

### BAB III

#### METODE PENELITIAN

##### 3.2. Disain Simulasi Pemodelan

Pemodelan dirancang seperti blok Gambar 4 dengan melibatkan beberapa organ-organ penting dan parameter konstanta laju transport organ internal dan juga parameter konstanta laju transport faktor mekanisme lain selain organ, seperti faktor pengurangan insulin dan glukosa untuk orde satu.

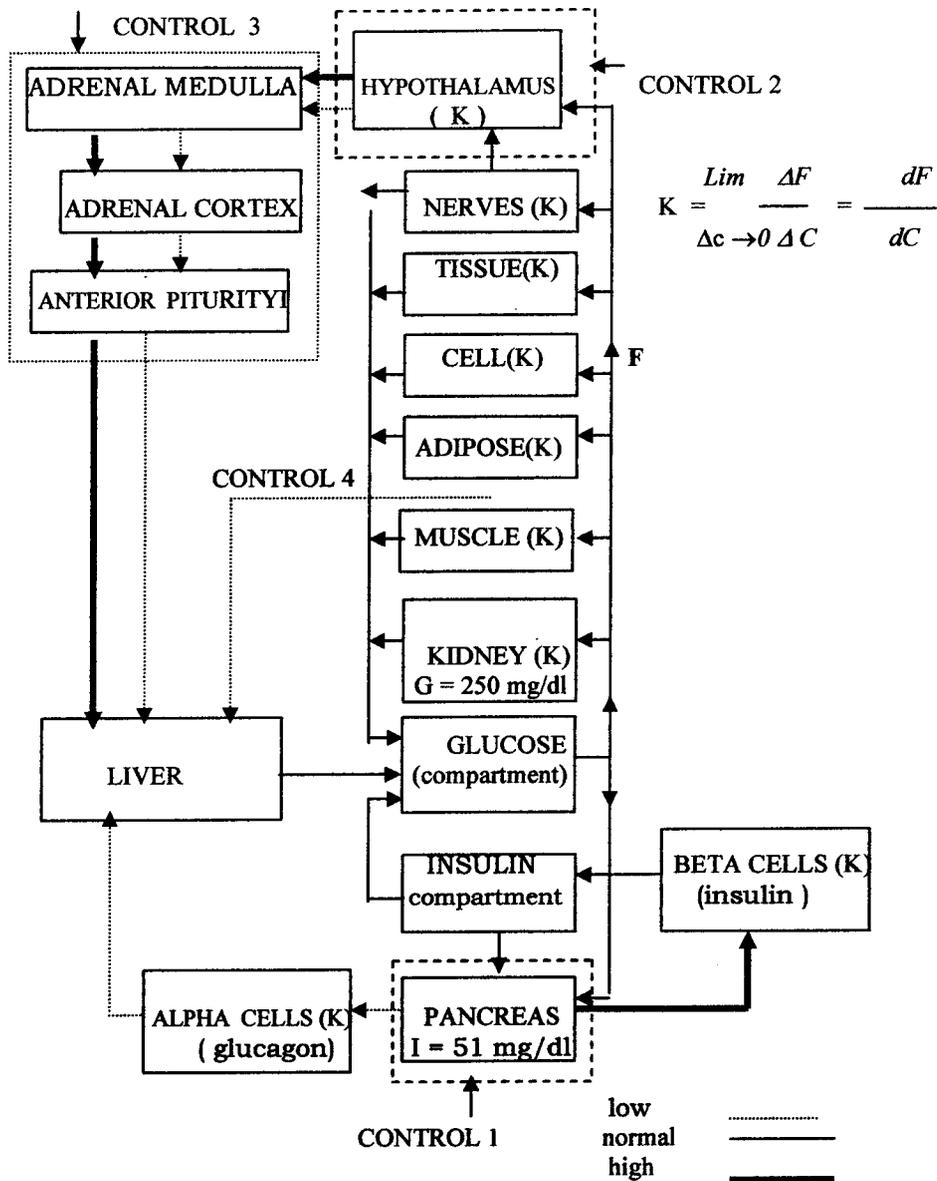
Prinsip kajian pemodelan ini berdasarkan sistem kerja organ-organ internal tubuh yang saling respon atau interaksi antar organ sesuai dengan proses apabila terjadi penurunan kadar glukosa dalam plasma darah pada periode sesudah penyerapan zat-zat didalam tubuh sehingga berada dibawah level normal. Kajian pemodelan ini menggunakan model dua kompartemen utama sebagai representasi dari substansi glukosa dan insulin. Adapun bagian kompartemen-kompartemen lainnya yang terlibat dalam respon untuk keadaan gula darah rendah adalah sebagai berikut: kompartemen pankreas untuk fungsi sel-sel alpa, kompartemen liver, kompartemen sel-sel lemak, kompartemen sel-sel otak, kompartemen gland adrenal, kompartemen hipotalamus, kompartemen sel-sel otot, jaringan tertentu lainnya, sel-sel tubuh lainnya. Sedangkan yang lainnya hanya sebagai respon untuk terjadi urutan proses stimulasi pada bagian saraf-saraf penting seperti anterior pituitary, adrenal cortex, adrenal medulla.

