

Analisis Perilaku Solusi Sistem Dinamik Glukosa-Insulin dari Model Minimal Bergman

Martha Devi Manalu dan Pardomuan Sitompul

Jurusan Matematika, FMIPA, Universitas Negeri Medan, Medan, Indonesia, 20221

e-mail: marthadevimartha@gmail.com

Abstract *Diabetes Mellitus is broadly classified into two categories, namely type 1 and type 2 diabetes. In this study, the model used was a model that interpreted the glucose-insulin dynamics in everyone, except for people who have type 1 diabetes. Bergman Minimal Model which interprets the dynamics of glucose-insulin in the human body is a non-linear autonomous system consisting of three equations and eight parameters. From the results of the study, it was concluded that in this model there is only one equilibrium point, namely $\mathbf{x}^* = (G_b, 0, I_b)$. This equilibrium point means that the glucose concentration over time will be as large as the basal concentration (G_b). Active insulin that is already in the body of every human being will go to zero, meaning that over time it will disappear, and the insulin that has been secreted by the pancreas will remain at the threshold (I_b). All eigenvalues of polynomials formed from the linearization process and the Jacobian matrix in the Bergman Minimal Model are of negative real value. Based on the Stability Criteria Theorem, the glucose-insulin system of the Bergman Minimal Model is asymptotically stable around its equilibrium point. [ANALYSIS OF GLUCOSE-INSULIN DYNAMIC SYSTEM SOLUTIONS BEHAVIOR FROM THE BERGMAN MINIMAL MODEL] (*J. Sains Indon.*, 42(1): 1-6, 2018)*

Kata kunci:
HIV Virus, Dynamic System, Equilibrium Point, Stability Criteria, Forward Euler Method

Pendahuluan

Diabetes Mellitus (DM) yang dikenal di Indonesia sebagai “penyakit gula”, secara luas diklasifikasikan ke dalam dua kategori, yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. DM tipe 1 adalah penyakit diabetes yang terjadi pada seseorang yang sama sekali tidak dapat menghasilkan hormon insulin dalam tubuhnya. Pada kasus ini, sel penghasil hormon insulin dirusak oleh imun dalam tubuh karena dianggap sebagai musuh. Berbeda dengan DM tipe 1, penderita DM tipe 2 masih menghasilkan hormon insulin dalam tubuhnya, namun jumlahnya tidak cukup untuk mengurangi tingkat glukosa dalam darah. Banyak model matematika yang telah dikembangkan untuk lebih memahami mekanisme DM. Model-model tersebut menggambarkan penyakit DM dengan melihat mekanisme sistem dinamik glukosa dan insulin di dalam darah. Beberapa model matematika tersebut antara lain Model Minimal Bergman, Model Minimal Riel N. Van dan Model Minimal Zheng dan Zhao. Namun, menurut Serah

(2011) model matematika sederhana dan komprehensif yang paling sesuai dengan mekanisme sistem dinamik glukosa-insulin adalah Model Minimal Bergman. Model ini berisi parameter yang lebih sedikit dan telah banyak digunakan dalam penelitian fisiologis untuk memperkirakan efektivitas glukosa dan sensitivitas insulin dalam tubuh.

Telah banyak peneliti mengerjakan penelitian mengenai metode untuk mendiagnosa maupun pengobatan penyakit DM. Peneliti-peneliti tersebut umumnya mengkaji dengan model matematika sistem glukosa dan insulin. Diantaranya yaitu Serah (2011). Dalam penelitiannya, Serah menganalisis realitas fisiologis untuk memperkirakan efektivitas glukosa dan sensitivitas insulin dengan Model Minimal Bergman. Hal ini juga diperkuat oleh Khalid (2014). Khalid menggunakan Model Minimal Bergman untuk mengetahui kadar glukosa dan insulin ketika manusia melakukan

aktivitas fisik dengan modifikasi berupa penambahan konsumsi glukosa pada model.

