

**ANALISIS MODEL MATEMATIKA MAKROFAG DAN SITOKIN  
PASCA INFARK MIOKARD ORDE-FRAKSIONAL**

**SKRIPSI**

**OLEH**  
**AHMAD KAMALUZ ZAMAN**  
**NIM. 14610064**



**JURUSAN MATEMATIKA  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2019**

**ANALISIS MODEL MATEMATIKA MAKROFAG DAN SITOKIN  
PASCA INFARK MIOKARD ORDE-FRAKSIONAL**

**SKRIPSI**

Diajukan Kepada  
Fakultas Sains dan Teknologi  
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang  
untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam  
Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)

Oleh  
Ahmad Kamaluz Zaman  
NIM. 14610064

**JURUSAN MATEMATIKA  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2019**

ANALISIS MODEL MATEMATIKA MAKROFAG DAN SITOKIN  
PASCA INFARK MIOKARD ORDE-FRAKSIONAL

SKRIPSI

Oleh  
Ahmad Kamaluz Zaman  
NIM. 14610064

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji  
Tanggal 17 Juni 2019

Pembimbing I,

Pembimbing II

Hairur Rahman, M.Si  
NIP. 19800429 200604 1 003

Muhammad Khudzaifah, M.Si  
NIP. 19900511 20160811 1057

Mengetahui

Kemua Jurusan Matematika



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

**ANALISIS MODEL MATEMATIKA MAKROFAG DAN SITOKIN  
PASCA INFARK MIOKARD ORDE-FRAKSIONAL**

**SKRIPSI**

Oleh  
**Ahmad Kamaluz Zaman**  
**NIM. 14610064**

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

Tanggal 17 Juni 2019

Pengaji Utama : Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si



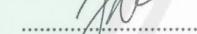
Ketua Pengaji : Mohammad Jamhuri, M.Si



Sekretaris Pengaji : Hairur Rahman, M.Si



Anggota Pengaji : Muhammad Khudzaifah, M.Si



**PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ahmad Kamaluz Zaman

NIM : 14610064

Jurusan : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Analisis Model Matematika Makrofag dan Sitokin Pasca  
Infark Miokard Orde-Fraksional

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

Malang,  
Yang membuat pernyataan,



Ahmad Kamaluz Zaman  
NIM. 14610064

## MOTO

”إِنَّمَا الْأَعْمَالُ بِالنِّيَّةِ وَلُكْلٌ امْرِئٌ مَا نَوَى“



## PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

Kedua orang tua penulis,

yang senantiasa dengan ikhlas mendoakan, memberi nasihat, semangat,

dan kasih sayang yang tak ternilai bagi penulis.

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*

Segala puji bagi Allah Swt atas rahmat, taufik serta hidayah-Nya, sehingga penulis mampu menyelesaikan penyusunan skripsi ini sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana dalam bidang matematika di Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Dalam proses penyusunan skripsi ini, penulis banyak mendapat bimbingan dan arahan dari berbagai pihak. Untuk itu ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya penulis sampaikan terutama kepada:

1. Prof. Dr. H. Abd. Haris, M.Ag, selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Sri Harini, M.Si, selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Usman Pagalay, M.Si, selaku ketua Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. Usman Pagalay, M.Si, selaku dosen pembimbing I yang telah banyak memberikan arahan, nasihat, motivasi, dan berbagi pengalaman yang berharga kepada penulis.
5. Mohammad Jamhuri, M.Si, selaku dosen pembimbing II yang telah banyak memberikan arahan dan berbagi ilmunya kepada penulis.

6. Segenap sivitas akademika Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang terutama seluruh dosen, terima kasih atas segala ilmu dan bimbingannya.
7. Bapak dan ibuk tercinta yang selalu memberikan do'a, semangat, serta motivasi kepada penulis sampai saat ini.
8. Sahabat-sahabat terbaik penulis yang selalu menemani, membantu, dan memberikan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
9. Seluruh teman-teman di Jurusan Matematika angkatan 2014 (MATH EIGEN) khususnya Matematika-B, terutama moh. Allaudin abdul hadi siti halimah iffana diah aji dll yang berjuang bersama-sama untuk meraih mimpi, terimakasih kenang-kenangan indah yang dirajut bersama dalam menggapai impian.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu, yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini baik moril maupun materiil.

Semoga Allah Swt melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Akhirnya penulis berharap semoga dengan rahmat dan izin-Nya mudah-mudahan skripsi ini bermanfaat bagi penulis dan bagi pembaca. *Amiin.*

*Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*

Malang, 06 Maret 2019

Penulis

## DAFTAR ISI

**HALAMAN PENGAJUAN**

**HALAMAN PERSETUJUAN**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN**

**HALAMAN MOTTO**

**HALAMAN PERSEMBAHAN**

**KATA PENGANTAR** ..... viii

**DAFTAR ISI** ..... x

**DAFTAR TABEL** ..... xii

**ABSTRAK** ..... xiii

**ABSTRACT** ..... ix

**ملخص** ..... x

### **BAB I PENDAHULUAN**

1.1	Latar Belakang .....	1
1.2	Rumusan Masalah .....	4
1.3	Tujuan Penelitian.....	5
1.4	Manfaat Penelitian.....	5
1.5	Batasan Masalah.....	5
1.6	Metode Penelitian.....	6
1.7	Sistematika Penulisan.....	7

### **BAB II KAJIAN PUSTAKA**

2.1	<i>Infark Miokard</i> .....	9
2.2	Makrofag .....	11
2.3	Sitokin .....	12
2.4	Interleukin-1 .....	12
2.5	Tumor Nercosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ).....	12
2.6	Interleukin-10 .....	13
2.7	Variabel dan Parameter Model Matematika.....	14
2.8	Sistem Persamaan Diferensial Fraksional Magrofag dan Sitokin Pasca Infrak Miokard.....	17
2.9	Metode Pertubasi Homotopi (HPM) .....	19
2.10	Kajian Keagamaan.....	21

### BAB III PEMBAHASAN

- 3.1 Sistem Persamaan Diferensial Fraksional (SPDF) Pada Model Matematika Aktifasi Makrofag dan Sitokin Pasca *Infark Miokard* ... 23
- 3.2 Solusi Matematika Aktivasi Makrofag dan Sitokin Pasca *Infark Miokard* dengan menggunakan Metode Pertubasi Homotopi (HPM) 25

<b>BAB IV KESIMPULAN .....</b>	50
<b>DAFTAR RUJUKAN .....</b>	52

## **DAFTAR TABEL**

Tabel 2.1 Nilai Parameter Model Matematika ..... 15



## ABSTRAK

Zaman, Ahmad Kamaluz. 2019, **Analisis Model Matematika Makrofag dan Sitokin Pasca Infark Miokard Orde-Fraksional.** Skripsi ini dibimbing oleh Hairur Rahman, M.Si dan Muhammad Khudaifah, M.Si Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Maulana Malik Ibrahim.

**Kata Kunci :** Model Matematika, Makrofag dan Sitokin Pasca Infark Miokard, Orde Fraksional, Metode Pertubasi Homotopi.

*Infark Miokard* salah satu penyakit gagal jantung yang terjadi pada otot jantung yang mengalami penumpukan plak (lemak) pada otot jantung ventrikel. Terdapat serangkaian molekuler yang bekerja yang menanggapi kegiatan *Infark Miokard* yaitu makrofag tidak aktif,makrofag aktif secara kalsik, makrofag aktif secara alternatif , interleukin-1, interleukin-10, dan *Tumor necrosis factor- $\alpha$* .

Pada skripsi ini dibahas analisi model matematika makrofag dan sitokin pasca infark miokard orde-fraksional. Model tersebut modifikasi model Sistem Persamaan Diferensial Biasa (SPDB) non linear yang ditulis Sari, Arta, (2016) menjadi model Sistem Persamaan Diferensial Fraksional (SPDF). Pada umumnya solusi SPDB nonlinier sulit dicari secara analitik. Terdapat pemodelan matematika yang solusinya diselesaikan secara analitik yaitu Sistem Persamaan Diferensial Fraksional (SPDF).

Salah satu metode metode untuk menyelesaikan SPDF adalah menggunakan Metode Perturbasi Homotopi (HPM), yaitu mengubah SPDF ke dalam Sistem Persamaan Diffrential Homotopi dengan mengalikan setiap persamaan pada SPDF tersebut dengan para meter *embedding* ( $p$ ). Hasil penyelesaiaan berbentuk deret tak hingga yang selanjutnya diselesaikan ndengan cara numerik. Sehingga dapat dilihat bahwa jika makrofag dan sitokin mengalami kenaikan maka populasi mengalami kenaikan, Selain itu terlihat perbedaan pola pada simulasi numerik dari solusi SPDB non linear dengan solusi menggunakan HPM

## ABSTRACT

Zaman, Ahmad Kamaluz, 2019, **Analysis of the Mathematical Model of Macrophages and Cytokines Post-Fractional Myocardial Infarction.** This thesis was guided by Hairur Rahman, M.Sc and Muhammad Khudaifah, M.Si Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology, Maulana Malik Ibrahim University.

**Keywords:** Mathematical Model, Macrophages and Cytokines Post Myocardial Infarction, Fractional Order, Homotopic Perturbation Method.

Myocardial infarction is one of the heart failure that occurs in the heart muscle that experiences plaque buildup (fat) in the ventricular heart muscle. There are a number of molecular works that respond to the activities of myocardial infarction, namely inactivated macrophages, calcically active macrophages, alternatively active macrophages, interleukin-1, interleukin-10, and tumor necrosis factor- $\alpha$ .

In this paper, an analysis of mathematical models of macrophages and cytokines is discussed after order-fractional myocardial infarction. The model modification of the non linear Ordinary Differential Equation (SPDB) System model written by Sari, Arta, (2016) becomes a model of Fractional Differential Equation System (SPDF). In general, non-linear SPDB solutions are difficult to find analytically. There is mathematical modeling whose solution is solved analytically, namely the Fractional Differential Equation System (SPDF).

One method of solving the SPDF is to use the Homotopic Perturbation Method (HPM), which is to convert the SPDF into the Homotrophic Differential Equation System by multiplying each equation in the SPDF with the embedding meters ( $p$ ). The results of the completion are in the form of infinite series which are then solved in a numerical manner. So that it can be seen that if the macrophages and cytokines increase, the population will increase. In addition, there is a difference in pattern in the numerical simulation of the non linear SPDB solution with the solution using HPM.

## ملخص

زمان، أحمد كمال. ٢٠١٩، تحليل النموذج الرياضي للضامة والسيتوكينات بعد احتشاء عضلة القلب الكسرى. تم توجيه هذه الأطروحة من قبل الأستاذ الدكتور / شور الرحمن، محمد ومحمد خديفة، قسم الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم.

**الكلمات المفتاحية:** النموذج الرياضي، الضامة والسيتوكينات، ما بعد احتشاء عضلة القلب، الكسر الرتبي، طريقة الإذابة المثلية.

احتشاء عضلة القلب هو واحد من قصور القلب الذي يحدث في عضلة القلب التي تعاني من تراكم البلاك (الدهون) في عضلة القلب البطينية. هناك عدد من الأعمال الجزيئية التي تستجيب لأنشطة احتشاء عضلة القلب، وهي البلاعم غير المعطلة، والبلاعم النشطة بالكلية، والبلاعم النشطة بالتناوب، والإنتروكين ١، والإنتروكين ١٠، وعامل نخر الورم. في هذا البحث، تمت مناقشة تحليل النماذج الرياضية للبلاغم والسيتوكينات بعد احتشاء عضلة القلب بالكسور. يعد تعديل النموذج لنموذج نظام المعادلة التفاضلية العادية (SPDB) المكتوبة بواسطة Arta, Sari, (2016) نموذجاً لنظام المعادلات التفاضلية الكسرية (SPDF). بشكل عام، يصعب العثور على حلول SPDB غير الخطية بشكل تحليلي. هناك نمذجة رياضية يتم حل حلها تحليلياً، أي نظام المعادلات التفاضلية الكسرية.(SPDF).

تمثل إحدى طرق حل SPDF في استخدام طريقة الاضطراب (HPM)، وهي تحويل SPDF إلى نظام المعادلات التفاضلية المتتجانسة عن طريق ضرب كل معادلة في  $p$  بمقاييس التضمين. نتائج الإكمال هي في شكل سلسلة لانهائية والتي يتم حلها بعد ذلك بطريقة عددية. بحيث يمكن ملاحظة أنه في حالة زيادة الضامة والسيتوكينات، سيزداد عدد السكان، بالإضافة إلى ذلك، هناك اختلاف في الأنماط في المحاكاة العددية لحلول SPDB غير الخطية مع حلول تستخدم HPM.

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskuler merupakan penyakit tidak menular penyebab utama kematian baik pada pria maupun wanita. Data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2012 menunjukkan 31% dari 56,5 juta kematian dari seluruh dunia yaitu 17,5 juta orang di dunia meninggal akibat penyakit kardiovaskuler, terdapat 36 juta orang yang meninggal akibat penyakit tidak menular. Negara berkembang yang berpenghasilan sedang sampai rendah memiliki tingkat kematian  $\frac{3}{4}$  lebih tinggi. Pada umumnya, penyakit kardiovaskuler seperti penyakit jantung koroner, penyakit jantung bawaan, penyakit jantung kongestif, stroke, *Infark Miokard*. Miokardium adalah lapisan otot jantung yang terdiri dari otot jantung. Miokardium merangsang kontraksi jantung untuk memompa darah dari ventrikel dan melemaskan jantung untuk memungkinkan atrium untuk menerima darah yang mengandung oksigen.

*Infark Miokard* yaitu penyakit yang terdapat pada bagian otot jantung, biasanya penyakit ini terjadi saat miosit mengalami nekrosis (kematian sel yang disebabkan karena cedera, infeksi atau trauma) dan apoptosis (kematian sel secara terprogram untuk membuang sel yang tidak diperlukan tubuh) karena iskemia (kekurangan oksigen) secara berkepanjangan (Wang, dkk, 2012). Pada *Infark Miokard*, oklusi (penyumbatan) pada pembuluh koroner akibat pembekuan darah/trombus menghasilkan pasokan oksigen yang sangat berkurang ke miokardium, yang mengarah ke miosit nekrosis dan peradangan akut (Weinberger dan Schulz, 2015).

*Infark Miokard* salah satu penyakit gagal jantung yang terjadi pada otot jantung yang mengalami penumpukan plak (lemak) pada otot jantung ventrikel. Terdapat serangkaian molekuler yang bekerja yang menanggapi kegiatan *Infark Miokard* yaitu makrofag, miosit, monosit, interleukin-1, interleukin-10, dan *Tumor necrosis factor- $\alpha$* . Miosit mengalami apoptosis muncul pada 6 sampai 8 jam pasca *Infark Miokard*, dan nekrosis terjadi pada 12 jam sampai 96 jam pasca-*Infark Miokard*. Miosis mengalami nekrosis merupakan hasil dari signifikan meningkatnya Interleukin-1 (IL-1), tumor nekrotik faktor-b (TNF-b), IL-10, dan monosit chemotactic protein-1 (MCP-1) tingkat. MCP-1 adalah *chemoattractants* kuat yang merekrut dan membatasi monosit ke situs cedera.

Menurut penelitian sebelumnya, *Infark Miokard* didefinisikan sebagai miosit nekrosis dan apoptosis karena iskemia yang berkepanjangan. Ketika miosit tidak dapat membagi dan mengganti diri sendiri, miosit di daerah *Infark Miokard* kekurangan oksigen dan akhirnya digantikan oleh bekas luka kolagen. Terdapat dua jenis makrofag utama pasca-*Infark Miokard* yaitu makrofag yang diaktifkan secara klasik ( $M_1$ ) dan makrofag yang diaktifkan secara alternatif ( $M_2$ ).

