

LAPORAN AKHIR
PEMODELAN STRES VS IMUN

Disusun guna memenuhi tugas mata kuliah MA3271 Pemodelan Matematika



Oleh:

Kelompok 13

Ristania Putri Wahyudi	10119012
Dila Safitri	10119021
Carolina Sinaga	10119050
Relin Natasya S.	10119073
Winona Timothea Widjaja	10119099

Dosen Pembimbing:

Dr. Mochamad Apri, S.Si., M.Sc.

PROGRAM STUDI SARJANA MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT TEKNOLOGI BANDUNG
BANDUNG
2022

DAFTAR ISI

COVER	i
DAFTAR ISI	ii
BAB I: PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Motivasi	2
1.3 Rumusan Masalah	2
1.4 Tujuan Penelitian	2
1.5 Metodologi Penelitian	3
BAB II: TEORI DASAR	4
2.1 Stres	4
2.2 Sistem Imun	6
2.3 Hubungan antara Stres dan Sistem Imun	8
2.4 Teori Matematika yang Digunakan	10
BAB III: PEMBAHASAN	17
3.1 Siklus Pemodelan	17
3.2 Formulasi Model	17
3.3 Analisis Model	20
BAB IV: PENUTUP	38
4.1 Masalah yang Masih Terbuka	38
4.2 Kesimpulan	38
4.3 Saran	39
DAFTAR PUSTAKA	40

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

COVID-19 merupakan sebuah varian virus Corona yang pertama kali terdengar pada tahun 2019 di Wuhan, China. Virus ini menyerang sistem pernafasan manusia dan menimbulkan berbagai gejala seperti hilangnya indra penciuman dan perasa, demam, sesak nafas, dan lainnya. Berbeda dengan influenza, COVID-19 memiliki tingkat resiko kematian dan laju penyebaran yang lebih tinggi dan tercatat sejak tanggal 9 Maret 2020, WHO (*World Health Organization*) secara resmi menyatakan virus ini sebagai pandemi (telah menyebar ke seluruh dunia).

Pandemi COVID-19 telah berlangsung sejak pertengahan Maret 2020 hingga saat ini. Pandemi ini telah membawa berbagai perubahan pada pola hidup untuk seluruh masyarakat. Salah satu perubahan yang paling berpengaruh adalah peraturan PPKM (Pemberlakuan Pembatasan Kegiatan Masyarakat) yang dilakukan hampir di seluruh kota di Indonesia. PPKM merupakan salah satu upaya pemerintah Indonesia untuk mencegah penyebaran virus COVID-19. PPKM membatasi kita untuk berinteraksi dengan sesama secara langsung, pembatasan ini kemudian mengharuskan beberapa masyarakat untuk bekerja/belajar dari rumah, mengurangi kapasitas tempat usaha, dan membatasi perjalanan antar kota/negara. Perubahan-perubahan ini tidak jarang menimbulkan berbagai kekhawatiran dan kepanikan yang dapat dianggap sebagai stres.

Menurut KBBI, stres adalah gangguan atau kekacauan mental dan emosional yang disebabkan oleh faktor luar. Stres merupakan salah satu hal yang sangat lazim dialami oleh manusia, stres akut seperti tekanan saat menghadapi ujian sekolah tidak jarang berdampak positif dengan memicu manusia untuk bekerja dengan kapasitas lebih. Namun stres yang berlebihan dan yang terjadi terus menerus tentu bukan hal yang baik. Hal ini juga didukung oleh artikel dengan judul "*Stress effects on the body*" oleh *American Psychological Association* yang melampirkan berbagai efek samping dari stres pada tubuh, salah satunya pada sistem imun tubuh.

Sistem imun yang baik merupakan salah satu hal penting yang diperlukan guna menghindari maupun mengatasi virus COVID-19. Apabila sistem imun seseorang terganggu dan menjadi lebih rentan diserang virus COVID-19, hal ini tentu dapat memperluas dan memperbanyak penyebaran virus ini yang kemudian menyebabkan

perubahan-perubahan lainnya dan menghambat penanggulangan Pandemi COVID-19. Hal tersebut kemudian kembali akan memicu stres yang akan mengganggu sistem imun kita. Oleh sebab itu, diperlukan perhatian lebih mengenai bagaimana stres dapat memengaruhi sistem imun tubuh manusia.

1.2 Motivasi

Ingin memodelkan pengaruh stres terhadap respons imun untuk melihat bagaimana tingkat stres (akut dan kronis) memengaruhi kerja dari sistem imun pada tubuh manusia dengan meninjau indikator: perubahan hormon kortisol dan jumlah sel darah putih (sel fagosit).

1.3 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, penulis merumuskan beberapa masalah sebagai berikut.

- a. Bagaimana membangun model Matematika yang menjelaskan interaksi antara sistem imun dengan patogen pada kondisi normal?
- b. Bagaimana membangun model Matematika yang menjelaskan fenomena terganggunya sistem imun dalam memerangi patogen pada kondisi stres?
- c. Bagaimana perbedaan kinerja sistem imun pada kondisi normal dan stres?

1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah, maka penelitian ini memiliki tujuan sebagai berikut.

- a. Membangun model Matematika yang menjelaskan interaksi antara sistem imun dengan patogen pada kondisi normal
- b. Membangun model Matematika yang menjelaskan fenomena terganggunya sistem imun dalam memerangi patogen pada kondisi stres
- c. Menentukan perbedaan kinerja sistem imun pada kondisi normal dan stres

1.5 Metodologi Penelitian

1.5.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kualitatif dengan pendekatan deskriptif kualitatif sehingga hasil akhir dari penelitian ini berupa data deskriptif yang menggambarkan fenomena terkait topik yang diteliti.

1.5.2 Data dan Jenis Data

Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data sekunder yang diperoleh melalui studi literasi beberapa artikel maupun jurnal terkait.

1.5.3 Objek Penelitian

Objek dari penelitian ini adalah sistem imun manusia, dengan meninjau populasi fagosit dan patogen pada suatu sel manusia yang terinfeksi.

BAB II

TEORI DASAR

2.1 Stres

2.1.1 Definisi Stres

Stres merupakan keadaan internal seseorang yang berpotensi membahayakan, tidak terkendali, atau melebihi kemampuan individu dalam mengatasi keadaan tersebut yang diakibatkan oleh tuntutan fisik dari tubuh atau kondisi lingkungan dan sosial (Safaria, 2011). Stres adalah bagian alami dan penting dari kehidupan yang dapat membantu manusia menjadi lebih waspada dan antisipatif. Namun, apabila kadarnya berlebihan, stres dapat menyerang kesehatan melalui gangguan emosional dan fisik.

2.1.2 Jenis Stres

Berdasarkan durasinya, stres dapat dibagi menjadi dua jenis, yaitu stres akut dan stres kronis. Stres akut merupakan stres yang berlangsung dalam jangka waktu yang sebentar. Stres jenis ini dapat diakibatkan oleh berbagai macam kejadian seperti pertengkaran, kecelakaan, dan lain sebagainya. Sementara itu, stres kronis merupakan stres yang berlangsung dalam jangka waktu panjang. Sebagai contoh penyebab dari stres ini adalah ketika seseorang dihadapi masalah keuangan, menjalani kehidupan rumah tangga yang tidak bahagia, dan lain sebagainya.

2.1.3 Penyebab Stres

Stresor adalah seluruh stimulasi yang berbahaya dan menghasilkan reaksi stres. Akibatnya, stres juga dapat diartikan sebagai suatu kondisi yang menunjukkan perubahan akibat merespons suatu stresor.

Adapun, sumber stres dapat diklasifikasikan ke dalam tiga kategori, yaitu:

a. **Katastrofi/Malapetaka**

Katastrofi adalah kejadian besar yang terjadi secara tiba-tiba dan tidak dapat diprediksi. Contohnya seperti bencana alam, perang, dan lain-lain.

b. **Perubahan kehidupan**

Perubahan kehidupan seseorang dapat memicu terjadinya stres. Contohnya adalah kejadian seperti perceraian, kematian orang yang dicintai, kehilangan pekerjaan, dan lain-lain.

c. Kejadian sehari-hari

Kejadian yang terjadi dalam keseharian juga dapat menimbulkan stres seperti jadwal kerja yang padat, lalu lintas yang macet, antrian yang panjang, dan lain sebagainya.

2.1.4 Gejala Stres

Teori Beehr dan Newman (1978) membagi gejala stres menjadi tiga kategori, yakni gejala psikologis, fisik, dan perilaku. Adapun contoh dari setiap gejala tersebut adalah sebagai berikut.

Tabel 1 Contoh Gejala Stres

Gejala Psikologis	Gejala Fisik	Gejala Perilaku
Kecemasan	Mudah lelah secara fisik	Menurunnya produktifitas
Menurunnya fungsi intelektual	Masalah tidur	Kecenderungan perilaku yang berisiko tinggi
Lelah mental	Gangguan pencernaan, pernafasan, dan kulit	Perilaku makan yang tidak normal
Merasa terasing dan mengasingkan diri	Kepala pusing	Penurunan kualitas hubungan interpersonal
Kehilangan semangat hidup	Meningkatnya detak jantung dan tekanan darah	Penurunan prestasi

2.1.5 Tahap Reaksi Tubuh terhadap Stresor

Hans Selye, seorang dokter dan peneliti medis mengamati serangkaian perubahan fisiologis pada tikus setelah mereka mengalami stres. Berdasarkan penelitiannya tersebut, Hans mengidentifikasi tahap reaksi tubuh terhadap stresor menjadi tiga tahap, yaitu:

a. Reaksi Waspada (*Alarm Reaction Stage*)

Alarm merupakan situasi yang tidak diinginkan serta terjadi ketika ada perbedaan antara kenyataan yang sedang terjadi dan situasi yang diharapkan. Akibatnya, tubuh menerima rangsangan dan secara alami mengaktifkan reaksi *fight-or-flight*, yakni respons tubuh saat menghadapi bahaya yang membuat seseorang memilih antara

melawan (*fight*) atau berlari (*flight*). Hal ini disebabkan karena adanya kondisi yang berpotensi mengancam kestabilan kondisi tubuh.

b. Reaksi Resistensi (*Resistance Stage*)

Pada tahap ini, tubuh akan berusaha untuk bertahan dan melawan stres yang berkepanjangan serta menjaga sumber-sumber kekuatan dengan membentuk tenaga baru dan memperbaiki kerusakan yang ada. Tahap ini akan terjadi ketika *alarm* tidak berakhir atau dengan kata lain terjadinya konflik pada tahap tersebut.

c. Reaksi Kelelahan (*Exhaustion Stage*)

Pada fase terakhir ini akan terjadi penurunan resistensi karena ketidakmampuan tubuh mengadakan perlawanan terhadap sumber stres akibat stresor yang terus menetap atau munculnya stresor baru yang dapat memperburuk keadaan. Hal ini berarti tubuh sudah menyerah dikarenakan kehabisan kemampuan untuk melawan serangan yang mengancam. Jika sumber stres terus menetap, tubuh dapat mengalami *disease of adaptation*, yakni penyakit yang rentangnya panjang, mulai dari reaksi alergi sampai penyakit jantung, atau bahkan berujung pada kematian.

2.2 Sistem Imun

2.2.1 Definisi Sistem Imun

Sistem imun merupakan sistem pertahanan yang berperan dalam mengenal, menghancurkan serta menetralkan benda-benda asing atau sel abnormal yang berpotensi merugikan bagi tubuh. Sebagai suatu organ kompleks yang disusun oleh sel-sel spesifik, sistem imun juga merupakan suatu sistem sirkulasi yang terpisah dari pembuluh darah yang secara keseluruhan bekerja sama dalam mengeliminasi bahan infeksius dan antigen lain.

2.2.2 Komponen Sistem Imun

Sistem imun tubuh terdiri dari sel, jaringan, protein, dan organ. Beberapa komponen utama sistem imun di antara lain adalah sel darah putih (leukosit), antibodi (Imunoglobulin atau Ig), sistem komplemen, sistem limfatik, timus, dan sumsum tulang belakang. Leukosit sendiri diproduksi secara alami oleh sumsum tulang belakang dan produksi tersebut berlangsung secara konstan dikarenakan usia leukosit yang hanya bertahan sekitar 1-3 hari di dalam tubuh. Leukosit terdiri dari beberapa sel yang salah satunya dikelompokkan ke dalam fagosit (neutrofil dan makrofag). Selain diproduksi

secara alami, produksi fagosit sendiri juga dipengaruhi oleh adanya patogen yang berarti semakin banyaknya patogen akan meningkatkan produksi fagosit di dalam tubuh guna menekan jumlah patogen yang ada.

Patogen adalah organisme kecil penyebab infeksi pada tubuh. Produksi bakteri yang merupakan salah satu jenis patogen berkembang biak dengan cara pembelahan biner. Dalam proses ini, bakteri yang merupakan sel tunggal akan membelah menjadi dua sel anak yang identik dan pembelahan tersebut terus-menerus dilakukan. Seiring dengan meningkatnya jumlah patogen, jumlah fagosit akan turut meningkat seraya melakukan fagositosis, yaitu proses di mana sel menelan suatu partikel dan mencernanya. Pada umumnya, patogen yang masuk ke dalam sel tidak bisa menyerang sel fagosit.

