyatakan laju aktifasi sel imun akibat kontak dengan sel darah merah terinfeksi

Dengan demikian laju perubahan sel darah merah terinfeksi terhadap waktu t dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$\frac{dY}{dt} = k_s M X - (\mu_1 + \mu_y) Y - \mu_c Y I. \quad (3.2)$$

3.2.3 Laju Perubahan Merozoit Bebas

Laju berkurangnya sel darah merah terinfeksi karena pelepasan atau pembentukan merozoit baru sebanyak r , mengakibatkan bertambahnya merozoit bebas. Laju perubahan merozoit bebas pada waktu t , berbanding lurus dengan berkurangnya sel darah merah terinfeksi, yaitu

$$\frac{dM}{dt} = r \mu_y,$$

dengan r menyatakan laju merozoit per laju kematian sel darah merah terinfeksi.

Berkurangnya merozoit karena adanya penyerapan merozoit bebas oleh sel darah merah sehat yang ada dalam hati menyebabkan terjadinya infektifitas dan juga menyebabkan bertambahnya sel darah merah terinfeksi. Laju perubahan merozoit bebas pada waktu t , berbanding lurus dengan berkurangnya merozoit bebas karena penyerapan sel darah merah sehat, yaitu

$$\frac{dM}{dt} = -k_s M X.$$

Banyaknya merozoit bebas dapat berkurang disebabkan adanya kematian alami, sehingga laju perubahan merozoit bebas karena kematian alami, adalah

$$\frac{dM}{dt} = -\mu_m M,$$

dengan μ_m menyatakan laju kematian alami merozoit bebas.

Aktifasi sel imun terjadi karena adanya kontak dengan merozoit bebas dan menyebabkan berkurangnya merozoit bebas. Laju

perubahan merozoit bebas pada waktu t , berbanding lurus dengan aktivasi sel imun karena adanya kontak dengan merozoit, yaitu

$$\frac{dM}{dt} = -\mu_h MI,$$

dengan μ_h menyatakan laju aktivasi sel imun akibat kontak dengan merozoit.

Dengan demikian laju perubahan sel darah merah terinfeksi dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$\frac{dM}{dt} = r\mu_y - k_s MX - \mu_m M - \mu_h MI. \quad (3.3)$$

3.2.4 Laju Perubahan Sel Imun

Tubuh manusia secara alami memiliki kemampuan untuk memproduksi sel imun. Sistem imun terus memperbanyak dirinya untuk melawan sel darah merah terinfeksi karena merozoit bebas maka, sel imun berkembang biak sebanyak λ_y karena adanya sel darah merah terinfeksi dan sebanyak λ_m karena adanya merozoit bebas di dalam hati. Laju perubahan sel imun pada waktu t , berbanding lurus dengan bertambahnya sel imun karena adanya perkembang biakan, yaitu

$$\frac{dI}{dt} = (\lambda_y Y + \lambda_m M)I.$$

Banyaknya sel imun dapat berkurang disebabkan adanya kematian alami, sehingga laju perubahan sel imun karena kematian alami, yaitu

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_i I,$$

Dengan demikian laju perubahan sel imun terhadap waktu t dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$\frac{dI}{dt} = (\lambda_y Y + \lambda_m M)I - \mu_i I. \quad (3.4)$$

Berdasarkan uraian sebelumnya diperoleh system persamaan diferensial non-linier untuk laju perubahan subpopulasi sel darah merah sehat, laju perubahan subpopulasi sel darah merah terinfeksi, laju perubahan subpopulasi merozoit bebas dan laju perubahan subpopulasi sel imun, yaitu

$$\begin{aligned}
\frac{dX}{dt} &= \Lambda - \mu_x X - k_s M X, \\
\frac{dY}{dt} &= k_s M X - (\mu_1 + \mu_y) Y - \mu_c Y I, \\
\frac{dM}{dt} &= r \mu_y - k_s M X - \mu_m M - \mu_h M I, \\
\frac{dI}{dt} &= (\lambda_y Y + \lambda_m M) - \mu_i I.
\end{aligned}
\tag{3.5}$$

dengan $\Lambda, \mu_x, k_s, \mu_1, \mu_y, \mu_c, r, \mu_m, \mu_h, \lambda_y, \lambda_m, \mu_i$ positif.

3.3 Titik Kesetimbangan

Titik kesetimbangan sistem (3.5) diperoleh jika

$$\frac{dX}{dt} = \frac{dY}{dt} = \frac{dM}{dt} = \frac{dI}{dt} = 0.$$

sehingga diperoleh sistem persamaan

$$\Lambda - \mu_x X - k_s M X = 0, \tag{3.5a}$$

$$k_s M X - (\mu_1 + \mu_y) Y - \mu_c Y I = 0, \tag{3.5b}$$

$$r \mu_y - k_s M X - \mu_m M - \mu_h M I = 0, \tag{3.5c}$$

$$[\lambda_y Y + \lambda_m M] I - \mu_i I = 0. \tag{3.5d}$$

Berdasarkan hasil perhitungan pada Lampiran 1 diperoleh tiga titik kesetimbangan yaitu, titik kesetimbangan bebas penyakit $E_0[\Lambda/\mu_x, 0, 0, 0]$, titik kesetimbangan endemik tanpa adanya sel imun $E_1[X^*, Y^*, M^*, 0]$ dan titik kesetimbangan endemik dengan adanya sel imun $E_2[\bar{X}, \bar{Y}, \bar{M}, \bar{I}]$.

Titik kesetimbangan endemik tanpa adanya sistem imun, $I = 0$ diperoleh

$$X^* = \frac{\mu_m(\mu_1 + \mu_y)}{k_s[\mu_y(r-1) - \mu_1]}, \tag{3.6a}$$

$$Y^* = \frac{\Lambda}{\mu_1 + \mu_y} \frac{\mu_x \mu_m}{k_s[\mu_y(r-1) - \mu_1]}, \tag{3.6b}$$

$$M^* = \frac{\Lambda[\mu_y(r-1) - \mu_1]}{\mu_m(\mu_1 + \mu_y)} - \frac{\mu_x}{k_s}. \tag{3.6c}$$

Jika

$$R_0 = \frac{\Lambda k_s[\mu_y(r-1) - \mu_1]}{\mu_x \mu_m(\mu_1 + \mu_y)}, \tag{3.7}$$

Maka X^*, Y^*, M^* dapat ditulis sebagai

$$X^* = \frac{\Lambda}{R_0 \mu_x}, \quad (3.8a)$$

$$Y^* = \frac{\Lambda}{(\mu_1 + \mu_y) R_0} (R_0 - 1), \quad (3.8b)$$

$$M^* = \frac{\mu_x}{k_s} (R_0 - 1). \quad (3.8c)$$

R_0 disebut sebagai angka reproduksi dasar. Dengan demikian E_1 eksis jika $R_0 > 1$.

Titik kesetimbangan endemik dengan adanya sel imun $\tilde{I} \neq 0$ adalah

$$\tilde{X} = \frac{(\mu_m + \mu_h \tilde{I})(\mu_1 + \mu_y + \mu_c \tilde{I})}{k_s [\mu_y (r - 1) - (\mu_1 + \mu_c \tilde{I})]} \quad (3.9a)$$

$$\tilde{M} = \frac{\Lambda k_s [\mu_y (r - 1) - (\mu_1 + \mu_c \tilde{I})]}{(\mu_m + \mu_h \tilde{I})(\mu_1 + \mu_y + \mu_c \tilde{I})} - \frac{\mu_x}{k_s}, \quad (3.9b)$$

$$\tilde{Y} = \frac{1}{\lambda_y} \left[\mu_i - \lambda_m \frac{\Lambda k_s [\mu_y (r - 1) - (\mu_1 + \mu_c \tilde{I})]}{(\mu_m + \mu_h \tilde{I})(\mu_1 + \mu_y + \mu_c \tilde{I})} - \frac{\mu_x}{k_s} \right]. \quad (3.9c)$$

Nilai \tilde{X} , \tilde{Y} dan \tilde{M} disyaratkan harus positif. Karena semua parameter bernilai positif, \tilde{X} eksis jika dan hanya jika

$$\mu_y (r - 1) > \mu_1 + \mu_c \tilde{I}. \quad (3.10)$$

Sedangkan nilai \tilde{Y} dan \tilde{M} dijamin positif jika dan hanya jika

$$\frac{\mu_i k_s}{\mu_x (\lambda_m + 1)} > 1 \quad (3.11)$$

Pertidaksamaan (3.10) dan (3.11) merupakan syarat eksistensi E_2 . Perhatikan bahwa \tilde{X} , \tilde{Y} dan \tilde{M} bergantung pada sebarang nilai $\tilde{I} > 0$, sehingga ada tak berhingga banyaknya titik E_2 .