Proses demi proses dikaji maka dapat dibuat rancangan model rangkaian analognya dengan menerapkan prinsip feedback negatif seperti terlihat pada Gambar 6. Profil yang menunjukkan keadaan gula darah rendah yang ditandai oleh garis putus-putus. Konstruksi dari kajian model gula darah rendah ini dengan menerapkan prinsip feedback negatif dan menggunakan pendekatan-pendekatan yang kemudian dapat diturunkan menjadi dua persamaan utama yakni persamaan glukosa linier maupun nonlinier dan persamaan insulin linier maupun nonlinier. Keterangan simbol-simbol dalam kajian pemodelan pada Gambar 4 sebagai berikut:

##### 3.1.1. Model Rangkaian Komputer Analog Kontrol Loop Tertutup Sirkulasi Glukosa Dan Insulin Plasma Darah

Pemodelan dirancang seperti blok Gambar 4, dengan melibatkan beberapa organ-organ penting dan parameter konstanta laju transport ( $K$ ) organ internal, dan juga parameter konstanta

laju transport faktor mekanisme lain selain organ , seperti faktor pengurangan insulin dan glukosa untuk orde satu



Gambar 4: Model blok diagram respon glukosa

Prinsip kajian pemodelan ini berdasarkan sistem kerja organ-organ internal tubuh yang saling respon atau interaksi antar organ sesuai dengan proses. Proses terjadinya penurunan kadar glukosa dalam plasma darah pada ialah pada periode sesudah penyerapan zat-zat didalam tubuh sehingga berada di atas level normal. Kajian pemodelan ini menggunakan model dua kompartemen utama sebagai representasi dari substansi glukosa dan insulin. Adapun bagian kompartemen-kompartemen lainnya yang terlibat dalam respon untuk keadaan glukosa darah

adalah sebagai berikut: kompartemen pankreas untuk fungsi sel-sel alpa, kompartemen liver, kompartemen sel-sel lemak, kompartemen sel-sel otak, kompartemen gland adrenal, kompartemen hipotalamus, kompartemen sel-sel otot, jaringan tertentu lainnya, sel-sel tubuh lainnya. Sedangkan yang lainnya hanya sebagai respon untuk terjadi urutan proses stimulasi pada bagian saraf-saraf penting seperti anterior pituitary, adrenal cortex, adrenal medulla.

Proses demi proses dikaji maka dapat dibuat rancangan model rangkaian analognya dengan menerapkan prinsip feedback negatif seperti terlihat pada Gambar 4. Profil yang menunjukkan keadaan gula darah rendah yang ditandai oleh garis putus-putus, gula tinggi garis tebal dan normal.