2.2.3 Respons Imun

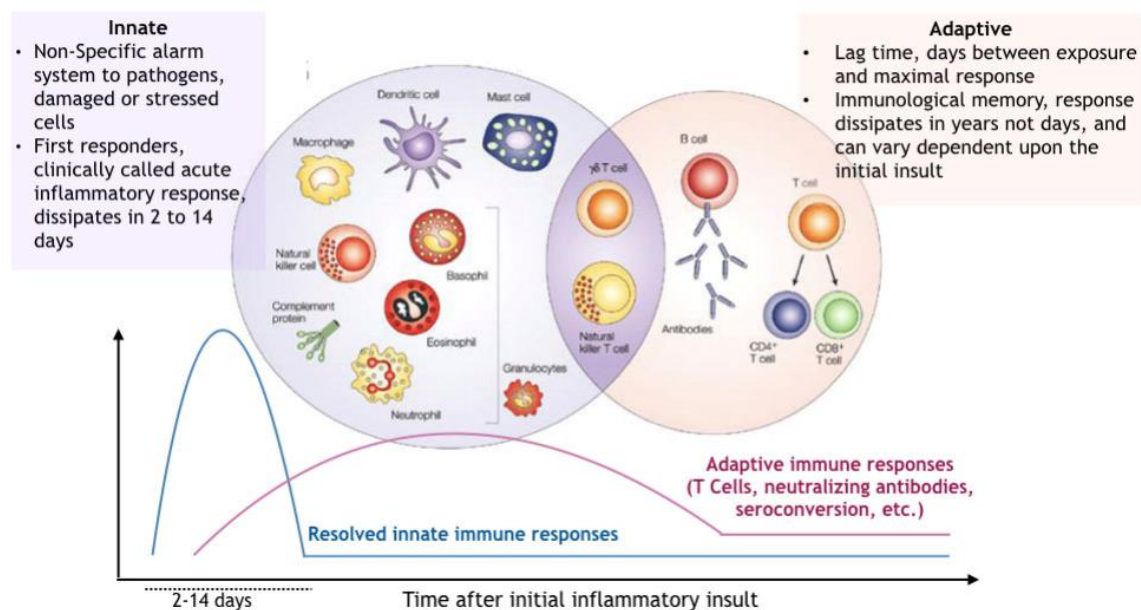
Respons imun adalah respons kolektif dan terkoordinasi dari sistem imun tubuh terhadap pengenalan zat asing. Apabila sistem imun terpapar oleh zat asing, maka akan terjadi dua jenis respons imun, yaitu respons imun *innate* (alami/nonspesifik) dan respons imun adaptif (spesifik).

Respons imun *innate* menjadi garda terdepan pertahanan tubuh manusia untuk mendeteksi benda asing yang masuk. Contoh komponen imunitas *innate* adalah sel fagosit (makrofag dan neutrofil) yang secara hereditas mempunyai sejumlah peptida antimikrobia dan protein yang mampu membunuh berbagai macam bahan patogen atau dengan kata lain bukan hanya satu bahan patogen yang spesifik.

Ketika respons imun *innate* merasa tidak bisa mengatasi benda asing yang ada, dia akan mengirimkan sinyal kepada respons imun adaptif untuk mengaktifkan sel-sel kekebalan tubuh dan menghasilkan antibodi yang menyebabkan respons imun adaptif akan meningkat. Pada respons imun adaptif, sel limfosit (sel T dan sel B) merupakan komponen dasar yang penting, yakni dalam mengindikasikan adanya respons imun yang spesifik.

Dengan demikian, dua perbedaan penting antara respons imun *innate* dan adaptif adalah respons imun adaptif lebih spesifik untuk bahan patogen/antigen tertentu dan meningkat pada tiap paparan selanjutnya oleh antigen yang sama. Namun, keduanya tetap bekerja sama pada beberapa tahap dalam upaya menyerang antigen

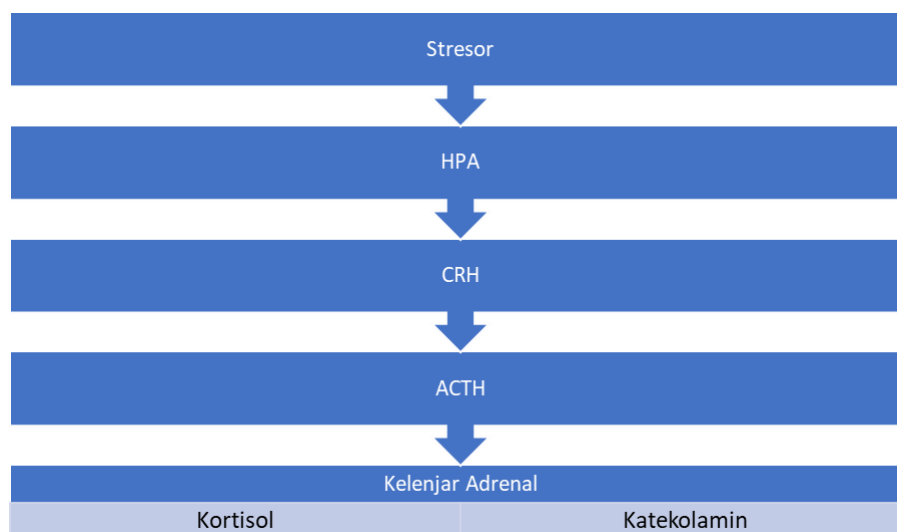
yang ada. Pada gambar di bawah ini diperlihatkan bahwa kedua respons imun saling bekerja sama dalam memerangi patogen yang ada.



Gambar 1 Respons Imun

2.3 Hubungan antara Stres dan Sistem Imun

2.3.1 Alur Hubungan antara Stres dan Sistem Imun



Gambar 2 Alur Pelepasan Hormon Stres

Proses ini diawali dengan stresor yang menstimulasi *Hypothalamic Pituitary Adrenal* (HPA) untuk melepaskan *Corticotrophin-releasing Hormone* (CRH) yang memicu kembali HPA untuk melepaskan *Adrenocorticotrophic Hormone* (ACTH).

Hormon ini mengikuti aliran darah dan ketika mencapai kelenjar adrenal akan memicu sekresi hormon stres, yaitu kortisol dan katekolamin.

2.3.1.1 Kortisol

Hormon kortisol adalah hormon steroid yang terjadi secara alami. Hormon ini diproduksi oleh kelenjar adrenal yang juga diatur oleh kelenjar pituitari. Fungsi utamanya adalah berkaitan dengan respons tubuh terhadap stres. Kortisol akan menghambat peredaran leukosit dari sirkulasi darah menuju ekstraseluler seperti jaringan atau organ tubuh. Akibatnya, jumlah leukosit di sirkulasi tinggi, sedangkan di ekstraselulernya rendah. Jadi, leukosit tidak dapat melaksanakan fungsinya untuk membunuh patogen pada sel yang terinfeksi. Apabila patogen terus menetap dan tidak diatasi, maka hal itu akan menghambat respons penyembuhan dari tubuh dan menyebabkan tubuh lebih rentan terhadap penyakit.

Selain itu, kortisol juga menurunkan fungsi fagosit dan limfosit sehingga mengurangi respons inflamasi dan mengurangi jumlah imunoglobulin. Apabila jumlah antibodi ditekan, maka akan semakin sulit tubuh dalam memerangi patogen yang ada. Akibatnya, patogen yang ada lebih besar kemungkinannya untuk berkembang dan menyebabkan penyakit yang ada bertambah parah atau bahkan menimbulkan penyakit baru. Lebih lanjut, apabila respons inflamasi berkurang, maka berkurang pula kemampuan tubuh untuk mencegah bakteri masuk ke jaringan ikat sehingga menghambat penyembuhan luka.

2.3.1.2 Katekolamin

Katekolamin adalah kelompok hormon yang berperan dalam respons stres dan mekanisme *fight or flight* yang menyebabkan peningkatan detak jantung dan tekanan darah. Katekolamin juga berperan sebagai neurotransmitter, yakni senyawa kimia yang berperan dalam penyampaian sinyal di otak. Katekolamin terdiri dari epinefrin dan norepinefrin. Peningkatan dari epinefrin akan mengganggu homeostasis sehingga tubuh akan sulit menjaga kestabilan saat lingkungannya mengalami perubahan, misalnya dalam mempertahankan suhu tubuh dan penyembuhan luka.

2.4 Teori Matematika yang Digunakan

2.4.1 Persamaan Diferensial

Persamaan diferensial adalah persamaan matematika untuk fungsi satu variabel atau lebih, yang menghubungkan nilai fungsi itu sendiri dan turunannya dalam berbagai orde. Persamaan diferensial memegang peranan penting dalam rekayasa, fisika, ilmu ekonomi dan berbagai macam disiplin ilmu lain.

Bentuk umum dari persamaan diferensial biasa orde n yaitu

$$\frac{dx_1}{dt} = f(t, x_1, \dots, x_n)$$
$$\frac{dy_1}{dt} = f(t, y_1, \dots, y_n)$$

Persamaan ini menyatakan adanya hubungan antara variabel bebas x dan variabel bebas y beserta turunannya yang sama dengan nol.

Persamaan diferensial biasa terbagi menjadi dua yaitu persamaan diferensial biasa linear dan nonlinear. Persamaan diferensial biasa linear adalah persamaan diferensial yang berderajat satu pada peubah bebas dan turunan-turunannya. Secara umum, persamaan diferensial biasa linear orde n dituliskan sebagai

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

Persamaan di atas linear jika memenuhi syarat-syarat sebagai berikut.

1. Memiliki derajat satu variabel yang dipengaruhi (terikat) dan turunan-turunannya
2. Variabel dipengaruhi (terikat) dengan berbagai turunannya tidak ada perkalian
3. Fungsi transenden bukan variabel terikat

Suatu persamaan diferensial biasa dikatakan non-linear jika tidak memenuhi syarat-syarat persamaan diferensial biasa linear, atau bisa dikatakan juga jika persamaan diferensial tersebut memenuhi paling sedikit satu dari kriteria berikut.

1. Memuat variabel tak bebas dari turunan-turunannya berpangkat selain satu.
 2. Terdapat perkalian dari variabel tak bebas dan/atau turunan-turunannya.
 3. Terdapat fungsi transendental dari variabel tak bebas dan turunan-turunannya
- sehingga jika terdapat beberapa persamaan diferensial biasa nonlinear yang saling terikat maka persamaan disebut persamaan diferensial biasa nonlinear.

Berikut contoh sistem persamaan diferensial non-linear yang terdiri dari dua fungsi tak diketahui.

$$\frac{dx}{dt} = ax + by + F(x, y)$$

$$\frac{dy}{dt} = cx + dy + G(x, y)$$

dimana $ad - bc \neq 0$, dan $a, b, c, d \in \mathbb{R}$.

2.4.2 Model Matematika *Predator-Prey*

Pemangsa (*predator*) dan mangsa (*prey*) akan selalu hidup berdampingan. Misalnya seekor kijang yang dimangsa oleh harimau, seekor tikus yang dimakan kucing, dan ulat tomat yang memakan daun tomat. Interaksi antara pemangsa dan mangsa ini sangat penting dalam ekosistem. Salah satu sifat yang menarik yaitu dalam jangka panjang, pemangsa dan mangsa dapat beradaptasi. Pemangsa beradaptasi dalam hal pendeteksian dan penangkapan mangsa, sementara mangsa beradaptasi dalam hal menghindari dari pendeteksian dan penangkapan pemangsa.

Model *predator-prey* atau bisa disebut juga model Lotka-Volterra, merupakan sepasang persamaan diferensial non-linear orde pertama, sering digunakan untuk menggambarkan dinamika sistem biologis di mana dua spesies berinteraksi, satu sebagai predator dan yang lainnya sebagai mangsa. Populasi berubah sepanjang waktu berdasarkan persamaan

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \alpha x - \beta xy \\ \frac{dy}{dt} &= \delta xy - \gamma y\end{aligned}$$

dengan x menggambarkan jumlah populasi mangsa, y menggambarkan jumlah populasi pemangsa, $\frac{dx}{dt}$ dan $\frac{dy}{dt}$ menggambarkan laju perubahan populasi, t waktu, serta $\alpha, \beta, \delta, \gamma$ koefisien-koefisien positif.

Penyelesaian sistem persamaan diferensial linear maupun non-linear dapat menggunakan metode eksplisit diperluas, yaitu dengan metode eliminasi atau metode matriks. Persamaan diferensial linear maupun persamaan diferensial non-linear biasanya ada dalam pemakaiannya, namun persamaan terpisah, homogen, eksak dapat ditentukan solusi analitiknya secara eksplisit.

2.4.3 Nilai Eigen dan Vektor Eigen

Jika A adalah suatu matriks berukuran $n \times n$, maka sebuah vektor tak nol v pada \mathbb{R}^n disebut vektor eigen dari A jika Av adalah kelipatan skalar λ dari v , atau bisa dituliskan sebagai berikut.

$$Av = \lambda v,$$

dengan λ merupakan nilai eigen dari A .

Nilai eigen matriks A merupakan solusi tak nol dari persamaan

$$(A - \lambda I)v = 0.$$

Persamaan ini memiliki solusi tak nol jika

$$\det(\lambda I - A) = 0$$

yang merupakan persamaan karakteristik matriks A . Nilai eigen dari matriks A adalah skalar yang memenuhi persamaan karakteristik.

