

ANALISIS DATA TES TOLERANSI GLUKOSA INTRAVENA MENGUNAKAN *MINIMAL MODEL* TERMODIFIKASI DAN METODE NUMERIK

NURULLAELI

leli.biofisika@gmail.com

Program Studi Teknik Informatika
Fakultas Teknik, Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Indraprasta PGRI

Abstrak: Penelitian ini bertujuan memodifikasi persamaan minimal model dan menggunakannya untuk menganalisis hasil dari tes toleransi glukosa intravena dengan bantuan metode numerik. Minimal model termodifikasi yang diperoleh dalam penelitian ini, terdiri dari tiga persamaan diferensial biasa. Persamaan diferensial pertama dan kedua menyatakan pengaruh insulin untuk mempercepat penyerapan glukosa, sedangkan persamaan diferensial ketiga menyatakan pengaruh glukosa untuk meningkatkan sekresi insulin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa minimal model termodifikasi dan metode numerik dapat digunakan untuk analisis sistem glukosa insulin pada orang sehat dan penderita diabetes tipe 2. Rata-rata nilai koefisien deterministik (R^2) antara hasil minimal model termodifikasi dan eksperimen adalah 97.30%.

Kata kunci: minimal model termodifikasi, metode numerik, glukosa, insulin.

Abstract: The aim of this research were modified minimal model equation and used them for analyzed the result of intravenous glucose tolerance test using numerical method. Modified minimal model obtained three ordinary differential equations based on this research. The first and second differential equations showed that insulin influenced the rate of glucose absorption rapidly, whereas the third differential equation showed that the increasing of insulin secretion was influenced by glucose. The result of this research showed that modified minimal model and numerical method can be used as glucose insulin system analysis for healthy human and type 2 diabetes patients. The average of determination coefficient (R^2) between the result of modified minimal model and experiment was 97.30%

Keywords: modified minimal model, numerical method, glucose, insulin.

PENDAHULUAN

Tes toleransi glukosa intravena adalah prosedur penting untuk mengukur efektivitas glukosa (S_G) dan sensitivitas insulin (S_I) (Nurullaeli *et.al*, 2013: 589). Prosedur tes toleransi glukosa intravena, yaitu sampel darah diambil dari subjek puasa pada interval waktu tertentu setelah injeksi glukosa. Darah sampel kemudian, dianalisis untuk konten glukosa dan insulin. Data yang didapat digunakan untuk mengetahui seseorang dalam kondisi sehat atau mengidap penyakit *diabetes mellitus* (DM). Penderita DM mengalami kenaikan konsentrasi glukosa darah melebihi ambang normal karena jumlah insulin yang kurang atau kerja insulin yang tidak optimal. Hal tersebut mengakibatkan gangguan metabolisme karbohidrat, sehingga insulin tidak dapat masuk ke dalam sel dan menumpuk di pembuluh darah. Pengukuran konsentrasi glukosa darah pada orang yang berpuasa selama 8-10 jam diinterpretasikan pada tabel 1.

Tabel 1. Rentang konsentrasi glukosa darah pada orang yang berpuasa selama 8-10 jam

| Konsentrasi glukosa (mg dL ⁻¹) | Status |
|--|--------------|
| 70 – 99 | Normal |
| 100 – 125 | Pre-diabetes |
| >125 | Diabetes |

Sumber: Jensen (2007: 7)

Sejak tahun enam puluhan, homeostasis glukosa yang melibatkan sekresi hormon pengendali insulin oleh pankreas telah menjadi objek beberapa model matematika (Ceresa, 1968:570). Salah satu model sederhana diperkenalkan oleh Richard N. Bergman yang disebut dengan *bergman minimal model*. Model tersebut merupakan model matematika tiga kompartemen untuk memperkirakan efektivitas glukosa dan sensitivitas insulin dari data tes toleransi glukosa intravena selama periode tertentu (Bergman *et al.*, 1981:1458; Makroglou *et al.*, 2006:561).

Minimal model penghilangan glukosa terdiri atas persamaan diferensial pertama dan kedua yang menyatakan pengaruh insulin untuk mempercepat penyerapan glukosa, sedangkan *minimal model* pergerakan insulin dirumuskan ke dalam persamaan diferensial ketiga yang menyatakan pengaruh glukosa untuk meningkatkan sekresi insulin (Bergman, 2005: 9). Model ini menggunakan konsentrasi insulin yang diukur sebagai input data untuk mendapatkan parameter pada persamaan pertama dan kedua kemudian, menggunakan konsentrasi glukosa sebagai input data untuk mendapatkan parameter pada persamaan ketiga. Secara matematis *bergman minimal model* dituliskan sebagai berikut:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -(p_1 + X(t))G(t) + p_1G_b \quad (1)$$

$$G(0) = G_0$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2X(t) + p_3(I(t) - I_b) \quad (2)$$

$$X(0) = X_0$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = p_6[G(t) - p_5]^+ + p_4[I(t) - I_b] \quad (3)$$

$$I(0) = I_0$$

dengan parameter yang dapat dilihat pada tulisan sebelumnya (Pacini dan Bergman, 1986:114; Bergman 2005:9; Jensen, 2007:24).

