Jurnal Matematika Thales (JMT): 2023 ISSN: 2715-1891
Vol. 05 No. 01

KONTROL GLUKOSA DARAH PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS TIPE I DENGAN MENGGUNAKAN KENDALI MODEL PREDIKTIF

(BLOOD GLUCOSE CONTROL IN PATIENTS WITH TYPE I DIABETES MELLITUS USING PREDICTIVE MODEL CONTROL)

Ayomi Sasmito*, Aminatus Sa'adah, Glagah Eskacakra Setyowisnu

Abstract. Diabetes mellitus is a chronic disease characterized by elevated blood glucose levels that can lead to complications. Diabetes mellitus is caused by pancreatic dysfunction and is often accompanied by decreased insulin sensitivity. Patients with type 1 diabetes mellitus are highly dependent on insulin because most of the insulin producing cell-β in the pancreas are destroyed by an autoimmune reaction. Treatment for type 1 diabetes mellitus is by administering drugs or insulin injections which require high costs. The treatment aims to bring insulin levels close to normal levels of 70-120 mg/dl. This article discusses a method to control blood glucose levels to be in the basal state and minimize treatment costs (cost of insulin injections) using predictive model control in the Bergman Minimal diabetes mellitus model. Based on numerical simulation results, predictive model control successfully reduces and maintains blood glucose levels at basal conditions and overcomes eating disorders that occur.
Keywords: Diabetes mellitus type 1, Predictive model control, Bergman Minimum Model

2010 Mathematics Subject Classification: 97M60, 62P10

Abstrak. Diabetes mellitus merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa dalam darah yang dapat menimbulkan komplikasi. Diabetes mellitus disebabkan oleh disfungsi pankreas dan sering disertai dengan penurunan sensitivitas insulin. Penderita diabetes mellitus tipe 1 sangat bergantung pada insulin karena sebagian besar sel-β penghasil insulin di pankreas dihancurkan oleh reaksi autoimun. Perawatan pada penderita diabetes mellitus tipe 1 adalah dengan pemberian obat atau suntikan insulin yang membutuhkan biaya tinggi. Pengobatan tersebut bertujuan untuk membawa kadar insulin mendekati kadar normal yaitu 70-120 mg/dl. Pada artikel ini dibahas metode untuk mengontrol kadar glukosa darah agar berada pada keadaan basal serta meminimalkan biaya perawatan (biaya suntikan insulin) menggunakan kendali model prediktif pada model diabetes mellitus Minimal Bergman. Berdasarkan hasil simulasi numerik, kendali model prediktif berhasil menurunkan dan menjaga kadar glukosa darah berada pada kondisi basal serta mengatasi gangguan makan yang terjadi.

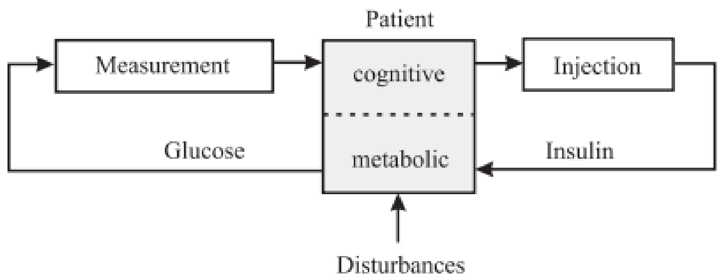
Kata-kata kunci: Diabetes mellitus tipe I, Kendali model prediktif, Model Minimum Bergman.

1 PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) atau disebut juga diabetes merupakan penyakit kronis yang disebabkan karena pankreas tidak dapat memproduksi insulin ataupun ketika tubuh tidak dapat memanfaatkan produksi insulin secara efektif. Insulin adalah hormon yang dihasilkan oleh pankreas dan berperan dalam pendistribusian glukosa darah ke dalam sel-sel tubuh untuk digunakan sebagai penghasil energi (Busatta [3]). Kondisi normal kadar glukosa dalam darah adalah 70-120 mg/dl, sehingga ketika pankreas tidak mampu memproduksi insulin ataupun pada saat tubuh tidak dapat menggunakannya secara efektif, akan menyebabkan kenaikan kadar glukosa darah yang disebut dengan *hyperglycemia*. Kadar glukosa darah yang tinggi (>180 mg/dl) dalam waktu lama dapat merusak tubuh serta menyebabkan kegagalan fungsi berbagai organ dan jaringan (IDF).

Ada tiga jenis utama diabetes yaitu diabetes mellitus tipe 1 (DMT1), diabetes mellitus tipe 2 (DMT2), dan diabetes gestational (GDM). DMT1 paling sering diderita anak-anak dan remaja, yang ditandai dengan produksi insulin dalam jumlah yang sangat sedikit, atau bahkan tidak ada produksi insulin sama sekali, sehingga penderita membutuhkan injeksi insulin secara berkala. DMT2 adalah jenis diabetes yang paling umum, dimana penderitanya mencapai 90% dari total kasus diabetes di dunia. Diabetes tipe ini ditandai dengan tubuh yang tidak dapat menggunakan produksi insulin secara efektif. Selanjutnya, jenis GDM ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah saat masa kehamilan dan berpotensi menyebabkan komplikasi pada ibu dan bayi (IDF).