2.4.4 Titik Keseimbangan

Titik keseimbangan (titik ekuilibrium) merupakan titik tetap yang tidak berubah terhadap waktu. misalkan persamaan diferensialnya sebagai berikut.

$$\frac{dx}{dt} = f(x, y)$$

$$\frac{dy}{dt} = g(x, y)$$

maka titik keseimbangan (x', y') diperoleh ketika $f(x', y') = 0$ dan $g(x', y') = 0$, atau bisa ditulis juga ketika

$$\frac{dx}{dt} = 0$$

$$\frac{dy}{dt} = 0$$

yang menyatakan ketika keadaan seimbang. Titik tetap ini identik dengan titik kritis suatu fungsi.

2.4.5 Kestabilan Titik Keseimbangan

Titik kesetimbangan merupakan solusi konstan dari sistem persamaan diferensial sepanjang waktu. Titik akan memenuhi

$$\frac{dx_1}{dt} = 0, \frac{dx_2}{dt} = 0, \dots, \frac{dx_n}{dt} = 0.$$

Berdasarkan Olsder dan Woude, suatu persamaan diferensial orde satu $x' = f(x)$ dengan kondisi awal $x(0) = x_0$ dan memiliki solusi $x(t, x_0)$ maka:

1. Titik keseimbangan x' disebut stabil jika untuk setiap $\varepsilon > 0$, ada $\delta > 0$ sehingga jika $\|x_0 - x'\| < \delta$ maka $\|x(t, x_0) - x'\| < \varepsilon$ untuk $t \geq 0$.
2. Titik kesetimbangan x' disebut stabil asimptotik jika titik tersebut stabil dan jika ada $\delta_1 > 0$ sedemikian sehingga $\lim_{t \rightarrow \infty} \|x(t, x_0) - x'\| = 0$ jika $\|x_0 - x'\| < \delta_1$.
3. Titik kesetimbangan x' tidak stabil jika tidak memenuhi persyaratan 1.

Pertimbangkan sistem persamaan diferensial *autonomous* dua dimensi berikut

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= ax + by \\ \frac{dy}{dt} &= cx + dy\end{aligned}$$

dengan asumsi $ad - bc \neq 0$. Akibatnya, titik $(0,0)$ merupakan satu-satunya titik keseimbangan untuk sistem persamaan diferensial di atas, dengan akar dari persamaan karakteristik adalah

$$\lambda - (a + d)\lambda + ad - bc = 0,$$

maka sifat stabilitas titik kesetimbangan $(0,0)$ dari persamaan di atas hampir seluruhnya tergantung pada akar-akar persamaan karakteristiknya. Dengan kata lain, kestabilan suatu titik kesetimbangan dapat diperiksa dari nilai eigen sistem tersebut.

Berdasarkan teorema pada Boyce dan Di Prima, misalkan r_1, r_2 adalah nilai eigen dari sistem linear yang bersesuaian dengan sistem non-linear, maka tipe dan kestabilan titik kesetimbangan $(0,0)$ dari sistem linear dan titik kesetimbangan (x, y) dari sistem linear diberikan pada tabel berikut.

Tabel 2 Tipe dan Kestabilan Titik Keseimbangan Berdasarkan Nilai Eigen

r_1, r_2	Linear System		Locally Linear System	
	Type	Stability	Type	Stability
$r_1 > r_2 > 0$	N	Unstable	N	Unstable
$r_1 < r_2 < 0$	N	Asymptotically stable	N	Asymptotically stable
$r_2 < 0 < r_1$	SP	Unstable	SP	Unstable
$r_1 = r_2 > 0$	PN or IN	Unstable	N or SpP	Unstable
$r_1 = r_2 < 0$	PN or IN	Asymptotically stable	N or SpP	Asymptotically stable
$r_1, r_2 = \lambda \pm i\mu$				
$\lambda > 0$	SpP	Unstable	SpP	Unstable
$\lambda < 0$	SpP	Asymptotically stable	SpP	Asymptotically stable
$r_1 = i\mu, r_2 = -i\mu$	C	Stable	C or SpP	Indeterminate

Note: N, node; IN, improper node; PN, proper node; SP, saddle point; SpP, spiral point; C, center.

2.4.6 Kriteria Routh-Hurwitz

Kriteria Routh-Hurwitz merupakan salah satu alternatif untuk menentukan nilai-nilai eigen dari matriks Jacobian di titik ekuilibrium untuk menguji sifat kestabilan. Kriteria kestabilan Routh-Hurwitz ini tidak melihat tanda bagian real dari nilai eigen atau akar-akar persamaan karakteristik secara langsung melainkan melihat koefisien dari persamaan karakteristik. Suatu metode dipertimbangkan untuk menguji kestabilan titik keseimbangan dari sistem dinamik linear dengan koefisien konstan,

$$\frac{dx}{dt} = Ax$$

dengan x adalah matriks berukuran $n \times l$ dan A adalah matriks berukuran $n \times n$.

Jika diberikan suatu polinomial

$$f(r) = r^n + p_{n-1}r^{n-1} + \dots + p_1r + p_0$$

dengan $p_0, p_1, p_2, \dots, p_{n-1}$ adalah konstanta real yang mempunyai n akar r_1, r_2, \dots, r_n , masing-masing akar bernilai real atau mungkin kompleks, yang memenuhi $f(r_i) = 0$ untuk $i = 1, 2, \dots, n$. Dengan kata lain berlaku

$$f(r) = (r - r_1)(r - r_2) \dots (r - r_n).$$

Nilai eigen dari matriks A merupakan akar-akar dari polinomial $f(r)$.

Uji kestabilan Hurwitz untuk titik kesetimbangan $O = (0, 0, \dots, 0)$ pada sistem tidak melibatkan perhitungan nilai eigen dari matriks A . Uji Kestabilan Hurwitz menguji determinan dari matriks H_n yang disebut matriks Hurwitz. Entri-entri matriks Hurwitz nilainya hanya memuat $0, 1, p_0, p_1, p_2, \dots$. Maka matriks Hurwitz diberikan sebagai berikut.

$$\begin{aligned} H_1 &= (p_{n-1}) \\ H_2 &= \begin{pmatrix} p_{n-1} & p_{n-3} \\ 1 & p_{n-2} \end{pmatrix} \\ H_3 &= \begin{pmatrix} p_{n-1} & p_{n-3} & p_{n-5} \\ 1 & p_{n-2} & p_{n-4} \\ 0 & p_{n-1} & p_{n-3} \end{pmatrix} \end{aligned}$$

sampai matriks H_n , dengan nilai p_j didefinisikan bernilai nol jika j bernilai negatif.

Berdasarkan teorema uji kestabilan Hurwitz (Jeffries, 1989), misalkan setiap dinamik mempunyai trajektori konstan nol. Maka setiap matriks Hurwitz mempunyai determinan dengan nilai positif jika dan hanya jika setiap bagian real dari nilai eigen matriks A bernilai negatif dan nol merupakan suatu trajektori atraktor yaitu keseimbangan 0 stabil asimptotik.

Untuk nilai n kecil, uji kestabilan Hurwitz menyatakan bahwa masing-masing matriks Hurwitz mempunyai determinan dengan nilai positif jika dan hanya jika untuk

$$\begin{aligned} n = 1, p_0 &> 0 \\ n = 2, p_0, p_1 &> 0 \\ n = 3, p_0, p_1, p_2 &> 0, p_1 p_2 - p_0 > 0 \end{aligned}$$

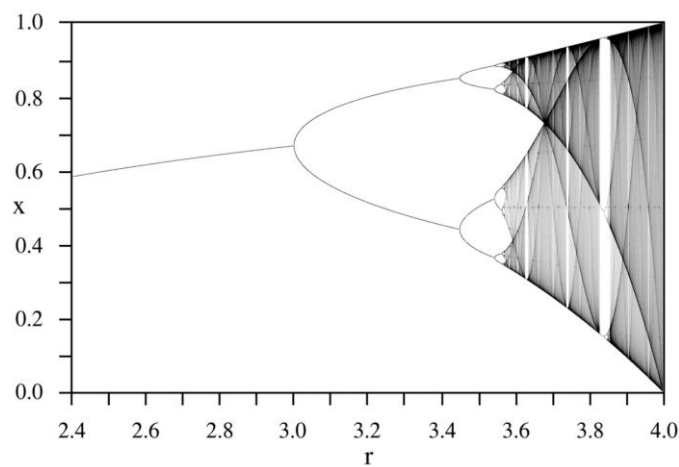
dan seterusnya.

Dengan demikian, kestabilan titik keseimbangan nol dapat diketahui dengan memperhatikan nilai-nilai koefisien dari persamaan karakteristik matriks A (Toaha, 2013).

2.4.7 Diagram Bifurkasi

Diagram bifurkasi menunjukkan nilai yang dikunjungi atau didekati secara asimptotik (titik tetap, orbit periodik, atau penarik kacau) dari suatu sistem sebagai fungsi parameter bifurkasi dalam sistem. Biasanya untuk mewakili nilai stabil dengan garis padat dan nilai tidak stabil dengan garis putus-putus, meskipun seringkali titik tidak stabil dihilangkan. Salah satu contoh diagram bifurkasi adalah dengan persamaan $x_{n+1} = rx_n(1 - x_n)$.

Diagram bifurkasi berparameter r ditunjukkan pada sumbu horizontal plot dan sumbu vertical menunjukkan himpunan nilai fungsi logistik yang dikunjungi secara asimptotik dari hampir semua kondisi awal, seperti pada gambar berikut.



Gambar 3 Contoh Diagram Bifurkasi

BAB III

PEMBAHASAN

3.1 Siklus Pemodelan

Berikut adalah langkah-langkah yang penulis lakukan dalam menyelesaikan pemodelan:

1. Mempelajari perbedaan stres akut dan stres kronis pada tubuh.
2. Mempelajari tahap reaksi tubuh terhadap stresor.
3. Mempelajari mekanisme sistem imun tubuh.
4. Mempelajari hubungan antara stres dan sistem imun.
5. Mempelajari persamaan diferensial orde satu serta kriteria Routh-Hurwitz untuk menentukan kestabilan titik kesetimbangan.
6. Menentukan parameter dan variabel yang akan digunakan untuk membangun model.
7. Menentukan asumsi-asumsi yang akan digunakan untuk membangun model.
8. Membangun diagram alur interaksi antara fagosit dan patogen serta diagram alur interaksi antara fagosit, patogen dan kortisol.
9. Merumuskan model persamaan diferensial laju perubahan populasi fagosit dan patogen terhadap waktu ketika tubuh dalam keadaan normal (tidak stres) serta stres.
10. Menganalisis perilaku fagosit dan patogen di dalam sel pada kedua keadaan dengan meninjau kestabilan titik kesetimbangan dan melakukan studi kasus.

3.2 Formulasi Model

3.2.1 Model 1: Model Interaksi Sistem Imun-Patogen dalam Keadaan Tubuh Normal (Tidak Stres)

Asumsi yang digunakan untuk membangun Model 1 yaitu:

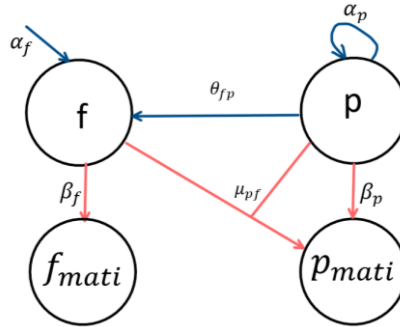
1. Interaksi fagosit dan patogen hanya ditinjau pada sel yang terinfeksi oleh patogen.
2. Lingkungan sel terinfeksi hanya dihuni oleh populasi fagosit dan patogen
3. Model ditinjau pada kondisi normal (tidak dalam keadaan stres) dan dengan sistem imun yang sehat.
4. Kortisol dalam jumlah normal sehingga tidak mempengaruhi sistem imun.
5. Jenis patogen yang masuk ke dalam tubuh tidak bisa membunuh fagosit tubuh.

6. Laju produksi alami fagosit konstan dan tidak bergantung pada jumlah fagosit yang sudah ada.
7. Laju perkembangbiakan alami patogen jauh lebih besar dibandingkan laju kematian alaminya.

Misalkan variabel untuk masalah ini adalah f yang menyatakan populasi fagosit pada sel terinfeksi dan p yang menyatakan populasi patogen pada sel terinfeksi, serta beberapa parameter yang digunakan antara lain:

- α_f : konstanta produksi alami fagosit
- α_p : rasio kelahiran alami patogen
- θ_{fp} : rasio produksi fagosit akibat adanya patogen
- β_f : rasio kematian alami fagosit
- β_p : rasio kematian alami patogen
- μ_{pf} : rasio kematian patogen akibat diserang fagosit
- $\delta_p = \alpha_p - \beta_p$: selisih antara rasio kelahiran dan kematian alami patogen

dengan $f, \alpha_f, \beta_f, \delta_p, \theta_{fp}, \mu_{pf} > 0$ dan $p \geq 0$, maka berdasarkan teori mengenai mekanisme sistem imun dalam menyerang patogen dan asumsi yang dirumuskan sebelumnya, alur interaksi antara fagosit dan patogen dapat digambarkan sebagai berikut.



