

Model Matematika Interaksi Glukosa-Insulin Dalam Tubuh Penderita Diabetes Tipe 1

Nurma Yenni¹, Muhammad Subhan²

^{1,2}Prodi Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Padang (UNP)

Article Info

Article history:

Received May 14, 2022

Revised September 12, 2022

Accepted September 15, 2022

Keywords:

Diabetes Mellitus

Glucose-Insulin

Mathematical Model

Kata Kunci:

Diabetes Mellitus

Glukosa - Insulin

Model Matematika

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disease caused by a lack of the hormone insulin. This disease is a non-communicable disease that causes death. Diabetes control measures are needed, especially trying to keep blood sugar levels as close to normal as possible. This research is a basic or theoretical research. This study begins by determining the variables, assumptions, and parameters related to the problem so that a mathematical model of the glucose-insulin interaction in the body of type 1 diabetes patients can be formed. one equilibrium point. Then the stability of the equilibrium point is seen based on the eigenvalues of the Jacobi matrix, which shows that all the eigenvalues are negative, so that the equilibrium point of the mathematical model of glucose-insulin interaction in the body of type 1 diabetics is asymptotic stable. This shows that diabetes will not disappear from the sufferer's body. The results of the numerical simulation also strengthen the analysis that has been carried out.

ABSTRAK

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit metabolisme yang penyebabnya adalah kurangnya hormon insulin. Penyakit ini merupakan penyakit tidak menular yang menyebabkan kematian. Tindakan pengendalian diabetes sangat diperlukan, untuk mengusahakan tingkat gula dalam darah sedekat mungkin dengan normal. Penelitian ini merupakan penelitian dasar atau teoritis. Penelitian ini dimulai dengan menentukan variabel, asumsi-asumsi, dan parameter yang berkaitan dengan masalah sehingga dapat dilakukan pembentukan model matematika interaksi glukosa-insulin dalam tubuh penderita diabetes tipe 1. Berdasarkan hasil analisis model matematika interaksi glukosa-insulin dalam tubuh penderita diabetes tipe 1 diperoleh satu titik tetap. Kemudian dilihat kestabilan dari titik tetap berdasarkan nilai eigen dari matriks Jacobi, yang menunjukkan bahwa semua nilai eigennya negatif, sehingga titik tetap model matematika interaksi glukosa-insulin dalam tubuh penderita diabetes tipe 1 stabil asimotik. Hal ini menunjukkan bahwa penyakit diabetes tidak akan hilang dari tubuh penderitanya. Hasil simulasi numerik juga memperkuat analisis yang telah dilakukan.

This is an open access article under the [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



Penulis pertama:

(Nurma Yenni)

Prodi Matematika, Jurusan Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Padang, Jl. Prof. Dr. Hamka, Air Tawar barat, Padang Utara, Padang, 25171

Padang, Sumatera Barat

Email: nurmayenni59@gmail.com

1. PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit dimana kadar gula darah di dalam tubuh tinggi karena tubuh tidak mampu melepaskan atau menggunakan insulin [1]. Diabetes muncul akibat



hormon insulin dari sel beta pankreas tidak bekerja secara normal. Hal ini mengakibatkan kadar gula dalam darah akan tinggi [2]. Saat glukosa masuk ke dalam tubuh, glukosa kemudian akan mengalir dalam peredaran darah sehingga jumlah glukosa di dalam tubuh akan meningkat. Ketika tubuh merasakan peningkatan kadar glukosa maka tubuh akan berusaha mengembalikan kadar glukosa tersebut ke keadaan normal. Di dalam tubuh manusia terdapat organ pankreas yang di dalam pankreas tersebut terdapat pulau Langerhans (sekelompok sel putih yang terdiri dari beberapa jenis sel salah satunya adalah sel beta). Sel beta di dalam pulau Langerhans menghasilkan insulin yang berfungsi untuk menurunkan kadar glukosa di dalam tubuh manusia. Insulin akan mengirimkan glukosa dari peredaran darah ke sel-sel dalam tubuh manusia untuk dipakai sebagai sumber energi dan insulin juga akan mengirimkan glukosa dari peredaran darah ke organ liver (hati) untuk disimpan sebagai cadangan energi. Akan tetapi apabila seseorang menderita penyakit diabetes maka orang tersebut tidak dapat mengatur kadar gula dalam peredaran darahnya [3].

