

PENENTUAN SENSITIVITAS INSULIN (S_I) DAN EFEKTIVITAS GLUKOSA (S_G) PADA *MINIMAL MODEL* TERMODIFIKASI MENGGUNAKAN ALGORITMA PSO UNTUK KASUS OBESITAS

H. Syafutra*, A. Kartono, L. Caniago

Departemen Fisika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Institut Pertanian Bogor, Kampus IPB Dramaga Bogor, 16680

*hsyafutra@yahoo.com

ABSTRACT

Obesity is a condition in which there is excessive accumulation of body fat. Obesity can lead to disruption of insulin production or resistance to insulin, causing type 2 diabetes. Insulin sensitivity and glucose tolerance can again improved with exercise. On the subject of obesity, a mathematical model that best fit the mechanism of glucose and insulin regulation system is Minimal Model Bregman. This model has been widely used to estimate insulin sensitivity (S_I) and glucose effectiveness (S_G) of the data Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test (FSIVGTT). The parameters in this model is determined using the algorithm Particle Swarm Optimization (PSO) that mimics the behavior of swarms of insects. By entering the parameters on the model used, Minimal Model Bregman can memfitting experimental data with a correlation coefficient of 90% in obese subjects

Keywords: glucose effectiveness, insulin sensitivity, minimal models, obesity, particle

ABSTRAK

Obesitas merupakan kondisi terdapat penimbunan lemak tubuh yang berlebihan. Obesitas dapat menyebabkan terganggunya produksi insulin atau adanya resistansi terhadap insulin sehingga menimbulkan penyakit diabetes tipe 2. Sensitivitas insulin dan toleransi terhadap glukosa dapat kembali ditingkatkan dengan melakukan olahraga. Pada subjek obesitas, model matematika yang paling sesuai dengan mekanisme sistem pengaturan glukosa dan insulin adalah Minimal Model Bregman. Model ini telah banyak digunakan untuk memperkirakan sensitivitas insulin (S_I) dan efektifitas glukosa (S_G) dari data Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test (FSIVGTT). Parameter pada model ini ditentukan menggunakan algoritma Particle Swarm Optimization (PSO) yang meniru perilaku kawanan serangga. Dengan memasukkan parameter yang didapatkan pada model yang digunakan, Minimal Model Bregman dapat memfitting data eksperimen dengan nilai koefisien korelasi 90% pada subjek obesitas.

Kata kunci: efektifitas glukosa, model minimal, obesitas, partikel, sensitivitas insulin

PENDAHULUAN

Obesitas dapat memicu timbulnya penyakit-penyakit degeneratif seperti penyakit jantung koroner, tekanan darah tinggi, kanker payudara, kanker usus besar, penyakit kencing manis, dan lain sebagainya. Data prevalensi obesitas di Indonesia tercatat 19.1% pada tahun 2007¹.

Obesitas merupakan kondisi terdapat penimbunan lemak berlebihan dalam tubuh. Tingkat obesitas seseorang dapat diketahui dengan mengukur indeks massa tubuh (IMT)². Ada beberapa faktor penyebab terjadinya obesitas pada seseorang yaitu: keturunan, asupan gizi berlebihan, konsumsi makanan berlemak, konsumsi makanan mengandung karbohidrat sederhana (gula), kurang konsumsi sayur dan buah, metabolisme tubuh, kurang aktifitas fisik, obat-obatan, psikologis, dan penyakit¹. Obesitas dan kurangnya aktifitas fisik dapat menyebabkan penyakit diabetes tipe 2³.

Penyakit diabetes melitus (DM) tipe 2 terjadi karena terganggunya produksi insulin atau adanya resistansi terhadap insulin. Selain faktor genetik, pola hidup yang kurang sehat seperti kurang aktifitas fisik dan kelebihan lemak dapat memicu timbulnya penyakit DM tipe 2. DM Tipe 2 biasanya terjadi pada usia di atas 40 tahun. Penderita penyakit DM Tipe 2 biasanya memiliki berat badan berlebih dan memiliki riwayat adanya anggota keluarga yang menderita DM, 25% dari pasien DM Tipe 2 mempunyai riwayat adanya anggota keluarga yang menderita DM⁴.

Mekanisme kerja suatu penyakit dapat didekati menggunakan model matematika. Demikian juga dengan mekanisme penyakit diabetes dapat didekati dengan menggunakan model matematika seperti yang dilakukan oleh Bergman RN⁵ dan Makroglou Aet al⁶. Model matematika Bergman memerlukan parameter sedikit untuk menjelaskan interaksi glukosa dan insulin. Sehingga model ini banyak digunakan dalam memprediksi efektivitas glukosa (S_G) dan sensitivitas insulin (S_I) dari data tes toleransi glukosa intravena (IVGTT) selama periode tertentu⁶.

EKSPERIMENTAL

Alat dan Bahan

Simulasi penelitian ini menggunakan software MATLAB® R2008b yang dijalankan pada laptop Lenovo ideapad S100c dengan processor intel® atom™ CPU N455 @ 1.67GHz, Memori 4 GB.

Studi Literatur

Minimal model untuk system glukosadan insulin darah

Pada *Minimal Model Bergman*, tubuh dianggap sebagai wadah yang berisi konsentrasi basal glukosa dan insulin. Model ini menjelaskan kinetika glukosa dan insulin. Kinetika glukosa menjelaskan bagaimana pengaruh insulin untuk mempercepat proses penyerapan glukosa. Kinetika insulin menjelaskan bagaimana konsentrasi glukosa dapat meningkatkan sekresi insulin darah⁷. Model matematika yang digunakan adalah⁸:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -(p_1 + X(t))G(t) + p_1G_b \quad G(0) = G_o \quad (1)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2(t) + p_3(I(t) - I_b) \quad X(0) = X_o \quad (2)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -nI(t) + \gamma(G(t) - h)t \quad I(0) = I_o \quad (3)$$

Variable, parameter, satuan dan keterangan dari persamaan 1 sampai 3 dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1 Variabel dan Parameter *Minimal Model* Glukosa