Gambar 4 Diagram Alur Interaksi Model 1

Dengan demikian, penulis membangun Model 1 berupa sistem persamaan diferensial yang menjelaskan interaksi tersebut yakni

$$\frac{df}{dt} = \alpha_f + \theta_{fp}fp - \beta_f f \dots (1)$$

$$\frac{dp}{dt} = \alpha_p p - \beta_p p - \mu_{pf}pf \Leftrightarrow \frac{dp}{dt} = (\alpha_p - \beta_p)p - \mu_{pf}pf$$

$$\Leftrightarrow \frac{dp}{dt} = \delta_p p - \mu_{pf} pf \dots (2)$$

dengan persamaan (1) menyatakan laju perubahan populasi fagosit terhadap waktu dan persamaan (2) menyatakan laju perubahan populasi patogen terhadap waktu.

3.2.2 Model 2: Model Interaksi Sistem Imun-Patogen dalam Keadaan Tubuh Stres

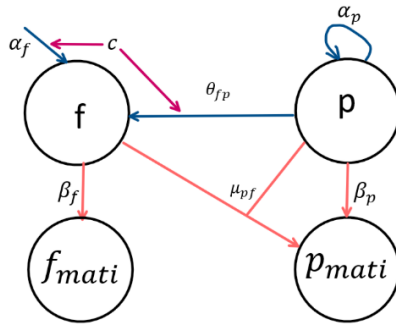
Asumsi yang digunakan untuk membangun model 2, yaitu:

1. Interaksi fagosit dan patogen hanya ditinjau pada sel yang terinfeksi oleh patogen.
2. Lingkungan sel terinfeksi hanya dihuni oleh populasi fagosit dan patogen
3. Model ditinjau pada kondisi tubuh stres.
4. Kortisol meningkat sehingga mengganggu sistem imun dengan menghambat peredaran leukosit ke sel terinfeksi.
5. Jenis patogen yang masuk ke dalam tubuh tidak bisa membunuh fagosit tubuh.
6. Laju produksi alami fagosit konstan dan tidak bergantung pada jumlah fagosit yang sudah ada.
7. Laju perkembangbiakan alami patogen jauh lebih besar dibandingkan laju kematian alaminya.

Misalkan variabel untuk masalah ini adalah f yang menyatakan populasi fagosit pada sel terinfeksi dan p yang menyatakan populasi patogen pada sel terinfeksi, serta beberapa parameter yang digunakan antara lain:

- α_f : konstanta produksi alami fagosit
- α_p : rasio kelahiran alami patogen
- θ_{fp} : rasio produksi fagosit akibat adanya patogen
- β_f : rasio kematian alami fagosit
- β_p : rasio kematian alami patogen
- μ_{pf} : rasio kematian patogen akibat diserang fagosit
- $\delta_p = \alpha_p - \beta_p$: selisih antara rasio kelahiran dan kematian alami patogen
- c : peningkatan kortisol saat tubuh stres

dengan $f, \alpha_f, \beta_f, \delta_p, \theta_{fp}, \mu_{pf} > 0$ dan $c, p \geq 0$, maka berdasarkan teori dan asumsi, alur interaksi antara fagosit dan patogen dapat digambarkan sebagai berikut.



Gambar 5 Diagram Alur Interaksi Model 2

Dengan demikian, penulis membangun Model 2 berupa sistem persamaan diferensial yang menjelaskan interaksi tersebut yakni

$$\frac{df}{dt} = \frac{\alpha_f + \theta_{fp}fp}{1 + c} - \beta_f f \dots (3)$$

$$\begin{aligned} \frac{dp}{dt} &= \alpha_p p - \beta_p p - \mu_{pf} pf \Leftrightarrow \frac{dp}{dt} = (\alpha_p - \beta_p)p - \mu_{pf} pf \\ &\Leftrightarrow \frac{dp}{dt} = \delta_p p - \mu_{pf} pf \dots (4) \end{aligned}$$

dengan persamaan (3) menyatakan laju perubahan populasi fagosit terhadap waktu dan persamaan (4) menyatakan laju perubahan populasi patogen terhadap waktu.

3.3 Analisis Model

3.3.1 Analisis Model 1

3.3.1.1 Titik Kesetimbangan

Berdasarkan model yang dirumuskan sebelumnya, akan dicari titik kesetimbangan dari sistem persamaan diferensial dengan

$$\begin{aligned} \frac{df}{dt} &= 0 & \frac{dp}{dt} &= 0 \\ \Leftrightarrow \alpha_f + \theta_{fp}fp - \beta_f f &= 0 & \Leftrightarrow \delta_p p - \mu_{pf} pf &= 0 \\ \Leftrightarrow \alpha_f + (\theta_{fp}p - \beta_f)f &= 0 & \Leftrightarrow (\delta_p - \mu_{pf}f)p &= 0 \\ \Leftrightarrow f &= \frac{\alpha_f}{\beta_f - \theta_{fp}p} & \Leftrightarrow p &= 0 \text{ atau } f = \frac{\delta_p}{\mu_{pf}} \end{aligned}$$

Pertama, substitusi $f = \frac{\alpha_f}{\beta_f - \theta_{fp}p}$ pada persamaan diferensial kedua sehingga kita bisa peroleh

$$\begin{aligned}
\frac{dp}{dt} &= \delta_p p - \mu_{pf} p f = 0 \\
\Leftrightarrow \delta_p p - \mu_{pf} p \left(\frac{\alpha_f}{\beta_f - \theta_{fp} p} \right) &= 0 \\
\Leftrightarrow \delta_p p &= \mu_{pf} p \frac{\alpha_f}{\beta_f - \theta_{fp} p} \\
\Leftrightarrow \beta_f - \theta_{fp} p &= \frac{\alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p} \\
\Leftrightarrow \theta_{fp} p &= \beta_f - \frac{\alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p} = \frac{\beta_f \delta_p - \alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p} \\
\Leftrightarrow p &= \frac{\beta_f \delta_p - \alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p \theta_{fp}}.
\end{aligned}$$

Akibatnya,

$$f = \frac{\alpha_f}{\beta_f - \theta_{fp} p} = \frac{\alpha_f}{\beta_f - \theta_{fp} \left(\frac{\beta_f \delta_p - \alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p \theta_{fp}} \right)} = \frac{\alpha_f \delta_p}{\alpha_f \mu_{pf}} = \frac{\delta_p}{\mu_{pf}}.$$

Selanjutnya, substitusi $p = 0$ ke persamaan diferensial pertama yang akan menghasilkan

$$\begin{aligned}
\frac{df}{dt} &= \alpha_f + \theta_{fp} f p - \beta_f f = 0 \\
\Leftrightarrow \alpha_f + \theta_{fp} f(0) - \beta_f f &= 0 \\
\Leftrightarrow f &= \frac{\alpha_f}{\beta_f}.
\end{aligned}$$

Terakhir, substitusi $f = \frac{\delta_p}{\mu_{pf}}$ ke persamaan diferensial pertama sehingga akan didapat

$$\begin{aligned}
\frac{df}{dt} &= \alpha_f + \theta_{fp} f p - \beta_f f = 0 \\
\Leftrightarrow \alpha_f + \theta_{fp} \left(\frac{\delta_p}{\mu_{pf}} \right) p - \beta_f \left(\frac{\delta_p}{\mu_{pf}} \right) &= 0 \\
\Leftrightarrow \alpha_f \frac{\mu_{pf}}{\delta_p} + \theta_{fp} p - \beta_f &= 0 \\
\Leftrightarrow p &= \frac{\beta_f - \alpha_f \frac{\mu_{pf}}{\delta_p}}{\theta_{fp}} = \frac{\beta_f \delta_p - \alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p \theta_{fp}}.
\end{aligned}$$

Dengan demikian, terdapat dua titik kesetimbangan dari sistem persamaan diferensial yang ditinjau sebagai Model 1, yaitu $(f, p) = \left(\frac{\alpha_f}{\beta_f}, 0\right)$ dan $(f, p) = \left(\frac{\delta_p}{\mu_{pf}}, \frac{\beta_f \delta_p - \alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p \theta_{fp}}\right)$ dengan syarat eksistensi titik kesetimbangan yang kedua adalah $\beta_f \delta_p \geq \alpha_f \mu_{pf}$.

3.3.1.2 Syarat Kestabilan Titik Kesetimbangan

Misalkan $G(f, p) = \alpha_f + \theta_{fp}fp - \beta_f f$ dan $H(f, p) = \delta_p p - \mu_{pf}pf$, maka matriks Jacobi dari sistem persamaan tersebut adalah

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial G(f, p)}{\partial f} & \frac{\partial G(f, p)}{\partial p} \\ \frac{\partial H(f, p)}{\partial f} & \frac{\partial H(f, p)}{\partial p} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \theta_{fp}p - \beta_f & \theta_{fp}f \\ -\mu_{pf}p & \delta_p - \mu_{pf}f \end{bmatrix}.$$

Untuk titik kesetimbangan pertama yaitu $(f, p) = \left(\frac{\alpha_f}{\beta_f}, 0\right)$, matriks Jacobi di atas menjadi

$$J = \begin{bmatrix} \theta_{fp}(0) - \beta_f & \theta_{fp} \frac{\alpha_f}{\beta_f} \\ -\mu_{pf}(0) & \delta_p - \mu_{pf} \frac{\alpha_f}{\beta_f} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\beta_f & \theta_{fp} \frac{\alpha_f}{\beta_f} \\ 0 & \delta_p - \mu_{pf} \frac{\alpha_f}{\beta_f} \end{bmatrix}.$$

Nilai eigen λ adalah akar dari persamaan $\det(J - I\lambda) = 0$ yakni

$$\begin{aligned} \det \begin{bmatrix} -\beta_f - \lambda & \theta_{fp} \frac{\alpha_f}{\beta_f} \\ 0 & \left(\delta_p - \mu_{pf} \frac{\alpha_f}{\beta_f}\right) - \lambda \end{bmatrix} &= 0 \\ [-\beta_f - \lambda] \left[\left(\delta_p - \mu_{pf} \frac{\alpha_f}{\beta_f}\right) - \lambda \right] - 0 &= 0 \\ \Leftrightarrow \lambda_1 = -\beta_f \text{ atau } \lambda_2 = \delta_p - \mu_{pf} \frac{\alpha_f}{\beta_f} &= \frac{\beta_f \delta_p - \alpha_f \mu_{pf}}{\beta_f}. \end{aligned}$$

Karena $\lambda_1, \lambda_2 \in \mathbb{R}$, maka titik kesetimbangan ini akan stabil asimtotik jika $\lambda_1, \lambda_2 < 0$. Sebelumnya kita telah asumsikan bahwa $\beta_f > 0$ sehingga λ_1 pastilah negatif. Sementara itu, agar $\lambda_2 < 0$ syarat yang harus dipenuhi adalah

$$\frac{\beta_f \delta_p - \alpha_f \mu_{pf}}{\beta_f} < 0 \Leftrightarrow \beta_f \delta_p - \alpha_f \mu_{pf} < 0 \Leftrightarrow \beta_f \delta_p < \alpha_f \mu_{pf}.$$

Akibatnya, jika titik kesetimbangan pertama stabil, maka titik kesetimbangan kedua yaitu $(f, p) = \left(\frac{\delta_p}{\mu_{pf}}, \frac{\beta_f \delta_p - \alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p \theta_{fp}} \right)$ tidak eksis.

Adapun dengan mensubstitusi titik kesetimbangan kedua pada matriks Jacobi, didapat

$$J = \begin{bmatrix} \theta_{fp} \frac{\beta_f \delta_p - \alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p \theta_{fp}} - \beta_f & \theta_{fp} \frac{\delta_p}{\mu_{pf}} \\ -\mu_{pf} \frac{\beta_f \delta_p - \alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p \theta_{fp}} & \delta_p - \mu_{pf} \frac{\delta_p}{\mu_{pf}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{-\alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p} & \theta_{fp} \frac{\delta_p}{\mu_{pf}} \\ -\mu_{pf} \frac{\beta_f \delta_p - \alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p \theta_{fp}} & 0 \end{bmatrix},$$

sehingga dari persamaan $\det(J - I\lambda) = 0$ diperoleh

$$\begin{aligned} \det \begin{bmatrix} \frac{-\alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p} - \lambda & \theta_{fp} \frac{\delta_p}{\mu_{pf}} \\ -\mu_{pf} \frac{\beta_f \delta_p - \alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p \theta_{fp}} & 0 - \lambda \end{bmatrix} &= 0 \\ \left(\frac{-\alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p} - \lambda \right) (-\lambda) - \left(-\mu_{pf} \frac{\beta_f \delta_p - \alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p \theta_{fp}} \right) \left(\theta_{fp} \frac{\delta_p}{\mu_{pf}} \right) &= 0 \\ \Leftrightarrow \lambda^2 + \frac{\alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p} \lambda + (\beta_f \delta_p - \alpha_f \mu_{pf}) &= 0. \end{aligned}$$

Misalkan

$$a_0 = 1,$$

$$a_1 = \frac{\alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p}, \text{ dan}$$

$$a_2 = \beta_f \delta_p - \alpha_f \mu_{pf},$$

maka persamaan karakteristik sebelumnya menjadi

$$a_0 \lambda^2 + a_1 \lambda + a_2 = 0.$$

Berdasarkan Routh-Hurwitz criterion, kestabilan titik kesetimbangan ini memiliki syarat perlu dan syarat cukup $a_i > 0$, untuk $i = 0, 1, 2$. Perhatikan bahwa

$$a_0 = 1 > 0$$

$$a_1 = \frac{\alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p} > 0 \Leftrightarrow \alpha_f \mu_{pf} > 0$$

$$a_2 = \beta_f \delta_p - \alpha_f \mu_{pf} > 0 \Leftrightarrow \beta_f \delta_p > \alpha_f \mu_{pf}$$

sehingga syarat kestabilan titik kesetimbangan ini adalah $0 < \alpha_f \mu_{pf} < \beta_f \delta_p$.