Pada penelitian ini dibahas terapi pengobatan pasien DMT1 yang merupakan jenis diabetes dengan risiko kematian tinggi. Injeksi insulin merupakan salah satu pengobatan yang biasa diberikan pada penderita DMT1. Pengobatan ini menimbulkan kondisi kebergantungan insulin pada pasien DMT1. Hal tersebut membuat pasien DMT1 harus menghadapi tantangan harian dalam mengontrol konsentrasi glukosa darah mereka seperti pada Gambar 1. Setiap harinya pasien DMT1 harus mengukur kadar glukosa darahnya kemudian menentukan takaran bolus insulin yang tepat dan menyuntikkannya dengan injeksi subkuntan melalui pen insulin atau pump insulin. Untuk mengatasi tantangan tersebut serta membatasi besarnya variasi konsentrasi glukosa darah, menciptakan pankreas buatan menjadi salah satu tujuan riset yang sangat penting (Lunze, dkk [9]). Menurut Schiless, dkk. [12], penelitian terkait pankreas buatan untuk penderita DMT1 telah berkembang pesat dalam lebih dari satu dekade terakhir. Penelitian masih berlanjut terutama terkait algoritma dengan modul deteksi makanan otomatis atau dengan bolus terprogram tetap yang sesuai dengan konsumsi makanan dengan karbohidrat rendah, menengah, dan tinggi.



Gambar 1. Skema proses manajemen glukosa pasien DMT1

Model matematika dapat digunakan sebagai pendekatan dalam mempelajari dinamika sistem glukosa-insulin di tubuh manusia. Bergman [2] telah membangun model matematika yang dikenal sebagai Model Minimal Bergman untuk menganalisis toleransi glukosa dalam tubuh manusia. Model minimal tersebut kemudian dikembangkan oleh Cobelli dan Toffolo [6] dengan tiga kompartemen yaitu kuantitas pelacak glukosa, konsentrasi pelacak glukosa terukur, dan gangguan pengukuran glukosa serta insulin sebagai variabel kontrol. Pada kondisi nyata, banyak faktor eksternal yang dapat mengganggu dinamika dari model glukosa-insulin. Acharya dan Das [1] mengkaji Model Minimal Bergman yang terdiri dari tiga kompartemen yaitu plasma glukosa, remote insulin, dan plasma insulin serta kompartemen tambahan yang menyatakan gangguan pada sistem. Faktor gangguan didefinisikan berasal dari asupan makanan dari luar tubuh (*external meal disturbance*). Model tersebut juga melibatkan variabel input kendali berupa laju infusi insulin.

Ada banyak metode pendekatan dalam menerapkan kendali pada model, salah satunya adalah Kendali Model Prediktif (KMP). KMP merupakan teknik kendali optimal yang bertujuan membawa *state* dan *output* sepanjang waktu yang ditentukan (*horizon*) ke suatu nilai yang ingin dicapai dengan menggunakan model sistem untuk memprediksi *state* dan *input* berdasarkan nilai *state* dan *input* pada waktu step sebelumnya, kemudian mengaplikasikan elemen pertama pada barisan kendali optimal yang didapat dari optimisasi fungsi biaya (Maciejowski [10]). Salah satu keunggulan kendali model prediktif adalah mampu menggabungkan kendala dari state dan variabel kontrol (Lunze, dkk. [9]).

Dalam bidang medis, KMP dapat diterapkan untuk menentukan dosis optimal pada pengobatan kemoterapi pasien kanker (Chen, Kirkby, dan Jena [4]), mengendalikan *hyperthermia* pada pengobatan kanker (Deenen, dkk. [7]), ataupun mengoptimalkan injeksi obat secara kontinu (Sopasakis, Patrinos, dan Sarimveis [13]). Selain itu, KMP juga kerap diterapkan pada pengendalian kadar glukosa darah pada penderita DMT1 seperti pada Chui dkk. [5] serta Acharya dan Das [1]. Model matematika DMT1 yang digunakan pada Chui dkk. [5] serta Acharya dan Das [1] mempertimbangkan faktor gangguan pada model, dimana faktor gangguan didefinisikan berasal dari proses masuknya glukosa ke dalam darah akibat penyerapan sari-sari makanan dari luar tubuh (*external meal disturbance*). Perbedaan dari kedua penelitian tersebut yakni gangguan didefinisikan sebagai suatu fungsi pada Chui dkk. [5], sedangkan pada Acharya dan Das [1] didefinisikan sebagai persamaan diferensial.

Pada penelitian ini dikaji KMP pada model matematika dinamika glukosa-insulin menggunakan Model Minimal Bergman yang dikembangkan oleh Acharya dan Das [1]. Tujuan dari penelitian ini yaitu menentukan dosis injeksi insulin yang tepat menggunakan algoritma KMP berdasarkan pengukuran kadar glukosa darah pada pasien DMT1. KMP digunakan untuk menurunkan dan menjaga agar kadar glukosa darah berada pada kondisi basal yaitu 80 mg/dl serta mengatasi gangguan eksternal berupa asupan makanan (*meal disturbance*).

2 LANDASAN TEORI

Pada bagian ini dijabarkan landasan teori yang digunakan dalam penelitian ini yang meliputi diskritisasi (pendiskritan) dan KMP.

2.1 Diskritisasi

Diberikan persamaan keadaan waktu kontinu sebagai berikut (Ogata, [11]):

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t). \tag{2.1}$$

Penyajian waktu diskrit dari Persamaan (2.1) akan mempunyai bentuk berikut:

$$x((k+1)T) = A_d(T)x(kT) + B_d(T)u(kT). \tag{2.2}$$

Untuk menentukan $A_d(T)$ dan $B_d(T)$ digunakan penyelesaian dari Persamaan (2.1) yaitu

$$x(t) = e^{At}x(0) + e^{At}\int_0^t e{-}A\tau Bu(\tau)d\tau. \tag{2.3}$$

Selanjutnya diasumsikan bahwa $u(t) = u(kT)$ untuk periode cacah ke-k. Berdasarkan Persamaan (2.3) dapat diperoleh

$$x((k+1)T) = e^{A(k+1)T}x(0) + e^{A(k+1)T}\int_0^{k+1T} e^{-A\tau}Bu(\tau)d\tau, \tag{2.4}$$