Secara kualitatif, konsentrasi glukosa dalam plasma mulai dari puncak dikarenakan adanya injeksi glukosa kemudian, turun ke kondisi minimum sampai di bawah konsentrasi glukosa basal. Konsentrasi glukosa secara bertahap kembali ke konsentrasi basal karena dua dampak, yaitu pengaruh glukosa untuk menormalkan konsentrasinya sendiri dan efek katalis insulin yang memungkinkan glukosa untuk menormalkan diri. Konsentrasi insulin dalam plasma cepat naik ke puncak setelah injeksi glukosa kemudian, turun ke konsentrasi yang lebih rendah, tetapi masih di atas konsentrasi insulin basal, naik kembali ke puncak yang lebih rendah dan secara bertahap turun ke konsentrasi basal (Riel, 2004:1).

Modifikasi dari *bergman minimal model* telah banyak dibuat dengan tujuan peningkatan keakuratan dan menangani kompleksitas proses dalam sistem glukosa insulin. Cobelli, Caumo, dan Omenetto memperkenalkan modifikasi *minimal model*

untuk memisahkan efek produksi glukosa dari pemanfaatannya (Cobelli *et al.*, 1999:E482). Model ini menyempurnakan penjelasan tentang dinamika glukosa insulin untuk berbagai situasi atau perilaku. Riel menunjukkan sebuah implementasi MATLAB (*Matrix Laboratory*) untuk mensimulasikan laju insulin dan glukosa plasma selama tes toleransi glukosa intravena dan menentukan nilai-nilai dari indeks metabolisme suatu kumpulan data melalui estimasi parameter pada kasus orang sehat (Riel, 2004:10). Modifikasi *minimal model* oleh Zheng dan Zhao, yaitu laju peluruhan insulin tidak selalu merupakan proses orde pertama dan mendeskripsikan laju infus insulin (Zheng dan Zhao, 2005:7). Selanjutnya, Agus Kartono memodifikasi *minimal model* pada persamaan pergerakan insulin (Kartono, 2013).

Minimal model termodifikasi merupakan persamaan diferensial biasa terkopel yang sulit diselesaikan secara analitik. Persamaan diferensial terkopel akan lebih mudah diselesaikan menggunakan metode numerik. Salah satu metode numerik untuk mencari solusi persamaan diferensial adalah metode runge kutta. Dalam penelitian ini, peneliti akan memodifikasi persamaan *minimal model* dan menggunakannya untuk menganalisis data dari tes toleransi glukosa intravena dengan bantuan metode numerik runge kutta. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam perkembangan penelitian *minimal model* dan metode numerik yang digunakan secara luas untuk menanggulangi peningkatan penderita DM.

METODE

Kegiatan penelitian ini melalui beberapa tahapan, yaitu:

1. Studi Pustaka

Studi pustaka dilakukan untuk memahami proses kinetika glukosa dan insulin, sehingga memudahkan perancangan modifikasi *model minimal*, mengetahui sejauh mana perkembangan dari bidang yang diteliti, dan membantu dalam menganalisis hasil yang didapatkan.

2. Membuat *Minimal Model* Termodifikasi

Bergman minimal model dapat digunakan untuk menganalisis konsentrasi glukosa dan insulin pada manusia. Keakuratan analisis dapat ditingkatkan dengan memodifikasi model tersebut. Persamaan tersebut dimodifikasi pada saat insulin memasuki kompartemen insulin plasma. Laju insulin sebanding dengan waktu produk dan konsentrasi glukosa di atas konsentrasi glukosa basal plasma. Jika konsentrasi glukosa plasma turun di bawah konsentrasi glukosa basal plasma, maka laju insulin memasuki kompartemen glukosa plasma adalah nol. Insulin dibersihkan dari kompartemen insulin plasma pada laju yang sebanding dengan jumlah insulin dalam kompartemen insulin plasma. Model ini juga dimodifikasi berdasarkan asumsi bahwa laju peluruhan insulin tidak selalu merupakan proses orde pertama dan pengenalan fungsi laju infus insulin.