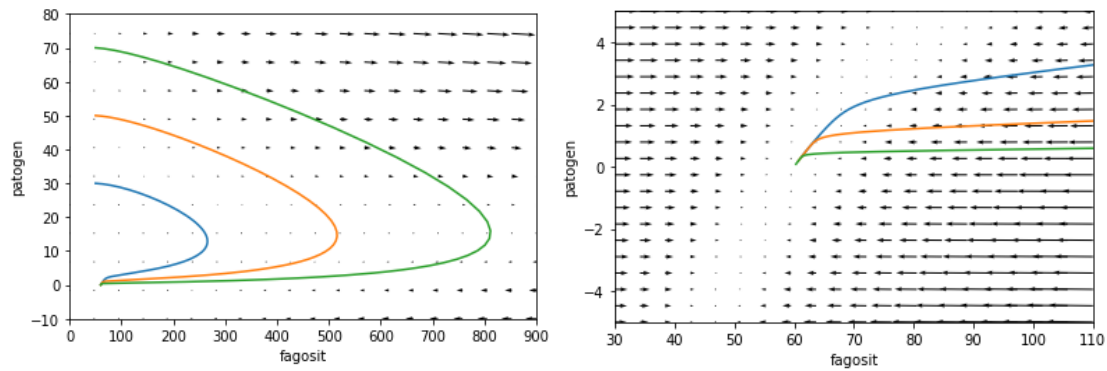
Akibatnya, jika titik kesetimbangan kedua eksis dan stabil, maka titik kesetimbangan pertama tidak stabil.

3.3.1.3 Peninjauan Beberapa Kasus

Pada bagian ini, kami akan melihat bagaimana kinerja sistem imun dalam memerangi patogen dengan meninjau beberapa kasus yang mungkin terjadi berdasarkan syarat-syarat yang telah ditentukan pada bagian sebelumnya. Parameter yang digunakan akan menyesuaikan syarat dari setiap kasus, di mana kami akan membedakan nilai parameter α_f , sementara parameter lainnya dibuat sama.

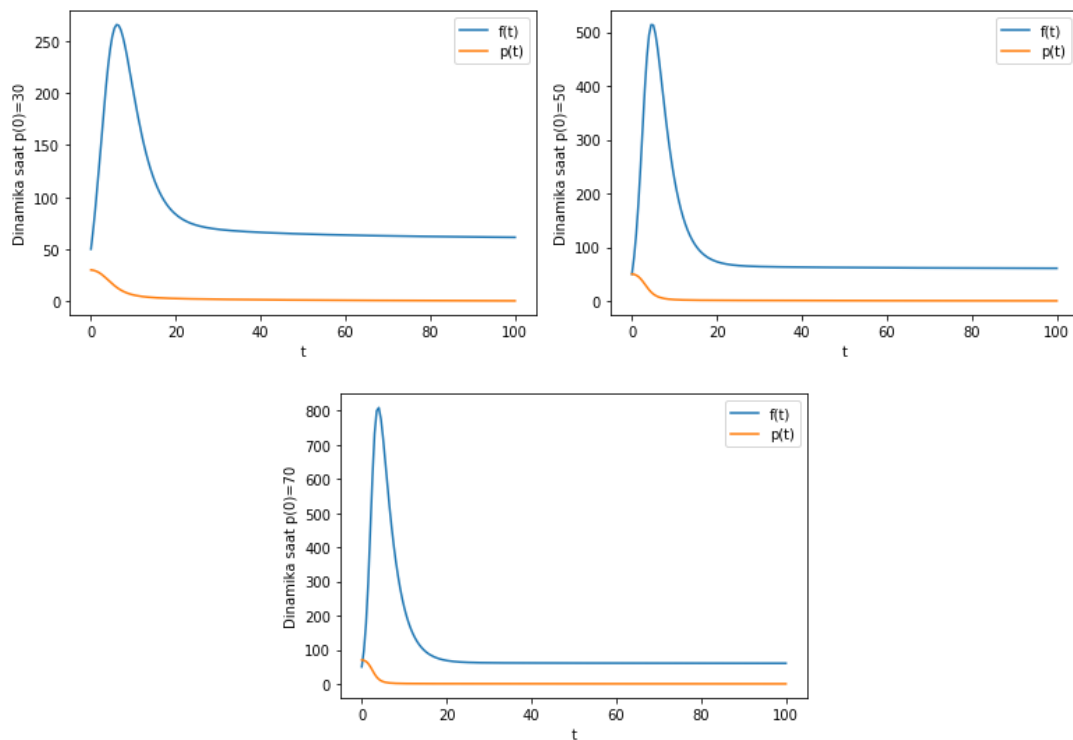
- Parameter yang Digunakan
 - 1 liter darah manusia mengandung 6×10^9 fagosit. Anggap 1 sel manusia berukuran 8×10^{-9} liter sehingga setiap sel memiliki sekitar 50 fagosit. Jadi, ambil $f(0) = 50$.
 - Umur fagosit hanya sekitar 1-3 hari, sehingga ambil usia maksimal sebagai rasio kematiannya yaitu $\beta_f = \frac{1}{3}$.
 - Untuk parameter lainnya, ambil:
 - $\theta_{fp} = 0.02$
 - $\alpha_p = 0.5$
 - $\beta_p = 0.46$
 - $\delta_p = \alpha_p - \beta_p = 0.04$
 - $\mu_{pf} = 0.001$
 - $p(0) = 30, 50, 70$
- Contoh Kasus 1: Titik Keseimbangan I Stabil, Titik Keseimbangan II Tidak Eksis

Syarat yang perlu dipenuhi untuk meninjau kasus ini adalah $\beta_f \delta_p < \alpha_f \mu_{pf}$ sehingga kami memilih nilai parameter $\alpha_f = 20$. Akibatnya, titik keseimbangan pertama terletak pada (60,0) dan gambar bidang fasa di bawah menunjukkan bahwa titik ini merupakan titik keseimbangan yang stabil.



Gambar 6 Bidang Fasa Kasus 1 Model 1

Adapun hubungan antara jumlah populasi fagosit dan patogen pada sel terhadap waktu ditunjukkan oleh grafik berikut.



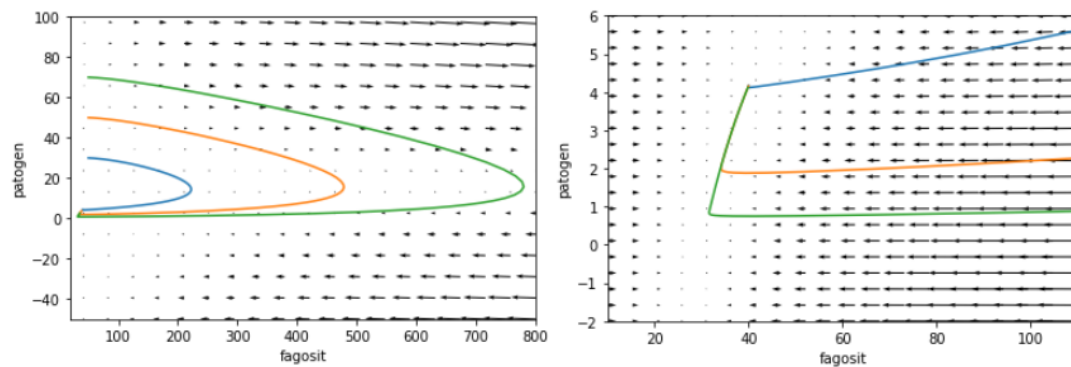
Gambar 7 Grafik Jumlah Populasi Fagosit dan Patogen Kasus 1 Model 1

Pada kasus ini dapat dilihat bahwa ketika patogen memasuki suatu sel, sistem imun akan merespons dengan memperbanyak jumlah fagosit pada sel tersebut hingga mencapai jumlah maksimumnya. Seiring dengan pertambahan jumlah fagosit, patogen yang menghuni sel terinfeksi akan terus ditelan oleh fagosit sehingga jumlahnya akan terus berkurang sampai habis. Setelah itu, populasi fagosit akan kembali menurun

hingga mencapai jumlah konstan sebanyak 60 fagosit. Dari ketiga grafik kita juga dapat mengetahui bahwa semakin banyak patogen yang masuk, maka semakin besar pula laju perubahan populasi fagosit.

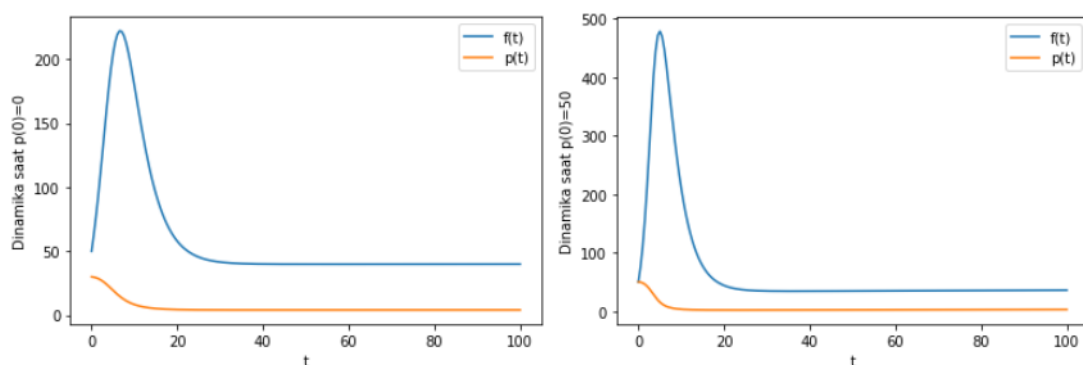
- Contoh Kasus 2: Titik Keseimbangan I Tidak Stabil, Titik Keseimbangan II Eksis dan Stabil

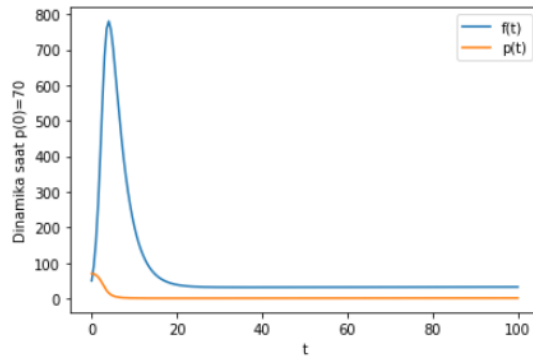
Syarat yang perlu dipenuhi untuk meninjau kasus ini adalah $0 < \alpha_f \mu_{pf} < \beta_f \delta_p$ sehingga kami memilih nilai parameter $\alpha_f = 10$. Akibatnya, titik keseimbangan kedua terletak pada (40,4.1667) dan gambar bidang fasa di bawah menunjukkan bahwa titik ini merupakan titik keseimbangan yang stabil.



Gambar 8 Bidang Fasa Kasus 2 Model 1

Adapun hubungan antara jumlah populasi fagosit dan patogen pada sel terhadap waktu ditunjukkan oleh grafik berikut.





Gambar 9 Grafik Jumlah Populasi Fagosit dan Patogen Kasus 2 Model 1

Kasus ini memberikan hasil simulasi yang mirip dengan kasus sebelumnya. Bedanya, fagosit tidak mampu menelan patogen sampai habis dan masih menyisakan sekitar 4-5 patogen di dalam sel. Selain itu, jumlah populasi fagosit pada keadaan setimbang juga lebih sedikit dibandingkan dengan kasus sebelumnya, yaitu sebanyak 40 fagosit. Hal ini mengisyaratkan bahwa meskipun tidak diganggu oleh stres, sistem imun pada kondisi ini tidak sudah mampu bekerja secara maksimal. Terdapat banyak faktor lain yang memungkinkan terjadinya kasus ini, seperti pola tidur dan makan yang tidak teratur.