Model matematika makrofag dan sitokin pasca *Infark Miokard* yang telah dikembangkan (Wang. dkk, 2012) berbentuk Sistem Persamaan Diferensial Biasa (SPDB) nonlinier. SPDB nonlinier umumnya sulit dicari solusi secara analitik. Terdapat pemodelan matematika yang solusinya secara analitik yaitu Sistem Persamaan Diffrensial Fraksional (SPDF). Modifikasi SPDB nonlinier ke dalam SPDF telah dilakukan oleh Sari, Arta pada model Penyebaran penyakit demam berdarah di tahun 2016, yaitu dengan cara mengganti turunan pertama dari sistem SPDB nonlinier dengan turunan fraksional orde  $\alpha$  dengan orde  $0 < \alpha \leq 1$ . Jika  $\alpha =$

1, maka bentuk SPDF akan sama dengan bentuk SPDB nonlinier, sehingga SPDF dapat dipandang sebagai perumuman dari SPDB nonlinier (Sari, 2016).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan Sari, Arta (2011) dengan menyeleakan SPDF. Salah satu metode yang digunakan adalah Metode Perturbasi Homotopi (HPM), yaitu mengubah SPDF ke dalam Sistem Persamaan Diffrensial Homotopi dengan mengalikan setiap persamaan pada SPDF tersebut dengan parameter *embedding* ( $p$ ). Hasil penyelesaian berbentuk deret tak hingga yang selanjutnya diselesaikan dengan cara numerik (Hemedha, 2012).

Penelitian sebelumnya berjudul “*Mathematical modeling and stability analysis of macrophage activation in left ventricular remodeling post-myocardial infarction*” oleh (Wang, dkk, 2012). Membahas tentang model matematika dan analisis kestabilan aktivasi makrofag pada ventrikel kiri remodeling pasca *Infark Miokard* telah dikemukakan oleh (Wang, dkk, 2012). Dalam model tersebut ada enam variabel yang memberikan pengaruh terhadap aktivasi makrofag di dalam tubuh manusia pasca *Infark Miokard*, yaitu terdiri dari 3 Makrofag (Makrofag tidak aktif (Mun), Makrofag teraktivasi klasik (M1), Makrofag teraktivasi alternatif (M2)), dan 3 Sitokin (*IL-1*, *IL-10* dan *TNF- $\alpha$* ) (Wang, dkk, 2012), dan simulasi numerik model matematika pada aktivasi makrofag dan sitokin pasca Infark-Miokard memerlukan parameter. Penulis akan menggunakan nilai-nilai parameter yang diperoleh Luluk (2018) dan menggunakannya pada modifikasi model yang telah dikembangkan oleh (Pandey, dkk, 2013).

Berdasarkan uraian diatas, penulis tertarik untuk memodifikasi model *host-vektor* pada model matematika pada aktivasi makrofag dan sitokin pasca Infark-Miokard (Wang, dkk, 2012) dalam mencari model sistem persamaan diferensial

fraksional (SPDF) serta menyelesaikan dengan menggunakan (Metode Pertubasi Homotopi) HPM.

Allah menciptakan manusia dengan peran dan fungsinya masing-masing. Setiap peran mempunyai perumpamaan tertentu yang saling berkaitan dan menciptakan ukuran yang sangat cermat dan seimbang. Hal ini sesuai dengan firman Allah swt yang artinya :

“Sesungguhnya telah kami buatkan bagi manusia dalam Al-Qur'an ini setiap perumpamaan supaya mereka dapat memetik pelajaran (Az-Zumar :27).

Menurut ayat diatas yang ditekankan adalah Allah menciptakan perumpamaan didunia agar dapat diambil pelajarannya. Banyak perumpamaan yang dilakukan dan diaplikasikan dalam bentuk matematika terutama bidang analisis. Analisis merupakan kajian matematika yang dilakukan untuk meneliti secara mendalam khususnya mencari analitik numerik sistem persamaan diferensial fraksional.

Berdasarkan uraian di atas, maka penulis menuliskannya dalam bentuk skripsi dengan judul “*Analisis Model Matematika pada Aktivasi Makrofag dan Sitokin Pasca Infark Miokard Orde-Fraksional*”.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, maka penulis berusaha merumuskan masalah yang ingin diteliti agar tidak menyulitkan dalam pengumpulan data yang diperlukan. Maka dari itu penulis merumuskan masalahnya sebagai berikut:

1. Bagaimana bentuk sistem persamaan diferensial orde-fraksional pada aktivasi makrofag dan sitokin pasca *Infark Miokard*?

2. Bagaimana solusi dari sistem persamaan diferensial orde-fraksional aktivasi makrofag dan sitokin pasca *Infark Miokard*?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Mendapatkan bentuk sistem persamaan differensial orde-fraksional pada aktivasi makrofag dan sitokin pasca Infark-Miokard.
2. Menentukan solusi dari sistem persamaan differensial orde-fraksional aktivasi makrofag dan sitokin pasca Infark-Miokard dengan HPM

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Sesuai dengan tujuan penelitian, maka manfaat penelitian ini yaitu:

1. Dapat mengetahui bentuk sistem persamaan differensial orde-fraksional pada aktivasi makrofag dan sitokin pasca Infark-Miokard.
2. Dapat mengetahui solusi dari sistem persamaan differensial orde-fraksional aktivasi makrofag dan sitokin pasca Infark-Miokard dengan HPM

### **1.5 Batasan Masalah**

Batasan masalah dalam penelitian ini yaitu:

1. Menggunakan sistem persamaan diferensial biasa nonlinier yang dirumuskan oleh Yunji (Wang, dkk, 2012). Model yang digunakan terdiri dari 6 persamaan yang terkait dengan Makrofag dan sitokin, yaitu: paska *Infark Miokard* sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dM_u(t)}{dt} = & M - k_2 M_u(t) \frac{IL_1(t)}{IL_1(t) + c_{IL1}} - k_3 M_u(t) \frac{T_\alpha(t)}{T_\alpha(t) + c_{T\alpha}} \\ & - k_4 M_u(t) \frac{IL_{10}(t)}{IL_{10}(t) + c_{IL10}} - \mu M_u(t) \end{aligned}$$

$$\frac{dM_1(t)}{dt} = k_2 M_u(t) \frac{IL_1(t)}{IL_1(t) + c_{IL1}} + k_3 M_u(t) \frac{T_\alpha(t)}{T_\alpha(t) + c_{T_\alpha}} + k'_1 M_2(t)$$

$$-k_1 M_1(t) - \mu M_1(t)$$

$$\frac{dM_2(t)}{dt} = k_4 M_u(t) \frac{IL_{10}(t)}{IL_{10}(t) + c_{IL10}} + k_1 M_1(t) - k'_1 M_2(t) - \mu M_2(t)$$

$$\frac{dIL_{10}(t)}{dt} = k_5 M_2(t) \frac{c_1}{c_1 + IL_{10}(t)} - d_{IL10} IL_{10}(t)$$

$$\frac{dt_\alpha}{dt} = (k_6 M_1(t) + \lambda M c) \frac{c}{c + IL_{10}(t)} - d_{T\alpha} T_\alpha(t)$$

$$\frac{dIL_1(t)}{dt} = (k_7 M_1 + \lambda M c) \frac{c}{c + IL_{10}(t)} - d_{IL1} IL_1(t)$$

2. Parameter-parameter yang digunakan sama dengan parameter yang diberikan Luluk, (2018).

## 1.6 Metode Penelitian

Dalam penelitian ini metode yang digunakan adalah studi literatur, yakni dengan menelaah buku, jurnal dan referensi lain yang mendukung dengan penggunaan model yang sudah ada dengan sedikit perubahan pada model tersebut. Langkah-langkah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Membentuk sistem persamaan diferensial biasa nonlinier pada aktivasi makrofag dan sitokin pasca infark Miokard ke dalam sistem persamaan diferensial orde-fraksional.
2. Menerapkan HPM dalam model aktivasi makrofag dan sitokin pasca *Infark Miokard* orde-fraksional untuk mencari solusi analitik. Dengan langkah sebagai berikut:
  - a. Menentukan kondisi awal untuk 6 persamaan tersebut.

- b. Mengubah sistem persamaan diferensial pada model makrofag dan sitokin pasca *Infark Miokard* orde-fraksional menjadi sistem persamaan diferensial homotopi (HPM).
- c. Mengasumsikan bahwa solusi berupa suatu deret pangkat di  $p$ .
- d. Mensubtitusikan rangkaian deret pangkat di  $p$  ke sistem persamaan diferensial homotopi yang dihasilkan Langkah 3b.
- e. Mencari nilai  $M_u(0), M_1(0), M_2(0), IL_{10}(0), T_\alpha(0)$ , dan  $IL_1(0)$  menggunakan Definisi 2.2 turunan Fraksional Caputo.
- f. Menetukan nilai dari  $M_{u(1)}(t), M_{1(1)}(t), M_{2(1)}(t), IL_{10(1)}(t), T_{\alpha(1)}$ , dan  $IL_{1(1)}(t)$  dengan  $n = 1$  berdasarkan Langkah 2d dengan mengoprasikan kedua ruas menggunakan Definisi 2.4.

## 1.7 Sistematika Penulisan

Untuk Mempermudah dalam menelaah dan memahami penelitian ini, maka peneliti menggunakan sistematika penulisan yang terdiri dari empat bab. Masing-masing bab dibagi menjadi beberapa subbab sebagai berikut:

### BAB I Pendahuluan

Berisi tentang latar belakang masalah yang diteliti, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, batasan masalah, metode penelitian, dan sistematika penulisan.

### BAB II Kajian Pustaka

Berisi tentang teori-teori yang berhubungan dengan pembahasan antara lain persamaan diferensial biasa linier dan nonlinier, titik

kesetimbangan, linierisasi, nilai eigen dan vektor eigen, analisis kestabilan, bidang fase, *Infark Miokard*, makrofag dan sitokin.

### BAB III Pembahasan

Berisi tentang deskripsi model matematika makrofag dan sitokin. Analisis kestabilan model ditunjukkan dengan grafik perilaku model terhadap waktu, serta interpretasi model makrofag dan sitokin pasca *Infark Miokard*.

### BAB IV Penutup

Berisi tentang kesimpulan dari hasil pembahasan serta saran untuk penelitian selanjutnya.

## BAB II

### KAJIAN PUSTAKA

#### 2.1 *Infark Miokard*

Salah satu organ vital pada jantung adalah miokardium adalah lapisan otot jantung yang terdiri dari otot jantung. Miokardium merangsang kontraksi jantung untuk memompa darah dari ventrikel dan melemaskan jantung untuk memungkinkan atrium untuk menerima darah yang mengandung oksigen. *Infark Miokard* yaitu penyakit yang terdapat pada bagian otot jantung, biasanya penyakit ini terjadi saat miosit mengalami *nekrosis* (kematian sel yang disebabkan karena cedera, infeksi atau trauma) dan *apoptosis* (kematian sel secara terprogram untuk membuang sel yang tidak diperlukan tubuh) karena *iskemia* (kekurangan oksigen) secara berkepanjangan (Wang, dkk, 2012). Pada *Infark Miokard*, oklusi (penyumbatan) pada pembuluh koroner akibat pembekuan darah/trombus menghasilkan pasokan oksigen yang sangat berkurang ke miokardium, yang mengarah ke *miosit nekrosis* dan peradangan akut. (Weinberger dan Schulz, 2015).

Makrofag jantung bereaksi terhadap *iskemia miokard* yang menyebabkan jumlah makrofag mengalami peningkatan kematian secara signifikan (Heidt, dkk., 2014). Menanggapi luka iskemik tersebut, monosit yang diproduksi dari sumsum tulang dan limpa ke jantung berdiferensiasi menjadi makrofag untuk memainkan peran pertahanan kekebalan bawaan dan terlibat dalam *remodeling* dan perbaikan jaringan. (Gombozhapova, dkk, 2017).

Monosit yang bersirkulasi ke daerah *infark* di bagi dalam dua fase. Pada fase pertama didominasi oleh monosit Ly-6c<sup>high</sup>. Rekrutmen monosit Ly-6c<sup>high</sup> adalah CCR2-dependen. CCR2-dependen merupakan Ccl2 dan Ccl7 merupakan monosit

tingkat tinggi dalam *Infark Miokard*. Sel B dalam miokardium iskemik kemungkinan merupakan sumber dari Ccl7 setelah *Infark Miokard*. Penipisan Sel B meningkatkan fungsi ventrikel yang disertai dengan perekutan monosit yang dikurangi. Pada fase kedua setelah *Infark Miokard*, monosit Ly-6c<sup>low</sup> dependen Cx<sub>3cr1</sub>. Namun dibandingkan dengan perekutan awal monosit inflamasi, monosit Ly-6c<sup>low</sup> lebih sedikit yang direkrut ke infark dan monosit Ly-6c<sup>high</sup> dapat menimbulkan makrofag Ly-6c<sup>low</sup> pada tahap penyembuhan selanjutnya. (Dutta dan Nahrendorf, 2015).

Dua fase makrofag tersebut penting untuk penyembuhan setelah mengalami *Infark Miokard*. Monosit Ly-6c<sup>high</sup> memunculkan makrofag inflamasi awal, dan keduanya jernih jaringan yang rusak oleh fagositosis dan mensekresikan enzim proteolitik. D fase kedua makrofag Ly-6c<sup>low</sup> memfasilitasi penyembuhan luka dan regenerasi dengan mempromosikan akumulasi myofibroblast, deposisi kolagen dan angiogenesis. (Dutta dan Nahrendorf, 2015:1).

Pada fase pertama setelah infark dominanan pada Makrofag Ly-6c<sup>high</sup>. Menghasilkan sitokin pro inflamasi seperti IL-1, IL-6 dan TNF- $\alpha$ . Berbeda dengan makrofag Ly-6c<sup>low</sup> pada fase kedua setelah infark memediasi penyembuhan miokard melalui sekresi sitokin anti inflamasi dan pertumbuhan seperti TGF- $\beta$  dan IL-10. (Gombozhapova, dkk, 2017:5).

Setelah jaringan telah terluka, makrofag di daerah tersebut akan melepaskan zat kimia yang meningkatkan aliran darah ke daerah dan menyebabkan peradangan. Peradangan memastikan bahwa makrofag dan sel kekebalan lainnya dapat tiba untuk menyerang penyerbu potensial dan membersihkan sel-sel mati. Proses aktivasi makrofag memunculkan fenotip sel dengan cara yang berbeda. Makrofag

dibagi menjadi dua himpunan yang berbeda. makrofag  $M_1$  (makrofag yang teraktivasi secara klasik) yang menunjukkan aktivitas bakterisida yang kuat dan mensekresi sejumlah besar mediator proinflamasi dan makrofag  $M_2$  (makrofag teraktivasi secara alternatif) menunjukkan aktivitas fagositik tinggi. Makrofag Ly-6c<sup>high</sup> telah diklasifikasikan sebagai makrofag  $M_1$ , sedangkan makrofag Ly-6c<sup>low</sup> telah diklasifikasikan sebagai makrofag  $M_2$  (Gombozhapova, dkk, 2017).