Simbol	Satuan	Keterangan
t	Menit	Waktu
$X(t)$	menit ⁻¹	Pengaruh insulin untuk mengembalikan glukosa ke tingkat basal saat t setelah diinjeksi glukosa
$G(t)$	mg/dL	Kadarglukosapadasaat t setelahinjeksiglukosa
$I(t)$	$\mu\text{U/ml}$	kadar insulin padasaat t setelahinjeksiglukosa
G_b	mg/dL	Kadarglukosa basal sebeluminjeksiglukosa
I_b	$\mu\text{U/mL}$	kadar insulin basal sebeluminjeksiglukosa
G_0	mg/dL	Kadarglukosateoritisdalam plasma
I_0	$\mu\text{U/mL}$	kadar insulin teoritisdalam plasma
p_1	menit ⁻¹	$S_G =$ efektivitasglukosa, yaitupenyerapanglukosatanpabantuan insulin padajaringan
p_2	menit ⁻¹	Lajupenurunankemampuanpenyerapanglukosa
p_3	Menit ⁻² ($\mu\text{U/ml}$) ⁻¹	Peningkatankemampuanpenyerapanglukosa
γ	menit ⁻² ($\mu\text{U/ml}$) ⁻¹ (mg/dl)	Laju pancreas melepaskan insulin setelah injeksi glukosa
h	mg/dl	nilai kritis plasma glukosa dimana glukosa mulai memberi pengaruh pada besaran tahap kedua sekresi insulin
n	menit ⁻¹	Time konstan penghilang insulin

Particle Swarm Optimization

Particle swarm optimization (PSO) pertama kali dikenalkan oleh Russel Eberhart dan James Kennedy pada tahun 1995. PSO merupakan algoritma yang sangat sederhana dan efektif untuk mengoptimalkan berbagai fungsi⁹. Algoritma ini meniru kawanan serangga seperti semut, rayap, lebah atau burung dalam mengoptimasi kawanan untuk menemukan sumber makanan. Setiap anggota dalam kawanan memiliki kecerdasan individu dalam menentukan posisi terbaik, selain memiliki kecerdasan individu kawanan ini memiliki kecerdasan sosial. Kecerdasan sosial ini mampu membuat setiap anggota kawanan saling berinteraksi, jika salah satu anggota kawanan menemukan jalan yang tepat atau pendek menuju ke sumber makanan, sisa anggota kawanan yang lain juga akan dapat segera mengikuti jalan tersebut meskipun lokasi mereka jauh di dari kawanan.

Setiap anggota kawanan memiliki dua karakteristik yaitu posisi dan kecepatan. Setiap anggota bergerak dalam ruang tertentu dan dapat mengingat posisi terbaik yang pernah dilalui terhadap sumber makanan atau nilai fungsi objektif yang dituju. Setiap anggota akan menyampaikan posisi terbaiknya kepada anggota yang lain, kemudian setiap anggota akan menyesuaikan posisi dan kecepatan masing-masing berdasarkan informasi posisi terbaik yang diterima. Kecepatan dan posisi setiap

anggota kawanan ke j untuk tiap iterasi diberikan pada oleh persamaan berikut;

$$V_j(i) = V_j(i-1) + c_1 r_1 (P_{best,j} - X_j(j-1)) + c_2 r_2 (G_{best,j} - X_j(j-1)) \quad (4)$$

$$X_j(i) = X_j(i-1) + V_j(i) \quad (5)$$

dengan, $j = 1, 2, \dots, N$

Dimana c_1 dan c_2 adalah konstanta kecerdasan individu dan sosial. r_1 dan r_2 merupakan bilangan acak yang terdistribusi dalam rentang 0 sampai 1, X_j adalah posisi dari anggota kawanan ke j , P_{best} adalah nilai fungsi objektif (tujuan) paling rendah (kasus minimasi) atau paling besar (kasus maksimasi), G_{best} adalah nilai terbaik (parameter yang dicari) untuk semua anggota kawanan (X_j) yang ditemukan sampai iterasi ke- i .

Pada penelitian ini, setiap anggota dalam kawanan didefinisikan memiliki posisi awal berupa parameter – parameter pada persamaan minimal model glukosa insulin ($\gamma, G_b, I_b, k, p_1, p_2,$ dan S). Fungsi objektif yang digunakan adalah jumlah selisih data eksperimen dengan simulasi pada waktu yang sama dikuadratkan (P_{best} kasus minimasi). Pencarian nilai X_i akan berhenti jika dipenuhi syarat iterasi sudah mencapai maksimum atau nilai fungsi objektif kurang dari batas toleransi yang ditetapkan.

Modifikasi Pemodelan

Pada penelitian ini, persamaan minimal model Bregman dimodifikasi pada bagian kinetika insulin (persamaan 3) menjadi;

$$\frac{dI(t)}{dt} = \gamma(G(t) - G_b)t - k(I(t) - I_b) \quad \text{jika } G(t) > G_b, I(t_0) = I_0 \quad (6)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -k(I(t) - I_b) \quad \text{jika } G(t) < G_b, I(t_0) = I_0 \quad (7)$$

Modifikasi ini menjelaskan ketika glukosa berada di atas kondisi glukosa basal maka laju produksi insulin sebanding dengan konsentrasi glukosa di atas kondisi basal dikali dengan waktu. Jika konsentrasi glukosa di bawah kondisi basal maka laju produksi insulin harus berhenti. Laju pengurangan produksi insulin sebanding dengan konsentrasi insulin dalam darah. Pada persamaan minima model Bregman, kondisi perubahan insulin tidak bergantung pada konsentrasi glukosa di atas atau di bawah kondisi glukosa basal. Keterangan konstan baru yang terdapat pada persamaan modifikasi minimal model Bregman dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2 Variabel dan Parameter Persamaan Perubahan Insulin

Simbol	Satuan	Keterangan
k	menit ⁻¹	konstanta laju fraksi penghilangan insulin
γ	menit ⁻² ($\mu\text{U/ml}$)(mg/dl) ⁻¹	ukuran dari respon pankreas tahap kedua pada glukosa

Sumber : Agus kartono¹⁰ (2013)