Diabetes dikaitkan dengan berbagai kelainan metabolisme insulin. Gula, pati, dan makanan lainnya diubah menjadi energi dengan insulin. Para ilmuwan sedang mengembangkan insulin eksternal yang diberikan dalam tingkat tertentu sesuai dengan mempertahankan kadar glukosa 60-120 mg/dl, konsentrasi glukosa dapat berubah secara dinamis tergantung pada aktivitas fisik manusia. Jadi, kebutuhan insulin dapat bervariasi [4]. Diabetes dibagi menjadi dua berdasarkan tipenya yaitu diabetes tipe 1 dan diabetes tipe 2. Diabetes tipe 1 disebabkan oleh sel beta pankreas tidak mampu memproduksi cukup insulin sedangkan diabetes tipe 2 terjadi akibat resistensi insulin, yaitu ketika tubuh menjadi kebal atau tidak responsif terhadap insulin.

Indonesia merupakan salah satu dari 10 negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak [5]. Berdasarkan Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI penderita diabetes mengalami peningkatan pada semua Provinsi yang ada di Indonesia kecuali Provinsi Nusa Tenggara Timur (NTT) dari tahun 2013 sampai tahun 2018 dan jumlah penderita diabetes di Indonesia pada tahun 2019 sebanyak 10,7 juta jiwa. Karena banyaknya penderita diabetes maka tindakan pengendalian DM sangat di perlukan [6].

Pemodelan matematika menjadi salah satu cara mempresentasikan persoalan nyata ke dalam bentuk matematika. Model matematika merupakan abstraksi, penyederhanaan, dan konstruksi matematika yang berhubungan dengan kenyataan dan di desain untuk tujuan khusus [7]. Berdasarkan uraian tersebut permasalahan ini dapat di cari solusinya menggunakan model matematika. Bentuk model matematika dalam penelitian ini adalah model minimal Bergman.

Ada banyak model matematika yang telah dikembangkan untuk mengidentifikasi karakteristik regulasi glukosa-insulin di dalam tubuh manusia diantaranya tentang model penundaan dua waktu yang jelas dimana peneliti menduga bahwa salah satu dari banyak kemungkinan penyebab osilasi sekresi insulin adalah karena penundaan waktu sekresi insulin yang dirangsang oleh peningkatan konsentrasi glukosa [8], kemudian model terapi insulin baru menggunakan kinetika Michaelis-Menten dimana peneliti mengabaikan efek tertunda dari produksi glukosa namun faktanya efek tertunda pada dinamika glukosa dan insulin untuk subjek normal di bawah infuse glukosa terus menerus dan konstan dapat menjadi signifikan [9], dan deskripsi model matematika dari sistem persamaan yang diperoleh yakni tentang cadangan pankreas yang dipengaruhi oleh perubahan konsentrasi glukosa yang mengandung racun, perubahan konsentrasi glukosa yang dipengaruhi oleh laju perubahan konsentrasi insulin dan perubahan konsentrasi insulin yang dipengaruhi oleh sel beta juga perubahan konsentrasi glukosa dan konsentrasi insulin itu sendiri [10].

Berdasarkan banyaknya model matematika tentang glukosa dan insulin yang telah dikembangkan sebelumnya, penelitian ini merujuk pada penelitian terdahulu dan mengangkat beberapa penelitian sebagai acuan. Pada penelitian ini akan dibahas interaksi glukosa-insulin pada penyakit *Diabetes Mellitus (DM) Tipe 1*. Tujuan pada penelitian ini adalah membentuk, menganalisis, dan menginterpretasikan model matematika yang diperoleh.