3.4 Analisis Kestabilan Lokal Titik Kesetimbangan

Berdasarkan Subbab 2.5, sistem persamaan (3.5) merupakan sistem nonlinier. Kestabilan titik kesetimbangan diperoleh dari linierisasi sistem dengan matriks Jacobi

$$J(X, Y, M, I) = \begin{bmatrix} -(\mu_x + k_s M) & 0 & -k_s X & 0 \\ k_s M & -(\mu_1 + \mu_y + \mu_c I) & k_s X & -\mu_c Y \\ -k_s M & r \mu_y & -(k_s X + \mu_m + \mu_h I) & -\mu_h M \\ 0 & \lambda_y I & \lambda_m I^* & \lambda_y Y + \lambda_m M - \mu_i \end{bmatrix} \quad (3.12)$$

Analisis kestabilan hanya dilakukan untuk titik kesetimbangan E_0 dan E_1 saja, sebab ada tak berhingga banyaknya titik E_2 . Perilaku solusi di sekitar titik E_2 akan disimulasikan secara numerik.

3.4.1 Analisis Kestabilan untuk E_0

Matriks Jacobi sistem (3.5) di titik E_0 , adalah

$$J(E_0) = \begin{bmatrix} -\mu_x & 0 & -k_s \frac{\Lambda}{\mu_x} & 0 \\ 0 & -(\mu_1 + \mu_y) & k_s \frac{\Lambda}{\mu_x} & 0 \\ 0 & r\mu_y & -(\mu_m + k_s \frac{\Lambda}{\mu_x}) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_i \end{bmatrix} \quad (3.13)$$

Nilai eigen matriks (3.13) diperoleh dengan menyelesaikan persamaan $|J(E_0) - \lambda I| = 0$, yaitu

$$(\lambda + \mu_x)(\lambda + \mu_i) \begin{vmatrix} -(\mu_1 + \mu_y) - \lambda & k_s \frac{\Lambda}{\mu_x} \\ r\mu_y & -(\mu_m + k_s \frac{\Lambda}{\mu_x}) - \lambda \end{vmatrix} = 0,$$

atau

$$(\lambda + \mu_x)(\lambda + \mu_i)(\lambda^2 + a_1\lambda + a_2) = 0 \quad (3.14)$$

dengan

$$a_1 = \mu_1 + \mu_y + \mu_m + k_s \frac{\Lambda}{\mu_x},$$

$$a_2 = \mu_m(\mu_1 + \mu_y) + k_s \frac{\Lambda}{\mu_x} (\mu_y(1-r) + \mu_1)$$

$$= \mu_m(\mu_1 + \mu_y) - k_s \frac{\Lambda}{\mu_x} (\mu_y(r-1) - \mu_1)$$

dari persamaan (3.14) diperoleh akar karakteristik $\lambda_1 = -\mu_x$ dan $\lambda_2 = -\mu_i$. Berdasarkan Teorema 2.2 titik $E_0[\Lambda/\mu_x, 0, 0, 0]$ akan stabil asimtotik jika keempat akar karakteristiknya adalah real negatif. Jelas bahwa $\lambda_1, \lambda_2 < 0$, sedangkan persamaan (3.14) akan mempunyai akar – akar karakteristik negatif jika $a_1, a_2 > 0$.

Nilai dari semua parameter $\Lambda, \mu_1, \mu_x, \mu_y, \mu_m, k_s$ adalah positif sehingga $a_1 = \mu_1 + \mu_y + \mu_m + k_s \Lambda/\mu_x$ pasti bernilai positif. Selanjutnya, a_2 dapat ditulis sebagai $a_2 = \mu_m(\mu_1 + \mu_y) - k_s \Lambda/\mu_x (\mu_y(r-1) - \mu_1)$. Sehingga $a_2 > 0$, jika

$$\frac{\Delta k_s [\mu_y(r-1) - \mu_1]}{\mu_x \mu_m (\mu_1 + \mu_y)} < 1$$

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa titik kesetimbangan $E_0[\Lambda/\mu_x, 0, 0, 0]$ stabil asimtotik jika $R_0 < 1$ dan tidak stabil jika $R_0 > 1$.

3.4.2 Analisis Kestabilan untuk E_1

Seperti telah disebutkan sebelumnya, jika $R_0 > 1$ maka terdapat dua titik kesetimbangan yaitu $E_0[\Lambda/\mu_x, 0, 0, 0]$ dan $E_1[X^*, Y^*, M^*, 0]$.

Untuk menganalisis kestabilan lokal dari $E_1[X^*, Y^*, M^*, 0]$ digunakan matriks Jacobi sistem (3.5) di titik E_1 , yaitu

$$J(E_1) = \begin{pmatrix} -R_0\mu_x & 0 & \frac{-k_s\Lambda}{\mu_x R_0} & 0 \\ \mu_x(R_0 - 1) & -(\mu_1 + \mu_y) & \frac{k_s\Lambda}{\mu_x R_0} & \frac{-\mu_c\Lambda}{(\mu_1 + \mu_y)R_0}(R_0 - 1) \\ -\mu_x(R_0 - 1) & r\mu_y & -(\mu_m + \frac{k_s\Lambda}{\mu_x R_0}) & \frac{-\mu_h\mu_x}{k_s}(R_0 - 1) \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\Lambda\lambda_y}{(\mu_1 + \mu_y)R_0}(R_0 - 1) + \frac{\mu_x\lambda_m}{k_s}(R_0 - 1) - \mu_i \end{pmatrix} \quad (3.15)$$

Nilai eigen $J(E_1)$ diperoleh dari persamaan karakteristik

$$\left(-\lambda + \left(\frac{\Lambda\lambda_y}{(\mu_1 + \mu_y)R_0}(R_0 - 1) + \frac{\mu_x\lambda_m}{k_s}(R_0 - 1) - \mu_i \right) \right) \begin{vmatrix} -R_0\mu_x & 0 & \frac{-k_s\Lambda}{\mu_x R_0} \\ \mu_x(R_0 - 1) & -(\mu_1 + \mu_y) & \frac{k_s\Lambda}{\mu_x R_0} \\ -\mu_x(R_0 - 1) & r\mu_y & \left(\mu_m + \frac{k_s\Lambda}{\mu_x R_0} \right) \end{vmatrix} = 0$$

atau

$$\left(\frac{\Lambda\lambda_y}{(\mu_1 + \mu_y)R_0}(R_0 - 1) + \frac{\mu_x\lambda_m}{k_s}(R_0 - 1) - \mu_i \right) (\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3) = 0, \quad (3.16)$$

dengan

$$a_1 = \mu_1 + \mu_y + \mu_m + R_0\mu_x + \frac{k_s\Lambda}{\mu_x R_0},$$

$$a_2 = R_0\mu_x(\mu_1 + \mu_y + \mu_m) + \frac{k_s\Lambda}{R_0},$$

$$a_3 = \mu_m(\mu_1 + \mu_y)(R_0 - 1)\mu_x.$$

Perhitungan koefisien a_1, a_2 dan a_3 ditunjukkan pada Lampiran (2). Dari persamaan (3.16) diperoleh nilai eigen

$$\lambda_1 = -\left((\Lambda\lambda_y/(\mu_1 + \mu_y)R_0)(R_0 - 1)\right) + \mu_x\lambda_m/k_s(R_0 - 1) - \mu_i.$$

Berdasarkan Teorema 2.3, persamaan (3.16) akan memiliki bagian riil negatif jika dan hanya jika $a_1, a_2, a_3 > 0$ dan $a_1a_2 > a_3$. Pada Lampiran 2 telah ditunjukkan bahwa $a_1, a_2, a_3 > 0$ dan

$$\begin{aligned} a_1a_2 - a_3 &= \left(R_0\mu_x(\mu_1 + \mu_y) + \frac{k_s\Lambda}{R_0}\right)\left(\mu_1 + \mu_y + \mu_m + R_0\mu_x\right. \\ &\quad \left. + \frac{k_s\Lambda}{R_0\mu_x}\right) \\ &\quad + \mu_m\left[\mu_x(\mu_1 + \mu_y) + R_0\mu_x\left(R_0\mu_x + \mu_m + \frac{k_s\Lambda}{R_0\mu_x}\right)\right] \\ &> 0. \end{aligned}$$

Dengan demikian titik kesetimbangan E_1 bersifat stabil asimtotik.