Analisa Data

Koefisien korelasi (R^2) dapat digunakan untuk melihat kekuatan hubungan linier antar dua variabel. Jika kedua variable memiliki hubungan yang kuat maka koefisien korelasinya besar, jika lemah maka

sebaliknya. Dengan menggunakan koefisien korelasi, seberapa kuat hubungan antara hasil simulasi dengan data eksperimen. Jika koefisien korelasi besar maka dapat disimpulkan hasil simulasi dapat mendekati data eksperimen dengan baik. Nilai koefisien korelasi antara hasil simulasi dan data eksperimen dapat dirumuskan sebagai:

$$X^2 \equiv \sum_{i=1}^N \left[\frac{y_i - y(t_i, \theta_1, \dots, \theta_m)}{\sigma} \right]^2 \quad (8)$$

$$SST \equiv \sum_{i=1}^N \left[\frac{y_i - \bar{y}}{\sigma} \right]^2 \quad (9)$$

$$R^2 = \left[1 - \frac{X^2}{SST} \right] \times 100\% \quad (10)$$

Dimana y_i merupakan data hasil eksperimen dengan standar deviasi sebesar σ , $y(t_i, \theta_1, \dots, \theta_m)$ merupakan data hasil pemodelan, y_i adalah data eksperimen, X^2 adalah jumlah kuadrat *error*, N adalah banyak data, \bar{y} merupakan nilai rata-rata dari hasil penjumlahan data eksperimen dan data pemodelan, SST adalah jumlah kuadrat selisih antara data eksperimen dengan rata-rata dari data percobaan dan eksperimen dan R^2 adalah koefisien korelasi¹¹. Koefisien korelasi memiliki rentang 0 hingga 1 yang menunjukkan bahwa hasil simulasi model fit atau bersentuhan dengan data eksperimen pada grafik dan apabila nilai R^2 mendekati angka 1 maka simulasi program ialah valid.

Algoritma PSO untuk mendapatkan parameter minimal model termodifikasi

Algoritma PSO berperan memberikan nilai – nilai tebakan parameter pada persamaan minimal model termodifikasi yang akan dicari (γ , G_b , l_b , k , p_1 , p_2 , dan S_i). Nilai tebakan yang diberikan digunakan untuk mengintegrasikan persamaan minimal model termodifikasi menggunakan *Ode45* sehingga didapatkan nilai konsentrasi glukosa dan insulin untuk setiap waktu simulasi. Konsentrasi glukosa dan insulin simulasi pada waktu yang bersesuaian dengan data eksperimen akan dibandingkan. Jika nilai koefisien korelasi data simulasi dan eksperimen besar maka nilai parameter tersebut akan dipertahankan sampai pada iterasi tertentu didapatkan nilai koefisien korelasi lebih besar dari sebelumnya. Proses pencarian parameter akan terus dilakukan sampai iterasi maksimum. Langkah – langkah pencarian parameter minimal model menggunakan PSO adalah sebagai berikut:

1. Tentukan jumlah iterasi (N) dan jumlah anggota dalam kawan atau partikel (n)
2. Tentukan batas atas dan batas bawah dari parameter γ , G_b , l_b , k , p_1 , p_2 , dan S_i
3. Tentukan nilai awal $G(0)$, $X(0)$ dan $I(0)$.
4. Masukkan data eksperimen konsentrasi glukosa dan insulin.
5. Tebak nilai awal parameter γ , G_b , l_b , k , p_1 , p_2 , dan S_i untuk setiap partikel sebagai posisi awal setiap partikel (X_0)

$$X(\gamma, G_b, I_b, k, p_1, p_2, S_i) = \text{rand}(n, 7) * \begin{bmatrix} X_atas(\gamma, G_b, I_b, k, p_1, p_2, S_i) \\ -X_bawah(\gamma, G_b, I_b, k, p_1, p_2, S_i) \end{bmatrix} \\ + X_bawah(\gamma, G_b, I_b, k, p_1, p_2, S_i)$$

6. Tebak kecepatan awal setiap partikel yang membawa parameter γ , G_b , I_b , k , p_1 , p_2 , dan S_i . Bisa juga kecepatan awal ini adalah nol.
 $V(\gamma, G_b, I_b, k, p_1, p_2, S_i) = \text{zeros}(n, 7)$
7. Integrasikan persamaan minimal model termodifikasi menggunakan *Ode45* dengan memasukkan parameter yang telah diberikan oleh PSO.
8. Sortir hasil simulasi sebanyak data eksperimen. Ambil nilai konsentrasi glukosa dan insulin pada waktu yang sama dengan waktu di data eksperimen.
9. Hitung koefisien korelasi (R^2) antara hasil simulasi dengan data eksperimen konsentrasi glukosa maupun insulin. Jumlahkan koefisien korelasi konsentrasi glukosa dan insulin kemudian dibagi dengan 2. Nilai ini merupakan nilai fungsi objektif PSO (kasus maksimal).
10. Ulangi langkah ke 7 sampai 9 sebanyak n partikel.
11. Cari nilai fungsi objektif yang paling besar dari setiap partikel. Karena iterasi pertama, maka nilai fungsi objektif tersebut adalah nilai P_{best} . Ambil posisi partikel yang bersesuaian dengan nilai P_{best} yang dipilih sebagai nilai G_{best} .
12. Update kecepatan (V) dan posisi (X) setiap partikel dengan menggunakan persamaan 4 dan 5.
13. Lakukan langkah ke 7 sampai 12 untuk mengevaluasi apakah posisi (X) terbaru tiap partikel menghasilkan fungsi objektif yang terbesar. Jika nilai fungsi objektif yang didapatkan lebih besar dari pada fungsi objektif iterasi sebelumnya maka lakukan update nilai P_{best} dan G_{best} . Ulangi langkah ke 7 sampai 12 sampai iterasi terakhir (N)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini dilakukan pelakuan pada subjek obesitas melalui simulasi model. Simulasi model yang digunakan akan dikaitkan dengan algoritma *particle swarm optimization* dalam penentuan nilai parameter sensitivitas insulin dan efektifitas glukosa. Namun adapun karakteristik klinis dari subjek yang di publikasikan Arie Katz *et al*^{1,2} yang dapat dilihat pada Tabel 3. Data yang di peroleh dari Arie Katz *et al*^{1,2} mencakup 28 subjek normal, 13 subjek obesitas dan 15 subjek diabetes. Subjek normal atau orang sehat didefinisikan bahwa memiliki indeks massa tubuh (IMT) kurang dari 30 kg/m² sedangkan subjek dengan IMT lebih dari 30 kg/m² dianggap obesitas. Pada kondisi normal lemak tubuh berfungsi sebagai cadangan energi, pengatur suhu tubuh, pelindung dari trauma dan fungsi-fungsi lainnya. Secara ideal, komposisi lemak pada perempuan adalah 25-30% dan pada laki-laki 18-23 %. Apabila lemak tubuh melebihi komposisi normal, maka orang tersebut dapat dikategorikan kegemukan (obesitas)¹.