## 2.2 Makrofag

Makrofag adalah sel yang berasal dari hasil diferensiasi sel darah putih yang disebut monosit, dimana monosit yang beredar pada sirkulasi darah akan mengalami perubahan dan menetap di jaringan sebagai makrofag. Monosit diproduksi dalam sumsum tulang dan beredar di dalam darah di manasaja dari satu sampai tiga hari. Sel-sel ini keluar pembuluh darah dengan melewati pembuluh darah endotelium untuk masuk ke dalam jaringan. Setelah mencapai tujuan mereka, monosit berkembang menjadi makrofag. Dalam penelitian disebut  $M_u(t)$  (Gombozhapova, dkk, 2017).

Makrofag memiliki dua arah dalam aktivasinya, yaitu makrofag  $M_1$  yang berfungsi sebagai pencegah kerusakan jaringan untuk membunuh patogen melalui stimulasi limfokin yang dihasilkan oleh sel T dan makrofag  $M_2$  sebagai pencegah kerusakan jaringan lebih lanjut dan menginduksi perbaikan jaringan tubuh, berperan dalam penyembuhan luka dan memperbaiki jaringan yang rusak dengan mempercepat proses angiogenesis. IFN- $\gamma$  dan LPS akan memacu aktivasi dari  $M_1$  dan sekresi dari sitokin IL-12. Sebaliknya, makrofag  $M_2$  akan memproduksi sitokin IL-10, TGF- $\beta$  dan peningkatan IL-4 dimana memiliki fungsi sebagai antiinflamasi.

### 2.3 Sitokin

Makrofag adalah sel yang berasal dari hasil diferensiasi sel darah putih yang disebut monosit, dimana monosit yang beredar pada sirkulasi darah akan mengalami perubahan dan menetap di jaringan sebagai makrofag. Monosit diproduksi dalam sumsum tulang dan beredar di dalam darah dimana saja dari satu sampai tiga hari. Sel-sel ini keluar pembuluh darah dengan melewati pembuluh darah endotelium untuk masuk ke dalam jaringan. Setelah mencapai tujuan mereka, monosit berkembang menjadi makrofag. Dalam penelitian disebut  $M_u(t)$  (Gombozhapova, dkk, 2017).

### 2.4 Interleukin-1

IL-1 merupakan sitokin proinflamasi yang berperan dalam imunitas bawaan. IL-1 diproduksi terutama oleh makrofag yang diaktifkan secara klasik (M1). Fungsi utama IL-1 adalah sama dengan TNF, yaitu mediator inflamasi yang merupakan respon terhadap infeksi dan rangsangan lain. Bersama TNF berperan dalam imunitas non spesifik. IL-1 bersumber dari fagosit mononuklear yang diaktifkan dengan kata lain sama dengan sumber utama dari TNF.

### 2.5 Tumor Nercosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ )

*Tumor Nercosis Factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) merupakan faktor pengatur utama dalam reaksi inflamasi. TNF- $\alpha$  tidak hanya bertindak dalam kombinasi dengan

ligan (senyawa) sebagai mediator dalam inflamasi tanggapan imun tetapi juga bekerja secara mandiri di pengaturan perbaikan *miokard*. Pasca *Infark Miokard*, ada peningkatan signnifikan dalam TNF- $\alpha$  in vivo yang mempengaruhi terjadinya pengembangan dan prognosis HF, termasuk promosi pelebaran dan *remodeling* yang menghasilkan disfungsi sistolik dan regulasi kardiomiosit ventrikel kiri (Tian, dkk, 2015).

Kadar TNF- $\alpha$  yang tepat dapat membunuh parasit secara langsung dan memberi perlindungan dan penyembuhan terhadap penyakit seperti perbikan *miokard*. Pada kadar rendah TNF- $\alpha$  dapat menghambat pertumbuhan parasit dalam darah dengan mengaktifkan sistem imun selular. Sedangkan dalam kadar tinggi TNF- $\alpha$  akan menyebabkan keruusakan jaringan yang sangat fatal (Mau dan Tallan, 2016:184).

## 2.6 Interleukin-10

IL-10 merupakan inhibitor makrofag dan sel dendritik yang berperan dalam mengontrol reaksi imun nonspesifik dan imun seluler. IL-10 diproduksi terutama oleh makrofag yang diaktifkan secara klasik ( $M_2$ ). IL-10 adalah sitokin antiinflamasi utama dalam respon imun alamiah dan adaptif. IL-10 sebagai mediator inflamasi lokal dan sistemik yang dapat diproduksi tubuh dalam jumlah besar sehingga mudah terdeteksi di dalam tubuh (Mau dan Tallan, 2016:184).

Fungsi utama IL-10 adalah menghambat produksi beberapa sitokin (TNF, IL-1, kemokin dan IL-12) dan menghambat fungsi makrofag dalam membantu aktivasi sel T. Hambatan fungsi makrofag terjadi karena IL-10 menekan ekspresi molekul MHC kelas II pada makrofag. Dampak akhir dari aktivasi IL-10 adalah

hambatan reaksi inflamasi non spesifik maupun spesifik yang diperantai sel T (Kresno, 2001).

## 2.7 Variabel dan Parameter Model Matematika

Pada model matematika makrofag dan sitokin terdapat beberapa variabel dan parameter yang dapat dijelaskan sebagai berikut:

1.  $M_u(t)$  : Banyaknya populasi makrofag yang tidak aktif
2.  $M_1(t)$  : Banyaknya populasi makrofag teraktivasi secara klasik
3.  $M_2(t)$  : Banyaknya populasi makrofag teraktivasi secara alternatif
4.  $IL_{10}(t)$  : Konsentrasi Interleukin-10
5.  $T_a(t)$  : Konsentrasi TNF- $\alpha$
6.  $IL_1(t)$  : Konsentrasi Interleukin-1

Setelah mengetahui variabel-variabel yang digunakan dalam membentuk model matematika, selanjutnya adalah menentukan parameter-parameter untuk memenuhi variabel-variabel tersebut. Parameter-parameter yang digunakan pada pembentukan model matematika makrofag dan sitokin pasca *Infark Miokard* adalah sebagai berikut:

Tabel 2.1 Nilai Parameter Model Matematika

Parameter	Nilai	Satuan	Interpretasi
$\mu$	0.2	Per hari	Laju emigrasi dari makrofag yang tidak aktif
$M_c$	$10^{-5}, 10^{-7}$	sel/ml	Kepadatan miosit
$M$	$10^4$	sel/ml	Tingkat diferensiasi monosit
$k_1$	0.075	Per hari	Konstanta transisi dari $M_1$ ke $M_2$
$k_{11}$	0.05	per hari	Konstanta transisi antara $M_1$ ke $M_2$
$k_2$	0.1	ml/pg/hari	Konstanta aktivasi makrofag $M_1$ oleh IL-1
$c_{IL10}$	5	pg/ml	Konstanta efektifitas IL-10
$c_{IL1}$	10	pg/ml	Konstanta IL-1
$k_3$	1	sel/ml	Konstanta aktivasi makrofag $M_1$ oleh TNF- $\alpha$
$c_{T\alpha}$	0.5	pg/ml	Konstanta efektifitas TNF- $\alpha$
$c$	25	pg/ml	Konstanta efektifitas IL-10 penghambat TNF- $\alpha$
$c_1$	100	pg/ml	Efek self-penghambatan IL-1
$k_4$	0.3	sel/ml	Konstanta makrofag $M_2$
$k_5$	$5 \times 10^{-4}$	Pg/sel/hari	Konstanta sekresi IL-10 oleh $M_2$
$k_6$	$7 \times 10^{-4}$	pg/sel/hari	Konstanta sekresi oleh $M_1$ dan miosit
$k_7$	$5 \times 10^{-4}$	pg/sel/hari	Konstanta sekresi IL-1
$d_{IL10}$	2,5	Per hari	Konstanta pembusukan IL-10
$d_{T\alpha}$	55	Per hari	Tingkat deposisi dari TNF- $\alpha$
$d_{IL1}$	10,5	Per hari	Tingkat deposisi dari IL-1
$\lambda$	$5 \times 10^{-6}$	Pg/ml/sel/hari	Laju sekresi TNF- $\alpha$ oleh miosit

Karena  $M_u, M_1, M_2, IL_{10}, T_\alpha, IL_1$  menyatakan banyaknya makrofag dan sitokin maka:

$$M_u, M_1, M_2, IL_{10}, T_\alpha, IL_1 \geq 0 \quad (2.1)$$

Selain itu  $\mu, M_c, M, k_1 k_{11}, c_{IL10}, c_{IL1}, k_3, c_{T\alpha}, c, c_1, k_4, k_5, k_6, k_7, d_{IL10}, d_{T\alpha}, d_{IL1}, \lambda$  merupakan besaran yang menyatakan laju, sehingga diasumsikan:

$$\begin{aligned} &\mu, M_c, M, k_1 k_{11}, c_{IL10}, c_{IL1}, k_3, c_{T\alpha}, c, c_1, k_4, k_5, k_6, k_7, d_{IL10}, \\ &d_{T\alpha}, d_{IL1}, \lambda > 0 \end{aligned} \quad (2.2)$$

Persamaan pada model matematika makrofag dan sitokin merupakan sistem persamaan diferensial nonlinier karena mengandung turunan dari satu peubah bebas  $t$  dan sistem tersebut terdiri lebih dari satu persamaan nonlinier yang saling terkait yaitu  $M_u(t), M_1(t), M_2(t), IL_{10}(t), T_\alpha(t)$ , dan  $IL_1(t)$ .

Model yang digunakan terdiri dari 6 persamaan yang terkait dengan makrofag dan sitokin paska *Infark Miokard* sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dM_u(t)}{dt} = & M - k_2 M_u(t) \frac{IL_1(t)}{IL_1(t) + c_{IL1}} - k_3 M_u(t) \frac{T_\alpha(t)}{T_\alpha(t) + c_{T\alpha}} \\ & - k_4 M_u(t) \frac{IL_{10}(t)}{IL_{10}(t) + c_{IL10}} - \mu M_u(t) \end{aligned} \quad (2.3)$$

$$\begin{aligned} \frac{dM_1(t)}{dt} = & k_2 M_u(t) \frac{IL_1(t)}{IL_1(t) + c_{IL1}} + k_3 M_u(t) \frac{T_\alpha(t)}{T_\alpha(t) + c_{T\alpha}} + k'_1 M_2(t) \\ & - k_1 M_1(t) - \mu M_1(t) \end{aligned} \quad (2.4)$$

$$\frac{dM_2(t)}{dt} = k_4 M_u(t) \frac{IL_{10}(t)}{IL_{10}(t) + c_{IL10}} + k_1 M_1(t) - k'_1 M_2(t) - \mu M_2(t) \quad (2.5)$$

$$\frac{dIL_{10}(t)}{dt} = k_5 M_2(t) \frac{c_1}{c_1 + IL_{10}(t)} - d_{IL10} IL_{10}(t) \quad (2.6)$$

$$\frac{dT_\alpha(t)}{dt} = (k_6 M_1(t) + \lambda M_c) \frac{c}{c + IL_{10}} - d_{T\alpha} T_\alpha(t) \quad (2.7)$$

$$\frac{dIL_1}{dt}(t) = (k_7M_1 + \lambda Mc) \frac{c}{c + IL_{10}(t)} - d_{IL1}IL_1(t) \quad (2.8)$$

## 2.8 Sistem Persamaan Diferensial Fraksional Magrofag dan Sitokin Pasca Infrak Miokard

Cara untuk mendapatkan model sistem persamaan diferensial fraksional (SPDF) adalah dengan memodifikasi sistem persamaan differensial nonliniar dengan cara mengganti turunan pertama dari sistem tersebut dengan turunan fraksional orde  $\alpha$  dengan nilai orde  $0 < \alpha_i \leq 1, i = 1, 2, \dots, 6$  maka model *host-vector* pada persamaan (2.3)-(2.8) menjadi:

$$\begin{aligned} \frac{d^{\alpha_1}M_u(t)}{dt^{\alpha_1}} &= M - k_2M_u(t) \frac{IL_1(t)}{IL_1(t) + c_{IL1}} - k_3M_u(t) \frac{T_\alpha(t)}{T_\alpha(t) + c_{T\alpha}} \\ &\quad - k_4M_u(t) \frac{IL_{10}(t)}{IL_{10}(t) + c_{IL10}} - \mu M_u(t) \end{aligned} \quad (2.9)$$

$$\begin{aligned} \frac{d^{\alpha_2}M_1(t)}{dt^{\alpha_2}} &= k_2M_u(t) \frac{IL_1(t)}{IL_1(t) + c_{IL1}} + k_3M_u(t) \frac{T_\alpha(t)}{T_\alpha(t) + c_{T\alpha}} \\ &\quad + k'_1M_2(t) - k_1M_1(t) - \mu M_1(t) \end{aligned} \quad (2.10)$$

$$\begin{aligned} \frac{d^{\alpha_3}M_2(t)}{dt^{\alpha_3}} &= k_4M_u(t) \frac{IL_{10}(t)}{IL_{10}(t) + c_{IL10}} + k_1M_1(t) - k'_1M_2(t) \\ &\quad - \mu M_2(t) \end{aligned} \quad (2.11)$$

$$\frac{d^{\alpha_4}IL_{10}(t)}{dt^{\alpha_4}} = k_5M_2(t) \frac{c_1}{c_1 + IL_{10}(t)} - d_{IL10}IL_{10}(t) \quad (2.12)$$

$$\frac{d^{\alpha_5}T_\alpha}{dt^{\alpha_5}}(t) = (k_6M_1(t) + \lambda Mc) \frac{c}{c + IL_{10}(t)} - d_{T\alpha}T_\alpha(t) \quad (2.13)$$

$$\frac{d^{\alpha_6}IL_1}{dt^{\alpha_6}}(t) = (k_7M_1 + \lambda Mc) \frac{c}{c + IL_{10}(t)} - d_{11}IL_1(t) \quad (2.14)$$

Dalam menyelesaikan sistem persamaan diferensial fraksional diperlukan beberapa definisi. Definisi yang dimaksud meliputi definisi tentang integral fraksional, turunan dan fungsi Gamma.

**Definisi 2.1** Fungsi Gamma untuk  $\alpha > 0$  didefinisikan sebagai:

$$\Gamma(\alpha) = \int_0^\infty t^{\alpha-1} e^{-t} dt$$

dan salah satu sifat fungsi gamma adalah  $\Gamma(\alpha + 1) = \alpha\Gamma(\alpha)$ .

**Definisi 2.2** Turunan Fraksional Caputo  $\frac{d^\alpha}{dt^\alpha}$  dengan  $\alpha > 0, t > 0$  dan  $n \in \mathbb{N}$

untuk fungsi  $f(t)$  didefinisikan sebagai:

$$\frac{d^\alpha}{dt^\alpha} f(t) = \int_{f^{(n)}(t)}^t \frac{1}{r(n-\alpha)} \int_0^s \frac{f^{(n)}(s) ds}{(t-s)^{\alpha-n+1}}, \quad n-1 < \alpha < n$$

Dan salah satu sifat turunan Fraksional Caputo adalah:

$$\left( I^\alpha \frac{d^\alpha}{dt^\alpha} \right) f(t) = f(t) - \sum_{k=0}^{n-1} f^{(k)}(0) \frac{t^k}{k!}$$

Sehingga, untuk  $n = 1$  berlaku:

$$\left( I^\alpha \frac{d^\alpha}{dt^\alpha} \right) f(t) = f(t) - f^{(0)}(0) \quad (2.15)$$

Turunan fraksional Caputo  $\frac{d^\alpha}{dt^\alpha}$  merupakan suatu operasi linear

$$\frac{d^\alpha}{dt^\alpha} (\beta f(x)) = \beta \frac{d^\alpha}{dt^\alpha} f(x) + \mu \frac{d^\alpha}{dt^\alpha} g(x)$$

dengan  $\beta$  dan  $\mu$  konstan (2.16)

Menurut Hemedah tahun 2012 terdapat definisi tentang integral Fraksional

Riemann-Liouville yaitu:

**Definisi 2.3** Integral Fraksional Riemann-Liouville  $I^\alpha (\alpha \geq 0)$  untuk fungsi  $f(t)$  didefinisikan sebagai berikut:

$$I^\alpha f(t) = \begin{cases} \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-s)^{\alpha-1} f(s) ds, & \alpha > 0 \\ f(t) & \alpha = 0 \end{cases}$$

Dengan  $\Gamma(\alpha)$  merupakan fungsi Gamma.

