

# MEKANISME PEMODELAN SISTEM KONTROL *CLOSED LOOP* GULA DARAH (*GLUCOSE*) UNTUK PENDERITA DIABET MILITUS : IN SILICO PRECLINICAL TRIALS

Lailis Syafa'ah

Fakultas Teknik Jurusan Elektro Universitas Muhammadiyah Malang  
lailis\_tsd@yahoo.co.id

M. Irfan

Fakultas Teknik Jurusan Elektro Universitas Muhammadiyah Malang  
irfan\_tsd@yahoo.com

## ABSTRAK

Pengembangan Sistem Monitoring Gula darah secara kontinyu (*CGM/Continuous Monitoring Glucose*) dan pemberian insulin secara subkutan yang semakin maju mendorong pengembangan pankreas buatan (*Artificial Pancreas*) minimal invasif (tindakan yang menyakitkan) yang dapat memfasilitasi pengaturan glicemic (batas gula darah yang diperbolehkan) secara optimal pada penyakit Diabet Mellitus. Teknologi In Silico adalah suatu teknologi pendekatan analisis secara bioinformatik (Komputasi Bioteknologi) yang merupakan gabungan ilmu informatika dan biologi/kedokteran yang mencakup analisis homolog, protein dan lain sebagainya yang dapat disimulasikan dengan komputer. Pengembangan pankreas buatan (*Artificial Pancreas*) dengan menggunakan pemodelan matematik dan simulasi komputer dengan teknologi in silico akan sangat membantu dalam metode *control closed loop* suatu kontrol yang dapat memberikan umpan balik (*feedback*) pada sinyal masukan.

Sebuah model simulasi dari sistem glukosa-insulin dalam keadaan postprandial (puasa) dapat berguna untuk mempelajari patofisiologi diabetes. Dalam penelitian ini disajikan mekanisme sebuah model simulasi dengan pendekatan control MPC (Model Predictive Control) dan mengacu pada model minimum Bergman yang menggambarkan peristiwa fisiologis yang terjadi setelah makan, dengan menggunakan parameter model yang ditetapkan agar sesuai dengan data subjek normal yaitu 3 protokol pelacak yang menyediakan estimasi model kuasai independen glukosa utama dan fluks insulin. Hasil model ditampilkan dalam menggambarkan kehidupan normal sehari-hari (sarapan, makan siang, makan malam) baik dalam situasi normal dan patofisiologi.

**Kata kunci :** *Diabetes, Close loop, insilico*

## I. PENDAHULUAN

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme yang terjadi karena kerusakan sel beta pankreas (reaksi auto imun) dan pada akhirnya kekurangan insulin absolut yaitu sejenis hormon yang melakukan penyerapan glukosa ke dalam sel, tidak dapat menjalankan perannya dengan baik sehingga akan mengakibatkan resiko ketoacidosis (kematian), sebelum penemuan insulin, pasien dengan diabetes (tipe 1) sulit disembuhkan dan biasanya berakhir dengan kematian. Namun dengan penemuan insulin, *ketoacidotic* dapat dipulihkan [1]. Pada penderita diabetes tipe I, pankreas sama sekali tidak memproduksi hormon insulin dan penderita secara keseluruhan bergantung pada sumber insulin external yang diinfuskan ke dalam tubuhnya untuk menjaga gula darah pada kadar normal. *Hyperglycemia* terjadi saat glukosa darah meningkat lebih tinggi dari kadar normal (>8mmol/L) dan *hypoglycemia* terjadi saat kadar gula darah menurun di bawah 3mmol/L. Kedua kondisi tersebut dapat mengganggu bahkan mengancam kesehatan si penderita diabetes. *Hyperglycemia* dapat menyebabkan kebutaan, kegagalan jantung dan komplikasi lainnya pada jangka panjang tertentu. *Hypoglycemia* mengakibatkan efek jangka pendek yang lebih kritis, yaitu kehilangan kesadaran dan koma. Perawatan bagi *diabetes mellitus* (DM) tipe I saat ini meliputi pengendalian waktu pelaksanaan, kadar, dan lokasi pemberian obat. Oleh karena itu diperlukan alternatif untuk mengimplementasikan pengendalian yang optimal pada target yang dituju. Pengendalian kadar glukosa di dalam tubuh dilakukan dengan cara pemberian insulin yang tepat, agar kadar normal gula darah antara 3,33-6,67 mmol/L (60-120 mg/dL) yang merupakan target dari pengendali dapat terpenuhi.