Solusi numerik tidak diperoleh dari kelompok tersebut diperoleh dengan cara mensubstitusikan nilai-nilai parameter ke persamaan (1), (2), dan (3) sehingga diperoleh kurva hubungan antar konsentrasi glukosa dan insulin

terhadap waktu.

Berikut validasi dilakukan untuk menentukan kelayakan suatu pemodelan dan membandingkannya dengan data eksperimen. Hasil modifikasi pemodelan terdapat beberapa parameter yang dibutuhkan untuk memproses simulasi. Parameter yang digunakan untuk validasi tertera pada Tabel 4.

Validasi Hasil Modifikasi Subjek Normal dan Subjek Diabetes

Data eksperimen subjek normal yang diperoleh dari publikasi Arie Katz *et al*¹². Analisis data dilakukan dengan cara *Frequently Sensitivity/Intravenous Glucose Tolerance Test* (FSIVGTT). FSIVGTT adalah pemberian glukosa kepada pasien dengan cara berpuasa semalaman sekitar 8 sampai 10 jam tanpa suplementasi insulin dan dipasang dua jalur intravena. Jalur intravena akan digunakan untuk pengambilan data secara rutin. Pasien akan diberikan bolus infus glukosa intravena sebesar 0.3 g/kg berat badan ke dalam vena *antecubital* secara cepat

Tabel 3 Karakteristik Subjek dari Arie Katz *et al*

Kelompok	Jumlah subjek dan Jenis kelamin	Umur (tahun)	IMT (kg/m ²)	Glukosa puasa (mg/dL)	Insulin puasa (μU/mL)
Normal	15♂, 13♀	29 – 33	23.7 – 24.7	81 – 85	5 – 7
Obesitas	5♂, 8♀	38 – 44	36.9 – 40.3	86 – 90	13 – 19
DM	7♂, 8♀	44 – 48	32.2 – 38	146 – 176	13 – 17

Sumber: Arie Katz *et al*¹²(2000)

Tabel 4 Parameter simulasi pemodelan

Indeks	Satuan	Subjek Normal	Subjek Diabetes	Subjek Obesitas
Γ	menit ² (μU/ml)(mg/dl) ⁻¹	6.321 x 10 ⁻³	7.26 x 10 ⁻³	6.266 x 10 ⁻³
G _b	mg/dL	79.083	178.059	78.919
I _b	μU/mL	7.438	15.2029	16.918
K	menit ⁻¹	3.1536 x 10 ⁻¹	6.3473 x 10 ⁻¹	3.8059 x 10 ⁻¹
p ₁	menit ⁻¹	3.6144 x 10 ⁻²	3.8492 x 10 ⁻²	2.8875 x 10 ⁻²
p ₂	menit ⁻¹	5.1553 x 10 ⁻²	3.3217 x 10 ⁻²	3.4884 x 10 ⁻²
Si	menit ⁻¹ (μU/mL) ⁻¹	5.3152 x 10 ⁻⁴	1.92 x 10 ⁻⁴	2.7494 x 10 ⁻⁴

setelah lebih dari dua menit. Kemudian, tepat 20 menit setelah inisiasi dari bolus glukosa, lalu pasien diberikan bolus infus insulin intravena sebesar 4 mU/kg secara cepat selama lima menit. Sebelum diinjeksi, kadar glukosa darah diukur sebagai kadar glukosa basal. Ketika waktu berada pada 0 menit, bolus glukosa diinjeksi dan kemudian diukur pada waktu yang berbeda antara konsentrasi glukosa dan konsentrasi insulin.

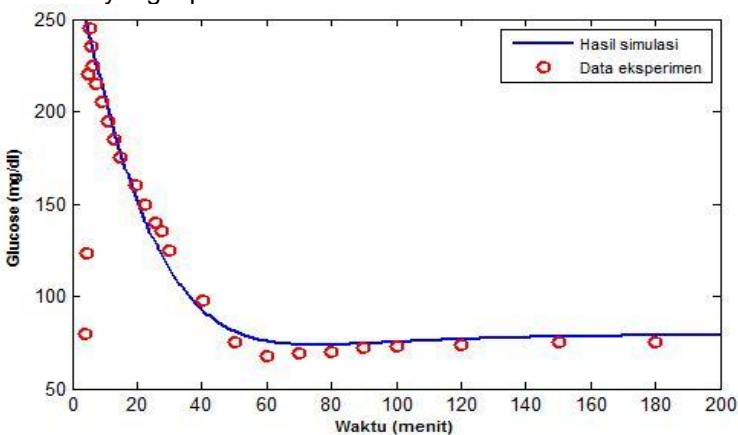
Konsentrasi glukosa terhadap waktu diukur pada 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7.5, 9, 11, 13, 15, 19.5, 22.5, 25.5, 27.5, 30, 40.5, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150, dan 180 menit. Adapun konsentrasi insulin terhadap waktu diukur pada 2, 4.5, 5, 6.5, 7.5, 7.5, 11, 13, 15, 16.5, 21, 22.5, 23.5, 24, 22.5, 25.5, 27, 30, 39.5, 49.5, 60, 70.5, 80, 90, 99.5, 120, 150, dan 180 menit. Plot kadar glukosa dari data eksperimen dan hasil simulasi

ditunjukkan pada Gambar 1 dan kadar insulin dari data eksperimen dan hasil simulasi ditunjukkan pada Gambar 2.