3. Analisis Numerik *Minimal Model* Termodifikasi

Analisa numerik dilakukan untuk beberapa data yang didapatkan dari tes toleransi glukosa intravena. Analisa ini menggunakan metode ode45 (implementasi metode runge kutta) dengan bantuan bahasa pemrograman MATLAB (*Matrix Laboratory*) R2012a.

4. Analisis Sistem Fisis

Tahap terakhir, yaitu menganalisis sistem fisis dari hasil simulasi *minimal model* termodifikasi dan membandingkan dengan hasil simulasi Zheng dan Zhao serta eksperimen .

HASIL DAN PEMBAHASAN

Minimal Model Termodifikasi

Minimal model telah banyak dikembangkan oleh para peneliti untuk mendapatkan hasil yang lebih efektif dan efisien. Dalam penelitian ini, peneliti memodifikasi *minimal model* pada beberapa bagian. Pertama, jika kompartemen glukosa plasma turun di bawah konsentrasi glukosa basal plasma, laju insulin memasuki kompartemen glukosa plasma adalah nol. Insulin dibersihkan dari kompartemen insulin plasma pada laju yang sebanding dengan jumlah insulin dalam kompartemen insulin plasma. Kedua, dimodifikasi berdasarkan asumsi bahwa laju peluruhan insulin tidak selalu merupakan proses orde pertama dan pengenalan fungsi laju infus insulin. Modifikasi tersebut berdasarkan model yang telah dikembangkan oleh Natal Van Riel, Zheng dan Zhao, serta Agus Kartono. Secara matematis model tersebut dituliskan sebagai berikut:

$$\frac{dG(t)}{dt} = S_G(G_b - G(t)) - X(t)G(t) \tag{4}$$

$$G(t_0) = G_0$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = p_2(S_I(I(t) - I_b)^n - X(t)) \tag{5}$$

$$X(t_0) = 0$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \begin{cases} \gamma(G(t) - G_b)t - k(I(t) - I_b)^n + \frac{U(t)}{V_I} & \text{jika } G(t) > G_b \\ -k(I(t) - I_b)^n + \frac{U(t)}{V_I} & \text{jika } G(t) < G_b \end{cases} \tag{6}$$

$$I(t_0) = I_0$$

dengan parameter yang diberikan pada tabel 2.

Tabel 2. Parameter pada modifikasi *minimal model*

| Parameter | Satuan | Keterangan |
|----------------|--|--|
| G(t) | mg dL ⁻¹ | konsentrasi glukosa dalam plasma |
| I(t) | μU mL ⁻¹ | konsentrasi insulin dalam plasma |
| X(t) | menit ⁻¹ | aktivitas insulin interstitial (tidak menggambarkan fisiologis, kuantitas diukur, tetapi tetap merupakan variabel yang menirukan aktivitas insulin efektif) |
| G _b | mg dL ⁻¹ | konsentrasi glukosa basal |
| I _b | μU mL ⁻¹ | konsentrasi insulin basal |
| G ₀ | mg dL ⁻¹ | konsentrasi glukosa teoritis dalam plasma pada saat t sama dengan nol, yaitu segera setelah injeksi glukosa |
| I ₀ | μU mL ⁻¹ | konsentrasi insulin teoritis dalam plasma pada saat t sama dengan nol, di atas I _b , yaitu segera setelah injeksi glukosa |
| γ | menit ⁻² (μU mL ⁻¹) (mg/dL) ⁻¹ | ukuran dari respon pankreas sekunder untuk glukosa |
| k | menit ⁻¹⁻ⁿ | konstanta laju fraksi penghilangan insulin endogen |
| S _G | menit ⁻¹ | efektivitas glukosa: ukuran kemampuan fraksi |

| | | |
|--------|--|---|
| k_2 | menit ⁻² ($\mu\text{U mL}^{-1}$) ⁻¹ | glukosa untuk menurunkan konsentrasi sendiri dalam plasma independen (tidak bergantung) dari peningkatan insulin |
| k_3 | menit ⁻¹ | peningkatan kemampuan penyerapan glukosa tergantung insulin dalam jaringan, per unit konsentrasi insulin di atas insulin basal, dengan kata lain pembersihan fraksi insulin dari kompartemen interstitial |
| t | menit | waktu |
| t_0 | menit | waktu injeksi glukosa |
| S_I | ($\text{mL } \mu\text{U}^{-1}$) ⁿ menit ⁻¹ | $S_I = k_2/k_3 =$ sensitivitas insulin, yaitu ukuran ketergantungan penyerapan glukosa pada insulin plasma |
| p_2 | menit ⁻¹ | laju hilangnya insulin terpisah |
| $U(t)$ | $\mu\text{U (kg menit)}^{-1}$ | laju infus insulin eksogen |
| V_1 | L kg berat badan ⁻¹ | volume distribusi glukosa |
| n | | keadaan untuk orde proses ke-n pada laju peluruhan insulin plasma dan laju peningkatan insulin terpisah |