dan

$$x(t) = e^{At}x(0) + e^{At}\int_0^t e^{-A\tau}Bu(\tau)d\tau. \tag{2.5}$$

Dengan mengalikan Persamaan (2.4) dan (2.5) dengan e^{At}, kemudian mengurangkannnya dengan Persamaan (2.3) maka akan diperoleh

$$\begin{aligned} x((k+1)T) &= e^{AT}x(kT) + e^{A(k+1)T}\int_{kT}^{k+1T} e^{-A\tau}Bu(\tau)d\tau \\ &= e^{AT}x(kT) + e^{AT}\int_{0}^{T} e^{-A\tau}Bu(\tau)d\tau \\ &= e^{AT}x(kT) + \int_{0}^{T} e^{A\lambda}Bu(kT)d\lambda,\ \lambda = T - t. \end{aligned} \tag{2.6}$$

Jika didefinisikan $A_d(T)$ sebagai

$$A_d(T) = e^{AT}, B_d(T) = \left(\int_0^T e^{At}dt\right)B,$$

maka Persamaan (2.2) dapat dituliskan sebagai

$$x((k+1)T) = A_d(T)x(kT) + B_d(T)u(kT). \tag{2.7}$$

Persamaan (2.7) merupakan persamaan keadaan waktu diskrit dari persamaan keadaan waktu kontinu pada Persamaan (2.1).

2.2 Kendali Model Prediktif

Diberikan model umum diskrit sebagai berikut (Maciejowski [10])

$$x(k+1) = A_d x(k) + B_d u(k), \tag{2.8}$$

$$y(k) = C_d x(k), \tag{2.9}$$

dengan sistem memiliki n *input*, q *output*, dan n_1 *state*. Matriks A_d, B_d, dan C_d secara berurutan memiliki ukuran yaitu $n_1 \times n_1$, $n_1 \times n$, dan $q \times n_1$.

State $x(k)$ yang diprediksi pada waktu $k+i$ yang dihitung saat k dinotasikan dengan $\hat{x}(k+i|k), i = 1, 2, \ldots, H_p$ dan prediksi perubahan input pada waktu k yang dihitung saat k sebesar H_u, dimana $H_u \leq H_p$ dinotasikan dengan $\Delta\hat{u}(k|k)$, dapat ditulis sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \hat{x}(k+1|k) =& A_d x(k) + B_d[\Delta\hat{u}(k|k) + u(k-1)] \\ \hat{x}(k+2|k) =& A_d^2 x(k) + A_d B_d[\Delta\hat{u}(k|k) + u(k-1)] \\ & + B_d[\Delta\hat{u}(k+1|k) + \Delta\hat{u}(k|k) + u(k-1)] \\ =& A_d^2 x(k) + [A_d B_d + B_d]\Delta\hat{u}(k|k) + B_d\Delta\hat{u}(k+1|k) \\ & + [A_d B_d + B_d]u(k-1) \\ & \vdots \\ \hat{x}(k+H_p|k) =& A_d^{H_p}x(k) + \left(A_d^{H_p-1} + \cdots + A_d + I\right)B\Delta\hat{u}(k|k) \\ & + \cdots + \left(A_d^{H_p-H_u} + \cdots + A_d + I\right)Bu(k-1). \end{aligned} \tag{2.10}$$

Sedangkan untuk prediksi output sepanjang horizon prediksi H_p ditulis sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
\hat{y}(k+1|k) =& C_dA_dx(k) + C_dB_d[\Delta\hat{u}(k|k) + u(k-1)] \\
\hat{y}(k+2|k) =& C_dA_d^2x(k) + C_d[A_dB_d + B_d]\Delta\hat{u}(k|k) + C_dB_d\Delta\hat{u}(k+1|k) \\
&+ C_d[A_dB_d + B_d]u(k-1) \\
&\vdots \\
\hat{y}(k+H_p|k) =& C_dA_d^{H_p}x(k) + C_d\left(A_d^{H_p-1} + \cdots + A_d + I\right)B\Delta\hat{u}(k|k) \\
&+ \cdots + C_d\left(A_d^{H_p-H_u} + \cdots + A_d + I\right)Bu(k-1).
\end{aligned} \tag{2.11}$$

Sehingga dapat dituliskan dalam bentuk matriks sebagai berikut:

$$Y = \Psi x(k) + \Upsilon u(k-1) + \Theta\Delta U(k), \tag{2.12}$$

dengan

$$Y = \begin{bmatrix} \hat{y}(k+1|k) \\ \hat{y}(k+2|k) \\ \vdots \\ \hat{y}(k+H_u|k) \\ \hat{y}(k+H_u+1|k) \\ \vdots \\ \hat{y}(k+H_p|k) \end{bmatrix}, \Delta U = \begin{bmatrix} \Delta u(k|k) \\ \Delta u(k+1|k) \\ \vdots \\ \Delta u(k+H_u-1|k) \end{bmatrix}, \Psi = \begin{bmatrix} C_dA_d \\ C_dA_d^2 \\ \vdots \\ C_dA_d^{H_u} \\ C_dA_d^{H_u+1} \\ \vdots \\ C_dA_d^{H_p} \end{bmatrix}$$

$$\Phi = \begin{bmatrix} C_dB_d & 0 & \cdots & 0 \\ C_dA_dB_d + C_dB_d & C_dB_d & \cdots & 0 \\ \sum_{i=0}^{H_p-1} C_dA_d^iB_d & \sum_{i=0}^{H_p-2} C_dA_d^iB_d & \cdots & \sum_{i=0}^{H_p-H_u} C_dA_d^iB_d \end{bmatrix},$$

$$\Upsilon = \begin{bmatrix} C_dB_d \\ C_dA_dB_D + C_dB_d \\ \vdots \\ \sum_{i=0}^{H_u-1} C_dA_d^iB_d \\ \sum_{i=0}^{H_u} C_dA_d^iB_d \\ \vdots \\ \sum_{i=0}^{Hp-1} C_dA_d^iB_d \end{bmatrix}$$