### 3.1.2. Persamaan Model dan Disain Rangkaian Komputer Analog Elektronik

Persamaan diferensial simultan untuk dua keadaan konsentrasi yakni insulin dan glukosa dapat diturunkan secara umum dari prinsip laju keseimbangan massa dan beberapa pendekatan pada Gambar 1 berupa persamaan fluks insulin dan glukosa berbentuk persamaan diferensial nonlinier, antara lain :

$$\frac{dG}{dt} = V(\sum(F_i \pm K_i G \pm K_l I \pm K_n GI)) \quad (10)$$

$$\frac{dI}{dt} = V(\sum[K_l G \pm K_m I \pm K_n GI]) \quad (11)$$

Prinsip keseimbangan sesaat telah diterapkan dalam persamaan-persamaan keseimbangan dinamik secara langsung dan didasari pada laju perubahan konsentrasi sesaat. Dengan menggunakan persamaan keseimbangan massa, maka persamaan laju konsentrasi glukosa dan insulin dalam kompartemen masing-masing pada Gambar 1 dapat di turunkan menjadi persamaan sebagai berikut :

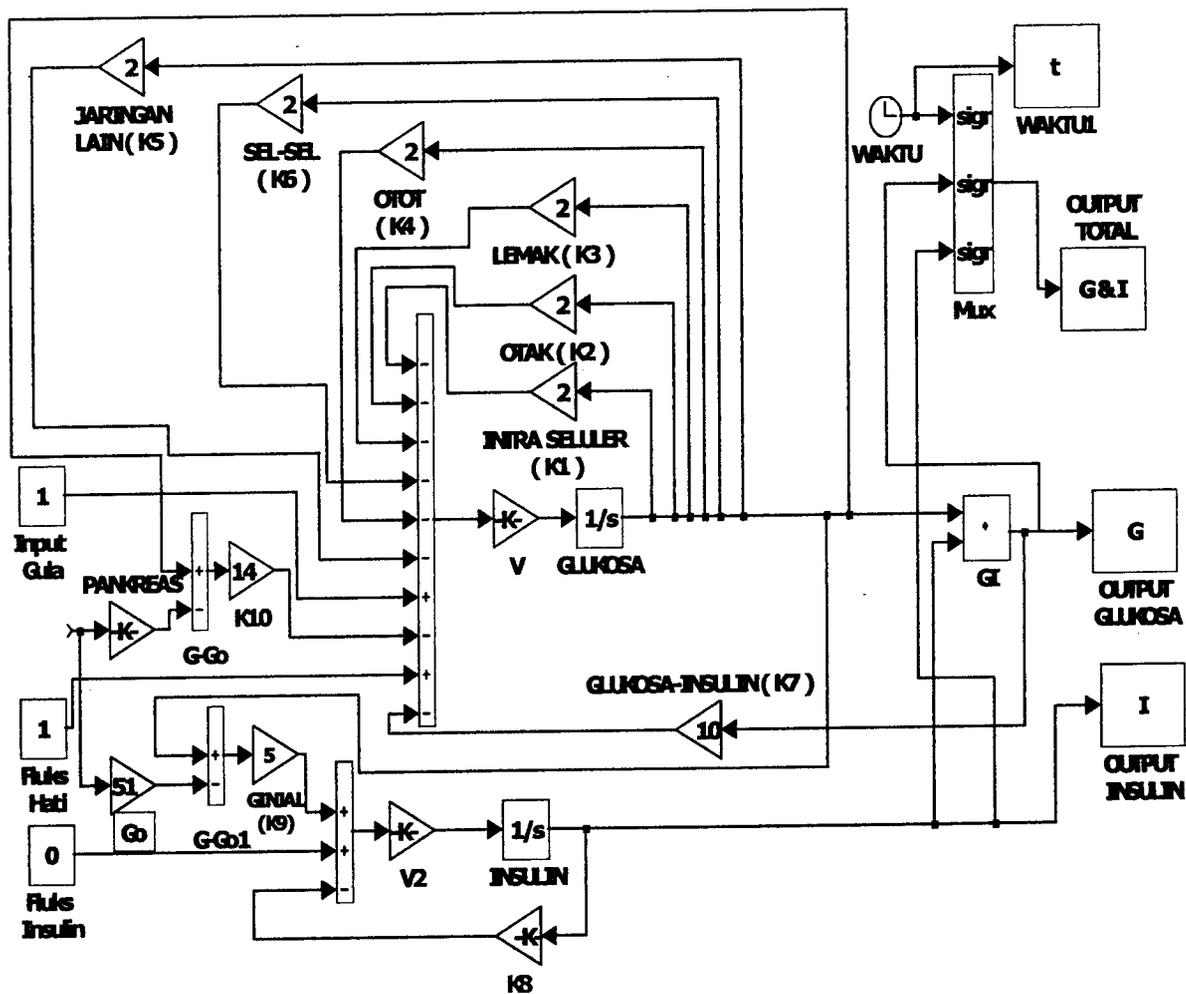
$$\frac{dG}{dt} = \frac{1}{V_G} \left\{ (F_{GI} + F_{GL} - (K_C + K_T + K_M + K_F + K_B + K_K + K_D + K_H)G - K_X G_{GO}) - K_I I G \right\} - (K_X I_{IO} G + K_X G) \quad (12)$$