Pada umumnya perawatan DM membutuhkan pengukuran glukosa tiga sampai empat kali sehari diikuti penyuntikan insulin ke dalam lapisan *subcutaneous*, dan biasanya perawatan ini berhubungan dengan waktu makan dan waktu tidur untuk menjaga kadar gula darah pada rentang *normoglycemia* (70-110 mg/dL). Walaupun terapi insulin secara intensif mungkin telah memadai, kadar glukosa tetap bergantung pada aktifitas si penderita DM (makanan yang dikonsumsi dan olah raga).

Dalam mengendalikan kadar glukosa, terdapat sistem pemberian insulin secara otomatis menggunakan pengukuran glukosa kontinu, di mana aplikasi ini menggunakan pendekatan berdasarkan pemodelan. Sehingga kualitas model memainkan peranan penting. Tubuh yang normal memiliki sistem pengaturan *feedback* alami, saat kadar glukosa tinggi

merangsang pankreas untuk memproduksi insulin, tapi tidak pada penderita diabetes. Maka perlu memanipulasi tingkat pemberian insulin dan kehandalan dari pengendali yang dirancang dapat dilihat secara simulasi pada penderita diabetes.

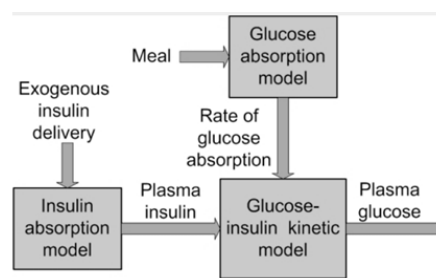
**2. ISI**

**2.1 Disain Sistem**

Pengembangan sistem kontrol loop tertutup glukosa memerlukan dua pendekatan. Pertama, model dinamika insulin, glukosa, dan semua spesies terkait lainnya dalam kontrol glukosa harus tersedia dalam rangka untuk sepenuhnya memahami proses homeostatis glukosa. Kedua, deskripsi pelepasan insulin yang mengatur algoritma kontrol harus dikembangkan dan digunakan dengan model dalam rangka untuk mensimulasikan controller yang kemampuan untuk mempertahankan homeostasis glukosa untuk sejumlah kondisi yang berbeda

**2.1.1 Model Fisiologi**

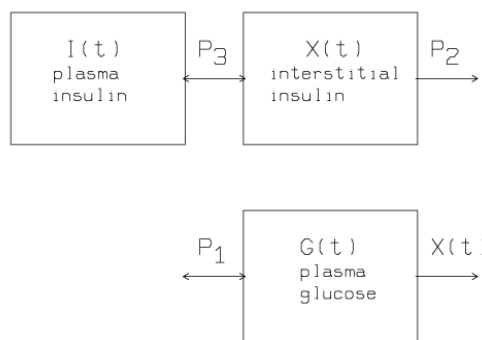
Representasi model matematika interaksi antara glukosa dan insulin telah di kembangkan sejak tahun 1960 an [2], Model fisiologis dapat dibagi menjadi model hibrida dan model fundamental [3]. Model Fundamental dibangun dengan menganalisis perilaku sistem pada skala mikro, misalnya, memeriksa interaksi molekul pathway sinyal insulin dan dari mana sinyal ini diperoleh [4] sedangkan Hybrid (semiempirical) model menggabungkan prinsip-prinsip fisiologis dalam menentukan struktur model, parameter ini kemudian ditentukan dari data eksperimen. Gambar 1 menunjukkan pendekatan kompartemen model hybrid.