3.5 Analisis Kestabilan Global E_0 untuk $R_0 < 1$

Berdasarkan Teorema 2.4.3 untuk menunjukkan kestabilan global E_0 harus ditunjukkan bahwa terdapat suatu fungsi Lyapunov \mathcal{L} kuat atau lemah untuk E_0 . Misalkan terdapat suatu fungsi \mathcal{L} untuk E_0 sebagaimana

$$\mathcal{L}(X, Y, M, I) = r\mu_y Y + (\mu_1 + \mu_y)M.$$

Selanjutnya, untuk menunjukkan apakah fungsi tersebut merupakan fungsi Lyapunov kuat atau lemah, diperlukan adanya pembuktian terlebih dahulu bahwa fungsi \mathcal{L} tersebut memenuhi kondisi pada definisi yaitu $\mathcal{L}(\vec{x}^*) = 0$ dan $\mathcal{L}(\vec{x}) > 0, \forall \vec{x} \neq \vec{x}^* \in W$

Pembuktian $\mathcal{L}(\vec{x}^*) = 0$

Bukti:

$$\begin{aligned} \mathcal{L}(X, Y, M, I) &= r\mu_y Y + (\mu_1 + \mu_y)M \\ &= r\mu_y 0 + (\mu_1 + \mu_y)0 \\ &= 0 \end{aligned}$$

Jadi, terbukti bahwa $\mathcal{L}(\vec{x}^*) = 0$.

Pembuktian $\mathcal{L}(\vec{x}) > 0, \forall \vec{x} \neq \vec{x}^* \in W$

Bukti:

$$\mathcal{L}(X, Y, M, I) = r\mu_y Y + (\mu_1 + \mu_y)M$$

$$r\mu_y Y + (\mu_1 + \mu_y)M > 0$$

Karena nilai parameter r, μ_y, μ_1 bernilai positif, maka $r\mu_y Y + (\mu_1 + \mu_y)M$ pasti akan bernilai positif.

Jadi, terbukti bahwa $\mathcal{L}(\vec{x}) > 0$.

Selanjutnya akan dibuktikan bahwa \mathcal{L} memenuhi Definisi 2.4.2 yaitu $\dot{\mathcal{L}}(\vec{x}) < 0, \forall \vec{x} \neq \vec{x}^* \in W$

Bukti:

karena

$$L(X, Y, M, I) = r\mu_y Y + (\mu_1 + \mu_y)M$$

Diperoleh

$$\begin{aligned} L' &= r\mu_y Y' + (\mu_1 + \mu_y)M' \\ &= r\mu_y(k_s MX - (\mu_1 + \mu_y)Y - \mu_c IY) \\ &\quad + (\mu_1 + \mu_y)(r\mu_y Y - \mu_m M - \mu_h IM - k_s MX) \\ &= r\mu_y k_s MX - r\mu_y \mu_c IY - (\mu_1 + \mu_y)(k_s X + \mu_h I + \mu_m)M \end{aligned}$$

sehingga

$$\begin{aligned} r\mu_y \mu_c IY + (\mu_1 + \mu_y)(\mu_h I)M \\ \leq r\mu_y k_s MX - (\mu_1 + \mu_y)(k_s X + \mu_m)M \end{aligned}$$

Jika $r\mu_y k_s MX - (\mu_1 + \mu_y)(k_s X + \mu_m)M \leq 0$ maka jelas bahwa $L' \leq 0$. Sehingga cukup dibuktikan $r\mu_y k_s MX - (\mu_1 + \mu_y)(k_s X + \mu_m)M \leq 0$.

$$r\mu_y k_s MX - (\mu_1 + \mu_y)k_s MX - (\mu_1 + \mu_y)\mu_m M \leq 0$$

$$M[k_s X(\mu_y(r-1) - \mu_1) - (\mu_1 + \mu_y)\mu_m] \leq 0$$

$$(\mu_1 + \mu_y)\mu_m M \left[\frac{k_s X(\mu_y(r-1) - \mu_1)}{(\mu_1 + \mu_y)\mu_m} - 1 \right] \leq 0$$

$$(\mu_1 + \mu_y)\mu_m M \left[\frac{k_s \Lambda(\mu_y(r-1) - \mu_1)}{\mu_x \mu_m (\mu_1 + \mu_y)} - 1 \right] \leq 0$$

$$(\mu_1 + \mu_y)\mu_m M [R_0 - 1] \leq 0 \quad (3.17)$$

Titik E_0 eksis jika $R_0 < 1$ dan menyebabkan nilai $(\mu_1 + \mu_y)\mu_m M [R_0 - 1] \leq 0$.

Karena kondisi i, ii, dan iii yang berdasarkan Definisi 2.6.2 terpenuhi untuk fungsi Lyapunov E_0 sebagaimana

$$\mathcal{L}(X, Y, M, I) = r\mu_y Y + (\mu_1 + \mu_y)M$$

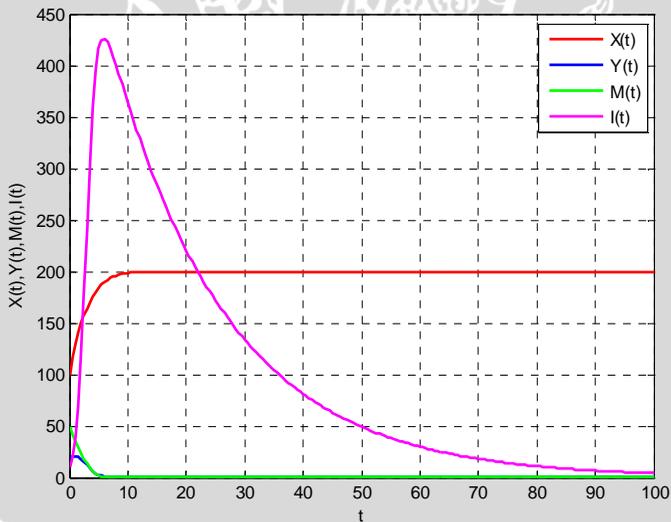
adalah fungsi Lyapunov kuat, sehingga kestabilan E_0 adalah stabil asimtotik global.

3.6 Simulasi Numerik dan Kajian Perilaku Solusi

Pada sub bab ini, disimulasikan suatu solusi dari sistem (3.5). Untuk mensimulasikan hasil analisis secara numerik digunakan metode Runge Kutta orde 4 menggunakan software MATLAB R2008a. Source code dapat dilihat pada Lampiran 4.

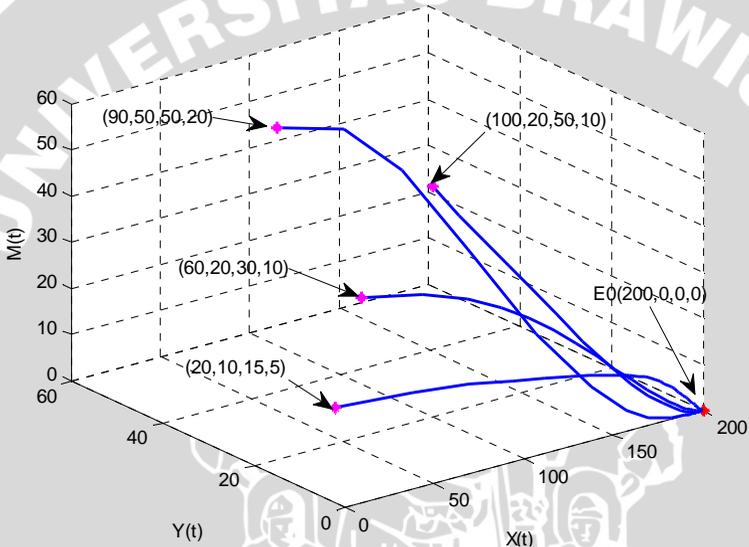
3.6.1 Simulasi I untuk E_0

Pada simulasi untuk E_0 , digunakan nilai $\Lambda = 100, \mu_x = 0.5, k_s = 0.0025, \mu_y = 0.5, \mu_m = 0.5, \mu_i = 0.05, \mu_1 = 0.01, r = 2, \mu_c = 0.002, \mu_h = 0.003, \lambda_y = 0.03, \lambda_m = 0.02$ diperoleh $R_0 = 0.96078$. Nilai parameter tersebut memenuhi syarat eksistensi bahwa nilai $R_0 = 0.9608 < 1$, dimana hanya terdapat satu titik kesetimbangan yang eksis dan stabil, yaitu titik kesetimbangan tanpa adanya sistem imun $E_0 = (200, 0, 0, 0)$. Seperti ditunjukkan Gambar 3.2 yang memperlihatkan bahwa grafik solusi $X(t), Y(t), M(t)$ dan $I(t)$ akan menuju ke titik kesetimbangan E_0 . Dengan kata lain, titik E_0 stabil dan pada kondisi nyata dapat dikatakan bahwa tidak terdapat penyebaran penyakit pada populasi tersebut karena pada akhirnya, populasi dari $Y(t), M(t)$ dan $I(t)$ menuju nol atau habis.