**Definisi 2.4** Integral Fraksional Riemann-Liouville  $I^\alpha (\alpha \geq 0)$  untuk fungsi  $f(t)$  didefinisikan sebagai berikut:

$$I^\alpha f(t)^q = \frac{\Gamma(q+1)}{\Gamma(\alpha+q+1)} f(t)^{\alpha+q}$$

## 2.9 Metode Pertubasi Homotopi (HPM)

Sistem persamaan diferensial fraksional (SPDF) dapat diselesaikan secara analitik menggunakan metode pertubasi homotopi (HPM), dimana hasil dari penyelesaian dengan metode ini berbentuk deret tak hingga. Das dan Gupta pada tahun 2011, telah menerapkan HPM pada model Lotka-Voltera. Adapun langkah-langkah dalam menyelesaikan SPDF aktivasi makrofag dan sitokin pasca *Infark Miokard* dengan HPM adalah sebagai berikut:

- Mengubah persamaan (2.9)-(2.14) menjadi sistem persamaan diferensial homotopi (SPDH) yaitu dengan mengalikan ruas kanan pada setiap persamaan (2.9)-(2.14) dengan  $p, p \in [0,1]$  disebut dengan parameter *embedding* yang merupakan parameter pembantu untuk mencari  $M_u, M_1, M_2, IL_{10}, T_\alpha$ , dan  $IL_1$  dengan demikian persamaan (2.9)-(2.14) menjadi:

$$\frac{d^{\alpha_1} M_u(t)}{dt} = p[M - k_2 M_u(t) \frac{IL_1(t)}{IL_1(t) + c_{IL1}} - k_3 M_u(t) \frac{T_\alpha(t)}{T_\alpha(t) + c_{T\alpha}} - k_4 M_u(t) \frac{IL_{10}(t)}{IL_{10}(t) + c_{IL10}} - \mu M_u(t)] \quad (2.15)$$

(2.16)

$$\begin{aligned}\frac{d^{\alpha_2}M_1(t)}{dt} &= p[k_2M_u(t)\frac{IL_1(t)}{IL_1(t) + c_{IL1}} + k_3M_u(t)\frac{T_\alpha(t)}{T_\alpha(t) + c_{T_\alpha}} \\ &\quad + k'_1M_2(t) - k_1M_1(t) - \mu M_1(t)] \\ \frac{d^{\alpha_3}M_2(t)}{dt} &= p[k_4M_u(t)\frac{IL_{10}(t)}{IL_{10}(t) + c_{IL10}} + k_1M_1(t) - k'_1M_2(t) \\ &\quad - \mu M_2(t)]\end{aligned}\tag{2.17}$$

$$\frac{d^{\alpha_4}IL_{10}(t)}{dt} = p[k_5M_2(t)\frac{c_1}{c_1 + IL_{10}(t)} - d_{IL10}IL_{10}(t)]\tag{2.18}$$

$$\frac{d^{\alpha_5}T_\alpha(t)}{dt} = p[(k_6M_1(t) + \lambda Mc)\frac{c}{c + IL_{10}} - d_{T\alpha}T_\alpha(t)]\tag{2.19}$$

$$\frac{d^{\alpha_6}IL_{10}(t)}{dt} = p[(k_7M_1 + \lambda Mc)\frac{c}{c + IL_{10}(t)} - d_{IL10}IL_{10}(t)]\tag{2.20}$$

- b) Mengasumsikan bahwa solusi dari persamaan (2.15)-(2.20) berupa deret pangkat dari  $p$  yaitu:

$$M_u(t) = M_{u(0)} + pM_{u(1)} + p^2M_{u(2)} + p^3M_{u(3)} + \dots\tag{2.21}$$

$$M_1(t) = M_{1(0)} + pM_{1(1)} + p^2M_{1(2)} + p^3M_{1(3)} + \dots\tag{2.22}$$

$$M_2(t) = M_{2(0)} + pM_{2(1)} + p^2M_{2(2)} + p^3M_{2(3)} + \dots\tag{2.23}$$

$$IL_{10}(t) = IL_{10(0)} + pIL_{10(1)} + p^2IL_{10(2)} + p^3IL_{10(3)} + \dots\tag{2.24}$$

$$T_\alpha(t) = T_{\alpha(0)} + pT_{\alpha(1)} + p^2T_{\alpha(2)} + p^3T_{\alpha(3)} + \dots\tag{2.25}$$

$$IL_1(t) = IL_{1(0)} + pIL_{1(1)} + p^2IL_{1(2)} + p^3IL_{1(3)} + \dots\tag{2.26}$$

- c) Mensubsitusikan persamaan (2.21) sampai dengan persamaan (2.26) ke persamaan (2.20) dan menyatakan koefisien  $p^m$  dengan  $m = 0, 1, 2, 3, \dots$  sehingga diperoleh persamaan diferensial untuk  $M_{u0}, M_{1(0)}, M_{2(0)}, IL_{10(0)}, T_{\alpha(0)}, IL_{1(0)}, M_{u1}, M_{1(1)}, M_{2(1)}, IL_{10(1)}, T_{\alpha(1)}, IL_{1(1)}, \dots$
- d) Mencari  $M_{u0}, M_{1(0)}, M_{2(0)}, IL_{10(0)}, T_{\alpha(0)}$ , dan  $IL_{1(0)}$ , menggunakan Definisi 2.2.
- Turunan Fraksional Caputo

- e) Hasil langkah c dioprasikan dengan operator integral fraksional Riemann-Lioville  $I^{\alpha_1}, I^{\alpha_2}, I^{\alpha_3}, I^{\alpha_4}, I^{\alpha_5}$  dan  $I^{\alpha_6}$  (invers dari turunan Caputo  $\frac{d^{\alpha_1}}{dt^{\alpha_1}}, \frac{d^{\alpha_2}}{dt^{\alpha_2}}, \frac{d^{\alpha_3}}{dt^{\alpha_3}}, \frac{d^{\alpha_4}}{dt^{\alpha_4}}, \frac{d^{\alpha_5}}{dt^{\alpha_5}}$  dan  $\frac{d^{\alpha_6}}{dt^{\alpha_6}}$ ) sehingga didapatkan koefisien dari suku-suku pada deret yang dihasilkan pada langkah b.
- f) Mensubtitusikan koefisien dari suku-suku yang diperoleh pada Langkah e ke dalam deret pada langkah b sehingga didapatkan solusi SPDH.

## 2.10 Kajian Keagamaan

Menurut QS. An-Nahl ayat 18 telah disebutkan yang artinya :

*“Dan jika kamu menghitung-hitung nikmat Allah, niscaya kamu tak dapat menentukan jumlahnya. Sesungguhnya Allah benar-benar Maha Pengampun lagi Maha Penyayang”* (QS. An-Nahl/16:18).

Salah satu yang tidak pernah terlepas dari nikmat yang telah Allah berikan adalah kesehatan yang ada di dalam tubuh manusia. Terutama adalah jantung yang setiap detik berdetak sehingga tanpa henti merupakan nikmat yang luar biasa, denyut jantung manusia normalnya mencapai sekitar 60-100 kali setiap menit.

Didalam surat lain telah disebutkan yang artinya:

*“... sesungguhnya Allah SWT. tidak mengubah keadaan sasatu kaum sehingga mereka mengubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri... ”* [QS. Ar-Rad(13):11].

Ayat diatas menjelaskan bahwa jika manusia ingin mengubah nasibnya maka manusia tersebut haruslah berusaha terlebih dahulu, kemudian jika usaha tersebut dirasa sudah cukup, barulah berdoa kepada Allah SWT. tetapi manusia juga harus menerima keputusan yang ditakdirkan Allah SWT. Menurut Aljazairi (2007) manusia dituntut melaksanakan kewajibannya kemudian menunggu kehendak yang akan Allah SWT berikan kepada manusia sebagaimana kehendak dan ketetapan (qada' dan qadar) Allah SWT. dengan adanya qada' dari Allah SWT manusia

dituntut untuk selalu berikhtiar dan diiringi dengan bertawakkal agar mendapatkan takdir yang sesuai direncanakan. Seperti bidang fase yang dibahas pada penelitian ini. Sesuatu sel yang berjumlah banyak atau sedikit, akan kembali ke kadar masing-masing, sesuai titik tetap yang telah dihitung.



### **BAB III**

### **PEMBAHASAN**

Pada bab ini dibahas mengenai Sistem Persamaan Diferensial Fraksional (SPDF) aktivasi makrofag dan sitokin pasca *Infark Miokard* yang didapatkan dari modifikasi sistem persamaan diferensial biasa (SPDB) nonlinier aktivasi makrofag dan sitokin pasca *Infark Miokard* yang dikembangkan oleh (Wang, dkk, 2012). SPDF aktivasi makrofag dan sitokin pasca *Infark Miokard* ini diselesaikan menggunakan metode pertubasi homotopi (HPM) dan selanjutnya dilakukan simulasi numerik dengan menggunakan nilai-nilai parameter pada penelitian Luluk (2018). Menurut (Sari, Arta, 2016) hanya diperlukan 4 hingga 6 suku untuk mendapatkan solusi pendekatan yang akurat dengan menggunakan HPM, sehingga penulis akan menggunakan 6 suku pertama pada penelitian ini.

#### **3.1 Sistem Persamaan Diferensial Fraksional (SPDF) Pada Model Matematika Aktifasi Makrofag dan Sitokin Pasca *Infark Miokard***

Berdasarkan pada **Subbab 2.2** model aktivasi makrofag dan sitokin pasca *Infark Miokard* dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dM_u(t)}{dt} = M - k_2 M_u(t) \frac{IL_1(t)}{IL_1(t) + c_{IL1}} - k_3 M_u(t) \frac{T_\alpha(t)}{T_\alpha(t) + c_{T\alpha}} - k_4 M_u(t) \frac{IL_{10}(t)}{IL_{10}(t) + c_{IL10}} - \mu M_u(t) \quad (3.1)$$

$$\begin{aligned} \frac{dM_1(t)}{dt} &= k_2 M_u(t) \frac{IL_1(t)}{IL_1(t) + c_{IL1}} + k_3 M_u(t) \frac{T_\alpha(t)}{T_\alpha(t) + c_{T\alpha}} \\ &\quad + k'_1 M_2(t) - k_1 M_1(t) - \mu M_1(t) \end{aligned} \quad (3.2)$$

$$\frac{dM_2(t)}{dt} = k_4 M_u(t) \frac{IL_{10}(t)}{IL_{10}(t) + c_{IL10}} + k_1 M_1(t) - k'_1 M_2(t) - \mu M_2(t) \quad (3.3)$$

$$\frac{dIL_{10}(t)}{dt} = k_5 M_2(t) \frac{c_1}{c_1 + IL_{10}(t)} - d_{IL10} IL_{10}(t) \quad (3.4)$$

$$\frac{dT_\alpha}{dt}(t) = (k_6 M_1(t) + \lambda Mc) \frac{c}{c + IL_{10}} - d_{T\alpha} T_\alpha(t) \quad (3.5)$$

$$\frac{dIL_1}{dt}(t) = (k_7 M_1 + \lambda Mc) \frac{c}{c + IL_{10}(t)} - d_{IL1} IL_1(t) \quad (3.6)$$

Sistem persamaan diferensial biasa (SPDB) nonlinier di atas dapat dimodifikasi menjadi sistem persamaan diferensial fraksional (SPDF) dengan mengganti turunan pertama dari sistem persamaan diferensial biasa dengan turunan fraksional orde  $\alpha$ , bernilai  $0 < \alpha_i \leq 1, i = 1, 2, \dots, 6$ . Hasil model matematika aktivasi makrofag dan sitokin pasca *Infark Miokard* diberikan persamaan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{d^{\alpha_1} M_u(t)}{dt^{\alpha_1}} &= M - k_2 M_u(t) \frac{IL_1(t)}{IL_1(t) + c_{IL1}} - k_3 M_u(t) \frac{T_\alpha(t)}{T_\alpha(t) + c_{T\alpha}} \\ &\quad - k_4 M_u(t) \frac{IL_{10}(t)}{IL_{10}(t) + c_{IL10}} - \mu M_u(t) \end{aligned} \quad (3.1a)$$

$$\begin{aligned} \frac{d^{\alpha_2} M_1(t)}{dt^{\alpha_2}} &= k_2 M_u(t) \frac{IL_1(t)}{IL_1(t) + c_{IL1}} + k_3 M_u(t) \frac{T_\alpha(t)}{T_\alpha(t) + c_{T\alpha}} \\ &\quad + k'_1 M_2(t) - k_1 M_1(t) - \mu M_1(t) \end{aligned} \quad (3.1b)$$

$$\frac{d^{\alpha_3} M_2(t)}{dt^{\alpha_3}} = k_4 M_u(t) \frac{IL_{10}(t)}{IL_{10}(t) + c_{IL10}} + k_1 M_1(t) - k'_1 M_2(t) - \mu M_2(t) \quad (3.1c)$$

$$\frac{d^{\alpha_4} IL_{10}(t)}{d^{\alpha_4} t} = k_5 M_2(t) \frac{c_1}{c_1 + IL_{10}(t)} - d_{IL10} IL_{10}(t) \quad (3.1d)$$

$$\frac{d^{\alpha_5} T_\alpha}{d^{\alpha_5} t}(t) = (k_6 M_1(t) + \lambda Mc) \frac{c}{c + IL_{10}} - d_{T\alpha} T_\alpha(t) \quad (3.1e)$$

$$\frac{d^{\alpha_6} IL_1}{d^{\alpha_5} t}(t) = (k_7 M_1 + \lambda Mc) \frac{c}{c + IL_{10}(t)} - d_{IL1} IL_1(t) \quad (3.1f)$$

### 3.2 Solusi Matematika Aktivasi Makrofag dan Sitokin Pasca *Infark Miokard* dengan menggunakan Metode Pertubasi Homotopi (HPM)

Berdasarkan metode penelitian yang telah dipaparkan, maka selesaian dari sistem persamaan diferensial fraksional pada model matematika aktivasi makrofag dan sitokin pasca *Infrak Miokard* dengan menggunakan HPM adalah sebagai berikut:

- a. Pada persamaan (3.1a)-(3.1f) diberikan kondisi awal:

$$M_u(0) = \varphi \quad (3.2a)$$

$$M_1(0) = \sigma \quad (3.2b)$$

$$M_2(0) = \omega \quad (3.2c)$$

$$IL_{10}(0) = \delta \quad (3.2d)$$

$$T_\alpha(0) = \theta \quad (3.2e)$$

$$IL_1(0) = \beta \quad (3.2f)$$

Dengan demikian  $\varphi, \sigma, \omega, \delta, \theta, \beta > 0$

- b. Mengubah persamaan (3.1a)-(3.1f) menjadi sistem persamaan diferensial homotopi (SPDH) yaitu dengan mengalikan ruas kanan pada setiap persamaan (3.1a)-(3.1f) dengan  $p, p \in [0,1]$  disebut dengan parameter *embedding* yang merupakan parameter pembantu untuk mencari  $M_u, M_1, M_2, IL_{10}, T_\alpha$ , dan  $IL_1$  dengan demikian persamaan menjadi

$$\begin{aligned} \frac{d^{\alpha_1} M_u(t)}{dt^{\alpha_1}} &= p[M - k_2 M_u(t) \frac{IL_1(t)}{IL_1(t) + c_{IL1}} \\ &\quad - k_3 M_u(t) \frac{T_\alpha(t)}{T_\alpha(t) + c_{T_\alpha}} \\ &\quad - k_4 M_u(t) \frac{IL_{10}(t)}{IL_{10}(t) + c_{IL10}} - \mu M_u(t)] \end{aligned} \quad (3.3a)$$

$$\frac{d^{\alpha_2} M_1(t)}{dt^{\alpha_2}} = p[k_2 M_u(t) \frac{IL_1(t)}{IL_1(t) + c_{IL1}} + k_3 M_u(t) \frac{T_\alpha(t)}{T_\alpha(t) + c_{T_\alpha}} \quad (3.3b)$$

$$+ k'_1 M_2(t) - k_1 M_1(t) - \mu M_1(t)]$$

$$\begin{aligned} \frac{d^{\alpha_3} M_2(t)}{dt^{\alpha_3}} &= p[k_4 M_u(t) \frac{IL_{10}(t)}{IL_{10}(t) + c_{IL10}} + k_1 M_1(t) - k'_1 M_2(t) \\ &\quad - \mu M_2(t)] \end{aligned} \quad (3.3c)$$

$$\frac{d^{\alpha_4} IL_{10}(t)}{dt^{\alpha_4}} = p[k_5 M_2(t) \frac{c_1}{c_1 + IL_{10}(t)} - d_{IL10} IL_{10}(t)] \quad (3.3d)$$

$$\frac{d^{\alpha_5} T_\alpha(t)}{dt^{\alpha_5}} = p[(k_6 M_1(t) + \lambda M c) \frac{c}{c + IL_{10}(t)} - d_{T_\alpha} T_\alpha(t)] \quad (3.3e)$$

$$\frac{d^{\alpha_6} IL_1(t)}{dt^{\alpha_6}} = p[(k_7 M_1(t) + \lambda M c) \frac{c}{c + IL_{10}(t)} - d_{IL1} IL_1(t)] \quad (3.3f)$$

Dengan  $p \in [0,1]$  adalah parameter *embedding*.

- c. Mengasumsikan bahwa solusi dari persamaan (3.3a)-(3.3f) berupa suatu deret pangkat dalam  $p$  yaitu :

$$M_u(t) = M_{u(0)} + pM_{u(1)} + p^2M_{u(2)} + p^3M_{u(3)} + \dots \quad (3.4a)$$

$$M_1(t) = M_{1(0)} + pM_{1(1)} + p^2M_{1(2)} + p^3M_{1(3)} + \dots \quad (3.4b)$$

$$M_2(t) = M_{2(0)} + pM_{2(1)} + p^2M_{2(2)} + p^3M_{2(3)} + \dots \quad (3.4c)$$

$$IL_{10}(t) = IL_{10(0)} + pIL_{10(1)} + p^2IL_{10(2)} + p^3IL_{10(3)} + \dots \quad (3.4d)$$

$$T_\alpha(t) = T_{\alpha(0)} + pT_{\alpha(1)} + p^2T_{\alpha(2)} + p^3T_{\alpha(3)} + \dots \quad (3.4e)$$

$$IL_1(t) = IL_{1(0)} + pIL_{1(1)} + p^2IL_{1(2)} + p^3IL_{1(3)} + \dots \quad (3.4f)$$

d. Menentukan Persamaan differensial fraksional untuk  $M_{u0}, M_{1(0)}, M_{2(0)}, IL_{10(0)}, T_{\alpha0}, IL_{1(0)}, M_{u1}, M_{1(1)}, M_{2(2)}, IL_{10(2)}, T_{\alpha(2)}, IL_{1(2)}$ .

Dengan menggunakan rumus Geometri diperoleh :

$$\begin{aligned} \frac{Il_1}{Il_1 + c_{IL1}} &= IL_1 \left( \frac{1}{Il_1 + c_{IL1}} \right) \\ &= \frac{IL_1}{c_{IL1}} \left( \frac{1}{1 - \left( -\frac{IL_1}{c_{IL1}} \right)} \right) \\ &= \frac{IL_1}{c_{IL1}} \left[ 1 - \frac{IL_1}{c_{IL1}} + \frac{IL_1^2}{c_{IL1}^2} - \frac{IL_1^3}{c_{IL1}^3} + \frac{IL_1^4}{c_{IL1}^4} - \dots \right] \\ &= \frac{IL_1}{c_{IL1}} \left[ 1 - \frac{IL_1}{c_{IL1}} + \frac{IL_1^2}{c_{IL1}^2} \right] \\ &= \frac{IL_1}{c_{IL1}} + \frac{IL_1^2}{c_{IL1}^2} - \frac{IL_1^3}{c_{IL1}^3} \end{aligned}$$

dengan melakukan substitusi persamaan (3.4a)-(3.4f) ke dalam persamaan (3.3a)-(3.3f) dan menyamakan koefisien  $p^m, m = 0,1,2,3$  sehingga diperoleh persamaan sebagai berikut :

$$\begin{aligned}
& \leftrightarrow \frac{d^{\alpha_1} M_u(t)}{dt^{\alpha_1}} = p[M - k_2 M_u(t) \frac{IL_1(t)}{IL_1(t) + c_{IL1}} - k_3 M_u(t) \frac{T_\alpha(t)}{T_\alpha(t) + c_{T\alpha}} \\
& \quad - k_4 M_u(t) \frac{IL_{10}(t)}{IL_{10}(t) + c_{IL10}} - \mu M_u(t)] \\
& \leftrightarrow \frac{d^{\alpha_1} (M_{u(0)} + p M_{u(1)} + p^2 M_{u(2)} + p^3 M_{u(3)} + \dots)}{dt^{\alpha_1}} \\
& = p[M \\
& \quad - (M_{u(0)} + p M_{u(1)} + p^2 M_{u(2)} + p^3 M_{u(3)} + \dots) [k_2 \left( \frac{IL_1(t)}{c_{IL1}} \right. \\
& \quad \left. - \frac{IL_1(t)^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_1(t)^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) + k_3 \left( \frac{T_\alpha(t)}{c_{T\alpha}} - \frac{T_\alpha(t)^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{T_\alpha(t)^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) \\
& \quad + k_4 \left( \frac{IL_{10}(t)}{c_{IL10}} - \frac{IL_{10}(t)^2}{c_{IL10}^2} + \frac{IL_{10}(t)^3}{c_{IL10}^3} - \dots \right) + \mu]
\end{aligned}$$



$$\begin{aligned}
& k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) + k_4 \left( \frac{IL_{10(0)}}{c_{IL10}} - \frac{IL_{10(0)}^2}{c_{IL10}^2} + \frac{IL_{10(0)}^3}{c_{IL10}^3} - \dots \right) + \mu ] - \\
& M_{u(1)} [k_2 \left( \frac{IL_{1(1)}}{c_{IL1}} - \frac{2IL_{1(1)}IL_{1(0)}}{c_{IL1}^2} + \frac{3IL_{1(0)}^2IL_{1(1)}}{c_{IL1}^3} - \dots \right) + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}} - \frac{2T_{\alpha(1)}T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}^2} + \right. \\
& \left. \frac{3T_{\alpha(0)}^2T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) + k_4 \left( \frac{IL_{10(1)}}{c_{IL10}} - \dots \right) + \mu ] + p^3 [-M_{u(2)} \left[ k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} - \right. \right. \\
& \left. \left. \dots \right) + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) + k_4 \left( \frac{IL_{10(0)}}{c_{IL10}} - \frac{IL_{10(0)}^2}{c_{IL10}^2} + \frac{IL_{10(0)}^3}{c_{IL10}^3} - \dots \right) + \mu \right] - \\
& M_{u(1)} [k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} \right) + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) + k_4 \left( \frac{IL_{10(0)}}{c_{IL10}} - \right. \\
& \left. \frac{IL_{10(0)}^2}{c_{IL10}^2} + \frac{IL_{10(0)}^3}{c_{IL10}^3} - \dots \right) + \mu ] - M_{u(1)} [k_2 \left( \frac{IL_{1(1)}}{c_{IL1}} - \frac{2IL_{1(1)}IL_{1(0)}}{c_{IL1}^2} + \frac{3IL_{1(0)}^2IL_{1(1)}}{c_{IL1}^3} - \dots \right) + \\
& k_3 \left( \frac{T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}} - \frac{2T_{\alpha(1)}T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}^2} + \frac{3T_{\alpha(0)}^2T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) + k_4 \left( \frac{IL_{10(1)}}{c_{IL10}} - \dots \right) + \mu ] + \dots
\end{aligned}$$

Dengan demikian diperoleh persamaan diferensial fraksional berikut :

$$p^0 : \frac{d^{\alpha_1}}{dt^{\alpha_1}} M_{u(0)} = 0 \quad (3.5a)$$

$$\begin{aligned}
p^1 : & \frac{d^{\alpha_1}}{dt^{\alpha_1}} M_{u(0)} = M - M_{u(0)} [k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) \\
& + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) + k_4 \left( \frac{IL_{10(0)}}{c_{IL10}} - \right. \\
& \left. - \frac{IL_{10(0)}^2}{c_{IL10}^2} + \frac{IL_{10(0)}^3}{c_{IL10}^3} - \dots \right) + \mu] \quad (3.5b)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
p^2 : & \frac{d^{\alpha_1}}{dt^{\alpha_1}} M_{u(0)} = -M_{u(1)} [k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} \right) + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \right. \\
& \left. \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) + k_4 \left( \frac{IL_{10(0)}}{c_{IL10}} - \frac{IL_{10(0)}^2}{c_{IL10}^2} + \frac{IL_{10(0)}^3}{c_{IL10}^3} - \dots \right) + \mu] - \quad (3.5c)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& M_{u(1)} \left[ k_2 \left( \frac{IL_{1(1)}}{c_{IL1}} - \frac{2IL_{1(1)} \cdot IL_{1(0)}}{c_{IL1}^2} + \frac{3IL_{1(0)}^2 \cdot IL_{1(1)}}{c_{IL1}^3} - \dots \right) + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}} - \right. \right. \\
& \left. \left. \frac{2T_{\alpha(1)} \cdot T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}^2} + \frac{3T_{\alpha(0)}^3 \cdot T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) + k_4 \left( \frac{IL_{10(1)}}{c_{IL10}} - \dots \right) + \mu \right] \\
& p^3 \cdot \frac{d^{\alpha_1}}{dt^{\alpha_1}} M_{u(0)} = -M_{u(2)} \left[ k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) \right. \\
& \left. + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) \right. \\
& \left. + k_4 \left( \frac{IL_{10(0)}}{c_{IL10}} - \frac{IL_{10(0)}^2}{c_{IL10}^2} + \frac{IL_{10(0)}^3}{c_{IL10}^3} - \dots \right) + \mu \right] \\
& - M_{u(1)} \left[ k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} \right) \right. \\
& \left. + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) + k_4 \left( \frac{IL_{10(0)}}{c_{IL10}} \right. \right. \\
& \left. \left. - \frac{IL_{10(0)}^2}{c_{IL10}^2} + \frac{IL_{10(0)}^3}{c_{IL10}^3} - \dots \right) + \mu \right] - M_{u(1)} \left[ k_2 \left( \frac{IL_{1(1)}}{c_{IL1}} \right. \right. \\
& \left. \left. - \frac{2IL_{1(1)} \cdot IL_{1(0)}}{c_{IL1}^2} + \frac{3IL_{1(0)}^2 \cdot IL_{1(1)}}{c_{IL1}^3} - \dots \right) \right. \\
& \left. + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}} - \frac{2T_{\alpha(1)} \cdot T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}^2} + \frac{3T_{\alpha(0)}^3 \cdot T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) \right. \\
& \left. + k_4 \left( \frac{IL_{10(1)}}{c_{IL10}} - \dots \right) + \mu \right] \tag{3.5d}
\end{aligned}$$

Dengan cara serupa, yaitu dengan mensubtitusikan persamaan (3.4a)-(3.4f) ke persamaan (3.3b)-(3.3f) diperoleh persamaan differensial fraksional berikut.

$$\frac{d^{\alpha_2} M_1(t)}{dt^{\alpha_2}} = p \left[ k_2 M_u(t) \frac{IL_1(t)}{IL_1(t) + c_{IL1}} + k_3 M_u(t) \frac{T_\alpha(t)}{T_\alpha(t) + c_{T_\alpha}} + k'_1 M_2(t) \right. \\ \left. - k_1 M_1(t) - \mu M_1(t) \right]$$

Dengan demikian diperoleh persamaan diferensial fraksional berikut :

$$p^0: \frac{d^{\alpha_2}}{dt^{\alpha_2}} M_{1(0)} = 0 \quad (3.6a)$$

$$p^1: \frac{d^{\alpha_2}}{dt^{\alpha_2}} M_{1(0)} = M \\ - M_{1(0)} \left[ k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) \right. \\ \left. + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T_\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T_\alpha}^2} + \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T_\alpha}^3} - \dots \right) \right] + k'_1 M_{2(0)}$$

$$- k_1 M_{1(0)} - \mu M_{1(0)}$$

$$p^2: \frac{d^{\alpha_2}}{dt^{\alpha_2}} M_{1(0)} = -M_{u(1)} [ k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) + \\ k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T_\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T_\alpha}^2} + \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T_\alpha}^3} - \dots \right) ] - M_{u(1)} [ k_2 \left( \frac{IL_{1(1)}}{c_{IL1}} - \frac{2IL_{1(1)}.IL_{1(0)}}{c_{IL1}^2} + \right. \\ \left. \frac{3IL_{1(0)}.IL_{1(1)}}{c_{IL1}^3} - \dots \right) + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(1)}}{c_{T_\alpha}} - \frac{2T_{\alpha(1)}.T_{\alpha(0)}}{c_{T_\alpha}^2} + \frac{3T_{\alpha(0)}.T_{\alpha(1)}}{c_{T_\alpha}^3} - \dots \right) ] + \\ k'_1 M_{2(1)} - k_1 M_{1(1)} - \mu M_{1(1)}$$

$$\begin{aligned}
p^3 \cdot \frac{d^{\alpha_2}}{dt^{\alpha_2}} M_{1(0)} &= -M_{u(2)} \left[ k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) \right. \\
&\quad \left. + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) \right] \\
&\quad - M_{u(1)} [k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) \\
&\quad \left. + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) \right] \\
&\quad - M_{u(1)} [k_2 \left( \frac{IL_{1(1)}}{c_{IL1}} - \frac{2IL_{1(1)} \cdot IL_{1(0)}}{c_{IL1}^2} \right. \\
&\quad \left. + \frac{3IL_{1(0)}^2 \cdot IL_{1(1)}}{c_{IL1}^3} - \dots \right) \\
&\quad \left. + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}} - \frac{2T_{\alpha(1)} \cdot T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}^2} + \frac{3T_{\alpha(0)}^3 \cdot T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) \right] \\
&\quad - M_{u(0)} [k_2 \left( \frac{IL_{1(2)}}{c_{IL1}} - \frac{2IL_{1(0)} \cdot IL_{1(1)} + IL_{1(1)}^3}{c_{IL1}^2} \right. \\
&\quad \left. + \frac{3IL_{1(0)}^2 \cdot IL_{1(2)}}{c_{IL1}^3} - \dots \right) \\
&\quad \left. + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(2)}}{c_{T\alpha}} - \frac{2T_{\alpha(0)} \cdot T_{\alpha(1)} + T_{\alpha(1)}^2}{c_{T\alpha}^2} \right. \right. \\
&\quad \left. \left. + \frac{3T_{\alpha(1)}^2 \cdot T_{\alpha(0)} + 3T_{\alpha(0)}^3 \cdot T_{\alpha(2)}}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) \right] + k'_1 M_{2(2)} \\
&\quad - k_1 M_{1(2)} - \mu M_{1(2)}
\end{aligned} \tag{3.6d}$$