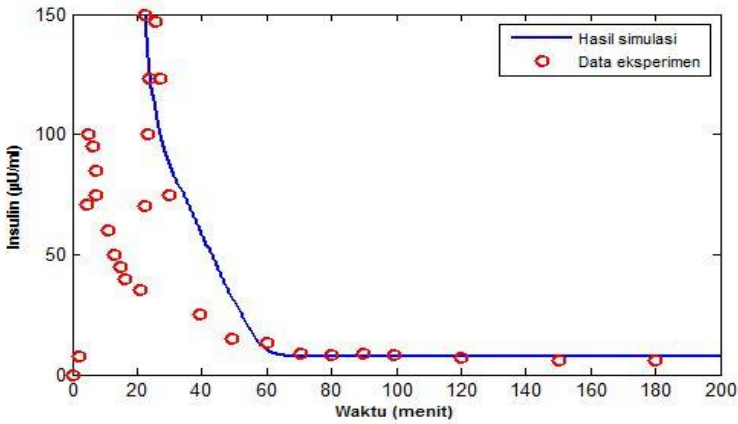
Prediksi efektivitas glukosa (S_G) dari data eksperimen Arie Katz *et al*¹² tidak dicantumkan tetapi S_G yang didapatkan dengan menggunakan algoritma PSO pada model yang diusulkan sebesar 3.6144×10^{-2} menit⁻¹. Nilai S_G yang diperoleh oleh model menyatakan bahwa kemampuan penyerapan glukosa tanpa bantuan insulin pada jaringan dalam keadaan normal karena berada di dalam rentang orang sehat yaitu sebesar 2.6×10^{-3} sampai 3.9×10^{-2} menit⁻¹¹³. Hal ini juga dibuktikan dengan glukosa basal yang terukur setelah berpuasa sebesar 79.083 mg/dl yang juga berada pada kadar glukosa normal dan korelasi antara data glukosa eksperimen dan hasil simulasi sebesar 98.25%. Berdasarkan gambar glukosa normal yang diperoleh terlihat kadar glukosa yang awalnya berada pada tingkat basal, kemudian naik karena adanya injeksi bolus glukosa ke dalam intravena. Setelah itu glukosa perlahan-lahan turun secara eksponensial ke tingkat basal dalam waktu 55 menit karena adanya pemanfaatan glukosa oleh tubuh menjadi energi. Proses ini dibantu oleh hormon insulin yang disekresikan oleh pankreas.

Sensitivitas insulin (S_I) dari data eksperimen diperoleh S_I sebesar 4.7×10^{-4} sampai 5.9×10^{-4} menit⁻¹($\mu\text{U}/\text{mL}$)⁻¹. Sedangkan S_I yang didapatkan dengan algoritma PSO pada model yang diusulkan sebesar 5.3×10^{-4} menit⁻¹($\mu\text{U}/\text{mL}$)⁻¹. Nilai S_I yang diperoleh oleh model menyatakan bahwa sensitivitas subjek dalam keadaan normal dan tidak mengalami resistansi insulin karena berada dalam rentang orang sehat yaitu sebesar 2.1×10^{-4} sampai 1.82×10^{-3} menit⁻¹($\mu\text{U}/\text{mL}$)⁻¹¹³. Hasil analisis ini menunjukkan bahwa subjek memiliki indeks sensitivitas insulin normal yang menunjukkan bahwa kemampuan untuk meningkatkan penyerapan glukosa pada otot sangat baik⁷.

Laju perubahan kadar glukosa dan kadar insulin pada Gambar 1 dan 2 adalah kasus orang sehat tanpa infus insulin tambahan. Pada Gambar 2 terdapat dua puncak di dalam tubuh. Puncak pertama disebabkan karena adanya rangsangan dari sel beta ketika kadar glukosa tinggi, insulin akan merespon dengan cepat dan akan turun dengan cepat pula. Setelah sekresi insulin pertama selesai, insulin akan meningkat dan bertahan dalam waktu yang cukup lama. Tingginya puncak kedua ini akan bergantung pada besarnya kadar glukosa dalam tubuh. Kemudian sekresi insulin akan menurun hingga kadar glukosa menjadi normal kembali. Korelasi antara data insulin eksperimen dan hasil simulasi yang diperoleh adalah sebesar 91.17%.



Gambar1 Hasil simulasi *minimal model* glukosa subjeknormal. Nilai $R^2 = 98.25\%$.



Gambar 2 Hasil simulasi *minimal model* insulin subjek normal. Nilai $R^2 = 91.17\%$.

Adapun data eksperimen untuk subjek diabetes yang diperoleh dari publikasi Arie Katz *et al*¹². Setelah puasa 10 jam, pasien diinjeksi bolus infus glukosa intravena sebesar 0.3 g/kg berat badan ke dalam vena *antecubital* secara cepat setelah lebih dari dua menit. Tepat 20 menit setelah inisiasi dari bolus glukosa, lalu pasien diberikan bolus infus insulin intravena sebesar 4 mU/kg secara cepat selama 5 menit. Sebelum diinjeksi, kadar glukosa darah diukur sebagai kadar glukosa basal. Ketika waktu berada pada 0 menit, bolus glukosa diinjeksi dan kemudian diukur pada waktu yang berbeda antara konsentrasi glukosa dan konsentrasi insulin.