Gambar 3.2 Grafik Solusi untuk E_0

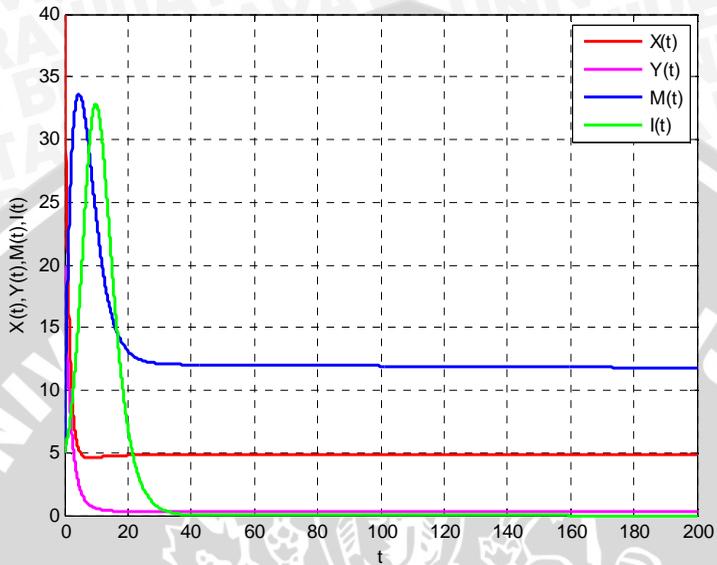
Potret fase untuk $R_0 < 1$ juga memperlihatkan kestabilan titik kesetimbangan E_0 . Pada Gambar 3.3 terlihat bahwa dengan nilai awal $(100,5,30,1)$ dan nilai awal yang berbeda-beda grafik solusi menuju ke titik kesetimbangan E_0 . Berdasarkan Gambar 3.3 dapat dilihat juga bahwa untuk nilai awal yang jauh maupun dekat dengan titik kesetimbangan E_0 solusi dari sistem juga menuju ke titik kesetimbangan E_0 .



Gambar 3.3 Potret Fase untuk E_0

3.6.2 Simulasi II untuk E_1

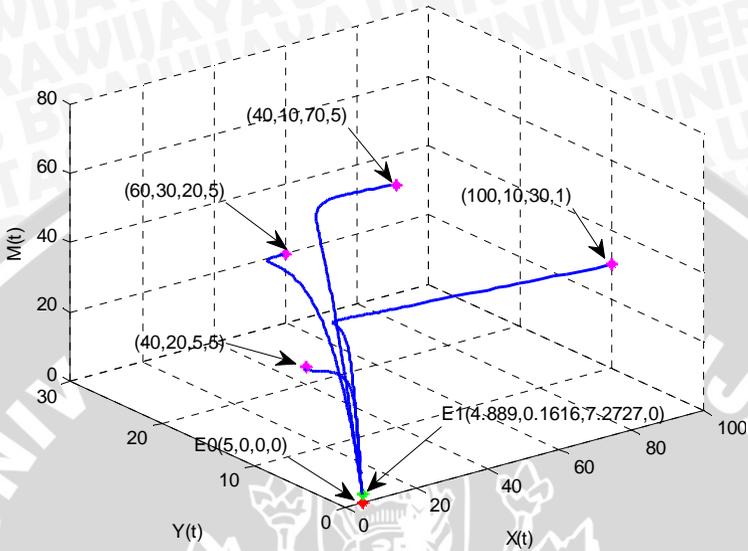
Pada simulasi untuk E_1 , digunakan nilai $\Lambda = 4, \mu_x = 0.8, k_s = 0.0025, \mu_y = 0.05, \mu_m = 0.01, \mu_i = 0.5, \mu_1 = 0.5, r = 20, \mu_c = 0.002, \mu_h = 0.003, \lambda_y = 0.03, \lambda_m = 0.02$ diperoleh $R_0 = 1.02272$. Nilai parameter tersebut memenuhi syarat eksistensi bahwa nilai $R_0 = 1.02272 > 1$, dimana terdapat dua titik kesetimbangan yang eksis, yaitu titik kesetimbangan tanpa adanya sistem imun $E_1 = (4.8889, 0.1616, 7.2727, 0)$ dan $E_0 = (5, 0, 0, 0)$. Berdasarkan analisis subbab 3.4..2 titik kesetimbangan yang stabil adalah titik kesetimbangan tanpa adanya sistem imun E_1 dan titik kesetimbangan E_0 tidak stabil, seperti ditunjukkan pada Gambar 3.4.



Gambar 3.4 Grafik Solusi untuk E_1

Berdasarkan Gambar 3.4 dapat dilihat bahwa solusi sistem persamaan akan menuju ke E_1 . Dalam kondisi nyata dikatakan bahwa pada populasi tersebut sedang terjadi wabah.

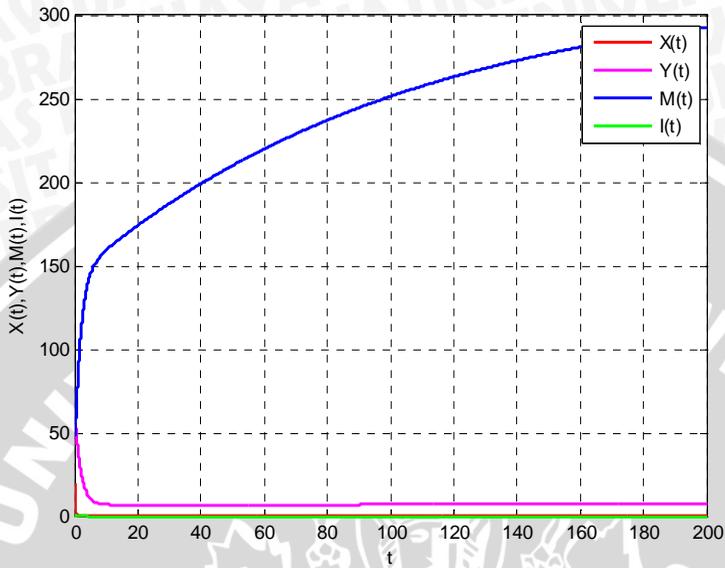
Potret fase untuk $R_0 > 1$ juga memperlihatkan kestabilan titik kesetimbangan E_1 . Pada Gambar 3.5 terlihat bahwa dengan nilai awal (100,10,30,1) dan nilai awal yang berbeda-beda grafik solusi menuju ke titik kesetimbangan E_1 . Berdasarkan Gambar 3.5 dapat dilihat juga bahwa untuk nilai awal yang jauh maupun dekat dengan titik kesetimbangan E_1 solusi dari sistem juga menuju ke titik kesetimbangan E_1 , tidak menuju titik E_0 . Hal ini menunjukkan bahwa E_1 stabil sedangkan E_0 tidak stabil.