Diberikan fungsi objektif masalah kendali model prediktif yang berbentuk pemrograman kuadratik sebagai berikut

$$J = \varphi\bar{Q}\varphi + \Delta U^T H\Delta U + \Delta U^T G, \tag{2.13}$$

dengan matriks H dan G didefinisikan sebagai

$$G = -2\Phi^T\bar{Q}\varphi,\ H = \Phi^T\bar{Q}\Phi + \bar{R},$$

dimana

$$\bar{Q}=\begin{bmatrix} Q & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & Q & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & Q \end{bmatrix}_{H_p\times H_p}, \bar{R}=\begin{bmatrix} R & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & R & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & R \end{bmatrix}_{H_u\times H_u}, r=\begin{bmatrix} r(k+1|k) \\ r(k+2|k) \\ \vdots \\ r(k+H_p|k) \end{bmatrix}$$

$$\varphi = r - \psi x(k) - \Upsilon u(k-1),$$

dengan r merupakan trayektori referensi. Selanjutnya, pada permasalahan KMP akan dibentuk kendala batas sebagai berikut:

$$\Delta u_{min} \leq \Delta u \leq \Delta u_{max}, \tag{2.14}$$

$$u_{min} \leq u \leq u_{max}, \tag{2.15}$$

$$y_{min} \leq y \leq y_{max}, \tag{2.16}$$

Kendala (2.14), (2.15), dan (2.16) secara berturut-turut menyatakan batasan perubahan *input*, batasan nilai *input* yang diaplikasikan ke sistem, dan batasan nilai *ouput* sistem. Kendala Pertidaksamaan (2.14), (2.15), dan (2.16) dapat dituliskan dalam bentuk matriks berupa

$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} T_1 \\ P_1 \\ S_1 \end{bmatrix} \Delta U \leq \begin{bmatrix} T_2 \\ P_2 \\ S_2 \end{bmatrix}, \\ M\Delta U \leq \gamma, \end{aligned} \tag{2.17}$$

dengan

$$\Delta U_{min}=\begin{bmatrix} \Delta u_{min} \\ \Delta u_{min} \\ \vdots \\ \Delta u_{min} \end{bmatrix}, \Delta U_{max}=\begin{bmatrix} \Delta u_{max} \\ \Delta u_{max} \\ \vdots \\ \Delta u_{max} \end{bmatrix}, P_1=\begin{bmatrix} -I_{H_u\times H_u} \\ I_{H_u\times H_u} \end{bmatrix},$$

$$P_2=\begin{bmatrix} -\Delta U_{min} \\ \Delta U_{max} \end{bmatrix}_{2H_u\times 1}, T_1=\begin{bmatrix} -C_2 \\ C_2 \end{bmatrix}_{2H_u\times H_u}, T_2=\begin{bmatrix} -U_{min}+C_1 u(k-1) \\ U_{max}-C_1 u(k-1) \end{bmatrix}$$

$$S_1=\begin{bmatrix} -\Phi \\ \Phi \end{bmatrix}_{H_p\times H_u}, S_2=\begin{bmatrix} -Y_{min}+\psi x(k)+\Upsilon u(k-1) \\ Y_{max}-\psi x(k)-\Upsilon u(k-1) \end{bmatrix}, C_1=\begin{bmatrix} I \\ I \\ \vdots \\ I \end{bmatrix}_{H_u\times 1}, \text{ dan}$$

$$C_2=\begin{bmatrix} I & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ I & I & 0 & \cdots & 0 \\ I & I & I & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ I & I & I & \cdots & I \end{bmatrix}_{H_u\times H_u}$$

Sehingga berdasarkan penjelasan tersebut diperoleh bentuk pemrograman kuadratik dari permasalahan KMP sebagai berikut:

$$J = \phi^T \bar{Q} \phi + \Delta U^T H \Delta U + \Delta U^T G, \tag{2.18}$$

$$M\Delta U \leq \gamma. \tag{2.19}$$

Proses penurunan rumus selengkapnya dapat dilihat pada Maciejowski [10]. Selanjutnya, Persamaan (2.18) dan (2.19) akan diselesaikan menggunakan *software* MATLAB.

3 METODE PENELITIAN

Pada bagian ini dijabarkan langkah-langkah yang dilakukan untuk menerapkan metode kendali prediktif pada model matematika diabetes mellitus tipe 1 minimal Bergman yaitu sebagai berikut:

(1) Studi pustaka tentang diskritisasi (pendiskritan), KMP, dan model matematika diabetes mellitus tipe 1 minimal Bergman khususnya yang dikembangkan oleh Acharya dan Das pada tahun 2022.
(2) Melakukan diskritisasi (pendiskritan) pada Model Minimal Bergman waktu kontinu.
(3) Menyusun desain kendali prediktif pada model matematika diabetes mellitus tipe 1 minimal Bergman.
(4) Melakukan simulasi numerik desain kendali prediktif menggunakan *software* MATLAB dan menginterpretasikan hasilnya.
(5) Menarik kesimpulan berdasarkan keseluruhan hasil penelitian.

4 HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada bagian ini dibahas mengenai kontrol glukosa darah pada penderita DMT1 dengan menggunakan KMP. Pembahasan ini meliputi penyusunan model matematika diabetes mellitus tipe 1 minimal Bergman dan desain KMP berupa penyuntikan insulin. Selanjutnya, dilakukan simulasi numerik dan interpretasinya untuk mendukung hasil analitik yang diperoleh.