Pada penelitian ini, model matematika yang akan digunakan peneliti untuk sistem dinamik glukosa-insulin adalah Model Minimal Bergman (MMB). Model ini pertama kali diperkenalkan oleh Richard N. Bergman. Minimal model oleh Bergman adalah model satu kompartemen, yang berarti bahwa tubuh dianggap sebagai sebuah tangki dengan konsentrasi dasar (basal) glukosa dan insulin. MMB menjelaskan dinamika glukosa dan insulin, yaitu bagaimana konsentrasi masing-masing saling mempengaruhi. Model minimal yang diberikan oleh Bergman (1981) adalah:

$$\begin{aligned} \frac{dG(t)}{dt} &= -(p_1 + X(t))G(t) + p_1G_b; G(0) = G_0 \\ \frac{dX(t)}{dt} &= -p_2X(t) + p_3(I(t) - I_b); X(0) = X_0 \\ \frac{dI(t)}{dt} &= p_6[G(t) - p_5]^+ - p_4(I(t) - I_b); I(0) = I_0 \end{aligned} \quad (1)$$

$G(t)$ adalah konsentrasi glukosa pada saat t dan G_b adalah konsentrasi glukosa basal (konsentrasi sebelum diinjeksi glukosa). $I(t)$ adalah konsentrasi insulin pada saat t dan I_b adalah konsentrasi insulin basal. $X(t)$ adalah aksi insulin mengembalikan glukosa ke tingkat basal pada saat t . Sedangkan $p_1; p_2; p_3; p_4; p_5$ dan p_6 merupakan parameter dalam model.

Munculnya intoleransi glukosa dan gangguan sekresi insulin pada penyakit DM menarik peneliti untuk menelaah perilaku solusi sistem dinamik glukosainsulin. Penelitian ini akan dilengkapi dengan simulasi menggunakan perangkat lunak MatLab.

Metode

Penelitian ini dilakukan dengan prosedur sebagai berikut:

1. Menentukan titik kesetimbangan sistem. Melakukan linierisasi di sekitar titik kesetimbangan menggunakan ekspansi deret Taylor.
2. Menganalisis kestabilan di sekitar titik kesetimbangan dengan memperhatikan nilai Eigen.

3. Melakukan simulasi sistem menggunakan bantuan software MatLab.
4. Menarik kesimpulan dari hasil prosedur pemecahan masalah.

Hasil dan Pembahasan

Umumnya pada orang normal yang tidak menderita DM tipe 2, tubuh selalu menghasilkan sejumlah kecil insulin untuk disekresikan ke plasma darah dan menghilang. Keadaan ini terjadi untuk menjaga konsentrasi basal insulin (I_b) tetap berada pada levelnya. Glukosa yang tersimpan sebagai glukagon di dalam hati selalu diproduksi di dalam tubuh dan jumlahnya sebanding dengan keluaran insulin. Ketika tingkat glukosa bertambah, pankreas akan bereaksi dengan memproduksi lebih banyak insulin sesuai dengan yang dibutuhkan untuk menurunkan tingkat glukosa. Fungsi matematika yang mendeskripsikan reaksi dari pankreas telah dikemukakan oleh Bergman dkk. (1981) dan disesuaikan oleh Gaetano dkk. (2004) menjadi

$$[G(t) - p_5]^+ = \begin{cases} G(t) - p_5 & \text{jika } G(t) - p_5 > 0 \\ 0 & \text{jika } G(t) - p_5 \leq 0 \end{cases} \quad (2)$$

Pada persamaan (2), p_5 berperan sebagai batas penentu bagi pankreas untuk memproduksi lebih banyak insulin atau berhenti memproduksi insulin. Sementara selisih antara $G(t)$ dan p_5 menentukan berapa banyak insulin harus diproduksi oleh pankreas.

Titik kesetimbangan sistem ini ditentukan dengan menetapkan laju $G(t)$, $X(t)$, dan $I(t)$ sama dengan nol (James dan Boyce, 2010). Secara matematis, hal ini dapat ditulis sebagai $\frac{dG(t)}{dt} = \frac{dX(t)}{dt} = \frac{dI(t)}{dt} = 0$. Jadi, diperoleh

$$G(t) = \frac{p_1G_b}{p_1 + X(t)} \quad (3)$$

$$X(t) = \frac{p_3}{p_2}(I(t) - I_b) \quad (4)$$

$$I(t) = I_b \quad (5)$$

Dengan mensubstitusikan nilai $I(t) = I_b$ dari (5) ke (4) diperoleh $X(t) = 0$. Dengan mensubstitusikan nilai $X(t) = 0$ ke (3), diperoleh $G(t) = G_b$. Dengan demikian, titik kesetimbangan sistem (1) adalah $\mathbf{x}^* = (G_b; 0; I_b)$.