3.3.2 Analisis Model 2

3.3.2.1 Titik Kestimbangan

Berdasarkan Model 2 yang dirumuskan sebelumnya, akan dicari titik kesetimbangan dari sistem persamaan diferensial dengan

$$\begin{aligned} \frac{df}{dt} = 0 &\Leftrightarrow \frac{\alpha_f + \theta_{fp}fp}{1+c} - \beta_f f = 0 \Leftrightarrow \frac{\alpha_f}{1+c} - \left(-\frac{\theta_{fp}p}{1+c} + \beta_f \right) f = 0 \\ &\Leftrightarrow f = \frac{\alpha_f}{(1+c) \left(\beta_f - \frac{\theta_{fp}p}{1+c} \right)} \end{aligned}$$

$$\frac{dp}{dt} = 0 \Leftrightarrow \delta_p p - \mu_{pf}pf = 0 \Leftrightarrow (\delta_p - \mu_{pf}f)p = 0 \Leftrightarrow p = 0 \text{ atau } f = \frac{\delta_p}{\mu_{pf}}.$$

Dengan mensubstitusi $f = \frac{\alpha_f}{(1+c) \left(\beta_f - \frac{\theta_{fp}p}{1+c} \right)}$ pada persamaan diferensial kedua,

diperoleh

$$\frac{dp}{dt} = \delta_p p - \mu_{pf}pf = 0$$

$$\begin{aligned}
&\Leftrightarrow \delta_p p - \mu_{pf} p \left(\frac{\alpha_f}{(1+c) \left(\beta_f - \frac{\theta_{fp} p}{1+c} \right)} \right) = 0 \\
&\Leftrightarrow \delta_p p = \mu_{pf} p \frac{\alpha_f}{(1+c) \left(\beta_f - \frac{\theta_{fp} p}{1+c} \right)} = \mu_{pf} p \frac{\alpha_f}{\beta_f(1+c) - \theta_{fp} p} \\
&\Leftrightarrow \beta_f(1+c) - \theta_{fp} p = \frac{\alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p} \\
&\Leftrightarrow \theta_{fp} p = \beta_f(1+c) - \frac{\alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p} = \frac{\beta_f(1+c)\delta_p - \alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p} \\
&\Leftrightarrow p = \frac{\beta_f(1+c)\delta_p - \alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p \theta_{fp}}.
\end{aligned}$$

Akibatnya,

$$\begin{aligned}
f &= \frac{\alpha_f}{(1+c) \left(\beta_f - \frac{\theta_{fp} p}{1+c} \right)} = \frac{\alpha_f}{(1+c) \left(\beta_f - \frac{\theta_{fp} \frac{\beta_f(1+c)\delta_p - \alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p \theta_{fp}}}{1+c} \right)} \\
&= \frac{\alpha_f}{(1+c) \left(\frac{\alpha_f \mu_{pf}}{(1+c)\delta_p} \right)} = \frac{\delta_p}{\mu_{pf}}.
\end{aligned}$$

Selanjutnya, substitusi $p = 0$ ke persamaan diferensial pertama yang akan menghasilkan

$$\begin{aligned}
\frac{df}{dt} &= \frac{\alpha_f + \theta_{fp} f p}{1+c} - \beta_f f = 0 \\
&\Leftrightarrow \frac{\alpha_f + \theta_{fp} f(0)}{1+c} - \beta_f f = 0 \\
&\Leftrightarrow f = \frac{\alpha_f}{\beta_f(1+c)}.
\end{aligned}$$

Terakhir, substitusi $f = \frac{\delta_p}{\mu_{pf}}$ ke persamaan diferensial pertama sehingga kita dapatkan

$$\begin{aligned}
\frac{df}{dt} &= \frac{\alpha_f + \theta_{fp} f p}{1+c} - \beta_f f = 0 \\
&\Leftrightarrow \frac{\alpha_f + \theta_{fp} \left(\frac{\delta_p}{\mu_{pf}} \right) p}{1+c} - \beta_f \left(\frac{\delta_p}{\mu_{pf}} \right) = 0
\end{aligned}$$

$$\Leftrightarrow \alpha_f \frac{\mu_{pf}}{\delta_p} + \theta_{fp}p - \beta_f(1+c) = 0$$

$$\Leftrightarrow p = \frac{\beta_f(1+c) - \alpha_f \frac{\mu_{pf}}{\delta_p}}{\theta_{fp}} = \frac{\beta_f(1+c)\delta_p - \alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p \theta_{fp}}.$$

Dengan demikian, terdapat dua titik kesetimbangan dari sistem persamaan diferensial yang ditinjau sebagai Model 2, yaitu $(f, p) = \left(\frac{\alpha_f}{\beta_f(1+c)}, 0\right)$ dan $(f, p) = \left(\frac{\delta_p}{\mu_{pf}}, \frac{\beta_f(1+c)\delta_p - \alpha_f \mu_{pf}}{\delta_p \theta_{fp}}\right)$ dengan syarat eksistensi titik kesetimbangan yang kedua adalah $\beta_f(1+c)\delta_p \geq \alpha_f \mu_{pf}$.

3.3.2.2 Syarat Kestabilan Titik Kesetimbangan

Misalkan $G(f, p) = \frac{\alpha_f + \theta_{fp}p}{1+c} - \beta_f f$ dan $H(f, p) = \delta_p p - \mu_{pf}pf$, maka matriks Jacobi dari sistem persamaan tersebut adalah

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial G(f, p)}{\partial f} & \frac{\partial G(f, p)}{\partial p} \\ \frac{\partial H(f, p)}{\partial f} & \frac{\partial H(f, p)}{\partial p} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\theta_{fp}p}{1+c} - \beta_f & \frac{\theta_{fp}f}{1+c} \\ -\mu_{pf}p & \delta_p - \mu_{pf}f \end{bmatrix}.$$

Untuk titik kesetimbangan pertama yaitu $(f, p) = \left(\frac{\alpha_f}{\beta_f(1+c)}, 0\right)$, matriks Jacobi di atas menjadi

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\theta_{fp}(0)}{1+c} - \beta_f & \frac{\theta_{fp}\left(\frac{\alpha_f}{\beta_f(1+c)}\right)}{1+c} \\ -\mu_{pf}(0) & \delta_p - \mu_{pf}\left(\frac{\alpha_f}{\beta_f(1+c)}\right) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\beta_f & \frac{\theta_{fp}\alpha_f}{\beta_f(1+c)^2} \\ 0 & \delta_p - \frac{\alpha_f \mu_{pf}}{\beta_f(1+c)} \end{bmatrix}.$$

Nilai eigen λ adalah akar dari persamaan $\det(J - I\lambda) = 0$ yakni

$$\det \begin{bmatrix} -\beta_f - \lambda & \frac{\theta_{fp}\alpha_f}{\beta_f(1+c)^2} \\ 0 & \left(\delta_p - \frac{\alpha_f \mu_{pf}}{\beta_f(1+c)}\right) - \lambda \end{bmatrix} = 0$$

$$[-\beta_f - \lambda] \left[\left(\delta_p - \frac{\alpha_f \mu_{pf}}{\beta_f(1+c)}\right) - \lambda \right] - 0 = 0$$

$$\Leftrightarrow \lambda_1 = -\beta_f \text{ atau } \lambda_2 = \delta_p - \frac{\alpha_f \mu_{pf}}{\beta_f(1+c)} = \frac{\beta_f(1+c)\delta_p - \alpha_f \mu_{pf}}{\beta_f(1+c)}.$$

Karena $\lambda_1, \lambda_2 \in \mathbb{R}$, maka titik kesetimbangan ini akan stabil asimtotik jika $\lambda_1, \lambda_2 < 0$. Kita telah asumsikan bahwa $\beta_f > 0$ sehingga λ_1 pastilah negatif. Sementara itu, agar $\lambda_2 < 0$, syarat yang harus dipenuhi adalah

$$\frac{\beta_f(1+c)\delta_p - \alpha_f\mu_{pf}}{\beta_f(1+c)} < 0 \Leftrightarrow \beta_f(1+c)\delta_p - \alpha_f\mu_{pf} < 0 \Leftrightarrow \beta_f(1+c)\delta_p < \alpha_f\mu_{pf}.$$

Akibatnya, jika titik kesetimbangan pertama stabil, maka titik kesetimbangan kedua yaitu $(f, p) = \left(\frac{\delta_p}{\mu_{pf}}, \frac{\beta_f(1+c)\delta_p - \alpha_f\mu_{pf}}{\delta_p\theta_{fp}}\right)$ tidak eksis.

Adapun dengan mensubstitusi titik kesetimbangan kedua pada matriks Jacobi, kita peroleh

$$\begin{aligned} J &= \begin{bmatrix} \theta_{fp} \left(\frac{\beta_f(1+c)\delta_p - \alpha_f\mu_{pf}}{\delta_p\theta_{fp}} \right) - \beta_f & \frac{\theta_{fp} \left(\frac{\delta_p}{\mu_{pf}} \right)}{1+c} \\ -\mu_{pf} \left(\frac{\beta_f(1+c)\delta_p - \alpha_f\mu_{pf}}{\delta_p\theta_{fp}} \right) & \delta_p - \mu_{pf} \left(\frac{\delta_p}{\mu_{pf}} \right) \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} -\frac{\alpha_f\mu_{pf}}{(1+c)\delta_p} & \frac{\theta_{fp}\delta_p}{(1+c)\mu_{pf}} \\ -\mu_{pf} \left(\frac{\beta_f(1+c)\delta_p - \alpha_f\mu_{pf}}{\delta_p\theta_{fp}} \right) & 0 \end{bmatrix}, \end{aligned}$$

sehingga dari persamaan $\det(J - I\lambda) = 0$ didapat persamaan karakteristik

$$\begin{aligned} \det \begin{bmatrix} -\frac{\alpha_f\mu_{pf}}{(1+c)\delta_p} - \lambda & \frac{\theta_{fp}\delta_p}{(1+c)\mu_{pf}} \\ -\mu_{pf} \left(\frac{\beta_f(1+c)\delta_p - \alpha_f\mu_{pf}}{\delta_p\theta_{fp}} \right) & 0 - \lambda \end{bmatrix} &= 0 \\ \left(-\frac{\alpha_f\mu_{pf}}{(1+c)\delta_p} - \lambda \right) (-\lambda) - \left(-\mu_{pf} \frac{\beta_f(1+c)\delta_p - \alpha_f\mu_{pf}}{\delta_p\theta_{fp}} \right) \left(\frac{\theta_{fp}\delta_p}{(1+c)\mu_{pf}} \right) &= 0 \\ \Leftrightarrow \lambda^2 + \frac{\alpha_f\mu_{pf}}{(1+c)\delta_p} \lambda + (\beta_f(1+c)\delta_p - \alpha_f\mu_{pf}) &= 0. \end{aligned}$$

Misalkan

$$a_0 = 1,$$

$$a_1 = \frac{\alpha_f\mu_{pf}}{(1+c)\delta_p}, \text{ dan}$$

$$a_2 = \beta_f(1+c)\delta_p - \alpha_f\mu_{pf},$$

maka persamaan karakteristik menjadi

$$a_0\lambda^2 + a_1\lambda + a_2 = 0.$$

Berdasarkan Routh-Hurwitz *criterion*, kestabilan titik kesetimbangan ini memiliki syarat perlu dan syarat cukup $a_i > 0$, untuk $i = 0,1,2$. Perhatikan bahwa

$$a_0 = 1 > 0$$

$$a_1 = \frac{\alpha_f \mu_{pf}}{(1+c)\delta_p} > 0 \Leftrightarrow \alpha_f \mu_{pf} > 0$$

$$a_2 = \beta_f(1+c)\delta_p - \alpha_f \mu_{pf} > 0 \Leftrightarrow \beta_f(1+c)\delta_p > \alpha_f \mu_{pf}$$

sehingga syarat kestabilan titik kesetimbangan ini adalah $0 < \alpha_f \mu_{pf} < \beta_f(1+c)\delta_p$.

Akibatnya, jika titik kesetimbangan kedua eksis dan stabil, maka titik kesetimbangan pertama tidak stabil.

3.3.2.3 Peninjauan Beberapa Kasus

Pada bagian ini, kami akan menggunakan parameter yang telah digunakan pada Contoh Kasus 1 Analisis Model 1 karena dianggap sebagai kasus ideal yang memiliki sistem imun yang bekerja maksimal pada kondisi normal. Selain itu, kami akan membedakan nilai parameter c untuk melihat bagaimana pengaruh keberadaan hormon kortisol sebagai hormon stres terhadap kinerja sistem imun dalam memerangi patogen.

Ingat bahwa syarat kestabilan (asimtotik) dari titik kesetimbangan pertama adalah $\beta_f(1+c)\delta_p < \alpha_f \mu_{pf}$, sementara syarat kestabilan dari titik kesetimbangan kedua adalah $\beta_f(1+c)\delta_p > \alpha_f \mu_{pf}$. Akibatnya, $\beta_f(1+c)\delta_p = \alpha_f \mu_{pf}$ menjadi batas peralihan dari kestabilan titik kesetimbangan pertama ke kestabilan titik kesetimbangan kedua. Karena parameter yang dibedakan hanyalah c , maka dapat dikatakan bahwa batas peralihan kestabilan kedua titik kesetimbangan adalah

$$c = \frac{\alpha_f \mu_{pf}}{\beta_f \delta_p} - 1.$$

- Parameter yang Digunakan

- $\alpha_f = 20$
- $\beta_f = \frac{1}{3}$
- $\theta_{fp} = 0.02$
- $f(0) = 50$
- $\alpha_p = 0.5$

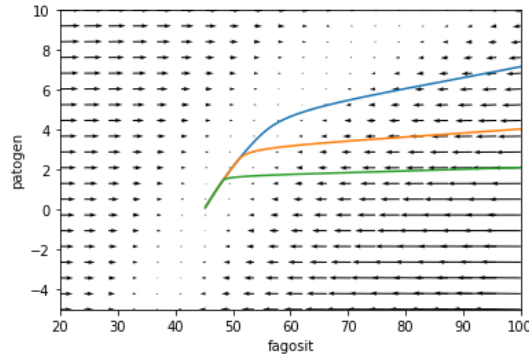
- $\beta_p = 0.46$
- $\delta_p = \alpha_p - \beta_p = 0.04$
- $\mu_{pf} = 0.001$
- $p(0) = 30, 50, 70$

Berdasarkan parameter yang dipilih di atas, nilai c yang akan menjadi batas kestabilan antara titik kesetimbangan pertama dan kedua adalah

$$c = \frac{\alpha_f \mu_{pf}}{\beta_f \delta_p} - 1 = \frac{(20)(0.001)}{\left(\frac{1}{3}\right)(0.04)} - 1 = \frac{1}{2}.$$