4.1 Model Matematika Diabetes Mellitus Tipe I Minimal Bergman

Pada bagian ini diformulasikan model matematika diabetes mellitus tipe 1 minimal Bergman yang terdiri dari empat kompartemen yaitu glukosa dalam plasma darah, insulin remote, insulin dalam darah yang terkendali, dan gangguan makan yang didefinisikan sebagai berikut (Acharya dan Das [1]:

$$\dot{x}_1 = -p_1(x_1 - G_b) - x_1 x_2 + x_4, \tag{4.1}$$

$$\dot{x}_2 = -p_2 x_2 + p_3(x_3 - I_b), \tag{4.2}$$

$$\dot{x}_3 = -p_4(x_3 - I_b) + u(t), \tag{4.3}$$

$$\dot{x}_4 = -p_5 x_4. \tag{4.4}$$

dengan $x_i, i = 1, \ldots, 4$ berturut-turut merupakan konsentrasi glukosa dalam plasma darah (mg/dl), insulin *remote* (min^{-1}), konsentrasi insulin dalam darah yang terkendali

($\mu U/l$), dan gangguan makan ($mg/dl/min$). Parameter G_b dan I_b secara berturut-turut merepresentasikan nilai konsentrasi glukosa pada keadaan basal (mg/dl) dan nilai konsentrasi insulin pada keadaan basal ($\mu U/L$).

Persamaan (4.1) merepresentasikan kompartemen $x_1(t)$ berkorespondensi dengan dinamika perubahan glukosa plasma darah. Persamaan (4.2) menjelaskan aksi tertunda insulin pada dinamika glukosa dalam tubuh, dan Persamaan (4.3) mewakili kinetika insulin plasma di mana input kontrol (injeksi insulin eksternal) $u(t)$ muncul. Gangguan makan $x_4(t)$ menunjukkan kecepatan munculnya glukosa eksternal dalam kompartemen glukosa dalam plasma darah karena asupan makanan atau injeksi glukosa eksogen secara intravena. Parameter model p_1 (min^{-1}) merepresentasikan pemanfaatan glukosa yang tidak bergantung pada insulin dan rasio p_3/p_2 ($l/(min \times \mu U)$) merepresentaikan sensitivitas insulin. Parameter p_4 (min^{-1}) adalah laju degradasi insulin dan p_5 (min^{-1}) adalah laju munculnya gangguan makan pada kompartemen glukosa dalam plasma darah.

Berdasarkan Persamaan (4.1)-(4.4) diperoleh titik setimbang yaitu
$E_1 = (x_1, x_2, x_3, x_4) = (G_b, 0, I_b, 0)$. Selanjutnya, persamaan model (4.1)-(4.4) dibentuk ke dalam model ruang keadaan (*state space*) linear menggunakan matriks *Jacobi* saat keadaan setimbang E_1 sebagai berikut:

$$A = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \frac{\partial f_1}{\partial x_3} & \frac{\partial f_1}{\partial x_4} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \frac{\partial f_2}{\partial x_3} & \frac{\partial f_2}{\partial x_4} \\ \frac{\partial f_3}{\partial x_1} & \frac{\partial f_3}{\partial x_2} & \frac{\partial f_3}{\partial x_3} & \frac{\partial f_3}{\partial x_4} \\ \frac{\partial f_4}{\partial x_1} & \frac{\partial f_4}{\partial x_2} & \frac{\partial f_4}{\partial x_3} & \frac{\partial f_4}{\partial x_4} \end{bmatrix}$$

Jika $f_1 = \dot{x}_1(t), f_2 = \ldots x_2(t), f_3 = \dot{x}_3(t)$, dan $f_4 = \dot{x}_4(t)$, maka diperoleh

$$A = \begin{bmatrix} -p_1 & -G_b & 0 & 1 \\ 0 & -p_2 & p_3 & 0 \\ 0 & 0 & -p_4 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -p_5 \end{bmatrix} \tag{4.5}$$

sehingga diperoleh model ruang keadaan (*state space*) Model Minimum Bergman sebagai berikut:

$$\begin{bmatrix} \dot{x_1}(t) \\ \dot{x_2}(t) \\ \dot{x_3}(t) \\ \dot{x_4}(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -p_1 & -G_b & 0 & 1 \\ 0 & -p_2 & p_3 & 0 \\ 0 & 0 & -p_4 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -p_5 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \\ x_4(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix} u(t). \tag{4.6}$$

Jika didefinisikan vektor baru sebagai berikut

$$x = \begin{bmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \\ x_4(t) \end{bmatrix}; A = \begin{bmatrix} -p_1 & -G_b & 0 & 1 \\ 0 & -p_2 & p_3 & 0 \\ 0 & 0 & -p_4 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -p_5 \end{bmatrix}; \; B = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix} \tag{4.7}$$

maka diperoleh

$$\dot{x} = Ax + Bu(t). \tag{4.8}$$

Selanjutnya, dengan mensubstitusikan nilai parameter yang bersumber dari Acharya dan Das [1] yaitu $p_1 = 0$, $p_2 = 0.015\left(\min^{-1}\right)$, $p_3 = 2\times 10^{-6}\left(\frac{\frac{mU}{l}}{\min^2}\right)$, $p_4 = 0.21\left(\min^{-1}\right)$, $p_5 = 0.05\left(\min^{-1}\right)$, dan $G_b = 80\ mg/dl$ ke dalam matriks A dan B maka diperoleh

$$A = \begin{bmatrix} 0 & -80 & 0 & 1 \\ 0 & -0.015 & 2\times 10^{-6} & 0 \\ 0 & 0 & -0.21 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -0.05 \end{bmatrix}; B = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix}. \tag{4.9}$$