Sistem (1) merupakan sistem non-linier. Menurut Cain & Reynolds (2010), kestabilan lokal

titik kesetimbangan dari sistem non-linier dapat diselidiki dengan terlebih dahulu melakukan linierisasi di sekitar titik kesetimbangan. Linierisasi tersebut menghasilkan matriks Jacobian di titik \mathbf{x}^* . Linierisasi atau pendekatan fungsi nonlinier pada titik kesetimbangan dari sistem (1) dilakukan dengan pendekatan deret Taylor sebagai berikut.

$$f(\mathbf{x}) \approx f(\mathbf{x}^*) + Jf(\mathbf{x}^*)(\mathbf{x} - \mathbf{x}^*) \quad (6)$$

Linierisasi (1) menghasilkan matriks Jacobian pada titik kesetimbangan $\mathbf{x}^* = (G_b; 0; I_b)$:

$$Jf(G_b; 0; I_b) = \begin{bmatrix} -p_1 & -G_b & 0 \\ 0 & -p_2 & p_3 \\ 0 & 0 & -p_4 \end{bmatrix} \quad (7)$$

Berdasarkan teorema kestabilan titik kesetimbangan (James dan Boyce, 2010), maka nilai eigen dari matriks koefisien (7) dapat menggambarkan jenis kestabilan sistem di sekitar titik kesetimbangannya.

Dari persamaan karakteristik sistem (1), $\det(J - \lambda I) = 0$ dengan I matriks identitas, didapat

$$\det(J - \lambda I) = -[\lambda^3 + (p_1 + p_2 + p_4)\lambda^2 + (p_1p_2 + p_1p_4 + p_2p_4)\lambda + p_1p_2p_4] = 0 \quad (8)$$

Pada umumnya sebuah sistem yang terdiri dari n variabel memiliki persamaan karakteristik polinomial berderajat n . Polinomial ini umumnya diselesaikan secara numerik. Akar-akar dari persamaan karakteristik (8) adalah nilai eigen dari matriks Jacobian. Nilai eigen diperoleh dengan mensubstitusikan parameter ke dalam matriks koefisien, kemudian mencari akar-akarnya.

Parameter yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari jurnal yang diterbitkan oleh Bergman dkk. (1981) antara lain: $p_1 = 0.03082$ (1/mnt), $p_2 = 0.02093$ (1/mnt), $p_3 = 1.062 \times 10^{-5}$ (L/mnt².mU), $p_4 = 0.3$ (1/mnt), $p_5 = 94$ (mg/dL), $p_6 = 0.003349$ (mU.dL/L.mg.mnt), $G_b = 92$ (mg/dL) dan $I_b = 7.3$ (mU/L). Dengan bantuan program MatLab, didapatkan nilai eigen dari matriks koefisiennya, yaitu: $\lambda_1 = -0.0308$; $\lambda_2 = -0.0209$; dan $\lambda_3 = -0.3$.

Berdasarkan teorema Routh-Hurwitz tentang kriteria kestabilan titik kesetimbangan (James dan Boyce, 2010), maka nilai eigen dari

yang diperoleh menggambarkan jenis kestabilan asimtotik sistem di sekitar titik kesetimbangannya.

Teorema (Kriteria Kestabilan Routh-Hurwitz).

Didefinisikan N matriks seperti berikut

$$H_1 = (a_1), H_2 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix},$$

$$H_3 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix}, \dots,$$

$$H_j = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \dots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \dots & 0 \\ \vdots & & & & & 0 \\ a_{2j-1} & a_{2j-2} & a_{2j-3} & a_{2j-4} & \dots & a_j \end{pmatrix}, \dots,$$

$$H_N = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & \dots & 0 \\ \vdots & & & & \\ 0 & 0 & 0 & \dots & a_N \end{pmatrix}$$

dengan (l, m) adalah anggota matriks H_j , yaitu

- a_{2l-m} untuk $0 < 2l - m < k$
- 1 untuk $2l = m$
- 0 untuk $2l < m$ atau $2l > k + m$.