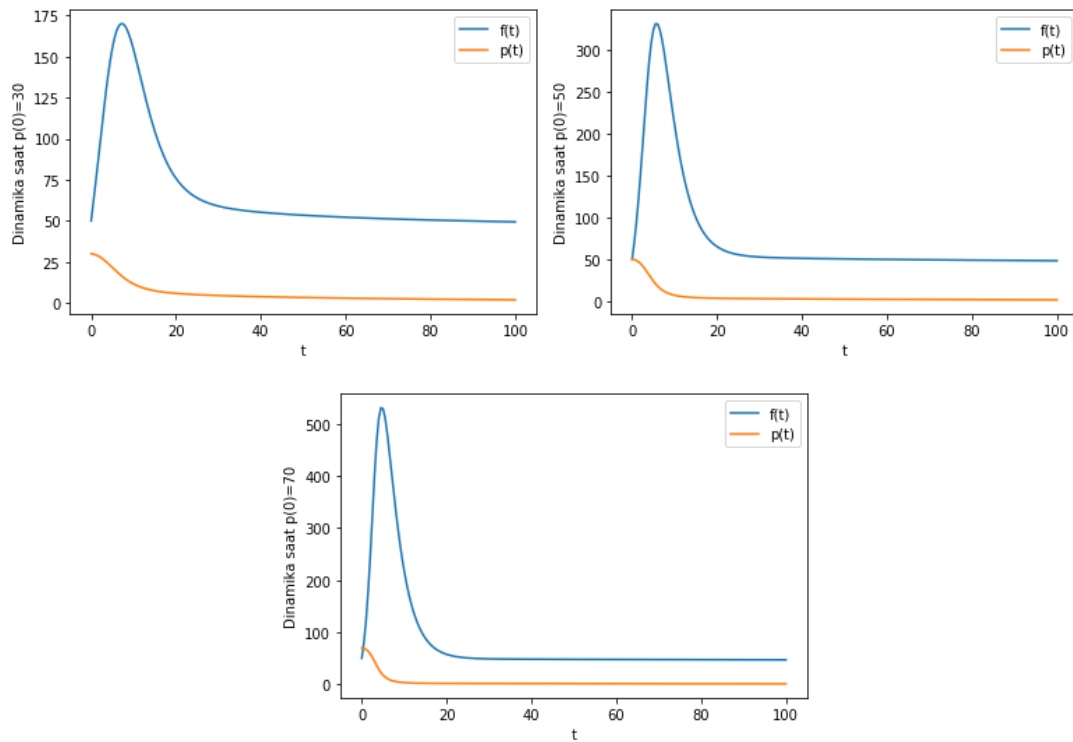
- Contoh Kasus 1: Titik Kesetimbangan I Stabil Asimtotik, Titik Kesetimbangan II Tidak Eksis

Syarat yang perlu dipenuhi untuk meninjau kasus ini adalah $\beta_f(1+c)\delta_p < \alpha_f \mu_{pf}$ sehingga kami memilih nilai $c = \frac{1}{3}$. Akibatnya, titik kesetimbangan pertama terletak pada (45,0) dan gambar bidang fasa di bawah menunjukkan bahwa titik ini merupakan titik kesetimbangan yang stabil.



Gambar 10 Bidang Fasa Kasus 1 Model 2

Adapun hubungan antara jumlah populasi fagosit dan patogen pada sel terhadap waktu ditunjukkan oleh grafik berikut.

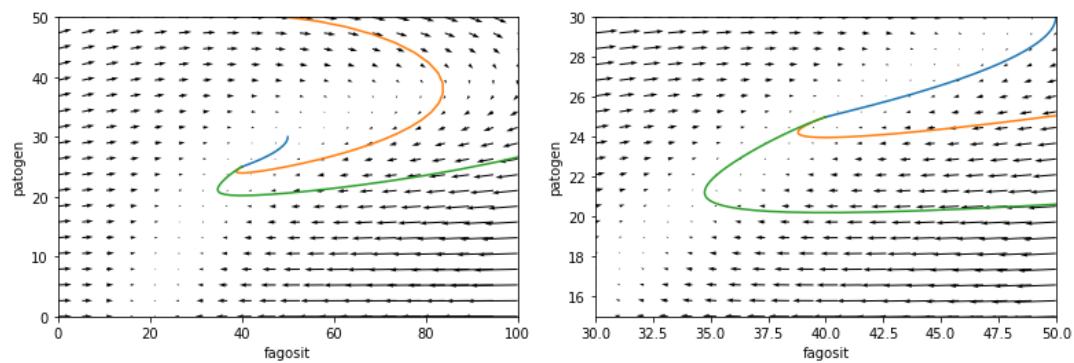


Gambar 11 Grafik Jumlah Populasi Fagosit dan Patogen Kasus 1 Model 2

Kasus ini memberikan hasil yang sangat mirip dengan Contoh Kasus 1 Analisis Model 1. Fagosit masih mampu menelan patogen di dalam sel hingga habis sehingga keberadaan stres berupa hormon kortisol sebanyak $\frac{1}{3}$ di dalam tubuh masih dapat ditoleransi oleh sistem imun kita dengan tetap menjalankan fungsinya dengan baik. Namun, jumlah maksimum fagosit dan jumlah fagosit pada keadaan setimbang berkurang jika dibandingkan dengan kasus pada keadaan normal. Misalnya, pada keadaan setimbang, fagosit hanya tersisa 45 dari yang seharusnya 60 pada keadaan normal.

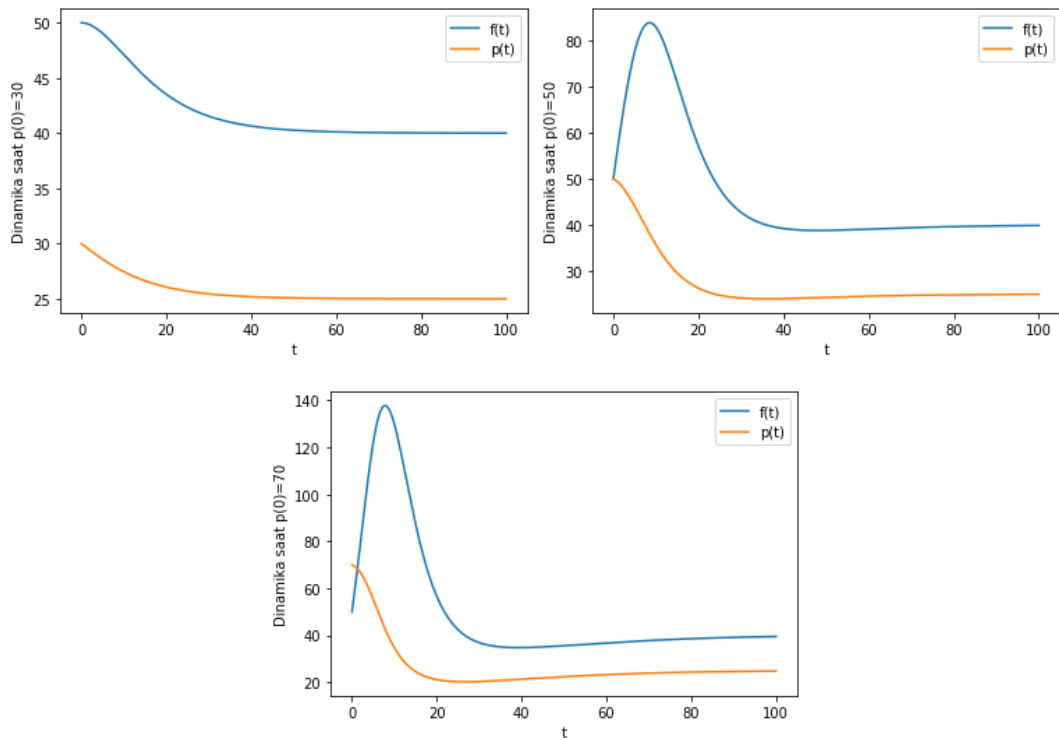
- Contoh Kasus 2: Titik Keseimbangan I Tidak Stabil, Titik Keseimbangan II Eksis dan Stabil Asimtotik

Syarat yang perlu dipenuhi untuk meninjau kasus ini adalah $0 < \alpha_f \mu_{pf} < \beta_f(1 + c)\delta_p$ sehingga kami memilih nilai $c = 2$. Akibatnya, titik keseimbangan kedua terletak pada $(40, 25)$ dan gambar bidang fasa di bawah menunjukkan bahwa titik ini merupakan titik keseimbangan yang stabil.



Gambar 12 Bidang Fasa Kasus 2 Model 2

Adapun hubungan antara jumlah populasi fagosit dan patogen pada sel terhadap waktu ditunjukkan oleh grafik berikut.



Gambar 13 Grafik Jumlah Populasi Fagosit dan Patogen Kasus 2 Model 2

Pada kasus ini, kita dapat lihat bahwa terjadi penurunan yang semakin signifikan pada jumlah maksimum fagosit dibandingkan dengan Contoh Kasus 1 Analisis Model 1 dan 2. Jumlah fagosit pada keadaan setimbangnya pun juga berkurang, yakni menjadi hanya sebanyak 40 fagosit. Sementara itu, patogen mampu mempertahankan jumlah yang lebih besar di dalam sel jika dibandingkan dengan kasus-

kasus sebelumnya, yaitu sebanyak 25 patogen pada keadaan setimbang. Hal ini menunjukkan bahwa stres yang dialami oleh tubuh tidak lagi dapat ditoleransi sehingga sistem imun mengalami penurunan fungsi dalam memberantas patogen. Dapat kita lihat pula bahwa semakin besar hormon kortisol yang ada pada tubuh, maka semakin berkurang pula kinerja sistem imun dalam menelan patogen yang ditandai dengan pengurangan jumlah fagosit dan peningkatan jumlah patogen pada keadaan setimbang.

- Contoh Kasus 3: Titik Keseimbangan pada $c = \frac{1}{2}$

Jika kita mensubstitusikan $c = \frac{1}{2}$ dan parameter lainnya pada titik keseimbangan pertama, diperoleh

$$(f, p) = \left(\frac{\alpha_f}{\beta_f(1+c)}, 0 \right) = \left(\frac{20}{\left(\frac{1}{3}\right)\left(1+\frac{1}{2}\right)}, 0 \right) = (40, 0),$$

dan jika disubstitusikan pada titik keseimbangan kedua diperoleh

$$\begin{aligned} (f, p) &= \left(\frac{\delta_p}{\mu_{pf}}, \frac{\beta_f(1+c)\delta_p - \alpha_f\mu_{pf}}{\delta_p\theta_{fp}} \right) \\ &= \left(\frac{0.04}{0.001}, \frac{\left(\frac{1}{3}\right)\left(1+\frac{1}{2}\right)(0.04) - (20)(0.001)}{(0.04)(0.02)} \right) \\ &= (40, 0). \end{aligned}$$

Dengan demikian, untuk $c = \frac{1}{2}$ titik keseimbangan akan terletak pada (40,0).

Adapun matriks Jacobi dari kasus ini adalah

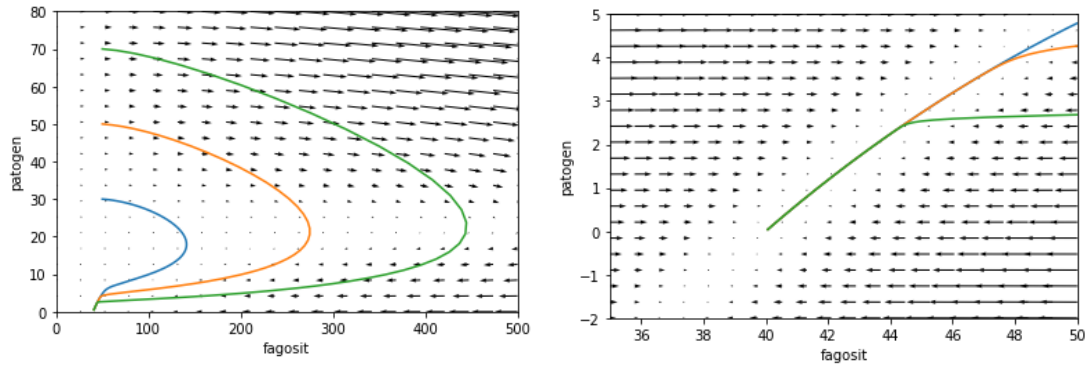
$$\begin{aligned} J &= \begin{bmatrix} \frac{\theta_{fp}p}{1+c} - \beta_f & \frac{\theta_{fp}f}{1+c} \\ -\mu_{pf}p & \delta_p - \mu_{pf}f \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{(0.02)(0)}{1+\frac{1}{2}} - \frac{1}{3} & \frac{(0.02)(40)}{1+\frac{1}{2}} \\ -(0.001)(0) & 0.04 - (0.001)(40) \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} -\frac{1}{3} & \frac{8}{15} \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \end{aligned}$$

sehingga nilai eigen λ yang merupakan akar dari persamaan $\det(J - I\lambda) = 0$ adalah

$$\begin{aligned} \det \begin{bmatrix} -\frac{1}{3} - \lambda & \frac{8}{15} \\ 0 & 0 - \lambda \end{bmatrix} &= 0 \\ \left(-\frac{1}{3} - \lambda\right)(-\lambda) - 0 &= 0 \end{aligned}$$