2. METODE

Jenis penelitian ini adalah penelitian dasar. Penelitian ini dilakukan dengan cara menganalisis teori yang berkaitan dengan permasalahan yang akan diteliti.

Langkah-langkah dalam penelitian ini adalah:

1. Menentukan variabel, asumsi, dan parameter untuk membantu membentuk dan menganalisis model matematika interaksi glukosa-insulin dalam tubuh penderita diabetes tipe 1
2. Membentuk model matematika interaksi glukosa-insulin dalam tubuh penderita diabetes tipe 1
3. Menganalisis model matematika interaksi glukosa-insulin dalam tubuh penderita diabetes tipe 1
4. Simulasi numerik dengan bantuan program *maple* 18 serta menginterpretasikan grafik yang diperoleh
5. Membuat kesimpulan.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Model Matematika Interaksi Glukosa-Insulin dalam Tubuh Penderita Diabetes Tipe 1

Berdasarkan informasi yang sudah di baca pada minimal model oleh Bergman model satu kompartemen yang berarti bahwa tubuh dianggap sebagai tangki dengan konsentrasi dasar insulin dan glukosa. Sehingga variabel yang digunakan untuk membentuk model matematika interaksi glukosa-insulin dalam tubuh penderita diabetes adalah:

1. G = Konsentrasi Glukosa dalam Darah (mg/dl)
2. I = Konsentrasi Insulin ($\mu U/ml$)
3. X = Efek Insulin Aktif ($menit^{-1}$)
4. t = Waktu ($menit$)

Konsentrasi glukosa dalam darah adalah kadar glukosa didalam tubuh manusia pada waktu t . Konsentrasi insulin adalah kadar insulin di dalam tubuh manusia pada waktu t . Sedangkan efek insulin aktif adalah aksi insulin untuk mengembalikan kadar glukosa dalam darah ke tingkat basal pada waktu t .

Berdasarkan fakta-fakta yang ada, asumsi-asumsi yang digunakan adalah sebagai berikut:

1. Konsentrasi glukosa darah basal konstan, artinya kadar glukosa dalam tubuh saat puasa dianggap tetap
2. Konsentrasi insulin darah basal konstan, artinya kadar insulin dalam tubuh saat puasa dianggap tetap
3. Diasumsikan tingkat pembersihan glukosa tidak bergantung ketersediaan insulin konstan
4. Diasumsikan tingkat pembersihan insulin aktif konstan
5. Diasumsikan peningkatan kadar insulin tergantung pada pengambilan glukosa oleh jaringan per unit konsentrasi insulin konstan
6. Diasumsikan kecepatan rilis insulin oleh sel beta pankreas setelah injeksi dipengaruhi oleh glukosa konstan
7. Diasumsikan tingkat peluruhan pertama insulin dalam darah konstan

Berdasarkan asumsi-asumsi di atas parameter yang digunakan pada penelitian ini adalah:

1. g_b = konsentrasi glukosa darah basal (mg/dl)
2. i_b = konsentrasi insulin darah basal ($\mu U/ml$)
3. a_1 = tingkat pembersihan glukosa ($menit^{-1}$)
4. a_2 = tingkat pembersihan insulin aktif ($menit^{-1}$)
5. a_3 = peningkatan kadar insulin ($(\mu U/ml)/menit^{-2}$)
6. a_4 = kecepatan rilis insulin oleh sel beta pankreas setelah injeksi ($(\mu U/ml)/menit$)
7. a_5 = tingkat peluruhan pertama insulin dalam darah ($menit^{-1}$)



Berdasarkan variabel, asumsi, dan parameter dan berdasarkan model minimal Bergman model matematika interaksi glukosa-insulin dalam tubuh penderita diabetes tipe 1 dijelaskan sebagai berikut:

Berdasarkan Gambar 1 di atas, maka diperoleh model matematika interaksi glukosa-insulin dalam tubuh penderita diabetes tipe 1 adalah sebagai berikut:

1. Laju perubahan konsentrasi glukosa akan meningkat seiring dengan laju tingkat pembersihan glukosa (a_1) saat konsentrasi glukosa darah basal. Sedangkan laju perubahan konsentrasi glukosa akan menurun saat laju tingkat pembersihan glukosa (a_1) dan adanya interaksi efek insulin aktif dengan konsentrasi glukosa didalam darah. Sehingga laju perubahan konsentrasi glukosa adalah:

$$\frac{dG}{dt} = -a_1G - XG + a_1g_b$$

2. Laju perubahan efek insulin aktif akan bertambah seiring dengan meningkatnya kadar insulin tergantung pada pengambilan glukosa oleh jaringan per unit konsentrasi insulin (a_3). Sedangkan laju perubahan efek insulin aktif akan berkurang karena adanya tingkat pembersihan insulin aktif (a_2) dan peningkatan kadar insulin basal. Sehingga laju perubahan laju efek insulin aktif adalah:

$$\frac{dX}{dt} = -a_2X + a_3I - a_3i_b$$

3. Laju perubahan konsentrasi insulin akan meningkat seiring dengan meningkatnya kecepatan rilis insulin oleh sel beta pankreas setelah injeksi dipengaruhi oleh glukosa (a_4) dan meningkatnya peluruhan pertama insulin dalam darah (a_5) saat dalam keadaan basal. Sedangkan laju perubahan konsentrasi insulin akan menurun karena adanya kecepatan rilis insulin oleh sel beta pankreas setelah injeksi dipengaruhi oleh glukosa (a_4). Sehingga laju perubahan konsentrasi insulin adalah:

$$\frac{dI}{dt} = a_4 - a_5I + a_5i_b$$

Sehingga model matematika interaksi glukosa-insulin dalam tubuh penderita diabetes tipe 1 adalah sebagai berikut:

$$\frac{dG}{dt} = -a_1G - XG + a_1g_b \quad (1)$$

$$\frac{dX}{dt} = -a_2X + a_3I - a_3i_b \quad (2)$$

$$\frac{dI}{dt} = a_4 - a_5I + a_5i_b \quad (3)$$

Dengan nilai awal $G(0) = G_b$, $X(0) = 0$, dan $I(0) = I_b$.

3.2. Analisis Model Matematika Interaksi Glukosa-Insulin dalam Tubuh Penderita Diabetes Tipe 1

Dalam menganalisis model matematika interaksi glukosa-insulin dalam tubuh penderita diabetes tipe 1 akan di cari titik tetap atau titik equilibrium, analisis kestabilan dari titik tetap yang diperoleh, serta melakukan simulasi numerik dari analisis model matematika yang sudah diperoleh. Titik tetap dan analisis kestabilan di cari untuk melihat apakah model yang diperoleh sudah benar atau belum.

3.2.1. Titik Tetap dari Model Matematika Interaksi Glukosa-Insulin dalam Tubuh Penderita Diabetes Tipe 1

Titik tetap atau titik kesetimbangan suatu sistem persamaan diperoleh pada saat $\frac{dG}{dt} = \frac{dX}{dt} = \frac{dI}{dt} = 0$. Sehingga diperoleh titik tetap (G, X, I) dengan G, X, I sebagai berikut:

$$G = \frac{a_1 g_b a_2 a_5}{a_1 a_2 a_5 + a_3 a_4}, X = \frac{a_3 a_4}{a_2 a_5}, I = \frac{a_4 + a_5 i_b}{a_5}$$

3.2.2. Kestabilan Titik Tetap dari Model Matematika Interaksi Glukosa-Insulin dalam Tubuh Penderita Diabetes Tipe 1

Kestabilan titik tetap ditentukan dengan cara mencari nilai eigen dari matriks Jacobi yang diperoleh. Berdasarkan persamaan (1), (2), dan (3) diperoleh matriks Jacobi sebagai berikut:

$$J = \begin{bmatrix} \frac{-a_1 a_2 a_5 - a_3 a_4}{a_2 a_5} & \frac{a_1 g_b a_2 a_5}{a_1 a_2 a_5 + a_3 a_4} & 0 \\ 0 & -a_2 & a_3 \\ 0 & 0 & -a_5 \end{bmatrix}$$