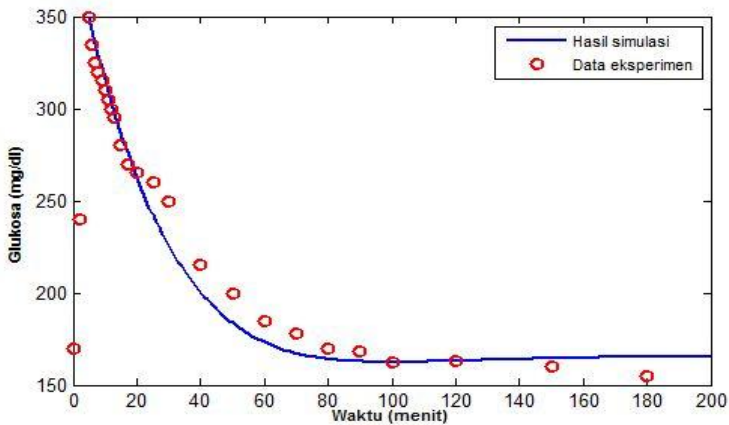
Konsentrasi glukosa terhadap waktu diukur pada 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 17, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150, dan 180 menit sedangkan konsentrasi insulin terhadap waktu diukur pada 3, 5, 7, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22, 24, 25, 30, 49, 50, 60, 69, 80, 90, 98, 120, 150, dan 180 menit. Plot kadar glukosa dari data eksperimen dan hasil simulasi ditunjukkan pada Gambar 3 dan kadar insulin dari data eksperimen dan hasil simulasi ditunjukkan pada Gambar 4.

Prediksi sensitivitas insulin (S_i) dari data Arie Katz *et al*¹² diperoleh eksperimen S_i sebesar 3.8×10^{-4} sampai 5.8×10^{-4} menit⁻¹ ($\mu\text{U}/\text{mL}$)⁻¹ sedangkan S_i yang didapatkan dengan algoritma PSO pada model yang diusulkan sebesar 1.92×10^{-4} menit⁻¹ ($\mu\text{U}/\text{mL}$)⁻¹ sehingga terlihat bahwa S_i orang tersebut berada di luar rentang. Nilai S_i yang ditunjukkan oleh model juga dapat dikatakan bahwa pasien memiliki gangguan sensitivitas insulin atau pasien mengalami resistansi insulin sesuai dengan ambang batas antara orang pradiabetes dan orang sehat sebesar 2.8×10^{-4} menit⁻¹ ($\mu\text{U}/\text{mL}$)⁻¹¹³. Semakin tinggi tingkat resistansi insulin, rendahnya sensitivitas insulin berakibat glukosa sulit masuk ke dalam sel sehingga kadar glukosa di darah tetap tinggi dapat terlihat pada simulasi model diperoleh kadar glukosa darah puasa yang tinggi mencapai 178 mg/dL. Terbukti pasien yang puasa selama 8 sampai 10 jam memiliki rentang glukosa dara puasa pada diabetes yaitu diatas 126 mg/dL.

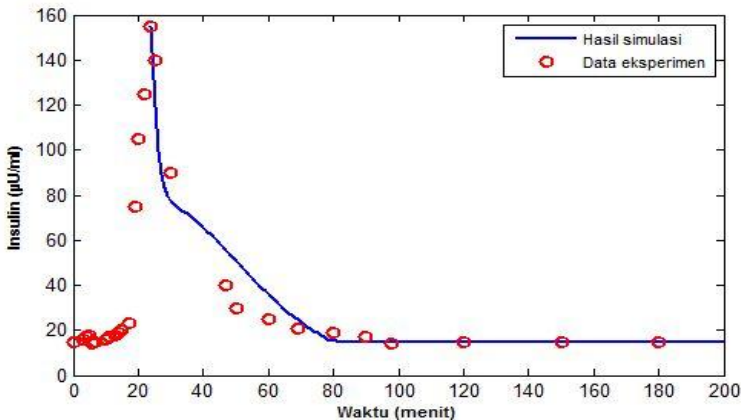
Efektivitas glukosa (S_G) diprediksi dari model yang didapatkan dengan menggunakan algoritma PSO pada model yang diusulkan sebesar 3.8492×10^{-2} menit⁻¹. Nilai S_G masih dalam rentang normal sebesar 2.6×10^{-3} sampai 3.9×10^{-2} menit⁻¹¹³. Hal ini menunjukkan bahwa laju penyerapan glukosa pada jaringan tanpa bantuan insulin masih baik. Penyerapan glukosa tanpa respon insulin terjadi pada otak dan sel darah merah dimana pada proses penyerapan glukosa untuk menghasilkan energi tidak memerlukan bantuan insulin.

Pradiabetes adalah keadaan seseorang yang akan menderita penyakit diabetes apabila pola hidupnya tidak dirubah. Gambar 3 menunjukkan bahwa setelah injeksi bolus glukosa, kadar glukosa mencapai kadar yang lebih tinggi dan kemudian turun secara eksponensial ke garis basal dalam waktu 50 menit. Peningkatan tersebut disebabkan oleh pertama, aksi insulin yaitu pengaruh insulin untuk mempercepat penyerapan glukosa dan kedua, responsivitas pankreas yaitu pengaruh glukosa untuk meningkatkan sekresi insulin. Korelasi antara data insulin eksperimen dan hasil simulasi yang diperoleh adalah sebesar 96,06%.

Pada Gambar 4 terdapat dua puncak. Puncak pertama disebabkan karena adanya rangsangan dari sel beta ketika kadar glukosa tinggi, insulin akan merespond dengan cepat dan akan turun dengan cepat pula. Setelah sekresi insulin pertama selesai, insulin akan meningkat dan bertahan dalam waktu yang cukup lama. Tingginya puncak kedua ini akan bergantung pada besarnya kadar glukosa dalam tubuh. Kemudian sekresi insulin akan menurun hingga kadar glukosa menjadi normal kembali. Korelasi antara data glukosa eksperimen dan hasil simulasi yang diperoleh adalah sebesar 97,76%.



Gambar 3 Hasil simulasi *minimal model* glukosa diabetes. Nilai $R^2 = 95.07\%$.