$$\text{dan insulin} \quad \frac{dI}{dt} = \frac{1}{V_I} (K_\beta G - K_I I) \quad (13)$$

dimana V adalah volume efektif fluida ekstraseluler baik glukosa maupun insulin. Persamaan (12) dan (13) secara lengkap beserta variabel koefisien konstanta laju transpot fluks (K),  $G_{GO}$

dan  $I_{10}$  sebagai besaran dalam kondisi statis serta konsentrasi insulin,  $I$  dan konsentrasi glukosa,  $G$ :

Bentuk sistem kajian dengan menggunakan prinsip komputer analog elektronik dalam menyelesaikan persamaan diferensial linier simultan konsentrasi insulin dan glukosa dari persamaan (12) dan (13) dapat didisain sesuai dengan Gambar 5. Disain ini menggunakan analisa



Gambar 5: Model rangkaian komputer analog elektronik dalam regulasi glukosa dan insulin utama kompartemen masing-masing integrator untuk konsentrasi insulin dan glukosa sebagai kontrol integrator dalam rangkaian proses, serta prinsip feedback negatif kontrol tertutup untuk mekanisme organ-organ maupun yang bukan organ dilibatkan turut memberi respon pada regulasi dalam sirkulasi.

### 3.2. Data Eksperimen

Pengambilan sampel sebagai tujuan validasi model diperlukan data eksperimen dari pola distribusi konsentrasi glukosa dan insulin darah pasien-pasien yang mengalami problem glukosa darah rendah, normal dan tinggi. Dalam hal ini untuk mendapatkan hasil yang merepresentasikan pola distribusi konsentrasi glukosa darah rendah, normal dan tinggi yang akurat, maka kondisi awal dari sampel konsentrasi glukosa dan insulin darah pasien-pasien dianjurkan tanpa suplai makanan (puasa) selama waktu 6 jam. Mula-mula sampel darah mereka diambil dan diukur sebagai konsentrasi glukosa dan insulin darah awal atau dalam keadaan konsentrasi statis. Setelah itu pasien-pasien diberi suplai gula  $x$  gram, dan segera setelah 1 jam pertama sampel darah diambil per interval waktu 1 jam, kemudian sampai 5 jam terakhir. Pengambilan sampel ini dilakukan pada 6 pasien dengan perincian masing-masing: 2 pasien problem glukosa rendah, 2 pasien problem glukosa normal dan 2 pasien dengan problem glukosa tinggi. Pengambilan konsentrasi glukosa dan insulin sebanyak 2 kali selang waktu 2 bulan untuk pemberian oral massa gula yang sama, dengan perincian sebagai berikut:

- Pasien dengan problem glukosa rendah diperlakukan pemberian oral massa gula 250 gram
- Pasien dengan problem glukosa normal massa gula 100 gram
- Pasien dengan problem glukosa tinggi dengan massa gula 75 gram

Konsentrasi gula darah diukur dengan alat MEDISAFE dan konsentrasi insulin dengan INSULIN TEST. Data keterangan hasil dari pengambilan di rumah sakit untuk ketiga tipe pasien dapat dilihat pada keterangan Tabel 1. Hasil beberapa data lengkap konsentrasi insulin dan glukosa ketiga pasien dapat dilihat pada lampiran.