4.2 Desain Kendali Model Prediktif Pada Model Matematika Diabetes Mellitus Tipe 1 Minimal Bergman

Pada bagian ini diformulasikan desain KMP pada model matematika diabetes mellitus tipe 1 minimal Bergman pada Persamaan (4.1)-(4.4). Karena model tersebut berbentuk persamaan keadaan waktu kontinu maka langkah pertama yang dilakukan dalam mendesain KMP adalah melakukan diskritisasi. Diberikan persamaan keadaan waktu kontinu sebagai berikut:

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t) \tag{4.10}$$

Diasumsikan bahwa *input* $u(t)$ pada setiap selang pencacahan yang tetap dengan menggunakan notasi kT dan $(k+1)T$. Penyajian waktu diskrit dari Persamaan (4.10) adalah

$$x\left((k+1)T\right) = A_d(T)x(kT) + B_d(T)u(kT), \tag{4.11}$$

dengan

$$A_d(T) = e^{AT} = I + AT + \frac{1}{2}A^2T^2 + \cdots, \text{ dan}$$
$$B_d(T) = \left(\int_0^T e^{At}dt\right)B.$$

Perhatikan bahwa matriks A_d dan B_d bergantung pada periode cacah T. Setelah periode cacah ditetapkan maka matriks A_d dan B_d akan menjadi matriks konstan sebagai berikut:

Diasumsikan waktu *sampling* adalah $T = 5$ menit dan berdasarkan Persamaan (4.7) diperoleh

$$A_d(T) = e^{AT} = \begin{bmatrix} 1 & -5.274\times 10^3 & -0.0502 & 20 \\ 0 & 0.011 & 1.14\times 10^{-7} & 0 \\ 0 & 0 & 4.36\times 10^{-28} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 3.06\times 10^{-7} \end{bmatrix}, \text{ dan}$$

$$B_d(T) = \left(\int_0^T e^{At}dt\right)B = \begin{bmatrix} -11.650 \\ 6.273\times 10^{-4} \\ 4.762 \\ 0 \end{bmatrix}.$$

Maka didapatkan persamaan *state* bentuk diskrit dari Model Minimum Bergman sebagai berikut:

$$x(k+1) = A_dx(k) + B_du(k), \tag{4.12}$$

dengan

$$A_d(T) = e^{AT} = \begin{bmatrix} 1 & -5.274 \times 10^3 & -0.0502 & 20 \\ 0 & 0.011 & 1.14 \times 10^{-7} & 0 \\ 0 & 0 & 4.36 \times 10^{-28} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 3.06 \times 10^{-7} \end{bmatrix},$$

$$B_d(T) = \left(\int_0^5 e^{At} dt \right) B = \begin{bmatrix} -11.650 \\ 6.273 \times 10^{-4} \\ 4.762 \\ 0 \end{bmatrix}, \; x(k) = \begin{bmatrix} x_1(k) \\ x_2(k) \\ x_3(k) \\ x_4(k) \end{bmatrix}.$$

Persamaan *output* diberikan oleh

$$y(k) = Cx(k), \tag{4.13}$$

dengan

$$C = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}.$$

Selanjutnya, diselidiki kestabilan sistem yang telah mengalami diskritisasi. Sistem linear diskrit stabil asimtotik jika dan hanya jika $|Re(\lambda_i)| < 1$ untuk $i = 1, \ldots, n$ dengan $Re(\lambda_i)$ adalah bagian real dari nilai eigen matriks A_d. Sedangkan jika $|Re(\lambda_i)| \leq 1$ maka sistem diskrit stabil (Ogata [11]).

$$\begin{aligned} 0 &= |A_d - \lambda I| \\ 0 &= \left| \begin{bmatrix} 1 & -5.274 \times 10^3 & -0.0502 & 20 \\ 0 & 0.011 & 1.14 \times 10^{-7} & 0 \\ 0 & 0 & 4.36 \times 10^{-28} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 3.06 \times 10^{-7} \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} \right| \\ 0 &= \begin{vmatrix} 1-\lambda & -5.274 \times 10^3 & -0.0502 & 20 \\ 0 & 0.011 - \lambda & 1.14 \times 10^{-7} & 0 \\ 0 & 0 & 4.36 \times 10^{-28} - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 3.06 \times 10^{-7} - \lambda \end{vmatrix} \end{aligned}$$

Diperoleh $\lambda_1 = 1, \; \lambda_2 = 0.011, \lambda_3 = 4.36 \times 10^{-28}$, dan $\lambda_4 = 3.06 \times 10^{-7}$ sehingga sistem diskrit stabil.

4.3 Simulasi Numerik Kendali Model Prediktif

Pada subbab ini akan disajikan simulasi numerik beserta interpretasinya. Dalam melakukan simulasi numerik, digunakan *software* MATLAB dengan langkah waktu $t = 0$ hingga $t = 288$ dengan satuan per 5 menit. Nilai parameter yang digunakan bersumber dari penelitian Acharya dan Das [1] sebagai berikut:

$$\begin{aligned} &p_1 = 0, p_2 = 0.015 \left(\min^{-1}\right), p_3 = 2 \times 10^{-6} \left(\frac{\frac{mU}{l}}{\min^2} \right), p_4 = 0.21 \left(\min^{-1}\right), \\ &p_5 = 0.05 \left(\min^{-1}\right) \text{ dan } G_b = 80 \; mg/dl. \end{aligned}$$

Berdasarkan Chui dkk. [5], gangguan makan (x_4) yang terjadi diasumsikan berbentuk fungsi $P(t)$ berikut:

$$P(t) = \frac{D_G A_G t e^{-\frac{t}{t_{max,G}}}}{t^2_{max,G}}, \tag{4.14}$$

dimana D_G jumlah karbohidrat yang dicerna (gram), A_G bioavibilitas karbohidrat, dan $t_{max,G}$ waktu penyerapan maksimum. Digunakan nilai $D_G = 50, A_G = 0.8$, dan $t_{max,G} = 40$ menit. Jika didefinisikan $d(k)$ merupakan bentuk waktu diskrit dari $P(t)$ maka diperoleh