Gambar 1 Representasi Kompartemen Model fisiologi dari Interaksi Glukosa dan Insulin

**2.1.2 Minimal Model Glukosa Kinetik**

Model minimal interaksi glukosa dan insulin memberikan deskripsi secara kuantitatif mengenai konsentrasi glukosa dan insulin dalam sampel darah setelah injeksi glukosa. Model glukosa minimal melibatkan kompartemen fisiologis, yaitu kompartemen plasma dan kompartemen jaringan interstitial. Model minimal insulin hanya melibatkan kompartemen plasma tunggal seperti gambar 2



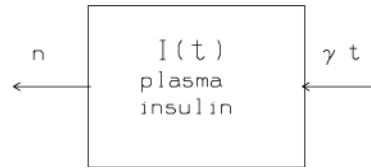
Gambar 2  
Minimal Model Glukosa Kinetik

Model minimal glukosa dan insulin memungkinkan untuk mengkarakterisasi data uji FSIGT (Frequently Sample Intravenous Glucose Tolerance) dalam hal empat indeks metabolik yaitu :

- $S_I$  = Insulin Sensitivity, mengukur kemampuan insulin untuk meningkatkan proses penghilangan (disappearance) pada plasma insulin untuk meningkatkan energi
- $S_G$  = Efektifitas glukosa, mengukur kemampuan glukosa untuk mengurangi sendiri konsentrasinya dalam plasma yang tidak tergantung pada peningkatan insulin.
- $\varphi_1$  = Respon pankreas pada fase pertama, mengukur besarnya puncak pertama insulin plasma karena injeksi glukosa.
- $\varphi_2$  = Respon pankreas pada fase kedua, mengukur besarnya puncak kedua setelah periode refraktori fase pertama.

**2.1.3 Minimal Model Insulin Kinetik**

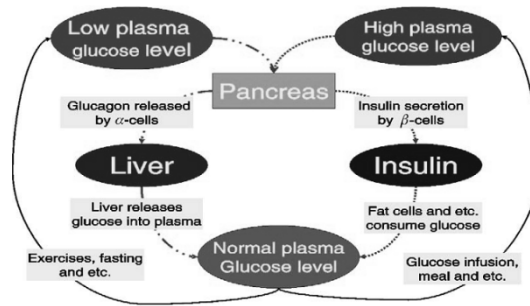
Selain mengambil plasma glukosa juga mengambil plasma insulin yang dapat dianggap sebagai variable kunci untuk pengembangan model yang dapat di interpretasikan dengan data FSIGT (Frequently Sample Glucose Tolerance). Selanjutnya melakukan model minimal untuk kinetik insulin, yang meliputi indeks metabolik lainnya dari model glukosa minimal pada gambar 3.



Gambar 3  
Minimal Model Insulin Kinetik

**2.2 Model Kontrol Glukosa**

Tubuh sehat yang sehat memiliki pengaturan alami untuk menjaga kadar glukosa darah pada rentang normal (60 - 120 mg/dl atau 3.33-6,67 mmol/L). Pada penderita diabetes mellitus (DM) pengaruh ini tidak terjadi pada tubuh penderita diabet dimana sel beta pulau langerhaens di pankreas yang merangsang sekresi insulin kurang berfungsi atau rusak sama sekali (DM tipe I) sehingga berhenti atau tidak cukup memproduksi insulin, padahal insulin merupakan hormon yang mengangkut glukosa melalui dan menuju ke jaringan tubuh seperti gambar 4

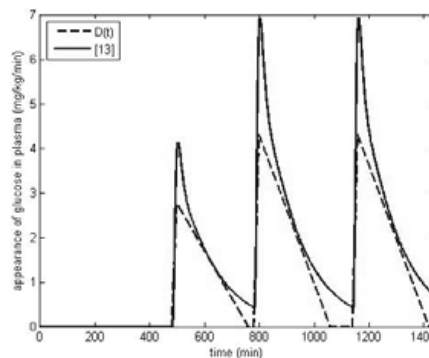


Gambar 4  
Sistem Pengaturan Glukosa Oleh Pankreas secara Physiologi [6]