Tabel 1. Data Keterangan Pasien

No	Kategori Pasien	Massa Oral Gula (gr)	Pengambilan Konsentrasi *	Keterangan Fisiologi Pasien
1	Glukosa rendah (pria)	250	1 x 2 bln = 2 kali	hepatitis ringan
2	Glukosa rendah (wanita)	250	1 x 2 bln = 2 kali	gejala lever
3	Glukosa normal (pria)	100	1 x 2 bln = 2 kali	sembuh hepatitis
4	Glukosa normal (wanita)	100	1 x 2 bln = 2 kali	sembuh lever
5	Glukosa tinggi (pria)	75/250	1 x 2 bln = 2 kali	gula tinggi
6	Glukosa tinggi (wanita)	75/250	1 x 2 bln = 2 kali	diabetes ringan

7	Glukosa tinggi ( pria )	75/250	1 x 2 bln = 2 kali	gula tinggi
8	Glukosa tinggi ( wanita )	75/250	1 x 2 bln = 2 kali	diabetes berat

### 3.3. Data Referensi Pemodelan

Informasi data fisiologi tentang metabolisme kompleks regulasi konsentrasi glukosa dan insulin plasma darah tubuh manusia dari referensi [ 2 ], diperoleh beberapa data pendukung yang digunakan dalam pemodelan ini antara lain :

- Laju fluks konstan glukosa-tubuh normal dari organ hati ke plasma darah: 8400 mg/ml det
- Level konsentrasi glukosa normal plasma darah :  $70 \text{ mg/ml} \leq G \leq 110 \text{ mg/ml}$
- Level konsentrasi insulin normal plasma darah :  $5 \mu\text{U} \leq I \leq 25$

Harga parameter beberapa konstanta laju transport untuk tubuh normal model [ 2 ] sebagai acuan pemodelan sebagai berikut:

- **Organ utama**
  - ▮ Ginjal , (  $K_K$  ) **Konstnata Laju Transport ,  $K$  (  $s^{-1}$  )**  
 $K_K < 250$
  - ▮ Pankreas , (  $K_b$  )  $5 < K_b < 21$
- **Mekanisme parameter - parameter lain**
  - ▮ Faktor pengurangan transport glukosa , (  $K_D$  )  $K_D < 200$
  - ▮ Faktor pengurangan transport insulin- glukosa , (  $K_X$  )  $9 < K_X < 19$
  - ▮ Faktor pengurangan transport insulin , (  $K_I$  )  $20 < K_I < 120$

### 3.4. Validasi Model

Keberadaan kajian pemodelan dengan tujuan mendapatkan hasil yang lebih mendekati kesituasi riil atau untuk tujuan kevalidasian model simulasi, maka dilakukan pencocokan antara hasil pemodelan simulasi dengan data hasil eksperimen klinik dengan menggunakan metode penyesuaian atau pencocokan kurva untuk mendapatkan harga parameter model berupa harga konstanta laju transport khusus untuk organ pankreas. Dari hasil kajian yang diperoleh untuk interval waktu 1 jam kecendrungan perubahan konsentrasi glukosa dan insulin terlalu tajam hal ini dikarenakan range interval waktu terlalu lama untuk melihat respon perubahan konsentrasi glukosa dan insulin yang kadang-kadang dapat terjadi dalam periode singkat dan cepat dalam proses metabolisme. Oleh karena itu untuk mendekati kesituasi riil dimana proses metabolisme kompleks regulasi glukosa dan insulin terjadi didalam tubuh diperlukan interval waktu pengambilan sampel yang pendek. Namun untuk kajian awal pemodelan ini cukup mendekati kesituasi perubahan konsentrasi glukosa dan insulin dalam tubuh.