Persamaan diferensial pertama dan kedua menyatakan pengaruh insulin untuk mempercepat penyerapan glukosa, sedangkan persamaan diferensial ketiga menyatakan pengaruh glukosa untuk meningkatkan sekresi insulin. Model ini menggunakan konsentrasi insulin yang diukur sebagai input data untuk mendapatkan parameter pada persamaan pertama dan kedua kemudian, menggunakan konsentrasi glukosa sebagai input data untuk mendapatkan parameter pada persamaan ketiga. Dilihat dari sudut pandang fisika, persamaan diferensial biasa tersebut menyatakan suatu laju konsentrasi glukosa dan insulin dalam tubuh manusia.

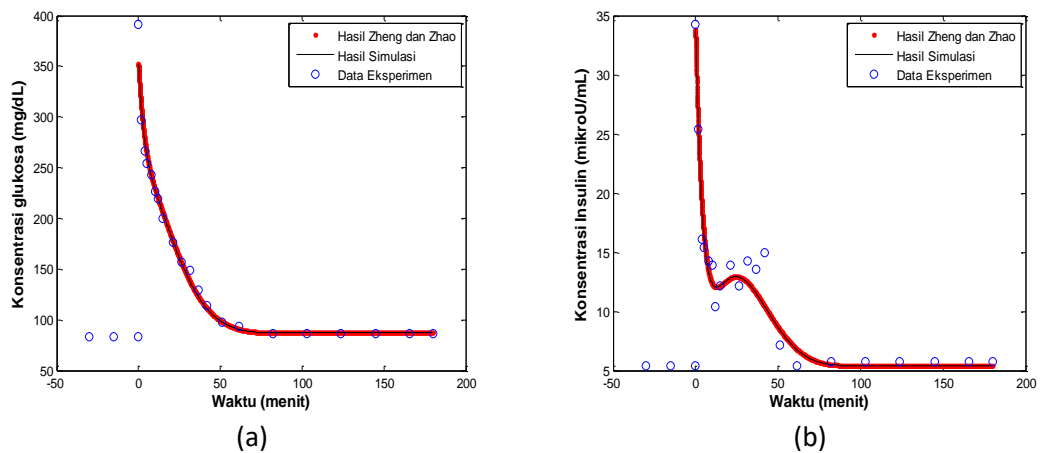
Simulasi *Minimal Model* Termodifikasi

Keakuratan model matematika biasanya diuji menggunakan solusi analitik atau membandingkan dengan hasil eksperimen. Peneliti menguji kinerja *minimal model* termodifikasi dengan membandingkan hasil simulasi model matematika termodifikasi dengan hasil simulasi oleh Zheng dan Zhao serta hasil eksperimen dari studi sebelumnya yang dilakukan Jiaxu (Jiaxu *et.al*, 2011:133). Solusi dari persamaan diferensial biasa diselesaikan menggunakan ode45. Keuntungan dari ode45 adalah memiliki akurasi yang tinggi dan menyederhanakan sintak program yang dibuat. Penelitian ini dilakukan pada konten glukosa maupun insulin.

Secara garis besar uji *minimal model* termodifikasi diterapkan pada data tes toleransi glukosa intravena orang sehat dan penderita DM tipe 2 (karena pola hidup yang tidak baik). Uji tersebut dibagi menjadi 4 kondisi yang diterapkan di MATLAB. Nilai parameter V_1 dan n diambil dari hasil studi Zheng dan Zhao (Zheng dan Zhao, 2005: 76), sedangkan nilai parameter yang lain didapatkan dari hasil penelitian seperti dipresentasikan pada tabel 3. Kondisi pertama, simulasi model pada orang sehat tanpa infus insulin. Data eksperimen diperoleh dari publikasi Gaetano dan Arino yang sebelumnya telah digunakan dalam studi Zheng dan Zhao (Gaetano dan Arino, 2000:148;

Zheng dan Zhao, 2005: 76-77). Pada saat 0 menit, bolus glukosa 0.33 g kg^{-1} berat badan diinjeksikan selama 3 menit melalui satu saluran lengan. Sampel darah diperoleh pada interval waktu yang berbeda melalui kontra lateral vena lengan kemudian, konsentrasi glukosa dan insulin basal diperoleh dari rata-rata nilai di -30, -15 dan 0 menit.