Misalkan λ adalah nilai eigen dari matriks J, sehingga berlaku:

$$\det(\lambda I - J) = 0 \text{ atau } |\lambda I - J| = 0$$

$$\text{Pandang } |\lambda I - J| = 0$$

Sehingga,

$$\begin{vmatrix} \lambda + \frac{a_1 a_2 a_5 + a_3 a_4}{a_2 a_5} & -\frac{a_1 g_b a_2 a_5}{a_1 a_2 a_5 + a_3 a_4} & 0 \\ 0 & \lambda + a_2 & -a_3 \\ 0 & 0 & \lambda + a_5 \end{vmatrix} = 0$$

Dengan menggunakan metode ekspansi kofakto kolom pertama, determinan dari matriks diatas yaitu:

$$\left(\lambda + \frac{a_1 a_2 a_5 + a_3 a_4}{a_2 a_5} \right) \begin{vmatrix} \lambda + a_2 & -a_3 \\ 0 & \lambda + a_5 \end{vmatrix} = 0$$

Sehingga diperoleh persamaan karakteristik sebagai berikut:

$$\left(\lambda + \frac{a_1 a_2 a_5 + a_3 a_4}{a_2 a_5} \right) (\lambda + a_2) (\lambda + a_5) = 0$$

Berdasarkan persamaan diatas diperoleh nilai eigen sebagai berikut:

$$\lambda_1 = -\frac{a_1 a_2 a_5 + a_3 a_4}{a_2 a_5}$$

$$\lambda_2 = -a_2$$

$$\lambda_3 = -a_5$$

Karena semua nilai eigen bernilai negatif maka titik tetap interaksi glukosa-insulin dalam tubuh penderita diabetes tipe 1 adalah stabil asimtotik.

3.2.3 Simulasi Numerik

Simulasi numerik pada model matematika interaksi glukosa-insulin dilakukan dengan menggunakan *software Maple 18* dengan memberikan nilai dari masing-masing parameter. Parameter pada penelitian ini diperoleh dari penelitian yang dilakukan oleh Akter, dkk [11]. Berikut simulasi model matematika interaksi glukosa-insulin dalam tubuh penderita diabetes tipe 1



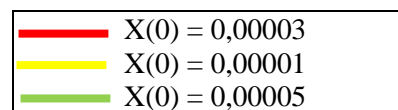
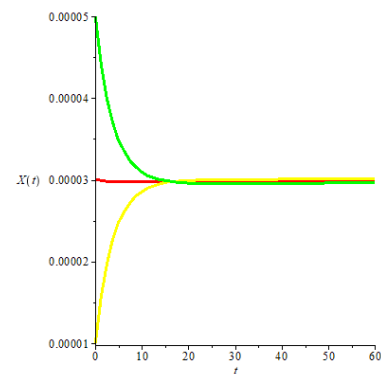
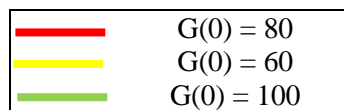
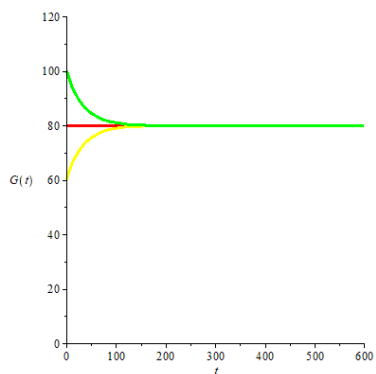
Tabel 1. Nilai Parameter Pertama untuk Titik Tetap Model Matematika Interaksi Glukosa-Insulin dalam Tubuh Penderita Diabetes Tipe 1