Dalam rangka memberikan kontrol homeostatik sehubungan dengan level glukosa plasma tubuh, ada beberapa hal yang harus dipahami, pertama adalah bagaimana seorang pasien yang sehat mampu mengatur kadar glukosa nya, baik sepanjang hari dan dalam menanggapi kondisi non stabil, kedua, perbedaan antara pasien diabetes dan pasien sehat harus dalam rangka untuk menetapkan elemen sistem yang harus dikontrol, kendala yang ada, dan variabel yang dapat dimanipulasi dan dapat digunakan dalam mengembangkan skema kontrol, yang terakhir adalah, penting untuk memahami pekerjaan sebelumnya yang dilakukan di bidang kontrol glukosa, sehubungan dengan pemodelan, eksplisit loop tertutup kontrol, dan perangkat implisit close loop.

**2.2.1 Pengembangan Minimal Model Bergman**

Kenaikan konsentrasi glukosa biasanya disebabkan oleh konsumsi makanan, dan bukan oleh infus intravena, kemudian model minimal dikembangkan dengan model dari saluran gastro usus. Gambar plasma Glukosa setelah makan (pagi, siang dan malam) yang mengandung 45 g, 70 g dan 70 g karbohidrat dapat dilihat pada gambar berikut



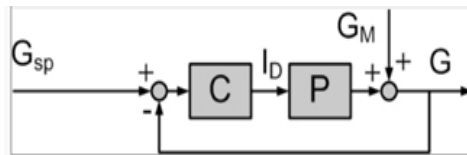
Gambar 5  
Plasma Glukosa Setelah 3 kali Makan

Beberapa solusi dalam menangani kontrol utama telah diusulkan yaitu metode *control Open Loop* suatu metode pengendalian, dengan bimbingan dokter, kelemahan utama dalam terapi *Open Loop*, jika banyak insulin yang dikonsumsi dapat mengakibatkan kadar glukosa yang terlalu rendah (*hypoglycemi*), berpotensi mengakibatkan kematian.

Metode yang lain adalah *Control Close Loop* dimana pada metode ini tidak ada intervensi pasien. Ada dua pendekatan dalam sistem ini yaitu : Pertama metode eksplisit pada metode ini melibatkan *device* yang merupakan fungsi dari parameter fisiologi pasien Metode yang kedua adalah implisi yaitu transplasi pankreas yang mampu mensekresi insulin. Metode yang lain adalah investigasi didasarkan pada respon *pH ION* hidrogel.

### 2.2.2 Internal Model Control

Framework IMC adalah struktur intuitif yang memungkinkan mempertimbangkan ketahanan dan kecepatan respon melalui tuning parameter. Perilaku controller tergantung pada kompleksitas dari model internal yang digunakan, seperti gambar 6 yang menunjukkan struktur kontrol feedback dimana output yang diperhitungkan berdasarkan sinyal error yang merupakan perbedaan antara *plant output* dan *set point* yang telah ditetapkan.



Gambar 6  
Blok Diagram Feedback Control

### 2.2.3 Model Predictive Control

Seperti telah dijelaskan pada subbab sebelumnya model glukosa insulin telah diajukan oleh Bergman, selanjutnya model ini dikembangkan untuk model kontrol yang mengatur sistem DM berdasarkan pengukuran pada lapisan subkutan kemudian dikembangkan lagi dimana model dimodifikasi dengan menghilangkan komponen sekresi insulin dan memasukkan insulin dari luar dengan menggunakan pendekatan MPC, mekanisme selanjutnya adalah menentukan titik keseimbangan. Untuk pemodelan kontrol teknik yang harus dilakukan adalah pemodelan ruang keadaan, penurunan Model Acuan dan Sinyal Kontrol MPC dengan gangguan untuk DM gangguan yang terjadi adalah glukosa makanan, menentukan algoritma MPC dengan Constrains, menentukan perhitungan sinyal control untuk DM yang mencakup : nilai kontrol horizon  $H_u$ , nilai prediktif horizon  $H_p$ , faktor bobot kesalahan selanjutnya adalah membuat model Sensor dan model pompa