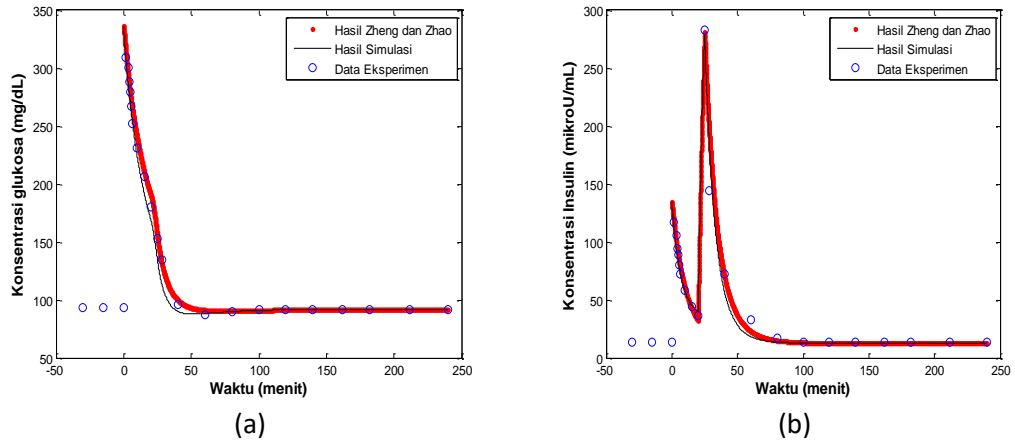
Hasil simulasi tersebut ditampilkan pada gambar 1. Gambar 1(a) memperlihatkan bahwa setelah injeksi glukosa ke dalam tubuh, konsentrasi glukosa mencapai konsentrasi yang lebih tinggi dan kembali ke keadaan basal dalam waktu 1 jam. Saat injeksi glukosa, sinyal dikirim ke pankreas, sel-sel β pada pulau-pulau langerhans bereaksi dengan mengeluarkan hormon insulin. Kondisi ini ditandai dengan naiknya konsentrasi insulin dalam tubuh selanjutnya, konsentrasi insulin menurun dan terjadi puncak kecil, seperti yang terlihat pada gambar 1(b). Puncak kecil konsentrasi insulin tidak selalu dipresentasikan pada orang sehat (Zheng dan Zhao, 2005:76). Hormon insulin berfungsi untuk memproses glukosa, sehingga dapat diserap oleh sel-sel tubuh. Dalam waktu 1 jam konsentrasi insulin akan kembali ke tingkat basal karena tidak ada glukosa yang harus diproses lagi. Hal ini mempresentasikan bahwa responsivitas pankreas sangat baik, di mana sel-sel β mampu mensekresikan insulin yang cukup untuk menjaga konsentrasi glukosa darah tetap dalam kondisi normal. Koefisien deterministik (R^2) untuk glukosa mencapai 98.45% dan insulin mencapai 95.02%. Nilai ini mengidentifikasi bahwa hasil simulasi sangat mendekati hasil eksperimen. Dari gambar 1 juga terlihat bahwa hasil simulasi model termodifikasi menyerupai dengan hasil yang diperoleh Zheng dan Zhao. Hal tersebut membuktikan bahwa model yang dibuat sesuai untuk memodelkan kinematika glukosa dan insulin pada orang sehat.



Kondisi kedua, konsentrasi glukosa darah orang sehat dengan infus insulin pada menit ke 20 selama 5 menit dalam jumlah 30 mU kg^{-1} berat badan. Data eksperimen diperoleh dari publikasi Mari yang sebelumnya telah digunakan dalam studi Zheng dan Zhao (Mari, 1998:1033; Zheng dan Zhao, 2005:77). Konsentrasi glukosa dan insulin basal diperoleh dari rata-rata nilai di -30, -15 dan 0 menit. Pada 0 menit, bolus glukosa 0.3 g kg^{-1} berat badan diinjeksikan. Pada 20 menit, insulin diinjeksi di vena *antecubital* dalam jumlah 30 mU kg^{-1} berat badan selama 5 menit.