Gambar 3.5 Potret Fase untuk E_1

3.6.3 Simulasi III untuk E_2

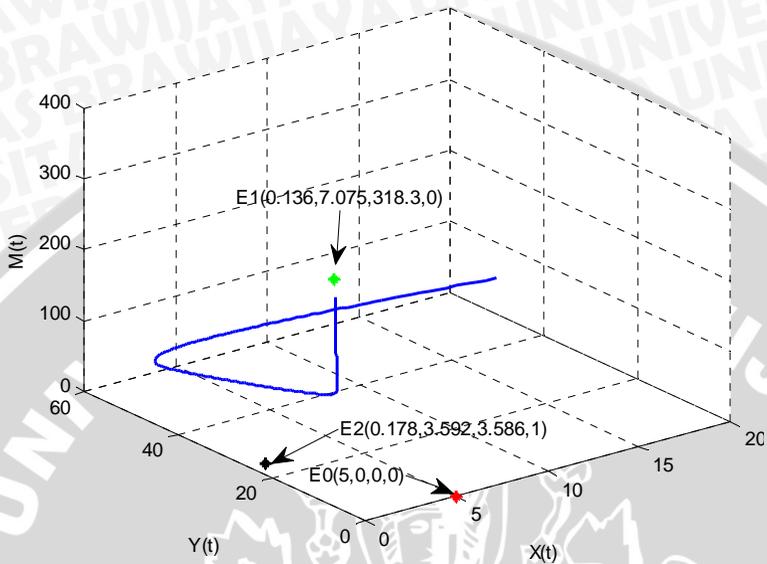
Pada simulasi III untuk E_2 dengan $\tilde{I} \neq 0$, digunakan nilai $\Lambda = 4, \mu_x = 0.8, k_s = 0.09, \mu_y = 0.05, \mu_m = 0.01, \mu_i = 10, \mu_1 = 0.5, r = 20, \mu_c = 0.002, \mu_h = 0.003, \lambda_y = 0.03, \lambda_m = 0.02, l = 1$ diperoleh $R_0 = 36.8182 > 1$. Nilai parameter tersebut memenuhi syarat eksistensi dimana terdapat tiga titik kesetimbangan yang eksis yaitu titik kesetimbangan tanpa adanya sistem imun $E_0 = (5,0,0,0), E_1 = (0.136, 7.075, 3.183, 0)$ dan $E_2 = (0.178, 3.592, 13.586)$ seperti ditunjukkan pada Gambar 3.6.



Gambar 3.6 Grafik solusi $\tilde{I} \neq 0$

Nilai awal $X(t), Y(t), M(t)$ dan $I(t)$ adalah $(15, 20, 50, 10)$, grafik solusi Gambar 3.6 menunjukkan bahwa tidak menuju titik kesetimbangan E_2 . Hal ini, berarti bahwa ada infeksi yang disebabkan oleh merozoit karena $Y(t), M(t)$ dan $I(t)$ tidak menuju ke nol.

Parameter pada Simulasi III menyebabkan E_2 eksis namun tidak stabil. Hal ini menjadi suatu kajian yang menarik, sehingga perlu dilakukan simulasi numerik untuk lebih memperjelas pembahasan. Berdasarkan hasil simulasi numerik, diperoleh potret fase seperti tampak pada Gambar 3.7.



Gambar 3.7 Potret Fase $\tilde{I} \neq 0$

Potret fase pada Gambar 3.7 menunjukkan bahwa terdapat tiga titik kesetimbangan yang eksis. Namun, dari Gambar 3.7 tidak dapat ditentukan titik manakah yang akan stabil, karena potret fasenya tidak menuju salah satu dari ketiga titik kesetimbangan yang eksis. Hanya saja, potret fase berada sangat dekat dengan titik E_1 . Hal ini dapat diartikan bahwa adanya sistem imun yang muncul secara alami di dalam tubuh manusia, tidak mampu menekan laju pertumbuhan merozoit bebas yang menyebabkan terjadinya endemik. Hal ini diperlihatkan pula pada grafik solusi Gambar 3.6 dimana nilai merozoit bebas bertambah setiap satuan waktu (t) sehingga titik E_2 menjadi tidak stabil.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN

4.1 Kesimpulan

Berdasarkan tujuan pengerjaan skripsi ini yang diuraikan pada Bab I dan hasil pembahasan pada Bab III, maka dapat diambil kesimpulan sebagai berikut.

1. Model intra – host malaria dan sistem imun tubuh berupa sistem otonomus nonlinier dengan empat variabel dan dua belas parameter. Diagram interaksi dari model dapat dilihat pada Gambar 3.1.
2. Pada model intra – host malaria diperoleh tiga titik kesetimbangan, yaitu titik kesetimbangan dengan adanya sistem imun $E_0[\Lambda/\mu_x, 0, 0, 0]$ dan $E_1[X^*, Y^*, M^*, 0]$ dan titik kesetimbangan tanpa adanya sistem imun $E_2[\tilde{X}, \tilde{Y}, \tilde{M}, \tilde{I}]$. Dimana eksistensi titik kesetimbangan E_0 dan E_1 ditentukan oleh suatu bilangan yang disebut bilangan reproduksi dasar R_0 . Titik kesetimbangan $E_0[\Lambda/\mu_x, 0, 0, 0]$ selalu eksis. Sedangkan untuk titik kesetimbangan $E_1[X^*, Y^*, M^*, 0]$ eksis jika $R_0 > 1$. Titik kesetimbangan E_2 eksis, jika \tilde{X}, \tilde{Y} dan \tilde{M} positif jika dan hanya jika $\mu_y(r - 1) > \mu_1 + \mu_c \tilde{I}$ dan $\mu_i k_s > \mu_x(\lambda_m + 1)$.
3. Kestabilan titik kesetimbangan untuk $E_0[\Lambda/\mu_x, 0, 0, 0]$ adalah stabil asimtotik jika $R_0 < 1$ dan tidak stabil jika $R_0 > 1$. Titik kesetimbangan $E_1[X^*, Y^*, M^*, 0]$ bersifat stabil asimtotik lokal jika $R_0 > 1$. Sedangkan titik kesetimbangan $E_2[\tilde{X}, \tilde{Y}, \tilde{M}, \tilde{I}]$ tidak stabil.
4. Simulasi numerik yang dilakukan menunjukkan hasil yang sesuai dengan hasil analisis.

4.2 Saran

Pada pengkajian selanjutnya diharapkan kestabilan global dari titik kesetimbangan E_1 dapat dianalisis menggunakan analisis kestabilan global yang lebih mudah dipahami.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



DAFTAR PUSTAKA

- Alligood, K.T., T.D. Sauer dan J.A. Yorke. 2000. *CHAOS : An Introduction to Dynamical Systems*. Springer-Verlag. New York.
- Boyce, W.E. dan R.C. DiPrima. 2008. *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems*. Ninth Edition. John Wiley & Sons. New York.
- Edward, C.H. dan D.E. Penney. 2001. *Differential Equations and Linear Algebra*. Prentice-Hall. New Jersey.
- Finizio, N. dan G. Ladas. 1982. *Ordinary Differential Equations with Modern Applications*. Second Edition. Wadsworth. USA.
- Glass, L. dan J. D. Murray. 2001. *Mathematical Biology : An Introduction, Third Edition*. Springer-Verlag. New York.
- J. Tumwiine, J.Y.T. Mugisha dan L.S. Luboobi. 2007. On Global Stability of The Intra – Host Dynamics of Malaria and The Immune System. Uganda. 855-869
- Kirschner. 1996. Using Mathematics to Understand HIV Immune Dynamics. *Notice of the AMS* 43. 191-202
- Naggle, R. K. dan E. B. Staff. 1993. *Fundamental of Differential Equations and Boundary Value Problems*. Addison-Wesley Publishing Company. USA.
- Perko, Lawrence. 2001. *Differential Equations and Dynamical System*. Third Edition. Springer-Verlag. New York.
- Robinson, R.C. 2004. *An Introduction to Dynamical System, Continuous and Discrete*. Pearson Education. United States of America.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Nilai Titik Kesetimbangan

Misalkan (X^*, Y^*, M^*, I^*) adalah titik kesetimbangan/titik kritis dari sitem persamaan (3.5). Titik kesetimbangan sistem tersebut diperoleh jika

$$\frac{dX}{dT} = \frac{dY}{dt} = \frac{dM}{dt} = \frac{dI}{dt} = 0.$$

sehingga sistem persamaan (1.5) menjadi sistem persamaan

$$\Lambda - \mu_x X - k_s MX = 0 \quad (1.5a)$$

$$k_s MX - (\mu_1 - \mu_y) Y - \mu_c Y I = 0 \quad (1.5b)$$

$$r \mu_y Y - k_s MX - \mu_x M - \mu_h MI = 0 \quad (1.5c)$$

$$[\lambda_y Y + \lambda_m M] I - \mu_i I = 0 \quad (1.5d)$$

solusi persamaan (1.5d) dapat dinyatakan dalam bentuk

$$[\lambda_y Y + \lambda_m M - \mu_i] I = 0$$

$$I = 0 \quad (1.6)$$

dan

$$\lambda_y Y + \lambda_m M - \mu_i = 0$$

$$\lambda_y Y = \mu_i - \lambda_m M$$

$$Y = \frac{\mu_i - \lambda_m M}{\lambda_y} \quad (1.7)$$

dari solusi diatas mengakibatkan adanya dua kondisi untuk sistem imun, yaitu $I = 0$ dan $I \neq 0$. Apabila $I = 0$ disubstitusikan ke dalam persamaan (1.5) – (1.7) diperoleh