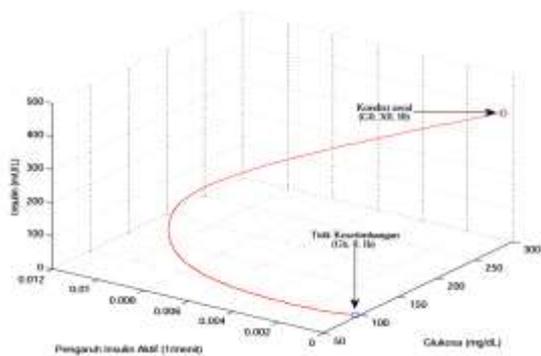
Maka semua nilai eigen memiliki bagian real negatif (titik kesetimbangan stabil) jika dan hanya jika determinan dari semua matriks Hurwitz adalah positif.

Dari persamaan karakteristik (8), dengan mengabaikan faktor -1 didapat

$$\begin{aligned} a_0 &= 1 \\ a_1 &= (p_1 + p_2 + p_4) \\ a_2 &= (p_1p_2 + p_1p_4 + p_2p_4) \\ a_3 &= (p_1p_2p_4) \end{aligned} \quad (9)$$

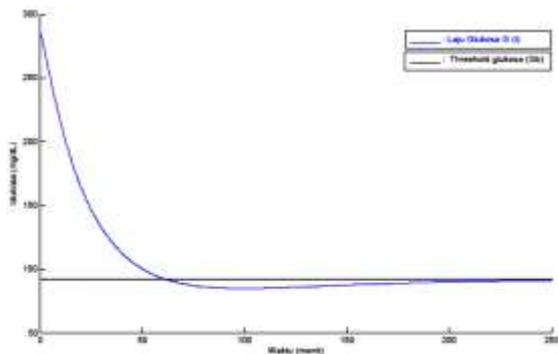
Karena p_1, p_2, p_4 real positif, maka berdasarkan kriteria kestabilan Routh-Hurwitz, titik kesetimbangan adalah stabil.

Kestabilan sistem ini dapat digambarkan melalui potret fase dari sistem (1) untuk lebih mengerti perilaku sistem di sekitar titik kesetimbangan. Gambar 1 adalah grafik yang memperlihatkan kestabilan sistem dengan parameter yang dikemukakan oleh Bergman dkk. (1981).



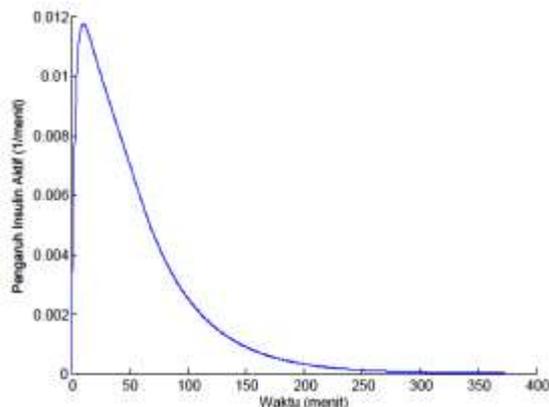
Gambar 1. Simulasi kestabilan sistem Glukosa-Insulin MMB, dengan kondisi awal $G_0 = 287$ (mg/dL), $X_0 = 0$ (1/mmt), dan $I_0 = 403.4$ (mU/L).

Hasil simulasi menunjukkan bahwa sistem menuju ke titik kesetimbangannya ($G_b; 0; I_b$) yaitu pada titik (92; 0; 7.3). Solusi numerik yang diperoleh dengan cara mensubstitusikan nilai-nilai parameter ke dalam sistem (1), sehingga diperoleh grafik hubungan antara konsentrasi glukosa terhadap waktu t yang ditunjukkan pada Gambar 2. Pada Gambar 3 hubungan antara insulin aktif di dalam tubuh terhadap waktu t , dan hubungan antara konsentrasi insulin terhadap waktu t yang ditunjukkan pada Gambar 4.