Dengan cara serupa, yaitu dengan mensubtitusikan persamaan (3.4a)-(3.4f) ke persamaan (3.3b)-(3.3f) diperoleh persamaan differensial fraksional berikut;

$$\begin{aligned}
 \frac{d^{\alpha_3} M_2(t)}{dt^{\alpha_3}} &= p \left[ k_4 M_u(t) \frac{IL_{10}(t)}{IL_{10}(t) + c_{IL10}} + k_1 M_1(t) - k'_1 M_2(t) - \mu M_2(t) \right] \\
 \frac{d^{\alpha_3} M_{2(0)} + p M_{2(1)} + p^3 M_{2(3)} + \dots}{dt^{\alpha_3}} &= p \left[ k_4 M_u(t) \frac{IL_{10}(t)}{IL_{10}(t) + c_{IL10}} + k_1 M_1(t) - M_2(k'_1 - \mu) \right] \\
 \frac{d^{\alpha_3}}{dt^{\alpha_3}} M_{2(0)} + p \frac{d^{\alpha_3}}{dt^{\alpha_3}} M_{2(1)} + p^2 \frac{d^{\alpha_3}}{dt^{\alpha_3}} M_{2(2)} + p^3 \frac{d^{\alpha_3}}{dt^{\alpha_3}} M_{2(3)} + \dots &= p \left[ k_4 M_{u(0)}(t) \frac{IL_{10}(t)}{IL_{10}(t) + c_{IL10}} + k_1 M_{1(0)}(t) - M_{2(0)}(k'_1 - \mu) \right]
 \end{aligned}$$

Dengan demikian diperoleh persamaan diferensial fraksional berikut :

$$p^0: \frac{d^{\alpha_3}}{dt^{\alpha_3}} M_{2(0)} = 0 \quad (3.7a)$$

$$\begin{aligned}
 p^1: \frac{d^{\alpha_3}}{dt^{\alpha_3}} M_{2(0)} &= M \\
 &- M_{2(0)} \left[ k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) \right. &\quad (3.7b)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 &+ k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) \Big] + k'_1 M_{2(0)} \\
 &- k_1 M_{1(0)} - \mu M_{1(0)}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 p^2: \frac{d^{\alpha_3}}{dt^{\alpha_3}} M_{2(0)} &= -M_{u(1)} \left[ k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) + \right. &\quad (3.7c) \\
 &k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) \Big] - M_{u(1)} \left[ k_2 \left( \frac{IL_{1(1)}}{c_{IL1}} - \frac{2IL_{1(1)}IL_{1(0)}}{c_{IL1}^2} + \right. \right. \\
 &\left. \left. \dots \right) \right]
 \end{aligned}$$

$$\frac{3IL_{1(0)}^2 \cdot IL_{1(1)}}{c_{IL1}^3} - \dots) + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}} - \frac{2T_{\alpha(1)} \cdot T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}^2} + \frac{3T_{\alpha(0)}^3 \cdot T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) ] +$$

$$k'_1 M_{2(1)} - k_1 M_{1(1)} - \mu M_{1(1)}$$



$$\begin{aligned}
p^3: \frac{d^{\alpha_3}}{dt^{\alpha_3}} M_{2(0)} &= -M_{u(2)} \left[ k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) \right. \\
&\quad \left. + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) \right] \\
&\quad - M_{u(1)} [k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) \\
&\quad + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right)] \\
&\quad - M_{u(1)} [k_2 \left( \frac{IL_{1(1)}}{c_{IL1}} - \frac{2IL_{1(1)} \cdot IL_{1(0)}}{c_{IL1}^2} \right. \\
&\quad \left. + \frac{3IL_{1(0)}^2 \cdot IL_{1(1)}}{c_{IL1}^3} - \dots \right) \tag{3.7d} \\
&\quad + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}} - \frac{2T_{\alpha(1)} \cdot T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}^2} + \frac{3T_{\alpha(0)}^3 \cdot T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right)] \\
&\quad - M_{u(0)} [k_2 \left( \frac{IL_{1(2)}}{c_{IL1}} - \frac{2IL_{1(0)} \cdot IL_{1(1)} + IL_{1(1)}^3}{c_{IL1}^2} \right. \\
&\quad \left. + \frac{3IL_{1(0)}^2 \cdot IL_{1(2)}}{c_{IL1}^3} - \dots \right) \\
&\quad + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(2)}}{c_{T\alpha}} - \frac{2T_{\alpha(0)} \cdot T_{\alpha(1)} + T_{\alpha(1)}^2}{c_{T\alpha}^2} \right. \\
&\quad \left. + \frac{3T_{\alpha(1)}^2 \cdot T_{\alpha(0)} + 3T_{\alpha(0)}^3 \cdot T_{\alpha(2)}}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right)] + k'_1 M_{2(2)} \\
&\quad - k_1 M_{1(2)} - \mu M_{1(2)}
\end{aligned}$$

Dengan cara serupa, yaitu dengan mensubtitusikan persamaan (3.4a)-(3.4f) ke persamaan (3.3b)-(3.3f) diperoleh persamaan differensial fraksional berikut

$$\begin{aligned} \frac{d^{\alpha_4} IL_{10}(t)}{dt^{\alpha_4}} &= p \left[ k_5 M_2(t) \frac{c_1}{c_1 + IL_{10}(t)} - d_{IL10} IL_{10}(t) \right] \\ \frac{d^{\alpha_4} IL_{10(0)} + pIL_{10(1)} + p^2IL_{10(2)} + p^3IL_{10(3)} + \dots}{dt^{\alpha_4}} \\ &= p \left[ k_5 M_2(t) \frac{c_1}{c_1 + IL_{10(0)} + pIL_{10(1)} + p^2IL_{10(2)} + p^3IL_{10(3)} + \dots} \right. \\ &\quad \left. - d_{IL10} IL_{10}(t) \right] \\ p^0: \frac{d^{\alpha_4}}{dt^{\alpha_4}} IL_{10(0)} &= 0 \end{aligned} \tag{3.8a}$$

$$p^1: \frac{d^{\alpha_4}}{dt^{\alpha_4}} IL_{10(1)} = k_5 M_{2(0)} \left( \frac{c_1}{IL_{101}} - \frac{c_1^2}{2IL_{101} \cdot IL_{10(0)}} + \frac{c_1^3}{3IL_{10(0)} \cdot IL_{102}} - \dots \right) - d_{IL10} IL_{10(0)} \tag{3.8b}$$

$$p^2: \frac{d^{\alpha_4}}{dt^{\alpha_4}} IL_{10(2)} = k_5 M_{2(1)} \left( \frac{c_1}{IL_{101}} - \frac{c_1^2}{2IL_{101} \cdot IL_{10(0)}} + \frac{c_1^3}{3IL_{10(0)} \cdot IL_{102}} - \dots \right) - d_{IL10} IL_{10(1)} \tag{3.8c}$$

$$p^3: \frac{d^{\alpha_4}}{dt^{\alpha_4}} IL_{10(3)} = k_5 M_{2(2)} \left( \frac{c_1}{IL_{101}} - \frac{c_1^2}{2IL_{101} \cdot IL_{10(0)}} + \frac{c_1^3}{3IL_{10(0)} \cdot IL_{102}} - \dots \right) - d_{IL10} IL_{10(2)} \tag{3.8d}$$

Dengan cara serupa, yaitu dengan mensubtitusikan persamaan (3.4a)-(3.4f) ke persamaan (3.3b)-(3.3f) diperoleh persamaan differensial fraksional berikut :

$$\begin{aligned} \frac{d^{\alpha_5} T_\alpha}{dt^{\alpha_5}}(t) &= p[(k_6 M_1(t) + \lambda Mc) \frac{c}{c + IL_{10}} - d_{T\alpha} T_\alpha(t)] \\ p^0: \frac{d^{\alpha_5}}{dt^{\alpha_5}} T_{\alpha(0)} &= 0 \end{aligned} \tag{3.9a}$$

$$p^1: \frac{d^{\alpha_5}}{dt^{\alpha_5}} T_{\alpha(1)} = (k_6 M_{1(0)} + \lambda M c) \left( \frac{c_1}{IL_{10_1}} - \frac{c_1^2}{2IL_{10_1} \cdot IL_{10(0)}} + \frac{c_1^3}{3IL_{10(0)} IL_{10_2}} - \dots \right) - d_{T\alpha} T_{\alpha(0)} \quad (3.9b)$$

$$p^2: \frac{d^{\alpha_5}}{dt^{\alpha_5}} T_{\alpha(2)} = (k_6 M_{1(1)} + \lambda M c) \left( \frac{c_1}{IL_{10_1}} - \frac{c_1^2}{2IL_{10_1} \cdot IL_{10(0)}} + \frac{c_1^3}{3IL_{10(0)} IL_{10_2}} - \dots \right) - d_{T\alpha} T_{\alpha(1)} \quad (3.9c)$$

$$p^3: \frac{d^{\alpha_5}}{dt^{\alpha_5}} T_{\alpha(3)} = (k_6 M_{1(2)} + \lambda M c) \left( \frac{c_1}{IL_{10_1}} - \frac{c_1^2}{2IL_{10_1} \cdot IL_{10(0)}} + \frac{c_1^3}{3IL_{10(0)} IL_{10_2}} - \dots \right) - d_{T\alpha} T_{\alpha(2)} \quad (3.9d)$$

Dengan cara serupa, yaitu dengan mensubtitusikan persamaan (3.4a)-(3.4f) ke persamaan (3.3b)-(3.3f) diperoleh persamaan differensial fraksional

$$\text{berikut } \frac{d^{\alpha_6}}{dt^{\alpha_6}} IL_1(t) = (k_7 M_1(t) + \lambda M c) \frac{c}{c + IL_{10}(t)} - d_{IL1} IL_1(t)$$

$$p^0: \frac{d^{\alpha_6}}{dt^{\alpha_6}} IL_{1(0)} = 0 \quad (3.10a)$$

$$p^1: \frac{d^{\alpha_6}}{dt^{\alpha_6}} IL_{1(1)} = (k_7 M_{1(0)} + \lambda M c) \left( \frac{c_1}{IL_{10_1}} - \frac{c_1^2}{2IL_{10_1} \cdot IL_{10(0)}} + \frac{c_1^3}{3IL_{10(0)} IL_{10_2}} - \dots \right) - d_{IL1} IL_{1(0)} \quad (3.10b)$$

$$p^2: \frac{d^{\alpha_6}}{dt^{\alpha_6}} IL_{1(2)} = (k_7 M_{1(1)} + \lambda M c) \left( \frac{c_1}{IL_{10_1}} - \frac{c_1^2}{2IL_{10_1} \cdot IL_{10(0)}} + \frac{c_1^3}{3IL_{10(0)} IL_{10_2}} - \dots \right) - d_{IL1} IL_{1(1)} \quad (3.10c)$$

$$p^3: \frac{d^{\alpha_6}}{dt^{\alpha_6}} IL_{1(3)} = (k_7 M_{1(2)} + \lambda M c) \left( \frac{c_1}{IL_{10_1}} - \frac{c_1^2}{2IL_{10_1} \cdot IL_{10(0)}} + \frac{c_1^3}{3IL_{10(0)} IL_{10_2}} - \dots \right) - d_{IL1} IL_{1(2)} \quad (3.10d)$$

Untuk orde  $p^0$  diperoleh sistem persamaan diferensial fraksional Ode sebagai berikut :

$$p^0: \frac{d^{\alpha_1}}{dt^{\alpha_1}} M_{u(0)} = 0$$

$$p^0: \frac{d^{\alpha_2}}{dt^{\alpha_2}} M_{1(0)} = 0$$

$$p^0: \frac{d^{\alpha_3}}{dt^{\alpha_3}} M_{2(0)} = 0$$

$$p^0: \frac{d^{\alpha_4}}{dt^{\alpha_4}} IL_{10(0)} = 0$$

$$p^0: \frac{d^{\alpha_5}}{dt^{\alpha_5}} T_{\alpha(0)} = 0$$

$$p^0: \frac{d^{\alpha_6}}{dt^{\alpha_6}} IL_{1(0)} = 0$$

Untuk orde  $p^1$  diperoleh sistem persamaan diferensial fraksional Ode sebagai berikut :

$$p^1: \frac{d^{\alpha_1}}{dt^{\alpha_1}} M_{u(0)} = M - M_{u(0)} [k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right)$$

$$+ k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) + k_4 \left( \frac{IL_{10(0)}}{c_{IL10}} - \frac{IL_{10(0)}^2}{c_{IL10}^2} \right.$$

$$\left. + \frac{IL_{10(0)}^3}{c_{IL10}^3} - \dots \right) + \mu]$$

$$p^1: \frac{d^{\alpha_2}}{dt^{\alpha_2}} M_{1(0)} = M - M_{1(0)} [k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \right.$$

$$\left. \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right)] - M_{u(1)} [k_2 \left( \frac{IL_{1(1)}}{c_{IL1}} - \frac{2IL_{1(1)}.IL_{1(0)}}{c_{IL1}^2} + \frac{3IL_{1(0)}.IL_{1(1)}}{c_{IL1}^3} - \dots \right) + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}} - \right.$$

$$\left. \frac{2T_{\alpha(1)}.T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}^2} + \frac{3T_{\alpha(0)}.T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right)] + k'_1 M_{2(1)} - k_1 M_{1(1)} - \mu M_{1(1)}$$

$$\begin{aligned}
p^1: \frac{d^{\alpha_3}}{dt^{\alpha_3}} M_{2(0)} &= M \\
&\quad - M_{2(0)} \left[ k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) \right. \\
&\quad \left. + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) \right] + k'_1 M_{2(0)} - k_1 M_{1(0)} \\
&\quad - \mu M_{1(0)} \\
p^2: \frac{d^{\alpha_4}}{dt^{\alpha_4}} IL_{10(2)} &= k_5 M_{2(1)} \left( \frac{c_1}{IL_{10_1}} - \frac{c_1^2}{2IL_{10_1} \cdot IL_{10(0)}} + \frac{c_1^3}{3IL_{10(0)} \cdot IL_{10_2}} - \dots \right) - d_{IL10} IL_{10(1)} \\
p^2: \frac{d^{\alpha_5}}{dt^{\alpha_5}} T_{\alpha(1)} &= (k_6 M_{1(0)} + \lambda M c) \left( \frac{c_1}{IL_{10_1}} - \frac{c_1^2}{2IL_{10_1} \cdot IL_{10(0)}} + \frac{c_1^3}{3IL_{10(0)} \cdot IL_{10_2}} - \dots \right) - \\
d_{T\alpha} T_{\alpha(0)} &
\end{aligned}$$