Gambar 4 Hasil simulasi *minimal model* insulin diabetes. Nilai $R^2 = 96.76\%$

Solusi Numerik untuk Kasus Obesitas

Data eksperimen diperoleh dari Arie Katz *et al*¹². Pasien berpuasa semalaman sekitar 8 sampai 10 jam tanpa suplementasi insulin dan

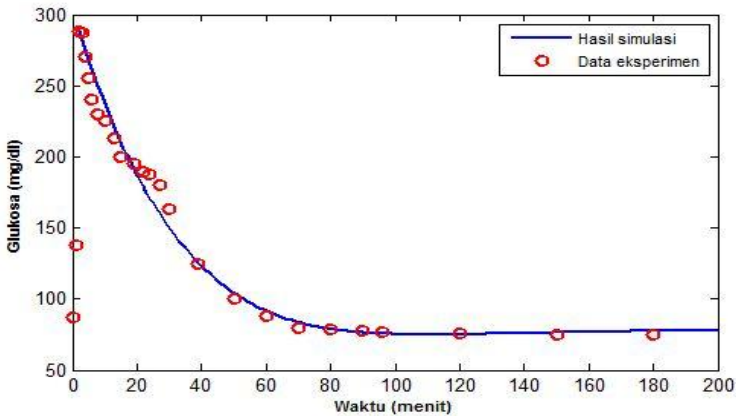
dipasang dua jalur intravena. Jalur intravena akan digunakan untuk pengambilan data secara rutin. Pasien akan diberikan bolus infus glukosa intravena sebesar 0.3 g/kg berat badan ke dalam vena *antecubital* secara cepat setelah lebih dari dua menit. Kemudian, tepat 20 menit setelah inisiasi dari bolus glukosa, lalu pasien diberikan bolus infus insulin intravena sebesar 4 mU/kg secara cepat dengan laju konstan selama lima menit. Sebelum diinjeksi, kadar glukosa darah diukur sebagai kadar glukosa basal. Ketika waktu berada pada 0 menit, bolus glukosa diinjeksi dan kemudian diukur pada waktu yang berbeda antara konsentrasi glukosa dan konsentrasi insulin.

Konsentrasiglukosa terhadap waktu diukur pada 1, 2, 3,4, 5, 6, 8, 10,13,15,19, 22, 24, 27, 30, 39, 50, 60, 70, 80, 90, 96, 120, 150, dan 180menit sedangkan konsentrasi insulin terhadap waktu diukur pada 1.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 7.5, 9, 12, 13, 15, 19, 20, 22, 24, 25, 27, 30, 40, 49, 60, 69, 79, 90, 99, 99.5, 120, 150, dan 180 menit. Plot kadar glukosa dari data eksperimen dan hasil simulasi ditunjukkan Gambar 5 dan kadar insulin dari data eksperimen dan hasil simulasi ditunjukkan pada Gambar 6. *Frequently Sensitivity Intravenous Glucose Tolerance Test* (FSIVGTT) di modifikasi dengan injeksi insulin pada menit ke-20 selama 5 menit, kadar glukosa darah yang sehat cepat kembali ke garis basal dalam 1 jam tetapi pada orang sakit biasanya lebih dari 2 jam untuk kembali ke tingkat basal setelah turun dengan cepat melewati tingkat basal karena pengaruh pemberian insulin eksogen.

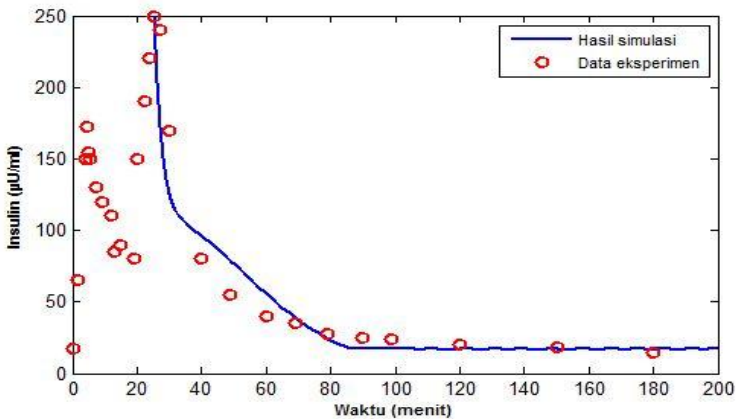
Prediksi sensitivitas insulin (S_i) dari data Arie Katz *et al*¹² diperoleh eksperimen S_i sebesar 2.3×10^{-4} sampai 4.7×10^{-4} menit⁻¹ ($\mu\text{U}/\text{mL}$)⁻¹ sedangkan S_i yang didapatkan dengan algoritma PSO pada model yang diusulkan sebesar 2.7494×10^{-4} menit⁻¹ ($\mu\text{U}/\text{mL}$)⁻¹ sehingga dapat dikatakan bahwa sensitivitas subjek dalam keadaan normal dan tidak mengalami resistansi insulin karena berada dalam rentang orang normal yaitu sebesar 2.1×10^{-4} sampai 1.82×10^{-3} menit⁻¹($\mu\text{U}/\text{mL}$)⁻¹¹³. Hasil analisis ini dapat dikatakan bahwa subjek memiliki indeks sensitivitas insulin normal yang menunjukkan bahwa kemampuan untuk meningkatkan penyerapan glukosa pada otot sangat baik⁷. Semakin rendah tingkat resistansi insulin maka tingginya sensitivitas insulin berakibat glukosa mudah masuk ke dalam sel sehingga kadar glukosa di dalam darah tetap rendah dapat terlihat pada glukosa darah puasa yang mencapai 90 mg/dL pada eksperimen Arie Katz *et al*¹² dan terbukti pasien yang puasa selama 8 samapai 10 jam memiliki rentang glukosa darah puasa normal yaitu sebesar 70 sampai 99 mg/dL¹⁴. Korelasi antara data insulin eksperimen dan hasil simulasi yang diperoleh adalah sebesar 98.13%. Efektivitas glukosa (S_g) dari data eksperimen Arie Katz *etal*¹² tidak dicantumkan tetapi efektivitas glukosa yang didapatkan dengan menggunakan algoritma PSO pada model yang diusulkan sebesar 2.8875×10^{-2} menit⁻¹. Nilai S_g yang diperoleh oleh model menyatakan bahwa kemampuan penyerapan glukosa tanpa bantuan insulin pada jaringan dalam keadaan normal karena berada di dalam rentang orang normal yaitu sebesar 0.0026 sampai 0.039 menit⁻¹¹³. Hal ini juga dibuktikan dengan glukosa basal yang terukur setelah berpuasa sebesar 78.919 mg/dl yang juga berada pada kadar glukosa normal.