Kondisi kedua ditunjukkan pada gambar 2. Konsentrasi glukosa orang sehat akan cepat kembali ke keadaan basal dalam waktu 1 jam. Pengaruh infus insulin pada menit ke 20 selama 5 menit akan menyebabkan munculnya puncak yang cukup tinggi pada konsentrasi insulin setelah konsentrasi insulin dari dalam tubuh mulai turun. Penambahan konsentrasi insulin eksogen akan mempercepat penyerapan glukosa setelah 20 menit. Koefisien deterministik (R^2) untuk glukosa mencapai 98.92% dan insulin mencapai 96.82%. Nilai ini mengidentifikasi bahwa hasil simulasi sangat mendekati hasil

eksperimen. Dari gambar 2 juga terlihat bahwa hasil simulasi model termodifikasi menyerupai dengan hasil yang diperoleh Zheng dan Zhao. Hal tersebut membuktikan bahwa model yang dibuat sesuai untuk memodelkan kinematika glukosa dan insulin pada orang sehat ketika diberi infus insulin.



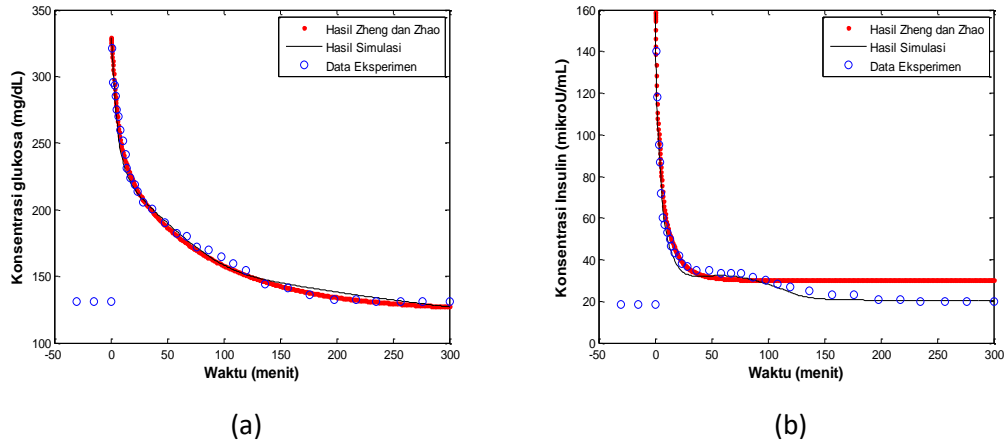
Gambar 2. Simulasi konsentrasi glukosa pada orang sehat dengan infus insulin pada menit ke 20 selama 5 menit dalam jumlah 30 mU kg^{-1} berat badan (a), Simulasi konsentrasi insulin pada orang sehat dengan infus insulin pada menit ke 20 selama 5 menit dalam jumlah 30 mU kg^{-1} berat badan (b)

Kondisi ketiga, yaitu pasien DM tipe 2 diberi infus insulin secara bertahap dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi yang lebih rendah selama proses tes toleransi glukosa intravena. Insulin pada penderita DM tipe 2 tidak bekerja dengan baik karena reseptor insulin pada sel berkurang atau berubah struktur, sehingga hanya sedikit glukosa yang berhasil masuk ke sel. Akibatnya glukosa dalam darah tinggi dan akan terus bertambah apabila tidak ditanggulangi. Keadaan ini mengakibatkan glukosa tidak dapat diproses menjadi energi dan tubuh merasa kelelahan. Konsentrasi glukosa dalam darah akan semakin tinggi dengan tetap diproduksinya glukosa dalam hati. Salah satu metode untuk menanggulangi penumpukan glukosa dalam darah pada DM tipe 2 adalah dengan diberi infus insulin. Metode tersebut digunakan untuk memicu reseptor insulin bereaksi, sehingga terjadi proses penyerapan glukosa dalam darah.

Infus insulin ini dilakukan pada menit ke 2 selama 2 menit sebesar 3.5 mU kg^{-1} berat badan, menit ke 7 selama 10 menit sebesar 0.5 mU kg^{-1} berat badan, menit ke 17 selama 33 menit sebesar 0.25 mU kg^{-1} berat badan, dan menit ke 50 selama 250 menit sebesar 0.1 mU kg^{-1} berat badan. Data eksperimen diperoleh dari publikasi Ward *et al.* yang sebelumnya telah digunakan dalam studi Zheng dan Zhao (Ward *et al.*, 2001; Zheng dan Zhao, 2005:78). Sebuah bolus glukosa 0.2 g/kg berat badan diberikan lebih dari 60 sekon pada waktu 0 menit. Setelah injeksi dari bolus glukosa, dilakukan infus insulin secara bertahap.