### 2.3 Model Fisiologi Normal

Glukosa yang meninggalkan atau memasuki kompartemen plasma sebanding dengan perbedaan antara level glukosa plasma  $G(t)$ , dan level basal  $G_b$ . Jika level glukosa plasma turun di bawah level basal, glukosa memasuki kompartemen plasma, dan jika tingkat glukosa naik di atas tingkat basal, glukosa meninggalkan kompartemen plasma. Glukosa dapat dihilangkan dari kompartemen plasma melalui jalur kedua yang sebanding dengan jumlah aktivitas insulin pada jaringan interstisial model minimal dari glukose-insulin kinetik adalah sebagai berikut :

$$\frac{dG'}{dt} = -p_1 G'(t) - G(t)' X(t) + G_M(t)$$

$$\frac{dX}{dt} = -p_2 X(t) + p_3 I'(t)$$

$$\frac{dI}{dt} = -nI' - n(t) + \frac{1}{V_{ins}} I'_d(t)$$

Dimana :

$G'(t)$  = konsentrasi plasma glukosa pada waktu t (mg/dl)

$G_M$  = laju penyerapan glukosa dari makanan (mg/dl/min)

$I'(t)$  = konsentrasi plasma insulin pada waktu t (mU/liter)

$I'_D(t)$  = laju pengiriman insulin intravena mU/min

$X(t)$  = insulin interstisial pada waktu t

Konsentrasi plasma basal glukosa dan insulin biasanya diukur baik sebelum, atau setelah 180 menit pemberian glukosa. Ada empat parameter yang tidak diketahui dalam model ini:  $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$ , dan  $G_0$ .

$p_1$  = tingkat laju pemindahan glukosa dari aliran darah terlepas dari pengaruh insulin

$p_2$  = tingkat insulin hilang di bagian antar jaringan

$p_3$  = tingkat kemunculan insulin di bagian antar jaringan

$n$  = laju pengurangan glukose

$V_i$  = volume insulin distribusi

Harga parameter menurut Bergman seperti tabel berikut :

Tabel 1 Parameter-Prameter Model Bergman [3]

Parameter	Quatity	Value	Unit
p <sub>1</sub>	Disposal rate	0,01 <sup>18</sup>	liter/min
p <sub>2</sub>	Trasfer rate	0,03 <sup>18</sup>	liter/min
p <sub>3</sub>	Degradasi rate	0,00001 <sup>18</sup>	liter/mU/min/min
N	Degradasi rate	0,1 <sup>24</sup>	liter/min
Vi	Volume insulin distribusi	0,16 <sup>24</sup>	liter/kg

### 2.3.1 Model Kontrol Glukosa

Setelah makan terjadi kenaikan plasma glukosa dalam gambar 5 dibagi menjadi dua periode. Pertama kita asumsikan k<sub>1</sub> kemiringan konstan dari tingkat penyerapan glukosa setelah makan, sampai nilai puncak yang didefinisikan oleh D<sub>max</sub> tercapai. Parameter CHO menunjukkan kandungan karbohidrat dalam makanan. Dalam interval kedua, k<sub>2</sub> kemiringan konstan negatif, dengan asumsi k<sub>1</sub> > k<sub>2</sub>, dan hasil dalam fungsi segitiga D (t) dapat dinyatakan dalam persamaa :

$$D_{\max} = k_1 \frac{CHO}{V_G(t_2 - t_0)}$$

$$D(t) = \begin{cases} \frac{D_{\max}}{t_1 - t_0}(t - t_0) & t \in [t_0, t_1], \quad t_1 > t_0 \\ \frac{D_{\max}}{t_2 - t_1}[t_1, t_2], & t \in [t_1, t_2], \quad t_2 > t_1 \\ 0 & otherwise \end{cases}$$

Pengembangan lebih lanjut model minimal Bergman diperlukan karena kenyataanya insulin biasanya diberikan secara subkutan dan tidak intavena, Hal ini mengakibatkan adanya waktu delay difusi insulin dari jaringan yang disuntikkan ke dalam plasma darah dan dapat dinyatakan dalam persamaan berikut :

$$\frac{dS_1(t)}{dt} = u_{sc}(t) - \frac{S_1(t)}{t_1}$$

$$\frac{dS_2(t)}{dt} = \frac{S_1(t)}{t_1} - \frac{S_2(t)}{t_1}$$

$$U(t) - \frac{S_2(t)}{t_1}$$

Dimana :