Laju perubahan kadar glukosa dan kadar insulin pada Gambar 5 dan Gambar 6 adalah kasus orang normal tanpa infus insulin tambahan. Pada grafik tersebut terdapat dua puncak di dalam tubuh. Puncak pertama disebabkan karena adanya rangsangan dari sel beta ketika kadar glukosa tinggi, insulin akan merespon dengan cepat dan akan turun dengan cepat pula. Namun, pada puncak pertama tidak bekerja dengan efektif. Setelah sekresi insulin pertama selesai, insulin akan meningkat dan bertahan dalam waktu yang cukup lama. Proses insulin

kedua muncul pada menit ke-25 dan melonjat naik hingga mencapai 250 $\mu\text{U/ml}$. Tingginya puncak kedua ini akan bergantung pada besarnya kadar glukosa dalam tubuh. Kemudian sekresi insulin akan menurun hingga kadar glukosa menjadi normal kembali. Pada grafik insulin ini, hasil simulasinya di mulai pada data tertinggi atau insulin terbesar agar ketika glukosa berada di puncak tertinggi maka insulin juga harus berada di daerah tersebut dimana pada saat di berikan insulin maka terjadi respon akibat adanya glukosa. Nilai parameter S_1 dan S_G yang telah diperoleh pada penelitian ini merupakan salah satu penentu kondisi kesehatan seseorang pada penyakit diabetes. Berdasarkan hasil S_1 dan S_G pada subjek obesitas masih dalam keadaan sehat atau normal, tidak mengalami diabetes mellitus. Korelasi antara data insulin eksperimen dan hasil simulasi yang diperoleh adalah sebesar 91.07%.



Gambar 5 Hasil simulasi *minimal model* glukosa obesitas. Nilai $R^2 = 98.13\%$



Gambar 6 Hasil simulasi *minimal model* insulin obesitas. Nilai $R^2 = 91.07\%$

SIMPULAN

Berdasarkan hasil simulasi *minimal model* pada penelitian ini, pencarian parameter dapat menggunakan algoritma *Particle Swarm Optimization* baik untuk data eksperimen glukosa dan insulin sekaligus. Penentuan nilai parameter seperti G_b , γ , I_b , k , dan p_2 digunakan dalam model ini untuk menggambarkan mekanisme pengaturan gula darah

dalam tubuh. Hal ini tidak dapat mengidentifikasi seseorang menderita diabetes mellitus atau tidak karena parameter tersebut hanya mempengaruhi besar nilai S_I dan S_G sebagai penentu kondisi kesehatan seseorang baik untuk mendeteksi orang sehat, pasien pradiabetes dan pasien diabetes. Kasus obesitas pada penelitian ini didapat hasil S_I dan S_G yang berada dalam rentang orang sehat sehingga dapat dikatakan bahwa subjek obesitas dalam keadaan normal dan tidak mengalami resistansi insulin. Hasil dari pemodelan dengan menggunakan nilai-nilai parameter tersebut akan menghasilkan pola grafik yang tidak jauh berbeda antara hasil simulasi dengan data eksperimen sehingga dapat juga di lihat dari nilai korelasi yang didapatkan pada subjek obesitas melebihi 90%, dimana model yang diusulkan cocok dengan data eksperimen dan layak untuk digunakan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapanterimakasih kami ditujukankepada APBN/DIPA-IPB Tahun 2014 untukKegiatanPenelitianUnggulanPerguruanTinggi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Retnaningsih E. Model Prediksi Prevalensi Obesitas Pada Penduduk Umur Diatas 15 Tahun Di Indonesia. Palembang: Badan Penelitian dan Pengembangan Provensi Sumatera Selatan. 2010.
2. Bintanah S, E. Handarsari. Asupan Serat Dengan Kadar Gula Darah, Kadar Kolesterol Total dan Status Gizi Pada Pasien Diabetus Mellitus Tipe 2 di Rumah Sakit Roemani Semarang. LPPM UNIMUS. ISBN : 978-602-18809-0-6.2012.
3. Handayani. Modifikasi Gaya Hidup dan Intervensi Farmakologis Dini Untuk Pencegahan Penyakit Diabetes Mellitus Tipe 2. Dinas Kesehatan Provinsi Nusa Tenggara Barat.2012.
4. Harahap ER. Hubungan Pengetahuan Dan Sikap Penderita Diabetes Melitus (Dm) Dengan Pemanfaatan Klinik Diabetes Melitus Di Puskesmas Sering Kecamatan Medan Tembung Tahun 2010. Skripsi, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara Medan. 2010.
5. Bergman RN. Minimal Model: Perspective from 2005. *Hormone Research* 2005;64 (suppl 3):8-15.
6. Makroglou A, Li j, Kuang Y. Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview. *Applied Numerical Mathematics*2006; 56:559-573.
7. Bergman RN. Minimal Model: Perspective from 2005. *Hormone Research*. 2005. 64 (suppl 3):8-15
8. Pacini G, Bergman RN. MINMOD: A Computer Program to Calculate insulin sensitivity and pancreatic responsivity from the frequently sampled Intravenous Glucose Tolerance Test. *Comput. Meth. Prog. Biomed.* 1986. 23: 113- 122

9. J Kennedy, R Eberhart. Particle swarm optimization. In Proceeding of the IEEE international conference on neural network IV1995: 1942-1948
10. Agus K. Modified minimal model for effect of physical exercise on insulin sensitivity and glucose effectiveness in type 2 diabetes and healthy human. *Theory Biosci*2013; Doi:10.1007/s12064-013-0181-8
11. Roy A. Dynamic modeling of free fatty acid, glucose, and insulin during rest and exercise in insulin dependent diabetes mellitus patient [Disertasi]. Pennsylvania (US): University of Pittsburgh; 2008.
12. Katz Arie et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in human. Printed U.S.A, 2000; 85 (7): 0021-972X/00/\$03.00/0. 2403-2405.
13. Steil GM et al. Reduce sample number for calculation of insulin sensitivity and glucose effectiveness from the minimal model. *Diabetes*1993; 42:250-256
14. Esben FJ. Modeling and Simulation of Glucose-Insulin Metabolism. Technical University of Denmark : Denmark; 2007.