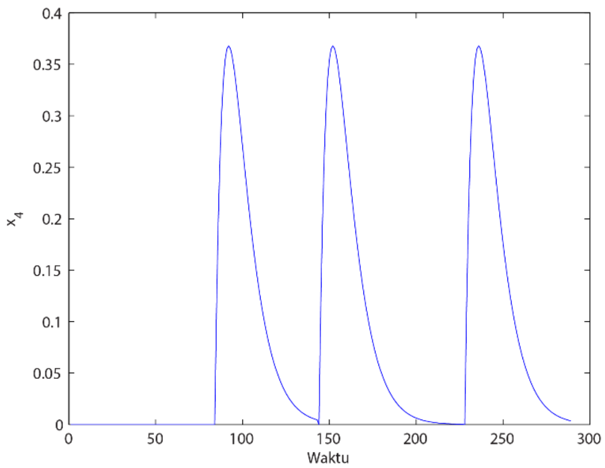
$$d(k) = \begin{cases} 0.125\,(k - k_G)\,e^{-0.125(k-k_G)}, & k > k_G, \\ 0, & k \text{ lainnya}, \end{cases} \tag{4.15}$$

dengan k_G merupakan waktu makan pagi, makan siang, dan makan malam.

Dalam simulasi ini waktu makan pagi, siang, dan malam masing-masing pada pukul 07.00, 12.00, dan 19.00. Waktu makan tersebut dikonversikan menjadi langkah waktu $k_G = 84, 144$, dan 228 sehingga didapatkan nilai $d(k)$ atau $x_4(k)$ berbentuk fungsi tangga berikut

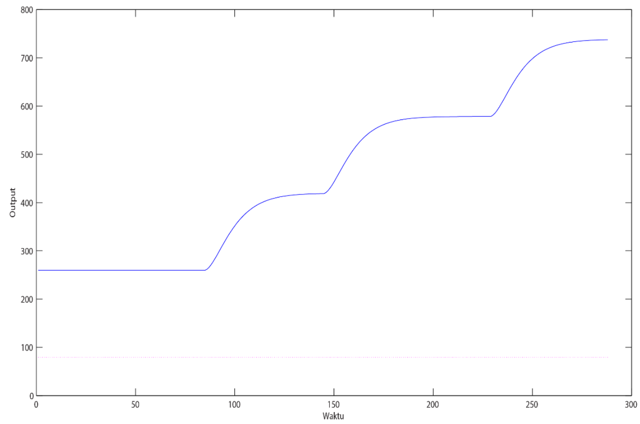
$$x_4(k) = \begin{cases} 0.125(k - 84)e^{-0.125(k-84)}, & k > 84, \\ 0.125(k - 144)e^{-0.125(k-144)}, & k > 144, \\ 0.125(k - 228)e^{-0.125(k-228)}, & k > 228, \\ 0, & k \text{ lainnya}. \end{cases} \tag{4.16}$$

Fungsi tangga (4.16) jika digambarkan dengan menggunakan grafik maka akan berbentuk seperti yang tersaji pada Gambar 2.



GAMBAR 2. Gangguan makan (x_4)

Selanjutnya, dipilih pasien DMT1 *hyperglemic* (glukosa dalam plasma darah melebihi 180) dengan nilai awal $x_1 = 260$ mg/dl, $x_2 = 0 \ \text{min}^{-1}$, $x_3 = 7$ mU/l. Konsentrasi glukosa dalam plasma darah jika tidak diberikan kendali ditampilkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Konsentrasi glukosa dalam plasma darah tanpa kendali

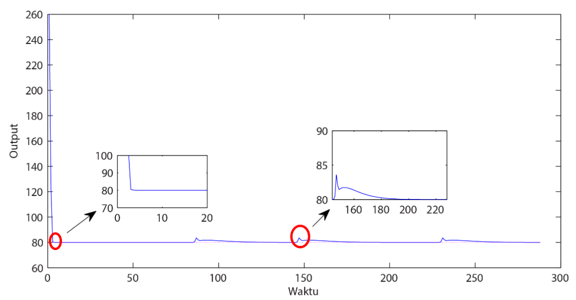
KMP diterapkan kepada pasien DMT1 dengan tujuan untuk menurunkan konsentrasi glukosa dalam darah menjadi normal atau kondisi *basal* sebesar 80 mg/dl. Matriks bobot $Q = diag(0.8, \ldots, 0.8)$ dan $R = diag(0.5, \ldots, 0.5)$. Diberikan batasan kendala pada Pertidaksamaan (18)-(20) sebagai berikut:

$$-16.7 \leq \Delta u \leq 16.7 \ (mU/l/min), \tag{4.17}$$

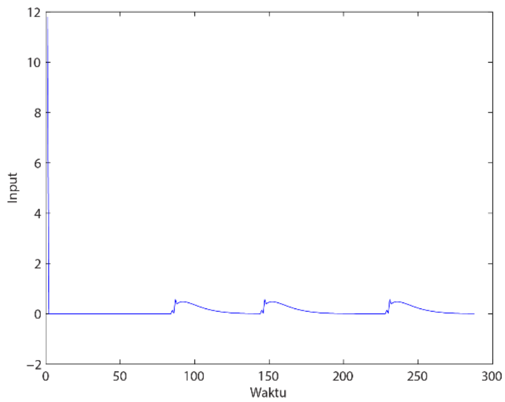
$$0 \leq u \leq 80 \ (mU/l/min), \text{ dan} \tag{4.18}$$

$$80 \leq y \leq 180 \ (mg/dl). \tag{4.19}$$

Dengan menggunakan nilai awal dan parameter yang telah diberikan, diperoleh hasil KMP dengan input yang berupa injeksi insulin eksternal dan output berupa konsentrasi glukosa dalam plasma darah masing-masing dapat dilihat pada Gambar 4 dan Gambar 5.