S<sub>1</sub> dan S<sub>2</sub>= dua rantai kompartemen yang mewakili insulin

U<sub>sc</sub> = pengaturan subkutan insulin

U = plasma insulin yang nampak yang dimasukkan pada model minimal Berman

t<sub>1</sub> = konstanta waktu yang tergantung pada type insulin analog yang digunakan (untuk insulin kerja cepat adalah 55 menit)

#### 2.3.1.1 Model Kontrol MPC (Model Predictive Control)

Tujuannya semua pasien diabetes adalah untuk mencapai dan mempertahankan BG (Blood Glucose) mendekati konstan antara 80 dan 100 mg / dl pada keadaan puasa basal. Jika konsentrasi glukosa terlalu rendah (hypoglycemia) dalam jangka pendek akan menyebabkan kematian dan jika terlalu tinggi (hyperglycemia) akan menyebabkan komplikasi jangka panjang. Dalam penelitian ini menjaga dan mempertahankan konsentrasi glukosa antara 80 – 140 mg/dl dapat diterima dalam kondisi basal, sedangkan konsentrasi di bawah 60 dan di atas 220 sebaiknya harus dihindari. Nilai di antara 60 - 80 dan 140 -220 juga diterima, tetapi hanya untuk periode waktu yang singkat, misalnya setelah konsumsi makan.

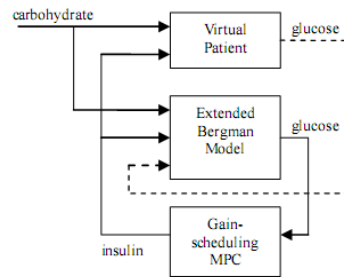
Untuk evaluasi kinerja dari pendekatan kontrol daerah di luar batas AOB (Area Out Bounds) dan glukosa darah minimal yang digunakan. Jika BG (Bloog Glucose) minimum adalah di bawah 60 mg / dl controller tidak berguna dan mungkin juga membahayakan pasien dan dapat dinyatakan dalam persamaan berikut :

$$AOB \int_0^{\infty} G(t)dt \quad G(t) \in [-\infty, 60] \cup [140, \infty]$$

Suatu model MPC dapat menyelesaikan suatu persoalan yaitu dengan metode optimasi Online Finite Horizon di setiap waktu sample.

### 2.3.1.2. Penerapan Pada Kontrol Glukosa

Struktur sistem kontrol secara keseluruhan dapat dilihat pada Gambar 7 Jumlah karbohidrat merupakan satu-satunya input eksternal dan harus diperkirakan oleh pasien diabetes karena pengukuran adalah sesuatu yang tidak mungkin.



Gambar 7  
Layout dari sistem Kontrol

Input ini diberikan kepada kedua model dan dapat dilihat sebagai suatu gangguan yang diukur, dan memiliki efek pada konsentrasi glukosa yang harus diatur melalui insulin.

Pengembangan model Bergman yang menyediakan gain schedule pengontrol MPC dengan informasi konsentrasi glukosa dan selalu mengupdate sendiri konsentrasi glukosa actual secara kontinyu dari pasien virtual, berdasarkan hasil pengukuran dengan strip. Mengupdate data ini sangat penting karena model virtual pasien jauh lebih kompleks dan menjelaskan metabolisme dalam cara yang lebih rinci dan harus dilakukan setiap kali makan dan idealnya juga muncul beberapa waktu setelah makan, Output kontrol adalah jumlah insulin yang harus disuntikkan secara eksternal dan diberikan untuk kedua model.

Pendekatan MPC dapat diukur secara eksplisit dengan mempertimbangkan gangguan sinyal dalam perhitungan output kontrol optimal, juga memungkinkan untuk menggunakan informasi yang akan datang dari gangguan untuk perhitungan output yang aktual. Hal ini menunjukkan, bahwa kinerja sistem kontrol secara keseluruhan dapat diandalkan secara signifikan jika informasi dari karbohidrat yang dikonsumsi yang akan datang adalah diinformasikan MPC sebelumnya. Sehingga dapat diprediksi pasien diabetes ukuran makan 60 menit sebelumnya dan informasi ini diteruskan ke pengontrol MPC.