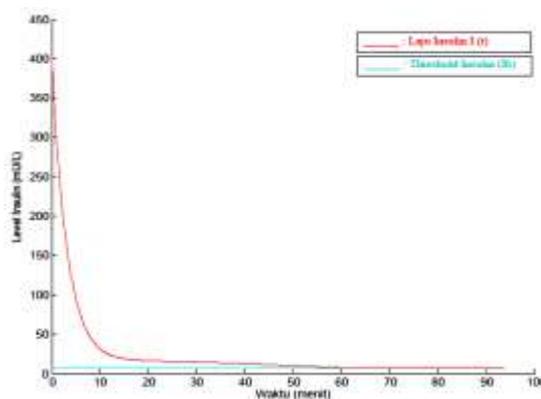
Gambar 2. Potret fase laju G terhadap t .

Pada potret fase (Gambar 2), terlihat bahwa konsentrasi glukosa terus menurun secara eksponensial menuju garis basal glukosa G_b dalam waktu ± 60 menit. Kemudian turun terus hingga menit ke-100, lalu naik lagi secara eksponensial menuju threshold glukosa G_b selama 150 menit. Dengan kondisi awal yang diberikan, $G_0 = 287$ (mg/dL), terlihat bahwa laju glukosa lama kelamaan menuju threshold ($G_b = 92$ mg/dL).



Gambar 3. Potret fase laju X terhadap t .

Pada potret fase (Gambar 3) dengan kondisi awal yang diberikan, $X_0 = 0$ (mg/dL), terlihat bahwa laju insulin aktif yang sudah ada di dalam tubuh meningkat setelah 10 menit pertama. Namun, setelah 10 menit, untuk $t \rightarrow \infty$, laju X ini akan turun secara eksponensial terus sampai nol. Ini artinya, setelah 10 menit, insulin aktif yang sudah ada di dalam darah ($X(t)$) lama kelamaan akan menghilang dan akan digantikan oleh insulin yang telah disekresi oleh pankreas ($I(t)$).



Gambar 4. Potret fase laju I terhadap t .

Pada potret fase pada (Gambar 4) dengan kondisi awal, $I_0 = 403.4$ (mU/dL), terlihat bahwa laju insulin turun secara drastis sampai menit ke-10. Ini artinya, insulin yang baru disekresi oleh pankreas (sebagai respon terhadap glukosa yang baru diinjeksikan) ($I(t)$) akan turun dengan sangat cepat dalam waktu 10 menit. Kemudian, setelah 10 menit, laju insulin menurun secara perlahan menuju threshold ($I_b = 7.3$ mU/dL) menggantikan insulin aktif yang sudah ada di dalam darah ($X(t)$).

Skema numerik untuk simulasi solusi sistem dinamik glukosa-insulin pada persamaan (1) dalam penelitian ini dilakukan dengan metode *Forward Euler* sebagai berikut.

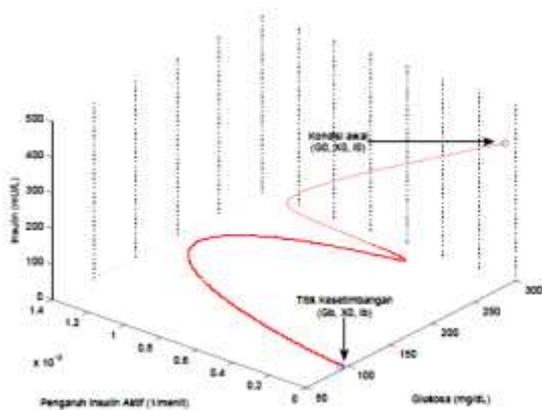
$$\begin{aligned}
 G_{n+1} &= G_n + \Delta t(-p_1 + X_n)G_n + p_1 G_b \\
 X_{n+1} &= X_n + \Delta t - (p_2 X_n + p_3 (I_n - I_b)) \\
 I_{n+1} &= I_n + \Delta t(p_6 \max(G_n - p_5, 0) - p_4 (I_n - I_b)) \quad (10) \\
 G_0 &= G(0), X_0 = X(0), I_0 = I(0)
 \end{aligned}$$

Untuk lebih memahami dinamika glukosa dan insulin yang ada dalam tubuh, dilakukan simulasi numerik dengan nilai parameter seperti yang diberikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Nilai parameter yang digunakan dalam simulasi numerik