GAMBAR 4. Konsentrasi glukosa dalam plasma darah setelah diberi kendali



GAMBAR 5. Injeksi insulin eksternal

Berdasarkan Gambar 4. dan Gambar 5, konsentrasi glukosa dalam plasma darah yang semula sebesar 260 mg/dl dapat menuju keadaan basal (80 mg/dl) dalam beberapa langkah waktu dan kendali yang diberikan berupa injeksi insulin eksternal tidak melebihi batasan kendali yang diberikan. Kendali model prediktif dapat mengendalikan konsentrasi glukosa dalam plasma darah berada pada kondisi basal dan mengatasi gangguan makanan secara efisien. Berdasarkan Gambar 5 dan Gambar 2, kenaikan pada grafik input terjadi sebelum kenaikan pada grafik gangguan makan. Pada keadaan nyata dapat diartikan bahwa injeksi insulin disarankan diberikan sebelum penderita DMT1 melakukan makan pagi, siang, dan malam sehingga konsetrasi glukosanya akan menurun seperti pada Gambar 4.

5 KESIMPULAN

Pada penelitian ini diberikan model matematika diabetes mellitus tipe 1 minimum Bergman dengan gangguan makan berbentuk fungsi tangga serta termasuk kedalam sistem diferensial. Model matematika tersebut disimulasikan dengan menggunakan metode KMP (Kendali Model Prediktif). Kendali yang diberikan kepada pasien DMT1 berupa injeksi insulin eksternal dengan tujuan untuk menurunkan konsentrasi glukosa dalam plasma darah. Kendali yang diberikan secara efisien mampu menurunkan konsentrasi glukosa dalam kondisi *hyperglycemic* menuju kondisi basal serta mampu mengatasi gangguan makan yang terjadi. Lebih lanjut, berdasarkan hasil simulasi numerik injeksi insulin disarankan diberikan sebelum waktu makan pagi, siang, dan malam.

REFERENSI

[1] Acharya D., dan Das. D.K., An Efficient Nonlinear Explicit Model Predictive Control to Regulate Blood Glucose in Type-1 Diabetic Patient Under Parametric Uncertainties, *Biomedical Signal Processing and Control*, **71(A)** (2022). 103-166.

[2] Bergman, R.N., Phillips, L.S., dan Cobelli, C., Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man, *The journal of clinical investigation*, **68** (1981), 1456-1467.

[3] Busatta, F., Obesity, diabetes and the thrifty gene the case of the pima, *Antrocom Journal of Anthropology*, **7** (2011), 91-103.

[4] Chen, T., Kirkby, N.F., dan Jena, R., Optimal dosing of cancer chemotherapy using model predictive control and moving horizon state/parameter estimation, *Computer methods and program in biomedicine*, **108** (2012), 973-983.

[5] Chui, C., Nguyen, B.P., Ho, Y., Wu, Z., Nguyen, M., Hong, G., Mok, D., Sun, S., dan Chang, S., *Embedded Real-Time Model Predictive Control for Glucose Regulation*, Proceeding of International Federation for Medical and Biological Engineering (IFMBE), Beijing, China, 2013.

[6] Cobelli, C. dan Toffolo, G., A model of glucose kinetics and their control by insulin compartmental and noncompartmental approaches, *Mathematical biosciences*, **72** (1984), 291-315.

[7] Deenen, D.A., Maljaars, E., Sebeke, L., de Jager, B., Heijman, E., Grull, H., dan Heemels, W.P.M.H., Offset-free model predictive control for enhancing MR-HIFU hyperthermia in cancer treatment, *IFAC PapersOnline*, (2018), 191-196.

[8] International diabetes federation., *What is diabetes*, 2022.

[9] Lunze, K., Singh, T., Walter, M., Brendel, M.D., dan Leonhardt, S., Blood glucose control algorithms for type 1 diabetic patients: A methodological review, *Biomedical Signal Processing and Control*, **8** (2013), 107-119.

[10] Maciejowski, J.M., *Predictive Control with Constraints*, Precentice-Hall, USA, 2000.

[11] Ogata, Katsuhiko.,, *Discrete Time Control System*, Precentice-Hall, USA, 1995.

[12] Schliess, F., Heise, T., Benesch, C., Mianowska, B., Stegbauer, C., Broge, B., Gillard, P., Binkley, G., Crône, V., Carlier, S., Delval, C., Petkov, A., Beck, J., Lodwig, V., Gurdala, M., Szecsenyi, J., Rosenmöller, M., Cypryk, K., Mathieu, C., Renard, E., dan Heinemann, L., Artificial pancreas systems for people with type 2 diabetes: conception and design of the European close project, *Journal of Diabetes Science and Technology*, **13(2)** (2019), 261-267.

[13] Sopasakis, P., Patrinos, P., dan Sarimveis, H., Robust model predictive control for optimal continuous drug administration, *Computer methods and program in biomedicine*, **116** (2014), 193-204.

AYOMI SASMITO* (Penulis Korespondensi)
Universitas Prasetiya Mulya, Indonesia
ayomisasmito@gmail.com

AMINATUS SA'ADAH
Fakultas MIPA, Institut Teknologi Bandung, Indonesia
aminatus.saadah17@gmail.com

GLAGAH ESKACAKRA SETYOWISNU
Fakultas MIPA, Institut Teknologi Bandung, Indonesia
setyowisnu99@gmail.com