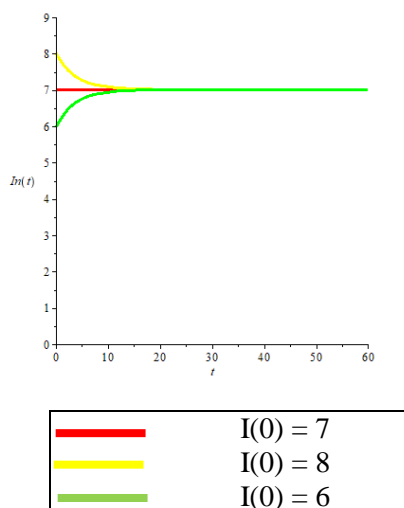
Parameter	Nilai
g_b	80
i_b	7
a_1	0,03
a_2	0,0027
a_3	$5,3 \times 10^{-6}$
a_4	0,0042
a_5	0,264

Dari nilai parameter pada tabel 1 substitusi ke titik tetap $G = \frac{a_1 g_b a_2 a_5}{a_1 a_2 a_5 + a_3 a_4}$, $X = \frac{a_3 a_4}{a_2 a_5}$, $I = \frac{a_4 + a_5 i_b}{a_5}$ sehingga diperoleh $(G, X, I) = (80; 0,00003; 7)$. Selanjutnya akan digunakan tiga nilai awal sebagai berikut:

$$\begin{aligned} G(0) &= 80; X(0) = 0,00003; I(0) = 7 \\ G(0) &= 60; X(0) = 0,00001; I(0) = 8 \\ G(0) &= 100; X(0) = 0,00005; I(0) = 6 \end{aligned}$$

Berdasarkan nilai parameter dan nilai awal diatas diperoleh grafik dari masing-masing kelas terhadap waktu t sebagai berikut:





Gambar 1. Trayektori di Sekitar Titik Tetap Model Matematika Interaksi Glukosa-Insulin dalam Tubuh Penderita Diabetes Tipe 1

Keterangan:

Kurva merah adalah kurva titik tetap Model Matematika Interaksi Glukosa Insulin dalam Tubuh Penderita Diabetes Tipe 1, dengan nilai awal sebagai berikut:

$$G(0) = 80; X(0) = 0,00003; I(0) = 7$$

Kurva kuning adalah kurva dengan nilai awal sebagai berikut:

$$G(0) = 60; X(0) = 0,00001; I(0) = 8$$

Kurva hijau adalah kurva dengan nilai awal sebagai berikut:

$$G(0) = 100; X(0) = 0,00005; I(0) = 6$$

4. KESIMPULAN

Berdasarkan dari hasil analisis yang telah dilakukan diperoleh model matematika interaksi glukosa – insulin dalam tubuh penderita diabetes tipe 1 sebagai berikut:

$$\frac{dG}{dt} = -a_1G - XG + a_1g_b$$

$$\frac{dX}{dt} = -a_2X + a_3I - a_3i_b$$

$$\frac{dI}{dt} = a_4 - a_5I + a_5i_b$$

dari hasil analisis model matematika interaksi glukosa-insulin didapatkan titik tetap yaitu (G, X, I) dengan G, X, I sebagai berikut:

$$G = \frac{a_1g_b a_2 a_5}{a_1 a_2 a_5 + a_3 a_4}, X = \frac{a_3 a_4}{a_2 a_5}, I = \frac{a_4 + a_5 i_b}{a_5}$$

Titik tetap (G, X, I) stabil asimtotik. Titik tetap adalah stabil asimtotik artinya penyakit diabetes tidak akan hilang dari tubuh penderitanya, yaitu pada waktu tertentu kadar glukosa dan kadar insulin dalam tubuh penderita diabetes tipe 1 akan mencapai titik tertentu.