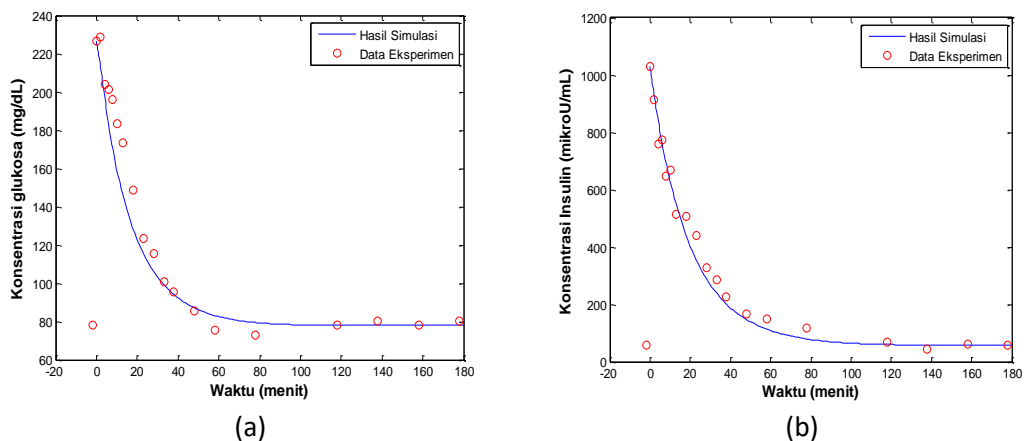
Proses pemberian insulin secara bertahap tidak memberikan pengaruh yang sangat besar terhadap laju penyerapan glukosa, pada gambar 3 terlihat bahwa konsentrasi glukosa membutuhkan waktu lebih dari 2 jam untuk kembali ke keadaan basal. Hal tersebut dikarenakan jumlah penambahan insulin eksogen tidak mencukupi. Koefisien deterministik (R^2) untuk glukosa mencapai 98.74% dan insulin mencapai 97.75%. Nilai ini mengidentifikasi bahwa hasil simulasi sangat mendekati hasil eksperimen. Dari gambar 3(a) juga terlihat bahwa hasil simulasi konsentrasi glukosa model termodifikasi menyerupai dengan hasil yang diperoleh Zheng dan Zhao, sedangkan pada gambar 3(b)

terlihat bahwa hasil simulasi konsentrasi insulin model termodifikasi lebih mendekati eksperimen dibanding hasil yang diperoleh Zheng dan Zhao. Hal tersebut membuktikan bahwa model yang dibuat sesuai untuk memodelkan kinematika glukosa dan insulin pada penderita DM tipe 2 ketika diberi infus insulin secara bertahap selama selang tes toleransi glukosa intravena.



Gambar 3. Simulasi konsentrasi glukosa pada pasien DM tipe 2 diinfus insulin secara bertahap dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi yang lebih rendah selama proses IVGTT (a), Simulasi konsentrasi insulin pada pasien DM tipe 2 diinfus insulin secara bertahap dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi yang lebih rendah selama proses IVGTT (b)

Tingkat keakuratan model ini diuji kembali dengan cara menerapkan model tersebut ke dalam data subjek 8 yang diperoleh dari publikasi Gaetano dan Arino yang sebelumnya telah digunakan dalam studi Jiaxu *et al.* (Gaetano dan Arino, 2000:147; Jiaxu *et al.*, 2011:133). Kinematika konsentrasi glukosa dan insulin subjek 8 tanpa infus insulin dipresentasikan pada gambar 4 dan disebut sebagai kondisi 4. Konsentrasi glukosa dalam waktu sekitar 2 jam akan kembali ke keadaan dasar sebagai hasil penyerapan oleh hormon insulin yang diproduksi sel-sel β pada pankreas. Konsentrasi insulin awal yang dihasilkan ketika injeksi glukosa cukup tinggi, tetapi tidak terjadi puncak kecil setelah pelepasan hormon insulin. Koefisien deterministik (R^2) untuk glukosa mencapai 94.46% dan insulin mencapai 98.23%. Nilai ini mengidentifikasi bahwa untuk konsentrasi glukosa dan insulin hasil simulasi sangat mendekati hasil eksperimen.



Gambar 4. Simulasi konsentrasi glukosa pada subjek 8 tanpa infus insulin (a), Simulasi konsentrasi insulin pada subjek 8 tanpa infus insulin (b)