Untuk orde  $p^2$  diperoleh sistem persamaan diferensial fraksional Ode sebagai berikut :

$$\begin{aligned}
p^2: \frac{d^{\alpha_1}}{dt^{\alpha_1}} M_{u(0)} &= -M_{u(1)} [k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} \right) + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) \\
&\quad + k_4 \left( \frac{IL_{10(0)}}{c_{IL10}} - \frac{IL_{10(0)}^2}{c_{IL10}^2} + \frac{IL_{10(0)}^3}{c_{IL10}^3} - \dots \right) + \mu] - M_{u(1)} [k_2 \left( \frac{IL_{1(1)}}{c_{IL1}} - \frac{2IL_{1(1)} \cdot IL_{1(0)}}{c_{IL1}^2} + \right. \\
&\quad \left. \frac{3IL_{1(0)}^2 \cdot IL_{1(1)}}{c_{IL1}^3} - \dots \right) + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}} - \frac{2T_{\alpha(1)} \cdot T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}^2} + \frac{3T_{\alpha(0)}^3 \cdot T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) + k_4 \left( \frac{IL_{10(1)}}{c_{IL10}} - \right. \\
&\quad \left. \dots \right) + \mu]
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
p^2 \cdot \frac{d^{\alpha_2}}{dt^{\alpha_2}} M_{1(0)} &= -M_{u(1)} [ k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \right. \\
&\quad \left. \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) ] - M_{u(1)} [ k_2 \left( \frac{IL_{1(1)}}{c_{IL1}} - \frac{2IL_{1(1)} \cdot IL_{1(0)}}{c_{IL1}^2} + \frac{3IL_{1(0)}^2 \cdot IL_{1(1)}}{c_{IL1}^3} - \dots \right) + \\
&\quad k_3 \left( \frac{T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}} - \frac{2T_{\alpha(1)} \cdot T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}^2} + \frac{3T_{\alpha(0)}^2 \cdot T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) ] + k'_1 M_{2(1)} - k_1 M_{1(1)} - \mu M_{1(1)} \\
p^2 \cdot \frac{d^{\alpha_3}}{dt^{\alpha_3}} M_{2(0)} &= -M_{u(1)} [ k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \right. \\
&\quad \left. \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) ] - M_{u(1)} [ k_2 \left( \frac{IL_{1(1)}}{c_{IL1}} - \frac{2IL_{1(1)} \cdot IL_{1(0)}}{c_{IL1}^2} + \frac{3IL_{1(0)}^2 \cdot IL_{1(1)}}{c_{IL1}^3} - \dots \right) + \\
&\quad k_3 \left( \frac{T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}} - \frac{2T_{\alpha(1)} \cdot T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}^2} + \frac{3T_{\alpha(0)}^2 \cdot T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) ] + k'_1 M_{2(1)} - k_1 M_{1(1)} - \mu M_{1(1)} \\
p^2 \cdot \frac{d^{\alpha_4}}{dt^{\alpha_4}} IL_{10(2)} &= k_5 M_{2(1)} \left( \frac{c_1}{IL_{10(1)}} - \frac{c_1^2}{2IL_{10(1)} \cdot IL_{10(0)}} + \frac{c_1^3}{3IL_{10(0)} \cdot IL_{10(2)}} - \dots \right) - \\
&\quad d_{IL10} IL_{10(1)} \\
p^2 \cdot \frac{d^{\alpha_6}}{dt^{\alpha_6}} IL_{1(2)} &= (k_7 M_{1(1)} + \lambda Mc) \left( \frac{c_1}{IL_{10(1)}} - \frac{c_1^2}{2IL_{10(1)} \cdot IL_{10(0)}} + \frac{c_1^3}{3IL_{10(0)} \cdot IL_{10(2)}} - \dots \right) - \\
&\quad d_{IL1} IL_{1(1)}
\end{aligned}$$

Untuk orde  $p^3$  diperoleh sistem persamaan diferensial fraksional Ode sebagai berikut :

$$\begin{aligned}
 p^3: \frac{d^{\alpha_1}}{dt^{\alpha_1}} M_{u(0)} = & -M_{u(2)} \left[ k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) \right. \\
 & + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) \\
 & + k_4 \left( \frac{IL_{10(0)}}{c_{IL10}} - \frac{IL_{10(0)}^2}{c_{IL10}^2} + \frac{IL_{10(0)}^3}{c_{IL10}^3} - \dots \right) + \mu \Big] - M_{u(1)} \left[ k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} \right. \right. \\
 & \left. \left. - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} \right) + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) \right. \\
 & \left. + k_4 \left( \frac{IL_{10(0)}}{c_{IL10}} - \frac{IL_{10(0)}^2}{c_{IL10}^2} + \frac{IL_{10(0)}^3}{c_{IL10}^3} - \dots \right) + \mu \right] - M_{u(1)} \left[ k_2 \left( \frac{IL_{1(1)}}{c_{IL1}} \right. \right. \\
 & \left. \left. - \frac{2IL_{1(1)} \cdot IL_{1(0)}}{c_{IL1}^2} + \frac{3IL_{1(0)}^2 \cdot IL_{1(1)}}{c_{IL1}^3} - \dots \right) \right. \\
 & \left. + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}} - \frac{2T_{\alpha(1)} \cdot T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}^2} + \frac{3T_{\alpha(0)}^2 \cdot T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) + k_4 \left( \frac{IL_{10(1)}}{c_{IL10}} \right. \right. \\
 & \left. \left. - \dots \right) + \mu \right]
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
p^3 \cdot \frac{d^{\alpha_2}}{dt^{\alpha_2}} M_{1(0)} &= -M_{u(2)} \left[ k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) \right. \\
&\quad \left. + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) \right] \\
&\quad - M_{u(1)} [k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) \\
&\quad + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right)] - M_{u(1)} [k_2 (\frac{IL_{1(1)}}{c_{IL1}} \\
&\quad - \frac{2IL_{1(1)} \cdot IL_{1(0)}}{c_{IL1}^2} + \frac{3IL_{1(0)} \cdot IL_{1(1)}}{c_{IL1}^3} - \dots) \\
&\quad + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}} - \frac{2T_{\alpha(1)} \cdot T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}^2} + \frac{3T_{\alpha(0)} \cdot T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right)] \\
&\quad - M_{u(0)} [k_2 (\frac{IL_{1(2)}}{c_{IL1}} - \frac{2IL_{1(0)} \cdot IL_{1(1)} + IL_{1(1)}^3}{c_{IL1}^2} + \frac{3IL_{1(0)} \cdot IL_{1(2)}}{c_{IL1}^3} \\
&\quad - \dots) \\
&\quad + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(2)}}{c_{T\alpha}} - \frac{2T_{\alpha(0)} \cdot T_{\alpha(1)} + T_{\alpha(1)}^2}{c_{T\alpha}^2} \right. \\
&\quad \left. + \frac{3T_{\alpha(1)}^2 \cdot T_{\alpha(0)} + 3T_{\alpha(0)}^3 \cdot T_{\alpha(2)}}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right)] + k'_1 M_{2(2)} - k_1 M_{1(2)} \\
&\quad - \mu M_{1(2)}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
p^3 \cdot \frac{d^{\alpha_3}}{dt^{\alpha_3}} M_{2(0)} &= -M_{u(2)} \left[ k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) \right. \\
&\quad \left. + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) \right] \\
&\quad - M_{u(1)} [k_2 \left( \frac{IL_{1(0)}}{c_{IL1}} - \frac{IL_{1(0)}^2}{c_{IL1}^2} + \frac{IL_{1(0)}^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) \\
&\quad + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}} - \frac{T_{\alpha(0)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{T_{\alpha(0)}^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right)] - M_{u(1)} [k_2 \left( \frac{IL_{1(1)}}{c_{IL1}} \right. \\
&\quad \left. - \frac{2IL_{1(1)} \cdot IL_{1(0)}}{c_{IL1}^2} + \frac{3IL_{1(0)}^2 \cdot IL_{1(1)}}{c_{IL1}^3} - \dots \right) \\
&\quad + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}} - \frac{2T_{\alpha(1)} \cdot T_{\alpha(0)}}{c_{T\alpha}^2} + \frac{3T_{\alpha(0)}^2 \cdot T_{\alpha(1)}}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right)] \\
&\quad - M_{u(0)} [k_2 \left( \frac{IL_{1(2)}}{c_{IL1}} - \frac{2IL_{1(0)} \cdot IL_{1(1)} + IL_{1(1)}^3}{c_{IL1}^2} + \frac{3IL_{1(0)}^2 \cdot IL_{1(2)}}{c_{IL1}^3} \right. \\
&\quad \left. - \dots \right) \\
&\quad + k_3 \left( \frac{T_{\alpha(2)}}{c_{T\alpha}} - \frac{2T_{\alpha(0)} \cdot T_{\alpha(1)} + T_{\alpha(1)}^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{3T_{\alpha(1)}^2 \cdot T_{\alpha(0)} + 3T_{\alpha(0)}^3 \cdot T_{\alpha(2)}}{c_{T\alpha}^3} \right. \\
&\quad \left. - \dots \right)] + k'_1 M_{2(2)} - k_1 M_{1(2)} - \mu M_{1(2)} \\
p^3 \cdot \frac{d^{\alpha_4}}{dt^{\alpha_4}} IL_{10(3)} &= k_5 M_{2(2)} \left( \frac{c_1}{IL_{10_1}} - \frac{c_1^2}{2IL_{10_1} \cdot IL_{10(0)}} + \frac{c_1^3}{3IL_{10(0)} \cdot IL_{10_2}} - \dots \right) - d_{IL10} IL_{10(2)} \\
p^3 \cdot \frac{d^{\alpha_5}}{dt^{\alpha_5}} T_{\alpha(3)} &= (k_6 M_{1(2)} + \lambda Mc) \left( \frac{c_1}{IL_{10_1}} - \frac{c_1^2}{2IL_{10_1} \cdot IL_{10(0)}} + \frac{c_1^3}{3IL_{10(0)} \cdot IL_{10_2}} - \dots \right) - \\
&\quad d_{T\alpha} T_{\alpha(2)}
\end{aligned}$$

$$p^3 : \frac{d^{\alpha_6}}{dt^{\alpha_6}} IL_{1(3)} = (k_7 M_{1(2)} + \lambda M c) \left( \frac{c_1}{IL_{10_1}} - \frac{c_1^2}{2IL_{10_1} \cdot IL_{10(0)}} + \frac{c_1^3}{3IL_{10(0)} IL_{10_2}} - \dots \right) -$$

$$d_{IL1} IL_{1(2)}$$

e. Menetukan nilai dari  $M_{u0}(t), M_{1(0)}(t), M_{2(0)}(t), I_{10(0)}(t), T_{\alpha(0)}$ , dan  $I_{1(0)}(t)$

dengan menggunakan :

- **Definisi 2.2** berdasarkan persamaan (3.5a)

$$\frac{1}{r(n-\alpha)} \int_0^t \frac{f^{(n)}(s)ds}{(t-s)^{\alpha-n+1}}, \quad n-1 < \alpha < n$$

$$\frac{1}{r(n-\alpha)} \int_0^t (t-s)^{-\alpha} M_{u0}^{(1)}(s)ds = 0$$

Karena  $0 < \alpha < 1$ , maka  $\frac{1}{r(n-\alpha)}$  ada, oleh karena itu  $(t-s)^{-\alpha} M_{u0}^{(1)} = 0$

sehingga  $M_{u0}^{(1)} = 0$ . Akibatnya  $M_{u0}(t) = c$ , untuk setiap  $t > 0$  dengan  $c = \text{konstanta}$ .

Berdasarkan persamaan (3.2a) dan (3.4a) diperoleh :

$$\begin{aligned} M_u(0) &= M_{u0}(0) + pM_{u1}(0) + p^2M_{u2}(0) + p^3M_{u3}(0) + \dots \\ \varphi &= c + pM_{u1}(0) + p^2M_{u2}(0) + p^3M_{u3}(0) + \dots \end{aligned} \quad (\text{D.1})$$

Karena persamaan (D.1) berlaku untuk setiap  $p \in [0,1]$ , maka

$$M_{ui}(0) = 0 \text{ dan } M_{u(0)}(0) = \varphi, \text{ dengan } i = 1,2,3 \dots \quad (3.10a)$$

Dengan cara yang serupa, maka diperoleh :

$$M_{1(i)}(0) = 0 \text{ dan } M_{1(0)}(t) = \sigma, \text{ dengan } i = 1,2,3, \dots \quad (3.10b)$$

$$M_{2(i)}(0) = 0 \text{ dan } M_{2(0)}(t) = \omega, \text{ dengan } i = 1,2,3, \dots \quad (3.10c)$$

$$IL_{10(i)}(0) = 0 \text{ dan } IL_{10(0)}(t) = \delta, \text{ dengan } i = 1,2,3, \dots \quad (3.10d)$$

$$T_{\alpha(i)}(0) = 0 \text{ dan } T_{\alpha(0)}(t) = \theta, \text{ dengan } i = 1,2,3, \dots \quad (3.10e)$$

$$IL_{1(i)}(0) = 0 \text{ dan } IL_{1(0)}(t) = \beta, \text{ dengan } i = 1,2,3, \dots \quad (3.10f)$$

f. Menetukan nilai  $M_{u(n)}(t), M_{1(n)}(t), M_{2(n)}(t), I_{10(n)}(t), T_{\alpha(n)}$ , dan  $I_{1(n)}(t)$

dengan  $n = 1$ , berdasarkan **langkah c** dengan mengoprasikan kedua ruas menggunakan **Definisi 2.4** Untuk menentukan nilai dari

$$M_{u(1)}(t), M_{1(1)}(t), M_{2(1)}(t), IL_{10(1)}(t), T_{\alpha(1)}(t), \text{ dan } IL_{1(1)}(t)$$