No	p_1	p_2	p_3	p_4	p_5	p_6	G_b	I_b
1	0.0001	0.02093	1.062×10^6	0.3	94	0.0003349	92	7.3
2	0.0001	0.02093	1.062×10^6	0.1	94	0.0010	92	7.3
3	0.03082	0.02093	1.062×10^6	0.3	70	0.003349	92	7.3
4	0.03082	0.02093	1.062×10^6	0.1	70	0.0010	92	7.3
5	0.03082	0.02093	1.062×10^6	0.1	92	0.0010	92	7.3

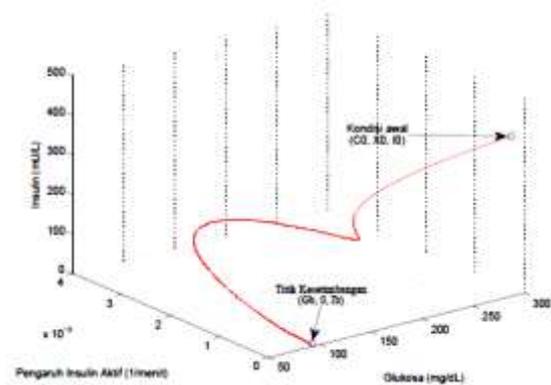
Pada Gambar 5 dan Gambar 6 dengan kondisi awal yang sama, $G_0 = 287$ (mg/dL), $X_0 = 0$ (1/mnt), dan $I_0 = 403.4$ (mU/L) dan dengan parameter yang diberikan dalam Tabel 1 menunjukkan bahwa masing-masing simulasi 1 dan simulasi 2 stabil di sekitar titik kesetimbangannya.



Gambar 5. Potret fase simulasi 1.

Parameter $p_1 = 0.0001$, $p_2 = 0.02093$, $p_3 = 1.062 \times 10^6$, $p_5 = 94$ mg/dL, $G_b = 92$ mg/dL, dan $I_b = 7.3$ mU/L pada kedua simulasi sama. Dari

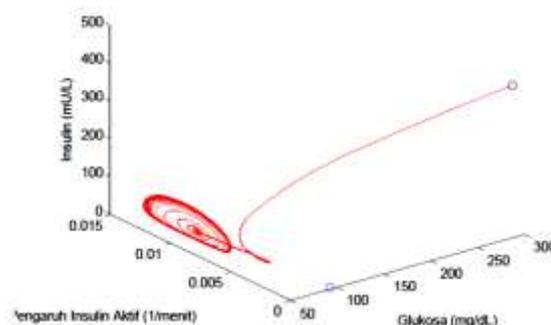
kedua simulasi ini yang membedakan adalah parameter p_4 dan p_6 . Waktu konstan penghilang insulin (p_4) pada simulasi 2 lebih lambat dari pada waktu konstan penghilang insulin pada simulasi pertama.



Gambar 6. Potret fase simulasi 2.

Walaupun laju pankreas melepaskan insulin setelah injeksi glukosa (p_6) pada simulasi 1 lebih cepat dari pada p_6 pada simulasi 2. Hal ini menunjukkan bahwa laju insulin pada simulasi 1 tidak akan langsung turun menuju thresholdnya, melainkan akan sedikit meningkat karena pengaruh laju pankreas melepaskan insulin setelah injeksi glukosa (p_6), kemudian akan turun lagi menuju I_b .

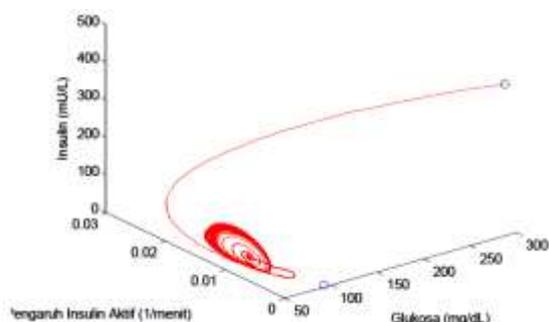
Berbeda dari Gambar 5 dan Gambar 6, dengan kondisi awal yang sama, $G_0 = 287$ (mg/dL), $X_0 = 0$ (1/mnt), dan $I_0 = 403.4$ (mU/L) dan dengan parameter yang diberikan dalam Tabel 1, Gambar 7 dan Gambar 8 justru menunjukkan bahwa sistem tidak memiliki titik kesetimbangan.