$$\Lambda - \mu_x X - k_s MX = 0 \quad (1.8)$$

$$k_s MX - (\mu_1 + \mu_y) Y = 0 \quad (1.9)$$

$$r \mu_y Y - k_s MX - \mu_m M = 0 \quad (1.10)$$

Dari persamaan (1.8) diperoleh

$$\Lambda - \mu_x X - k_s M X = 0$$

$$\Lambda - X(\mu_x + k_s M) = 0$$

$$X(\mu_x + k_s M) = \Lambda$$

$$X = \frac{\Lambda}{(\mu_x + k_s M)} \quad (1.11)$$

Secara sama, dari persamaan (1.9) diperoleh

$$k_s M X - (\mu_1 + \mu_y) Y = 0$$

$$k_s M \left(\frac{\Lambda}{\mu_x + k_s M} \right) - (\mu_1 + \mu_y) Y = 0$$

$$(\mu_1 + \mu_y) Y = \frac{k_s M \Lambda}{\mu_x + k_s M}$$

$$Y = \frac{k_s M \Lambda}{(\mu_x + k_s M)(\mu_1 + \mu_y)} \quad (1.12)$$

Dengan mensubstitusikan persamaan (1.11) dan (1.12) ke persamaan (1.10) diperoleh,

$$r \mu_y Y - k_s M X - \mu_m M = 0$$

$$r \mu_y \frac{k_s M \Lambda}{(\mu_x + k_s M)(\mu_1 + \mu_y)} - \frac{k_s M \Lambda}{(\mu_x + k_s M)} - \mu_m M = 0$$

$$\frac{r \mu_y k_s M \Lambda - k_s M \Lambda (\mu_1 + \mu_y) - \mu_m M (\mu_x + k_s M) (\mu_1 + \mu_y)}{(\mu_x + k_s M) (\mu_1 + \mu_y)} = 0 \quad (1.13)$$

Persamaan (1.13) akan bernilai sama dengan nol, dengan syarat $(\mu_x + k_s M)(\mu_1 + \mu_y) \neq 0$. Sehingga, persamaan (1.13) menjadi

$$r \mu_y k_s M \Lambda - k_s M \Lambda (\mu_1 + \mu_y) - \mu_m M (\mu_x + k_s M) (\mu_1 + \mu_y) = 0$$

$$M \left(r\mu_y k_s \Lambda - k_s \Lambda (\mu_1 + \mu_y) - \mu_m (\mu_x + k_s M) (\mu_1 + \mu_y) \right) = 0 \quad (1.14)$$

Dengan demikian, dari persamaan (1.14) diperoleh nilai $M = 0$ atau $M = r\mu_y k_s \Lambda - k_s \Lambda (\mu_1 + \mu_y) - \mu_m (\mu_x + k_s M) (\mu_1 + \mu_y)$.

Apabila $M = 0$ disubstitusikan ke persamaan (1.8) diperoleh

$$\Lambda - \mu_x X - k_s M X = 0$$

$$\Lambda - \mu_x X = 0$$

$$X = \frac{\Lambda}{\mu_x} \quad (1.15)$$

Lalu dengan mensubstitusikan $M = 0$ dan $X = \frac{\Lambda}{\mu_x}$ ke persamaan (1.9) diperoleh

$$k_s M X - (\mu_1 + \mu_y) Y = 0$$

$$- (\mu_1 + \mu_y) Y = 0$$

$$Y = 0$$

Dengan demikian diperoleh titik kesetimbangan yang pertama, yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit

$$E_0 = \left[\frac{\Lambda}{\mu_x}, 0, 0, 0 \right] \quad (1.16)$$

Selanjutnya, untuk $M = r\mu_y k_s \Lambda - k_s \Lambda (\mu_1 + \mu_y) - \mu_m (\mu_x + k_s M) (\mu_1 + \mu_y)$ diperoleh bentuk

$$r\mu_y k_s \Lambda - k_s \Lambda (\mu_1 + \mu_y) - \mu_m (\mu_x + k_s M) (\mu_1 + \mu_y) = 0$$

$$k_s \Lambda [\mu_y (r - 1) - \mu_1] = \mu_m (\mu_x + k_s M) (\mu_1 + \mu_y)$$

$$\frac{k_s \Lambda [\mu_y (r - 1) - \mu_1]}{\mu_m (\mu_1 + \mu_y)} = \mu_x + k_s M$$

$$k_s M = \frac{k_s \Lambda [\mu_y (r - 1) - \mu_1]}{\mu_m (\mu_1 + \mu_y)} - \mu_x$$

$$M^* = \frac{\Lambda [\mu_y (r - 1) - \mu_1]}{\mu_m (\mu_1 + \mu_y)} - \frac{\mu_x}{k_s} \quad (1.17)$$

Dengan mensubstitusikan persamaan (1.17) ke persamaan (1.8) diperoleh

$$\begin{aligned} \Lambda - \mu_x X - k_s M X &= 0 \\ \Lambda - \mu_x X - k_s \left[\frac{\Lambda [\mu_y (r - 1) - \mu_1]}{\mu_m (\mu_1 + \mu_y)} - \frac{\mu_x}{k_s} \right] X &= 0 \\ \Lambda - \mu_x X - \frac{k_s X \Lambda [\mu_y (r - 1) - \mu_1]}{\mu_m (\mu_1 + \mu_y)} + \mu_x X &= 0 \\ \Lambda &= \frac{k_s X \Lambda [\mu_y (r - 1) - \mu_1]}{\mu_m (\mu_1 + \mu_y)} \\ X^* &= \frac{\mu_m (\mu_1 + \mu_y)}{k_s [\mu_y (r - 1) - \mu_1]} \end{aligned} \quad (1.18)$$

Dengan cara yang sama, melalui pensubstitusian persamaan (1.17) dan (1.18) ke persamaan (1.9) diperoleh

$$\begin{aligned} k_s M X - (\mu_1 + \mu_y) Y &= 0 \\ k_s \left[\frac{\Lambda [\mu_y (r - 1) - \mu_1]}{\mu_m (\mu_1 + \mu_y)} - \frac{\mu_x}{k_s} \right] \left[\frac{\mu_m (\mu_1 + \mu_y)}{k_s [\mu_y (r - 1) - \mu_1]} \right] &= (\mu_1 + \mu_y) Y \\ \left[\frac{\Lambda [\mu_y (r - 1) - \mu_1]}{\mu_m (\mu_1 + \mu_y)} - \frac{\mu_x}{k_s} \right] \left[\frac{\mu_m (\mu_1 + \mu_y)}{[\mu_y (r - 1) - \mu_1]} \right] &= (\mu_1 + \mu_y) Y \\ \frac{\Lambda [\mu_y (r - 1) - \mu_1]}{[\mu_y (r - 1) - \mu_1]} - \frac{\mu_x \mu_m (\mu_1 + \mu_y)}{k_s [\mu_y (r - 1) - \mu_1]} &= (\mu_1 + \mu_y) Y \end{aligned}$$

$$\Lambda - \frac{\mu_x \mu_m (\mu_1 + \mu_y)}{k_s [\mu_y (r-1) - \mu_1]} = (\mu_1 + \mu_y) Y$$

$$Y^* = \frac{\Lambda}{\mu_1 + \mu_y} - \frac{\mu_x \mu_m}{k_s [\mu_y (r-1) - \mu_1]} \quad (1.19)$$

Dengan demikian diperoleh titik kesetimbangan yang kedua, yaitu $E_1 = (X^*, Y^*, M^*, 0)$ dengan

$$X^* = \frac{\mu_m (\mu_1 + \mu_y)}{k_s [\mu_y (r-1) - \mu_1]} \quad Y^* = \frac{\Lambda [\mu_y (r-1) - \mu_1]}{\mu_m (\mu_1 + \mu_y)} - \frac{\mu_x}{k_s}$$

$$M^* = \frac{\Lambda}{\mu_1 + \mu_y} - \frac{\mu_x \mu_m}{k_s [\mu_y (r-1) - \mu_1]} \quad I^* = 0$$