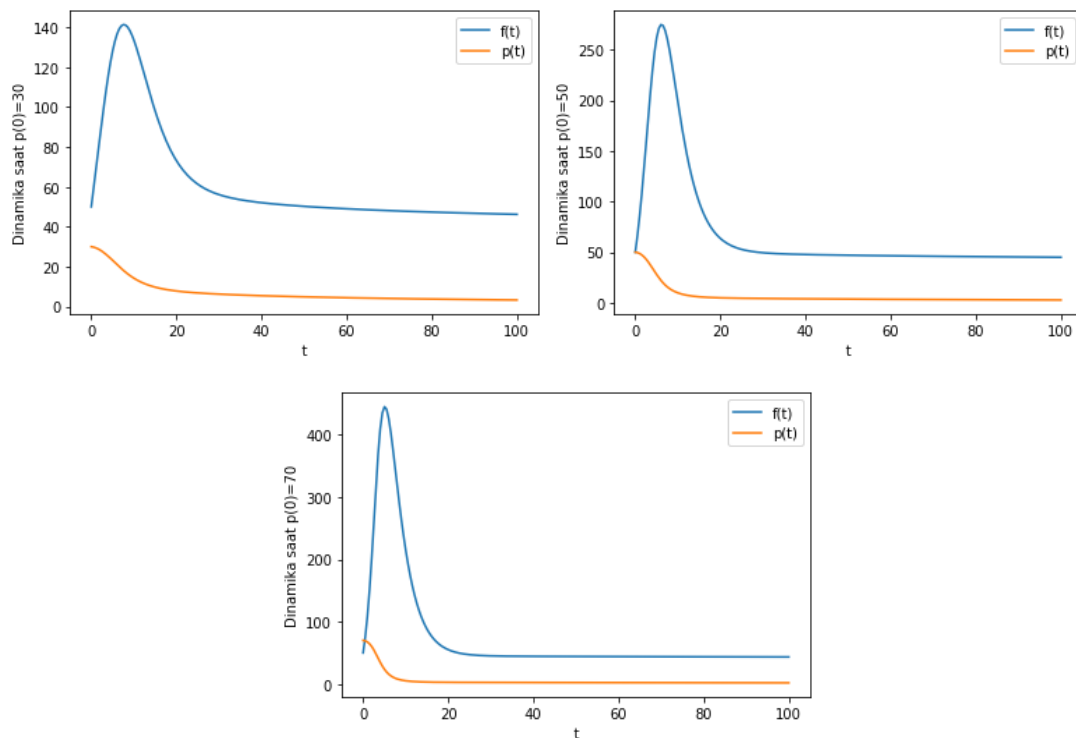
$$\Leftrightarrow \lambda_1 = -\frac{1}{3}, \quad \lambda_2 = 0.$$

Karena salah satu nilai eigen bernilai nol dan yang lainnya bernilai negatif, ini berarti titik kesetimbangan tersebut stabil namun tidak stabil asimtotik. Kestabilan ini juga ditunjukkan oleh gambar bidang fasa berikut.



Gambar 14 Bidang Fasa Kasus 3 Model 2

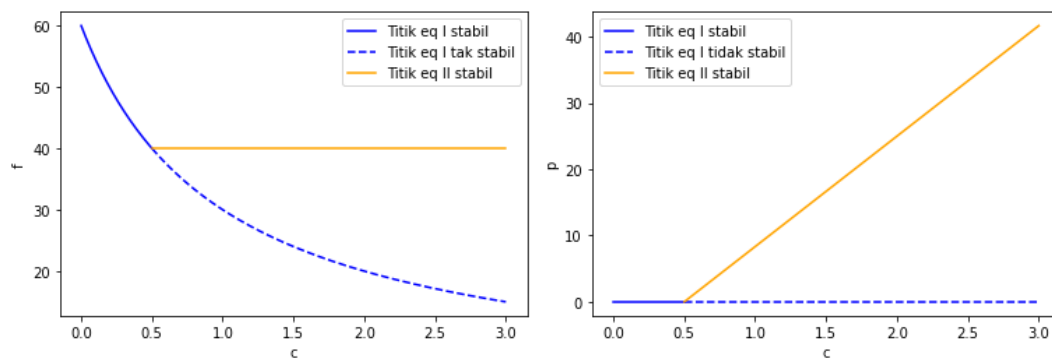
Adapun grafik jumlah populasi fagosit dan patogen terhadap waktu diberikan oleh gambar berikut.



Gambar 15 Grafik Jumlah Populasi Fagosit dan Patogen Kasus 3 Model 2

Pada kasus ini, ketika sistem imun diserang patogen, maka sistem imun akan merespon dengan memperbanyak jumlah fagosit hingga jumlah tertentu yang kemudian menurun sampai sejumlah 40 fagosit, yang sama dengan jumlah fagosit pada Kasus 2 Model 2. Sementara itu, seiring berjalannya waktu populasi patogen yang menghuni sel terinfeksi akan ditelan oleh fagosit sehingga terus berkurang sampai habis yang sama dengan perilaku pada Kasus 1 Model 2.

- Diagram Bifurkasi



Gambar 16 Diagram Bifurkasi Model 2

Saat $c < \frac{1}{2}$, parameter yang dipilih akan memenuhi syarat kestabilan (asimtotik) titik kesetimbangan I sehingga titik kesetimbangan II tidak eksis. Dengan demikian, $p = 0$ sementara $f \sim \frac{1}{c}$.

Saat $c > \frac{1}{2}$, parameter yang dipilih tidak lagi memenuhi syarat kestabilan titik kesetimbangan I dan jadi memenuhi syarat eksistensi dan kestabilan titik kesetimbangan II. Dengan demikian, $p \sim c$ sementara nilai f tidak lagi dipengaruhi oleh c yaitu konstan sebesar $\frac{\delta_p}{\mu_{pf}}$.

Sementara itu, saat $c = \frac{1}{2}$ parameter yang dipilih akan membuat titik kesetimbangannya menjadi stabil namun tidak stabil asimtotik. Sebagai titik peralihan dari kestabilan pertama ke kedua, perilaku dari kasus ini juga mirip dengan kasus saat $c < \frac{1}{2}$ karena fagosit mampu menghabiskan populasi patogen pada sel serta mirip dengan kasus $c > \frac{1}{2}$ yang mempertahankan jumlah fagosit sekitar 40 di dalam sel.

BAB IV

PENUTUP

4.1 Masalah yang Masih Terbuka

Pada penelitian ini, masih ada beberapa masalah yang belum diselesaikan seperti:

1. Apa saja faktor yang dapat mengurangi stres?
2. Bagaimana dampak vaksinasi terhadap hubungan stres dengan sistem imun?
3. Apa saja faktor selain stres yang dapat memengaruhi produksi kortisol?
4. Bagaimana interaksi antara patogen dan komponen sistem imun lainnya pada tubuh dalam keadaan normal?
5. Bagaimana interaksi antara patogen dan komponen sistem imun lainnya pada tubuh dalam keadaan stres?
6. Apa perbedaan antara interaksi patogen dan komponen sistem imun lainnya pada tubuh dalam keadaan stres dan normal?

4.2 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan analisis yang telah dibahas, dapat disimpulkan:

1. Interaksi antara sistem imun dengan patogen pada kondisi normal dapat dijelaskan oleh model persamaan diferensial

$$\begin{aligned}\frac{df}{dt} &= \alpha_f + \theta_{fp}fp - \beta_f f \\ \frac{dp}{dt} &= \delta_p p - \mu_{pf}pf\end{aligned}$$

2. Fenomena terganggunya sistem imun dalam memerangi patogen pada kondisi stres dapat dijelaskan oleh model persamaan diferensial

$$\begin{aligned}\frac{df}{dt} &= \frac{\alpha_f + \theta_{fp}fp}{1 + c} - \beta_f f \\ \frac{dp}{dt} &= \delta_p p - \mu_{pf}pf\end{aligned}$$

3. Pada kondisi normal untuk kasus titik kesetimbangan II didapat jumlah patogen tidak habis. Hal ini menunjukkan bahwa sistem imun tidak bekerja secara maksimal.
4. Ketika jumlah kortisol masih bisa ditoleransi oleh tubuh, fagosit masih mampu memerangi patogen dengan cukup maksimal hingga jumlah patogen habis.

5. Sementara ketika jumlah kortisol sudah melewati batas yang ditoleransi oleh tubuh, sistem imun tidak lagi bekerja secara maksimal yang ditandai oleh penurunan jumlah fagosit dan peningkatan jumlah patofen dari kondisi normal pada kesetimbangannya.
6. Semakin banyak kortisol maka semakin mudah fagosit dikalahkan oleh patogen.
7. **Tabel 3** Perbedaan Kinerja Sistem Imun pada Kondisi Normal dan Stres

Perbedaan	Kondisi Normal	Kondisi Stres
Jumlah fagosit maksimum dan pada keadaan setimbang	Lebih banyak	Lebih sedikit
Jumlah patogen minimal dan pada keadaan setimbang	Lebih sedikit	Lebih banyak
Waktu mencapai kesetimbangan	Lebih cepat	Lebih lambat
Daya tahan tubuh	Lebih kebal terhadap penyakit	Lebih rentan terhadap penyakit

4.3 Saran

Model hubungan antara stres dengan sistem imun ini dapat dikembangkan menjadi model yang lebih baik lagi, yaitu dengan meninjau faktor yang dapat mengurangi stres, efek vaksinasi terhadap sistem imun, faktor produksi kortisol, dan komponen sistem imun lainnya seperti leukosit, limfosit, neutrofil, dan lain-lain serta mengembangkan parameter lainnya untuk hasil yang lebih akurat.

DAFTAR PUSTAKA

- Azziyad, Athollah (2017). *Hubungan Antara Dukungan Sosial dan Kemampuan Adversity Quotient Dengan Tingkat Stress Lingkungan Pada Santri Kelas VII Pondok Pesantren*. (Tesis, Pascasarjana Universitas 17 Agustus 1945). Diakses dari : <http://repository.untag-sby.ac.id/1305/>
- Bell, George I. (1973). *Predator-Prey Equations Simulating an Immune Response. Mathematical Biosciences*, 16(3-4), 291-314.
- Biotech Support Group. *Re-imagining proteomics for developing precision medicine biomarkers of the innate immune response in SARS-CoV-2*. Diakses pada 10 Februari 2022 dari <https://www.biotechsupportgroup.com/re-imagining-proteomics-for-developing-precision-medicine-b-s/319.htm>.
- Boyce, DiPrima, R. C., Meade, D.B. (2016). *Elementary Differential Equations and, 11th Edition*. Wiley.
- Ding, J., Umstead T.M., Florosa J., Phelps, D.S. (2003). *Factors Affecting SP-A-mediated Phagocytosis in Human Monocytic Cell Lines*. Science Direct. Diakses pada 14 Maret 2022, dari <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611104000307>
- Fuad, M (2016). *Perbandingan Tingkat Stres Pada Berbagai Ujian Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang Angkatan 2014*. (Karya Tulis Akhir, Sarjana Universitas Muhammadiyah Malang). Diakses dari <https://eprints.umm.ac.id/41126/1/jiptummpp-gdl-mirsyadulf-47059-1-pendahul-n.pdf>
- Gaol, Nasib T. (2016). *“Teori Stres: Stimulus, Respons, dan Transaksional”*. *Buletin Psikologi*, 1-11.
- Hidayati Nauli, Siti. (2020). *Analisis Dinamik Model Matematika Predator-Prey Akibat Rasa Takut dan Pertahanan Kelompok*. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. <http://etheses.uin-malang.ac.id/24339/1/15610017.pdf>

- Janti Sudiono (penulis); Lilian Juwono (editor). (2018). Sistem kekebalan tubuh / Prof. drg. Janti Sudiono, MDSc. ; editor, drg. Lilian Juwono. Jakarta: EGC.
- Larasati, R. (2016). *Pengaruh Stres pada Kesehatan Jaringan Periodontal*. Jurnal Skala Husda, Vol. 13 No. 1. Diakses pada 10 Februari 2022 dari <https://ejournal.poltekkes-denpasar.ac.id/index.php/JSH/article/view/86>
- Physiopedia. (2021). Leukocytes. Diakses pada 9 Maret 2022, dari <https://www.physiopedia.com/Leukocytes#:~:text=White%20blood%20cells%20are%20produced,white%20blood%20cells%20or%20leukocytes>
- Svirin, A. *Routh-Hurwitz Criterion*. Math24. Diakses 17 April 2022 dari <https://math24.net/routh-hurwitz-criterion.html>
- Wijaya, R.P. *Sistem Imunitas*. sumber.belajar.kemdikbud.go.id. Diakses pada 10 Februari 2022 dari [https://sumber.belajar.kemdikbud.go.id/repos/FileUpload/Bio%20Sistem%20Imunitas-ns/Topik%201.html#:~:text=Sistem%20pertahanan%20tubuh%20\(sistem%20imun,yang%20berpotensi%20merugikan%20bagi%20tubuh.](https://sumber.belajar.kemdikbud.go.id/repos/FileUpload/Bio%20Sistem%20Imunitas-ns/Topik%201.html#:~:text=Sistem%20pertahanan%20tubuh%20(sistem%20imun,yang%20berpotensi%20merugikan%20bagi%20tubuh.)