Tabel 3. Nilai parameter yang didapatkan pada penelitian

| Parameter | Satuan | Kondisi 1 | Kondisi 2 | Kondisi 3 | Kondisi 4 |
|-----------|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| G_b | mg dL ⁻¹ | 8.7007×10^1 | 9.1800×10^1 | 1.5042×10^2 | 7.7987×10^1 |
| I_b | $\mu\text{U mL}^{-1}$ | 5.4143 | 1.2571×10^1 | 9.3300 | 5.7900×10^1 |
| S_G | menit ⁻¹ | 8.8939×10^{-5} | 4.2266×10^{-2} | 1.5090×10^{-3} | 3.2000×10^{-2} |
| S_I | (mL μU^{-1}) ⁿ menit ⁻¹ | 3.5960×10^{-3} | 1.0924×10^{-4} | 1.4930×10^{-5} | 3.2000×10^{-5} |
| p_2 | menit ⁻¹ | 1.8137×10^1 | 1.8670×10^1 | 6.1259×10^{-1} | 6.1259×10^{-1} |
| V_I | L kg berat badan ⁻¹ | | 4.5350×10^{-1} | 6.4480×10^{-1} | |
| n | | 9.6172×10^{-1} | 1.1020 | 1.7620 | 9.6172×10^{-1} |
| γ | menit ⁻² ($\mu\text{U mL}^{-1}$) (mg/dL) ⁻¹ | 9.0660×10^{-4} | 1.2764×10^{-3} | 5.0790×10^{-4} | 2.5508×10^{-3} |
| k | menit ⁻¹⁻ⁿ | 2.4277×10^{-1} | 7.5155×10^{-2} | 5.5016×10^{-3} | 7.0816×10^{-1} |

PENUTUP

Simpulan

Minimal model termodifikasi dan metode numerik dapat digunakan untuk menganalisis sistem glukosa insulin pada penderita DM tipe 2 dan orang sehat dengan atau tanpa infus insulin eksogen. Infus insulin eksogen akan membantu penyerapan glukosa dalam darah penderita DM tipe 2.

Saran

Untuk penelitian lebih lanjut disarankan, dibuat sebuah alat yang dapat dihubungkan langsung dengan *software* pengukuran konsentrasi glukosa dan insulin untuk *minimal model* termodifikasi ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Bergman RN. 2005. **Minimal Model: Perspective from 2005**. *Hormone Research*. 64 (suppl 3):8-15.
- Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. 1981. **Physiologic evaluation of factors Controlling glucose tolerance in man**. *J Clinic Invest*. 68: 1456-1467.
- Ceresa F, Ghemi F, Martini PF, Martino P, Segre G, Vitelli A. 1968. **Control of blood glucose in normal and in diabetic subjects. Studies by compartmental analysis and digital computer technics**. *Diabetes*. 17: 570-578.
- Cobelli C, Caumo A, Omenetto M. 1999. **Minimal model SG overestimation and SI underestimation: improved accuracy by a Bayesian two compartment model**. *Am J Physiol* 277: 481-488.
- Gaetano AD, Arino O. 2000. **Mathematical modeling of the intravenous glucose tolerance test**. *J. Math. Biol.* 40: 136—168.
- Jensen EF. 2007. **Modeling and simulation of glukosa-insulin metabolism** [tesis]. Kongens Lyngby (DK): Technical University of Denmark.
- Jiaxu Li, Minghu W, Andrea DG, Pasquale P, Simona P. 2011. **The range of time delay and the global stability of the equilibrium for an IVGTT model**. *Mathematical Biosciences*. 235: 128-137.
- Kartono A. 2013. **Modified minimal model for effect of physical exercise on insulin sensitivity and glucose effectiveness in type 2 diabetes and healthy human**. *Theory Biosci* 132: 195-206. doi: 10.1007/s12064-013-0181-8.
- Makroglou A, Jiaxu Li, Kuang Y. 2006. **Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview**. *Applied Numerical Mathematics*. 56:559-573.

- Mari A. 1998. **Assessment of insulin sensitivity and secretion with the labeled intravenous glucose tolerance test: improved modeling analysis.** *Diabetologia*. 41: 1029—1039.
- Nurullaeli. 2013. **Mathematical Model of the Intravenous Glucose Tolerance Test Using Modified Minimal Model.** *Fast East Journal of Mathematical Sciences (FJMS)*, Special Volume 2013, Part VI, pp 587-596.
- Riel N Van. 2004. **Minimal Models for Glucose and Insulin Kinetics: A Matlab implementation.** Eindhoven University of Technology, Department of Biomedical Engineering, Department of Electrical Engineering, BIOMIM dan Control System. Version of February 5, 2004:1-11.
- Ward GM, Walters JM, Barton J, Alford FP, Boston RC. 2001. **Physiologic modeling of the intravenous glucose tolerance test in Type 2 diabetes: a new approach to the insulin compartment.** *Metabolism* 50: 515—519.
- Zheng Y, Zhao M. 2005. **Modified Minimal Model using a Single-Step Fitting Process for the Intravenous Glucose Tolerance Test in Type 2 Diabetes and Healty Humans.** *Comput. Meth. Prog. Biomed.* 79: 73-79.