Untuk $I \neq 0$ akan dihitung dengan mensubstitusikan $\tilde{Y} = \frac{\mu_i - \lambda_m \tilde{M}}{\lambda_y}$ ke dalam persamaan sistem (1.5), sehingga diperoleh

$$\frac{k_s \tilde{M} \tilde{X}}{(\mu_1 + \mu_y + \mu_c \tilde{I})} = \frac{k_s \tilde{M} \tilde{X} + \mu_m \tilde{M} + \mu_h \tilde{M} \tilde{I}}{r \mu_y}$$

$$\frac{k_s \tilde{X}}{(\mu_1 + \mu_y + \mu_c \tilde{I})} = \frac{(k_s \tilde{X} + \mu_m + \mu_h \tilde{I})}{r \mu_y}$$

$$k_s \tilde{X} r \mu_y = (k_s \tilde{X} + \mu_m + \mu_h \tilde{I}) (\mu_1 + \mu_y + \mu_c \tilde{I})$$

$$k_s \tilde{X} r \mu_y - k_s \tilde{X} (\mu_1 + \mu_y + \mu_c \tilde{I}) = (\mu_m + \mu_h \tilde{I}) (\mu_1 + \mu_y + \mu_c \tilde{I})$$

$$\tilde{X} (k_s r \mu_y - k_s (\mu_1 + \mu_y + \mu_c \tilde{I})) = (\mu_m + \mu_h \tilde{I}) (\mu_1 + \mu_y + \mu_c \tilde{I})$$

$$\tilde{X} = \frac{(\mu_m + \mu_h \tilde{I}) (\mu_1 + \mu_y + \mu_c \tilde{I})}{k_s [\mu_y (r-1) - (\mu_1 + \mu_c \tilde{I})]} \quad (1.20)$$

Dari persamaan (1.5a) dengan mensubstitusikan persamaan (1.17), maka diperoleh

$$\Lambda - \mu_x \tilde{X} - k_s \tilde{M} \tilde{X} = 0$$

$$\Lambda - \mu_x \tilde{X} = k_s \tilde{M} \tilde{X}$$

$$\tilde{M} = \frac{\Lambda - \mu_x \tilde{X}}{k_s \tilde{X}}$$

$$\tilde{M} = \frac{\Lambda}{k_s \tilde{X}} - \frac{\mu_x \tilde{X}}{k_s \tilde{X}}$$

$$\tilde{M} = \frac{\Lambda}{k_s \frac{(\mu_m + \mu_h \tilde{I})(\mu_1 + \mu_y + \mu_c \tilde{I})}{k_s [\mu_y(r-1) - (\mu_1 + \mu_c \tilde{I})]}} - \frac{\mu_x}{k_s}$$

$$\tilde{M} = \frac{\Lambda k_s [\mu_y(r-1) - (\mu_1 + \mu_c \tilde{I})]}{(\mu_m + \mu_h \tilde{I})(\mu_1 + \mu_y + \mu_c \tilde{I})} - \frac{\mu_x}{k_s} \quad (1.21)$$

Sedangkan untuk memperoleh nilai \tilde{Y} , dapat diperoleh dengan mensubstitusikan persamaan (1.21) ke dalam persamaan di bawah ini, sehingga diperoleh

$$\tilde{Y} = \frac{\mu_i - \lambda_m \tilde{M}}{\lambda_y}$$

$$\tilde{Y} = \frac{\mu_i - \lambda_m \frac{\Lambda k_s [\mu_y(r-1) - (\mu_1 + \mu_c \tilde{I})]}{(\mu_m + \mu_h \tilde{I})(\mu_1 + \mu_y + \mu_c \tilde{I})} - \frac{\mu_x}{k_s}}{\lambda_y}$$

$$\tilde{Y} = \frac{1}{\lambda_y} \left[\mu_i - \lambda_m \frac{\Lambda k_s [\mu_y(r-1) - (\mu_1 + \mu_c \tilde{I})]}{(\mu_m + \mu_h \tilde{I})(\mu_1 + \mu_y + \mu_c \tilde{I})} - \frac{\mu_x}{k_s} \right] \quad (1.22)$$

Dan nilai dari \tilde{I} , diperoleh dengan mensubstitusikan persamaan (1.7) kedalam persamaan (1.5d),

$$[\lambda_y \tilde{Y} + \lambda_m \tilde{M}] \tilde{I} - \mu_i \tilde{I} = 0$$

$$\left[\lambda_y \frac{\mu_i - \lambda_m \tilde{M}}{\lambda_y} + \lambda_m \tilde{M} \right] \tilde{I} - \mu_i \tilde{I} = 0$$

$$\mu_i \tilde{I} - \mu_i \tilde{I} = 0$$

Dengan demikian diperoleh titik kesetimbangan ketiga yaitu, titik kesetimbangan tanpa sistem imun $E_2 = (\tilde{X}, \tilde{Y}, \tilde{M}, \tilde{I})$ dengan

$$\tilde{X} = \frac{(\mu_m + \mu_h \tilde{I})(\mu_1 + \mu_y + \mu_c \tilde{I})}{k_s [\mu_y(r-1) - (\mu_1 + \mu_c \tilde{I})]}$$

$$\tilde{Y} = \frac{1}{\lambda_y} \left[\mu_i - \lambda_m \frac{\Lambda k_s [\mu_y(r-1) - (\mu_1 + \mu_c \tilde{I})]}{(\mu_m + \mu_h \tilde{I})(\mu_1 + \mu_y + \mu_c \tilde{I})} - \frac{\mu_x}{k_s} \right]$$

$$\tilde{M} = \frac{\Lambda k_s [\mu_y(r-1) - (\mu_1 + \mu_c \tilde{I})]}{(\mu_m + \mu_h \tilde{I})(\mu_1 + \mu_y + \mu_c \tilde{I})} - \frac{\mu_x}{k_s}$$



UNIVERSITAS BRAWIJAYA



Lampiran 2. Perhitungan Koefisien Persamaan (3.16)

$$a_1 = -(-(\mu_1 + \mu_y) - R_0\mu_x - (\mu_m + \frac{k_s\Lambda}{\mu_x R_0}))$$

$$= \mu_1 + \mu_y + \mu_m + R_0\mu_x + \frac{k_s\Lambda}{\mu_x R_0}$$

$$a_2 = R_0\mu_x \left(\mu_1 + \mu_y + \mu_m + R_0\mu_x + \frac{k_s\Lambda}{\mu_x R_0} \right) + (\mu_1 + \mu_y) \left(\mu_m + \frac{k_s\Lambda}{\mu_x R_0} \right) - \frac{k_s\Lambda}{\mu_x R_0} R_0\mu_x + \frac{k_s\Lambda}{\mu_x R_0} \mu_x - \frac{k_s\Lambda}{\mu_x R_0} r\mu_y$$

$$= R_0\mu_x(\mu_1 + \mu_y + \mu_m) + k_s\Lambda - k_s\Lambda + (\mu_1 + \mu_y) \left(\mu_m + \frac{k_s\Lambda}{\mu_x R_0} \right) - \frac{k_s\Lambda}{\mu_x R_0} r\mu_y + \frac{k_s\Lambda}{R_0}$$

$$= R_0\mu_x(\mu_1 + \mu_y + \mu_m) + \frac{k_s\Lambda}{R_0} + \mu_m(\mu_1 + \mu_y) + (\mu_1 + \mu_y) \frac{k_s\Lambda}{\mu_x R_0} - \frac{k_s\Lambda}{\mu_x R_0} r\mu_y$$

$$= R_0\mu_x(\mu_1 + \mu_y + \mu_m) + \frac{k_s\Lambda}{R_0} + \mu_m(\mu_1 + \mu_y) + \frac{k_s\Lambda(\mu_y(1-r) + \mu_1)}{\mu_x R_0}$$

$$= R_0\mu_x(\mu_1 + \mu_y + \mu_m) + \frac{k_s\Lambda}{R_0} + \mu_m(\mu_1 + \mu_y) - \frac{k_s\Lambda(\mu_y(r-1) - \mu_1)}{\mu_x \mu_m(\mu_1 + \mu_y)}$$

$$= R_0\mu_x(\mu_1 + \mu_y + \mu_m) + \frac{k_s\Lambda}{R_0} + \mu_m(\mu_1 + \mu_y) - \mu_m(\mu_1 + \mu_y)$$

$$= R_0\mu_x(\mu_1 + \mu_y + \mu_m) + \frac{k_s\Lambda}{R_0}$$

$$a_3 = -\frac{k_s\Lambda}{\mu_x R_0}(\mu_1 + \mu_y)(-\mu_x(R_0 - 1)) - \frac{k_s\Lambda}{\mu_x R_0}r\mu_y R_0\mu_x$$