Gambar 7. Potret fase simulasi 3.

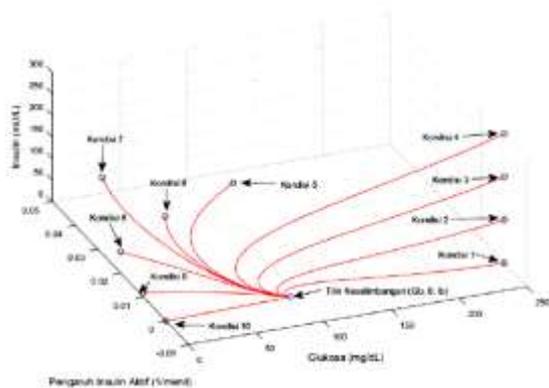
Pada simulasi 3 dan 4 terlihat bahwa parameter p_5 (target glukosa) lebih kecil dari pada

G_b (basal glukosa). Hal ini menunjukkan bahwa sistem tidak akan memiliki titik kesetimbangan apalagi kestabilan sistem dengan parameter $p_5 < G_b$.



Gambar 8. Potret fase simulasi 4.

Pada simulasi 5, nilai parameter p_5 (target glukosa) sama dengan G_b (basal glukosa). Dengan 10 kondisi awal, terlihat bahwa sistem masih bersifat stabil pada titik kesetimbangan $(G_b; 0; I_b)$.



Gambar 9. Potret fase simulasi 5.

Penutup

Model Minimal Bergman yang menafsirkan dinamika glukosa-insulin dalam tubuh manusia ini merupakan sistem autonomous non-linier yang terdiri dari tiga persamaan dan enam parameter. Model ini hanya memiliki satu titik kesetimbangan, yaitu $\mathbf{x}^* = (G_b; 0; I_b)$. Titik kesetimbangan ini berarti bahwa konsentrasi glukosa lama kelamaan akan sama besar dengan konsentrasi basal (threshold)nya. Insulin aktif yang sudah ada di dalam tubuh setiap manusia akan menuju nol, berarti lama kelamaan akan menghilang, dan tinggal insulin yang telah disekresi oleh pankreas sebesar thresholdnya (I_b).

Semua nilai eigen dari polinomial yang dibentuk dari proses linierisasi dan matriks Jacobian pada Model Minimal Bergman bernilai real negatif. Berdasarkan Teorema Kriteria Kestabilan, sistem glukosa-insulin dari Model Minimal Bergman bersifat stabil asimtotik di sekitar titik kesetimbangannya.

Model yang digunakan dalam menginterpretasikan dinamika glukosa-insulin pada penelitian ini masih menggunakan model asli dari Bergman. Bagi peneliti yang ingin lebih mengetahui dinamika sistem glukosa-insulin lebih lanjut dapat mengkaji model yang sudah dimodifikasi, yaitu dengan pemberian variabel tambahan berupa gangguan seperti penambahan suntikan insulin maupun glukosa dari luar tubuh selama tes IVGTT berlangsung

Daftar Pustaka

- Gaetano, A. D., Arino, A., dan Mukhopadhyay, A. (2004). Modelling the Intra-Venous Glucose Tolerance Test. *Mathematics*, 4(2), 407–417.
- James, B., dan Boyce, W. E. (2010). *Differential Equations, 2nd Edition*. John Wiley and Sons Inc, United States of America.
- Khalid, M. (2014). *Simulasi Laju Penurunan Glukosa Darah Diabetes Tipe 1 Setelah Melakukan Aktivitas Fisik*. Thesis. Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Riskesdas. (2013). *Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013*. Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Serah, S. (2011). *Model Minimal Kinetika Glukosa dan Insulin untuk Mendeteksi Diabetes Tipe 2*. Thesis. Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Syafutra, H., Kartono, A., dan Afida, H. (1981). Aplikasi Algoritma Particle Swarm Optimization untuk Menentukan Konstanta pada Minimal Model Termodifikasi. *Sains*, 1–2.
- Wilcox, G. (2005). Insulin and Insulin Resistance. *Medicine*, 26, 1.