### 2.3.2 Model Sensor Glukosa dan Pompa Insulin

Sebagai acuan dipilih sensor buatan minimed metrodic (California, USA) dan telah dapat rekomendasi dari FDA (Food Drug Administration). Suatu jarum secara subkutan mampu mendeteksi dan mampu memberikan pembacaan yang mewakili konsentrasi glukosa darah setiap 10 detik, rata-rata setiap 5 menit dapat ditampilkan atau disimpan dalam memori. Operasi dari sensor ini didasarkan pada oksidasi glukosa dalam keberadaan oksigen dan enzim oksidase glukosa, menghasilkan arus listrik yang proporsional dengan kadar glukosa darah interstisial. Pengembangan model matematika telah dikembangkan oleh Chee et al dan Steil et. al dan dapat dinyatakan dalam persamaan berikut :

$$\tau \frac{dS(t)}{dt} = -S(t) + \alpha G(t - T_D),$$

Dimana :

$S(t)$  = sinyal sensor

$G(t)$  = level glukosa

$\alpha$  = sensitifitas dari ensor dinyatakan dalam nano Ampere/mg/dl

$\tau$  = time konstan yang menetapkan respon proporsional secara langsung yaitu waktu yang telah berlalu sinyal sensor mencapai 63% kesetimbangan bila dibandingkan dengan konsentrasi glukosa intravena.

$T_D$  = delay transport

Untuk Pompa insulin mengacu pada Controller AIIS (Automated Intravenous Insulin Infusion) dapat dilihat pada persamaan dibawah (Jose L Ortiz, et. al, 2010)

$$IR = \frac{1}{2} M [ + \tanh(S(G_0 + DF - B)) ],$$

$$IR = \begin{cases} IR' & \text{if } G_0 \geq G_{crit} \\ IR_{min} & \text{if } G_0 < G_{crit} \end{cases}$$

Dimana :

$IR$  = adalah laju Infus Insulin efektif yang dipompa (mU/min)

$M$  = adalah laju infuse maksimum (mU/min)

$S$  = Slope tangent hyperbolic (dL/mg)



$B$  = level glukosa (mg/dL) dipilih pada waktu terjadi setengah laju infuse maksimum

$IR'$  = laju infuse (ml/jam)

$G_0$  = rata-rata glikemia terakhir yang tersedia (mg/dl)

$G_{crit}$  = tingkat glukosa serum kritis (mg/dl)

$IR_{min}$  = Laju Insulin Infus minimum (mU/min)

$DF$  = factor diferensial (mg/dL)

### 3 PENUTUP

#### 3.1 KESIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini sebagai berikut :

- Tubuh yang normal memiliki pengaturan alami (homeostatik) untuk menjaga kadar glukose pada rentang 60 – 120 mg/dL atau 3,33 – 6,67 nmol/L.
- Dalam rangka memberi kontrol homeostatik sehubungan level glukose plasma tubuh. Ada beberapa yang harus dipahami yaitu : mampu mengatur kadar glukose, mampu memahami perbedaan pasien diabetes dan non diabetes untuk menetapkan elemen kontrol, kendala yang ada dan variabel yang dapat dimanipulasi.
- Dinamika glukose dan insulin tergantung dari tiga kompartemen yaitu, kompartemen plasma glukose, kompartemen plasma insulin dan jaringan intersial.
- Laju masuk dan keluarnya glukose dari kompartemen plasma sebanding dengan perbedaan antara kadar glukose plasma,  $G(t)$ , dan kadar glukose basal,  $G_b$ . Jika kadar glukosa plasma turun di bawah kadar glukose basal, glukose akan masuk ke dalam kompartemen plasma, dan sebaliknya, jika kadar glukosa plasma naik maka glukosa akan keluar dari kompartemen plasma. Glukose plasma juga keluar dari kompartemen plasma melalui jalur kedua yang sebanding dengan aktivitas insulin pada jaringan interstisial  $X(t)$ .
- Laju keluar masuknya insulin dalam plasma sebanding dengan perbedaan antara kadar insulin plasma  $I(t)$  dan kadar insulin basal  $I_b$ . Jika kadar insulin plasma turun di bawah tingkat basal, insulin akan keluar dari kompartemen jaringan interstisial, dan sebaliknya. Insulin juga menghilang dari kompartemen jaringan interstisial melalui jalur kedua yang setara dengan jumlah insulin dalam kompartemen jaringan interstisial.
- Teknik pemodelan dimulai dari pemodelan minimal Bergman, kemudian model ini dikembangkan dengan model saluran gastro usus (meal) dengan sistem kontrol menggunakan close loop dengan metode explicit dan menggunakan algoritma MPC (Model Prediktive Control).
- Model sensor yang digunakan mengacu pada Menimed Guardiant Real Time Glukose Sensor.