$$+ R_0\mu_x(\mu_1 + \mu_y)\left(\mu_m + \frac{k_s\Lambda}{\mu_x R_0}\right)$$

$$+ \frac{k_s\Lambda}{\mu_x R_0}(\mu_x(R_0 - 1))r\mu_y$$

$$= -\frac{k_s\Lambda}{R_0}(\mu_1 + \mu_y)(R_0 - 1) - k_s\Lambda r\mu_y + R_0\mu_x(\mu_1 + \mu_y)\mu_m$$

$$+ k_s\Lambda(\mu_1 + \mu_y) + \frac{k_s\Lambda}{R_0}(R_0 - 1)r\mu_y$$

$$= (R_0 - 1)\frac{k_s\Lambda}{R_0}(-\mu_1 + \mu_y(r - 1)) + k_s\Lambda(\mu_1 + \mu_y(-r + 1))$$

$$+ R_0\mu_x(\mu_1 + \mu_y)\mu_m$$

$$= R_0\mu_x(\mu_1 + \mu_y)\mu_m - \frac{k_s\Lambda}{R_0}(\mu_y(r - 1) - \mu_1)$$

$$= \mu_m(\mu_1 + \mu_y)(R_0 - 1)\mu_x$$

$$a_1 a_2 - a_3 = \left(\mu_1 + \mu_y + \mu_m + R_0\mu_x\right.$$

$$\left. + \frac{k_s\Lambda}{\mu_x R_0}\right)\left(R_0\mu_x(\mu_1 + \mu_y + \mu_m) + \frac{k_s\Lambda}{R_0}\right)$$

$$- (\mu_m(\mu_1 + \mu_y)(R_0 - 1)\mu_x)$$

$$= (\mu_1 + \mu_y + \mu_m)(\mu_1 R_0\mu_x + \mu_y R_0\mu_x + \mu_m R_0\mu_x + R_0\mu_x^2 + k_s\Lambda)$$

$$+ \frac{k_s\Lambda}{R_0}\left(\mu_1 + \mu_y + \mu_m + \frac{k_s\Lambda}{R_0\mu_x}\right) + k_s\Lambda\mu_x$$

$$+ R_0\mu_x\mu_m(\mu_1 + \mu_y + \mu_m) - R_0\mu_x\mu_m(\mu_1 + \mu_y)$$

$$+ \mu_x\mu_m(\mu_1 + \mu_y)$$

$$\begin{aligned}
 &= (\mu_1 + \mu_y + \mu_m) \left[R_0 \mu_x (\mu_1 + \mu_y + \mu_m + R_0 \mu_x) + k_s \Lambda \left(1 + \frac{1}{R_0} \right) \right] \\
 &\quad + \frac{k_s \Lambda}{R_0} \left(R_0 \mu_x + \frac{k_s \Lambda}{R_0 \mu_x} \right) + \mu_x \mu_m (\mu_1 + \mu_y) \\
 &\quad + R_0 \mu_x \mu_m^2
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 a_1 a_2 - a_3 &= \left(R_0 \mu_x (\mu_1 + \mu_y) + \frac{k_s \Lambda}{R_0} \right) \left(\mu_1 + \mu_y + \mu_m + R_0 \mu_x \right. \\
 &\quad \left. + \frac{k_s \Lambda}{R_0 \mu_x} \right) \\
 &\quad + \mu_m \left[\mu_x (\mu_1 + \mu_y) + R_0 \mu_x \left(R_0 \mu_x + \mu_m + \frac{k_s \Lambda}{R_0 \mu_x} \right) \right] \\
 &> 0
 \end{aligned}$$



UNIVERSITAS BRAWIJAYA



Lampiran 3. Program

```
function dX=f1(X,M,miux,ks,A);  
dX=A-miux*X-ks*M*X;  
function dY=f2(X,Y,M,I,ks,miul,miuy,miuc);  
dY=ks*M*X-(miul+miuy)*Y-miuc*Y*I;  
function dM=f3(X,Y,M,I,r,miuy,ks,miuh,miu);  
dM=r*miuy*Y-ks*M*X-miuh*M-miui*M*I;  
function dI=f4(Y,M,I,lamdam,lamday,miui);  
dI=(lamday*Y+lamdam*M)*I-miui*I;  
clc;  
clear all;  
h=0.1;  
t=0:h:150;  
n=length(t)-1;  
  
miux=0.5;  
ks=0.0025;  
A=100;  
miul=0.01;  
miuy=0.5;  
miuc=0.002;  
r=2;  
miuh=0.003;  
lamdam=0.02;  
lamday=0.03;  
miui=0.05;  
miu=0.5;  
  
ro=(A*ks*(miuy*(r-1)-miul))/(miux*miu*(miul+miuy))  
X1=A/miux  
X2=miu*(miuy+miul)/(ks*(miuy*(r-1)-miul))  
Y2=(A/(miul+miuy))-(miu*miux/(ks*(miuy*(r-1)-  
miul)))  
M2=(A*(miuy*(r-1)-miul)/(miu*(miul+miuy))-miux/ks  
  
X_t(1)=100;  
Y_t(1)=20;  
M_t(1)=40;
```

```
I_t(1)=10;  
X_t2(1)=20;  
Y_t2(1)=10;  
M_t2(1)=15;  
I_t2(1)=5;  
X_t3(1)=60;  
Y_t3(1)=20;  
M_t3(1)=30;  
I_t3(1)=10;  
X_t4(1)=90;  
Y_t4(1)=30;  
M_t4(1)=50;  
I_t4(1)=20;
```

```
for i=1:n  
    X=X_t(i);  
    Y=Y_t(i);  
    M=M_t(i);  
    I=I_t(i);  
    X2=X_t2(i);  
    Y2=Y_t2(i);  
    M2=M_t2(i);  
    I2=I_t2(i);  
    X3=X_t3(i);  
    Y3=Y_t3(i);  
    M3=M_t3(i);  
    I3=I_t3(i);  
    X4=X_t4(i);  
    Y4=Y_t4(i);  
    M4=M_t4(i);  
    I4=I_t4(i);
```

```
cc=RK4(X,Y,M,I,miux,ks,A,miul,miuy,miuc,r,miuh,miu  
,lamdam,lamday,miui,h);
```

```
cc2=RK4(X2,Y2,M2,I2,miux,ks,A,miul,miuy,miuc,r,miuh  
,miu,m,lamdam,lamday,miui,h);
```

```
cc3=RK4(X3,Y3,M3,I3,miux,ks,A,miul,miuy,miuc,r,miuh  
,miu,m,lamdam,lamday,miui,h);
```

```
cc4=RK4(X4,Y4,M4,I4,miux,ks,A,miul,miuy,miuc,r,miuh  
,miu,m,lamdam,lamday,miui,h);
```

```

X_t(i+1)=cc(1);
Y_t(i+1)=cc(2);
M_t(i+1)=cc(3);
I_t(i+1)=cc(4);
X_t2(i+1)=cc2(1);
Y_t2(i+1)=cc2(2);
M_t2(i+1)=cc2(3);
I_t2(i+1)=cc2(4);
X_t3(i+1)=cc3(1);
Y_t3(i+1)=cc3(2);
M_t3(i+1)=cc3(3);
I_t3(i+1)=cc3(4);
X_t4(i+1)=cc4(1);
Y_t4(i+1)=cc4(2);
M_t4(i+1)=cc4(3);
I_t4(i+1)=cc4(4);
end;
figure(1);
plot(t,X_t,'r',t,Y_t,'m',t,M_t,'b',t,I_t,'g','LineWidth
idth',2);
xlabel('t');
ylabel('X(t),Y(t),M(t),I(t)');
legend('X(t)','Y(t)','M(t)','I(t)');
grid on;

untuk  $R_0 > 1$ 
figure(8);
plot3(X_t,Y_t,M_t,'b',X_t2,Y_t2,M_t2,'r',X_t3,Y_t3,
M_t3,'k',X_t4,Y_t4,M_t4,'g',X1,0,0,'r*',X2,Y2,M2,'k
*','LineWidth',3);
xlabel('X(t)');
ylabel('Y(t)');
zlabel('M(t)');
legend('N1','N2','N3','N4','E0','E1');
grid on;

Untuk  $R_0 < 1$ 
figure(8);
plot3(X_t,Y_t,M_t,'b',X_t2,Y_t2,M_t2,'r',X_t3,Y_t3,
M_t3,'k',X_t4,Y_t4,M_t4,'g',X1,0,0,'r*','LineWidth'
,3);
xlabel('X(t)');

```

```
ylabel('Y(t)');  
zlabel('M(t)');  
legend('N1', 'N2', 'N3', 'N4', 'E0')  
grid on;
```

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