Interpretasi dari model matematika interaksi glukosa-insulin dalam tubuh penderita diabetes tipe 1 adalah keadaan basal (puasa) penderita diabetes tipe 1 mempengaruhi laju perubahan



konsentrasi glukosa dan insulin dalam tubuh penderitanya. Konsentrasi gula akhir di dalam tubuh penderita yaitu:

$$G = \frac{a_1 g_b a_2 a_5}{a_1 a_2 a_5 + a_3 a_4}$$

Hal ini menunjukkan apabila konsentrasi glukosa darah basal tinggi maka konsentrasi glukosa darah akan tinggi pula begitupun sebaliknya sedangkan apabila peningkatan kadar insulin dan kecepatan rilis insulin oleh sel beta pankreas menurun maka konsentasi glukosa akan meningkat.

Untuk efek insulin aktif yaitu:

$$X = \frac{a_3 a_4}{a_2 a_5}$$

Hal ini menunjukkan apabila peningkatan kadar insulin dan kecepatan rilis insulin oleh sel beta pankreas meningkat maka efek insulin aktif akan meningkat pula sedangkan apabila tingkat pembersihan insulin aktif dan tingkat peluruhan pertama dalam darah meningkat maka efek insulin aktif akan menurun.

Dan untuk konsentrasi insulin yaitu:

$$I = \frac{a_4 + a_5 i_b}{a_5}$$

Hal ini menunjukkan apabila konsentrasi insulin darah basal tinggi dan tingkat kecepatan rilis insulin oleh sel beta pankreas meningkat maka konsentrasi insulin darah akan tinggi pula begitupun sebaliknya. Berdasarkan analisis kestabilan di sekitar titik tetap maka penyakit diabetes ini tidak akan hilang dari tubuh penderitanya. Akan tetapi kadar glukosa dan kadar insulin dalam tubuh penderita diabetes tipe 1 pada waktu tertentu akan mencapai titik tertentu.

REFERENSI

- [1] Wahyuni, Khurin In. (2019). *Diabetes Mellitus*. Surabaya: Jakad Media Publishing.
- [2] Ardiansah, N dan Kharis, M. (2012). Model Matematika Untuk Penyakit Diabetes Tanpa Faktor Genetik. *Jurnal MIPA 35 (1)*.
- [3] Lanywati, Endang. (2001). *Diabetes Mellitus: Penyakit Kencing Manis*. Yogyakarta: Kanisius (Anggota IKAPI).
- [4] Srinivas, P dan Rao, P Durgan Prasada. (2012). Closed Loop Model For Glucose Insulin Regulation System Usinglabview. *International Journal of Instrumentation and Control Systems (IJICS)*. Vol. 2, No. 4.
- [5] Arisman. (2010). *Buku ajar ilmu gizi obesitas, diabetes melitus, dan dislipidemia*. Jakarta: EGC.
- [6] Sustrani, Lanny., Alam, Syamsir dan Hadibroto, Iwan. (2005). *Diabetes*. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama.
- [7] Ndi, Meksianis Zadrak. (2018). *Pemodelan Matematika Dinamika Populasi dan Penyebaran Penyakit*. Yogyakarta: CV BUDI UTAMA.
- [8] Li, J., Kuang, Y. dan Mason, C. (2006). Modeling the glucose–insulin regulatory system and ultradian insulin secretory oscillations with two explicit time delays. *Journal of Theoretical Biology*, 242, 722-735.
- [9] Wang, Haiyan., Li, Jiayu dan Kuang, Yang. (2009). Enhanced modelling of the glucose–insulin system and its applications in insulin therapies. *J. of Biological Systems*, 3, 22–38.
- [10] Afifah. (2011). *Model Matematika Glukosa Dan Insulin Pada Penyakit Diabetes Mellitus*. Skripsi. Malang: UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- [11] Akter, Sonia., Islam, Md. Majid., Biswas, Md. Haider Ali dan Mandul, Sajib. (2020). Mathematical Model Applied to Monitoring the Glucose-Insulin Interaction inside the Body of Diabetes Patients. *J. Bangladesh Math. Soc.* 40.1 (2020) 1-12.