#### DAFTAR PUSTAKA

- [1] Banting F.G, Best C.H., Collip J.B., Campbell W.R., Fletcher A.A. *Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report.* 1922. Cmaj 1922.
- [2] Bolie VW, Coefficients of normal blood glucose regulation, *J Appl Physiol*, (16), 1961, 783-788.
- [3] Bergman RN, Bowden CR, Cobelli C, *Carbohydrate Metabolism* (John Wiley & Sons Ltd, 1981)
- [4] Parker RS, Doyle FG, Peppas NA, A model-based algorithm for blood glucose control in type I diabetic patients. *IEEE Trans Biomed Eng.* 46(2), 1999, 148-57.
- [5] Sedaghat AR, Sherman A, Quon MJ, A mathematical model of metabolic insulin signaling pathways. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 283(5), 2002, E1084–E1101.
- [6] Athena Makroglu, Jiaxu Li, Yaang Kuang, Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes : an overview, *Departement of Mathematic and Statistic, Arizona State University, USA, 2005, Tempe AZ 85287-1804, Available online, 31 May 2005*
- [7] Bergman RN, Pathogenesis and prediction of diabetes mellitus: lessons from integrative physiology, *Mount Sinai J Medicine*, (60), 2002, 280-290.
- [8] Cobelli C, Nucci G, del Prato S: A physiological simulation model of the glucose-insulin system in type I diabetes. *Diabetes, Nutrition & Metabolism*, 11(1), 1998, 78-80.
- [9] Cryer P.E, Hypoglycaemia the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes, *Diabetologia*, 45(7), 2002, 937-48
- [10] Dalla Man C, Rizza RA, Cobelli C, Meal simulation model of the glucose-insulin system, *IEEE Trans Biomed Eng*, 54(10), 2007, 1740–1749.
- [11] Farmer Jr. T.G., Edgar T.F, The future of open- and closed-loop insulin delivery systems, *J Pharm Pharmacol*, 60(1), Peppas, N.A, 2008, 1-13
- [12] Joseph El Youssef, Jessica Castle, W. Kenneth Warrd, A Review of Closed-Loop Algorithms for Glycemic Control in Treatment of Type 1 Diabetes, *Schnitzer Diabetes Center, mailstop OPO5-DC, Oregon Health and Science University, 3181 SW Sam Jackson Park Road, Portlandia OR USA 97239, ISSN, 2009, 1999-4893.*
- [13] Renard E, Costalat G, Chevassus H, Bringer J, Artificial beta-cell: clinical experience toward an implantable closed-loop insulin delivery system, *Diabetes Metab*, 32(5Pt 2), 2006, 497-502.
- [14] Steil, G.M. Rebrin, K. Janowski, R. Darwin, C. Saad, M.F, Modeling beta-cell insulin secretion--implications for closed-loop glucose homeostasis, *Diabetes Technol Ther*, 5(6), 2003, 953-64
- [15] Ward WK, Beard JC, Halter JB, Pathophysiology of insulin secretion in non -insulin-dependent diabetes mellitus, *Diabetes Care*, (7), 1984, 491–502, [www.januvia.com/sitagliptin](http://www.januvia.com/sitagliptin)