Dengan mensubtitusikan persamaan (3.10a) kepersamaan (3.5b), diperoleh :

$$p^1: \frac{d^{\alpha_1}}{dt^{\alpha_1}} M_{u(1)} = K_1 \text{ dengan } K_1 = M - \varphi [k_2 \left( \frac{\delta}{c_{IL1}} - \frac{\delta^2}{c_{IL1}^2} + \frac{\delta^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) + k_3 \left( \frac{\theta}{c_{T\alpha}} - \frac{\theta^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{\theta^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) + k_4 \left( \frac{\delta}{c_{IL10}} - \frac{\delta^2}{c_{IL10}^2} + \frac{\delta^3}{c_{IL10}^3} - \dots \right) + \mu] \quad \text{Kemudian dengan}$$

menggunakan **Definisi 2.4** dan **sifat 2.13**, diperoleh :

$$(I^{\alpha_1} \frac{d^{\alpha_1}}{dt^{\alpha_1}}) M_{u(1)} = I^{\alpha_1} K_1 t^0$$

$$(I^{\alpha_1} \frac{d^{\alpha_1}}{dt^{\alpha_1}}) M_{u(1)} = K_1 I^{\alpha_1} t^0$$

$$(I^{\alpha_1} \frac{d^{\alpha_1}}{dt^{\alpha_1}}) M_{u(1)} = K_1 \frac{\Gamma(q+1)}{\Gamma(\alpha_1 + q + 1)} t^{\alpha_1}$$

$$(I^{\alpha_1} \frac{d^{\alpha_1}}{dt^{\alpha_1}}) M_{u(1)} = K_1 \frac{\Gamma(0+1)}{\Gamma(\alpha_1 + 0 + 1)} t^{\alpha_1}$$

$$M_{u(1)} = \frac{K_1}{\Gamma(\alpha_1 + 1)} t^{\alpha_1}$$

$\therefore t^0 = 1 \rightarrow$  Agar dapat dioprasikan dengan  $I^{\alpha_1}$

$$M_{u(1)}(t) = \frac{K_1}{\Gamma(\alpha_1 + 1)} t^{\alpha_1} \tag{3.11a}$$

$$\begin{aligned} K_1 &= M - \varphi \left( \frac{\delta}{c_{IL1}} - \frac{\delta^2}{c_{IL1}^2} + \frac{\delta^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) + k_3 \left( \frac{\theta}{c_{T\alpha}} - \frac{\theta^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{\theta^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) + k_4 \left( \frac{\delta}{c_{IL10}} - \frac{\delta^2}{c_{IL10}^2} + \frac{\delta^3}{c_{IL10}^3} - \dots \right) + \mu \end{aligned}$$

$$M_{1(1)}(t) = \frac{K_2}{\Gamma(\alpha_2 + 1)} t^{\alpha_2} \quad (3.11b)$$

$$K_2 = M - \sigma \left[ k_2 \left( \frac{\beta}{c_{IL1}} - \frac{\beta^2}{c_{IL1}^2} + \frac{\beta^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) + k_3 \left( \frac{\theta}{c_{T\alpha}} - \frac{\theta^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{\theta^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) \right] \\ + k'_1 M_{2(0)} - k_1 \sigma - \mu \sigma$$

$$M_{2(1)}(t) = \frac{K_3}{\Gamma(\alpha_3 + 1)} t^{\alpha_3} \quad (3.11c)$$

$$K_3 = k_5 M - \omega \left[ k_2 \left( \frac{\beta}{c_{IL1}} - \frac{\beta^2}{c_{IL1}^2} + \frac{\beta^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) + k_3 \left( \frac{\theta}{c_{T\alpha}} - \frac{\theta^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{\theta^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) \right] \\ + k'_1 M_{2(0)} - k_1 \sigma - \mu \sigma$$

$$IL_{10(1)}(t) = \frac{K_4}{\Gamma(\alpha_4 + 1)} t^{\alpha_4} \quad (3.11d)$$

$$K_4 = k_5 \omega \left( \frac{c_1}{IL_{101}} - \frac{c_1^2}{2IL_{101} \cdot IL_{10(0)}} + \frac{c_1^3}{3IL_{10(0)}IL_{102}} - \dots \right) - d_{IL10} IL_{10(0)}$$

$$T_{\alpha(1)}(t) = \frac{K_5}{\Gamma(\alpha_5 + 1)} t^{\alpha_5} \quad (3.11e)$$

$$K_5 = (k_6 \omega + \lambda M c) \left( \frac{c_1}{IL_{101}} - \frac{c_1^2}{2IL_{101} \cdot IL_{10(0)}} + \frac{c_1^3}{3IL_{10(0)}IL_{102}} - \dots \right) - d_{T\alpha} T_{\alpha(0)}$$

$$IL_{1(1)}(t) = \frac{K_6}{\Gamma(\alpha_6 + 1)} t^{\alpha_6} \quad (3.11f)$$

$$K_6 = (k_7 \omega + \lambda M c) \left( \frac{c_1}{IL_{101}} - \frac{c_1^2}{2IL_{101} \cdot IL_{10(0)}} + \frac{c_1^3}{3IL_{10(0)}IL_{102}} - \dots \right) - d_{IL1} IL_{1(0)}$$

Pada langkah c diasumsikan bahwa solusi dari persamaan (3.3a)-(3.3f) adalah suatu deret pangkat di  $p$  yaitu pada persamaan (3.4a)-(3.4f). Untuk  $p=1$ , maka persamaan (3.1a)-(3.1f) sama dengan persamaan (3.3a)-(3.3f). Hal ini mengakibatkan solusi dari persamaan (3.1a)-(3.1f) adalah suatu deret tak hingga yang diperoleh dari persamaan (3.4a)-(3.4f) dengan  $p=1$ . Dengan demikian, solusi dari peramaan (3.1a)-(3.1f) adalah sebagai berikut:

$$M_u(t) = M_{u0} + M_{u1} + \dots \quad (3.12a)$$

$$M_1(t) = M_{10} + M_{11} + \dots \quad (3.12b)$$

$$M_2(t) = M_{2(0)} + M_{2(1)} + \dots \quad (3.12c)$$

$$IL_{10}(t) = IL_{10(0)} + IL_{10(1)} + \dots \quad (3.12d)$$

$$T_\alpha(t) = T_{\alpha0} + T_{\alpha1} + \dots \quad (3.12e)$$

$$IL_1(t) = IL_{1(0)} + IL_{1(1)} + \dots \quad (3.12f)$$

Sehingga solusi dari persamaan tersebut yaitu:

$$M_u(t) = \varphi + \frac{K_1}{\Gamma(\alpha_1 + 1)} t^{\alpha_1}$$

$$\begin{aligned} K_1 = M - \varphi & \left( \frac{\delta}{c_{IL1}} - \frac{\delta^2}{c_{IL1}^2} + \frac{\delta^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) + k_3 \left( \frac{\theta}{c_{T\alpha}} - \frac{\theta^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{\theta^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) + k_4 \left( \frac{\delta}{c_{IL10}} \right. \\ & \left. - \frac{\delta^2}{c_{IL10}^2} + \frac{\delta^3}{c_{IL10}^3} - \dots \right) + \mu \end{aligned}$$

$$M_1(t) = \sigma + \frac{K_2}{\Gamma(\alpha_2 + 1)} t^{\alpha_2}$$

$$\begin{aligned} K_2 = M - \sigma & \left[ k_2 \left( \frac{\beta}{c_{IL1}} - \frac{\beta^2}{c_{IL1}^2} + \frac{\beta^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) + k_3 \left( \frac{\theta}{c_{T\alpha}} - \frac{\theta^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{\theta^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) \right] \\ & + k'_1 M_{2(0)} - k_1 \sigma - \mu \sigma \end{aligned}$$

$$M_2(t) = \omega + \frac{K_3}{\Gamma(\alpha_3 + 1)} t^{\alpha_3}$$

$$\begin{aligned} K_3 = k_5 M - \omega & \left[ k_2 \left( \frac{\beta}{c_{IL1}} - \frac{\beta^2}{c_{IL1}^2} + \frac{\beta^3}{c_{IL1}^3} - \dots \right) + k_3 \left( \frac{\theta}{c_{T\alpha}} - \frac{\theta^2}{c_{T\alpha}^2} + \frac{\theta^3}{c_{T\alpha}^3} - \dots \right) \right] \\ & + k'_1 M_{2(0)} - k_1 \sigma - \mu \sigma \end{aligned}$$

$$IL_{10}(t) = \delta + \frac{K_4}{\Gamma(\alpha_4 + 1)} t^{\alpha_4}$$

$$K_4 = k_5 M_{2(0)} \left( \frac{c_1}{IL_{10_1}} - \frac{c_1^2}{2IL_{10_1} \cdot IL_{10(0)}} + \frac{c_1^3}{3IL_{10(0)}IL_{10_2}} - \dots \right) - d_{IL10} IL_{10(0)}$$

$$T_\alpha(t) = \theta + \frac{K_5}{\Gamma(\alpha_5 + 1)} t^{\alpha_5}$$

$$K_5 = (k_6 M_{1(0)} + \lambda M c) \left( \frac{c_1}{IL_{10_1}} - \frac{c_1^2}{2IL_{10_1} \cdot IL_{10(0)}} + \frac{c_1^3}{3IL_{10(0)}IL_{10_2}} - \dots \right) - d_{T\alpha} T_{\alpha(0)}$$

$$IL_1(t) = \beta + \frac{K_6}{\Gamma(\alpha_6 + 1)} t^{\alpha_6}$$

$$K_6 = (k_7 M_{1(0)} + \lambda M c) \left( \frac{c_1}{IL_{10_1}} - \frac{c_1^2}{2IL_{10_1} \cdot IL_{10(0)}} + \frac{c_1^3}{3IL_{10(0)}IL_{10_2}} - \dots \right) - d_{IL1} IL_{1(0)}$$

Dari solusi di atas didapatkan nilai  $M_u(t), M_1(t), M_2(t), IL_{10}(t), T_\alpha(t), IL_1(t)$  secara analitik dalam sistem persamaan diferensial fraksional dengan menggunakan metode pertubasi homotopi tanpa ada nilai  $\alpha$ .

## BAB IV

### KESIMPULAN

model aktivasi makrofag dan sitokin pasca *Infark Miokard* dapat dinyatakan sebagai berikut:

1. Bentuk sistem persamaan differensial fraksional (SPDF) pada model aktivasi makrofag dan sitokin pasca *Infark Miokard* sebaik berikut :

$$\begin{aligned}
 \frac{d^{\alpha_1} M_u(t)}{dt^{\alpha_1}} &= M - k_2 M_u(t) \frac{IL_1(t)}{IL_1(t) + c_{IL1}} \\
 &\quad - k_3 M_u(t) \frac{T_\alpha(t)}{T_\alpha(t) + c_{T\alpha}} \\
 &\quad - k_4 M_u(t) \frac{IL_{10}(t)}{IL_{10}(t) + c_{IL10}} - \mu M_u(t) \\
 \frac{d^{\alpha_2} M_1(t)}{dt^{\alpha_2}} &= k_2 M_u(t) \frac{IL_1(t)}{IL_1(t) + c_{IL1}} + k_3 M_u(t) \frac{T_\alpha(t)}{T_\alpha(t) + c_{T\alpha}} \\
 &\quad + k'_1 M_2(t) - k_1 M_1(t) - \mu M_1(t) \\
 \frac{d^{\alpha_3} M_2(t)}{dt^{\alpha_3}} &= k_4 M_u(t) \frac{IL_{10}(t)}{IL_{10}(t) + c_{IL10}} + k_1 M_1(t) - k'_1 M_2(t) \\
 &\quad - \mu M_2(t) \\
 \frac{dIL_{10}(t)}{dt} &= k_5 M_2(t) \frac{c_1}{c_1 + IL_{10}(t)} - d_{IL10} IL_{10}(t) \\
 \frac{dT_\alpha}{dt}(t) &= (k_6 M_1(t) + \lambda M c) \frac{c}{c + IL_{10}(t)} - d_{T\alpha} T_\alpha(t) \\
 \frac{dIL_1}{dt}(t) &= (k_7 M_1 + \lambda M c) \frac{c}{c + IL_{10}(t)} - d_{IL1} IL_1(t)
 \end{aligned}$$

Dengan nilai orde  $0 < \alpha_i \leq 1, i = 1, 2, \dots, 6$ . Hasil model matematika aktivasi makrofag dan sitokin pasca *Infark Miokard* menyatakan bahwa banyaknya populasi makrofak yang tidak aktif dinyatakan dengan  $M_{un}$ ,  $M_1$  merupakan banyaknya

makrofak yang aktif secara klasik,  $M_2$  merupakan banyaknya makrofak yang aktif secara alternatif,  $IL_{10}$  merupakan kosentrasi interleukin -10,  $IL_1$  merupakan kosentrasi interleukin-1 dan  $T_\alpha$  merupakan kosentrasi TNF - $\alpha$

2. Berdasarkan metode penelitian yang telah dipaparkan, maka solusi dari sistem persamaan diferensial fraksional pada model matematika aktivasi makrofag dan sitokin pasca *Infrak Miokard* dengan menggunakan HPM adalah sebagai berikut:

$$M_u(t) = M_{u0} + pM_{u1} + p^2M_{u2} + p^3M_{u3} + \dots$$

$$M_1(t) = M_{10} + pM_{11} + p^2M_{12} + p^3M_{13} + \dots$$

$$M_2(t) = M_{2(0)} + pM_{2(1)} + p^3M_{2(3)} + \dots$$

$$IL_{10}(t) = IL_{10(0)} + pIL_{10(1)} + p^2IL_{10(2)} + p^3IL_{10(3)} + \dots$$

$$T_\alpha(t) = T_{\alpha0} + pT_{\alpha1} + p^2T_{\alpha2} + p^3T_{\alpha3} + \dots$$

$$IL_1(t) = IL_{1(0)} + pIL_{1(1)} + p^2IL_{1(2)} + p^3IL_{1(3)} + \dots$$

Dengan nilai  $M_{un}M_1M_2IL_{10}M_1$  dan  $T_\alpha$  yaitu  $n = 1,2,3$  berdasarkan pada persamaan (3.10a)-(3.10f), (3.11a)-(3.11f), (3.12a)-(3.12f), dan (3.13a)-(3.13f).

## DAFTAR RUJUKAN

- Dutta, P., & Nahrendorf, M. 2015. Monocytes in Myocardial Infarction. *HHS Public Access*, 1066-1070.
- Gombozhapova , A., & dkk. 2017. Machropage Activation and Polarization in Post-Infarction Cardiac Remodelling. *Jurnal Of Biomedical Science*, 13-24
- Heidt, T., & dkk. 2014. Differential Contribution of Monocytes to Heart Macrophages in Steady-State and After Myocardial Infarction. *NIH Public Access*, 284-295.
- Kurniasari, H. 2015. *Analisis Dinamik pada Model Intra-Host Malaria dengan Respon Sel Imun*. Skripsi. Malang: UIN Maliki Malang.
- Maulidiah, C. 2016. *Analisis Model Matematika pada Terapi Kanker Menggunakan Imunoterapi, Kemoterapi dan Biokemoterapi*. Skripsi. Malang: UIN Maliki Malang.
- Sari, Artha M.I.P. 2016. *Analisis Model Matematika Penyebaran Penyakit Demam Berdarah Dengue Orde-Fraksional*. Skripsi tidak dipublikasikan. Surabaya: Unair.
- Sweilam, dkk. 2012. Numerical Studies for Solving fractional-Order Logistic Equation, *International Journal of Pure and Applied Mathematics*, vol 78 page 1199-1210.
- Shihab, M. Q. 2003. *Tafsir Al-Mishbah: Pesan, Kesan, dan Keserasian Al-Qur'an*. Jakarta: Lentera Hati.
- Wang, Y., & dkk. 2012. Mathematical Modeling and Stability Analysis Of Machropage Activation In Left Ventricular Remodeling Post-Myocardial Infarction. *BMC Geonomics*, 1471-2164.
- Weinberger, T., & Schulz, C. 2015. Myocardial Infarction: A Critical Role Of Macrophages In Cardiac Remodelling. *Frontiers in Physiology*, 107.



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

**BUKTI KONSULTASI SKRIPSI**

Nama : Ahmad Kamaluz Zaman  
 NIM : 14610064  
 Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi/ Matematika  
 Judul Skripsi : Analisis Model Matematika Makrofag dan Sitokin Pasca Infark Miokard Orde-Fraksional  
 Pembimbing I : Hairur Rahman, M.Si  
 Pembimbing II : Muhammad Khudzaifah, M.Si

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	24 September 2018	Konsultasi BAB I, II, & III	1.
2.	06 November 2018	Konsultasi Keagamaan BAB I	2.
3.	08 Oktober 2018	Konsultasi BAB III & IV	3.
4.	19 Oktober 2018	Konsultasi & Revisi BAB IV	4.
5.	13 November 2018	Konsultasi Keagamaan BAB II	5.
6.	19 November 2018	ACC Keagamaan	6.
7.	26 November 2018	ACC BAB I, II, III & IV	7.
8.	29 November 2018	Revisi Keagamaan BAB I	8.
9.	29 November 2018	Konsultasi & Revisi BAB IV	9.
10.	12 Februari 2019	Konsultasi Keagamaan BAB IV	10.
11.	15 Februari 2019	Revisi Keagamaan BAB IV	11.
12.	01 Maret 2019	Konsultasi BAB IV & V	12.
13.	12 Maret 2019	Konsultasi dan Revisi BAB V	13.
14.	27 Februari 2019	ACC Keagamaan	14.
15.	13 Maret 2019	ACC Keseluruhan	15.

Malang, 5 April 2019  
 Mengetahui,

Ketua Jurusan Matematika



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