ANALISIS KESTABILAN MODEL MATEMATIKA DARI POPULASI PENDERITA DIABETES MELLITUS

NANIK LISTIANA[1], WIDOWATI[2], KARTONO[3]

[1,2,3]Jurusan Matematika FSM Universitas Diponegoro
Jln. Prof. H.Soedarto, S.H., Tembalang, Semarang
[1]Nanik.listiana@yahoo.co.id
[2]wiwied_mathundip@yahoo.com

Abstrak

Pada paper ini dikemukakan model matematika yang merepresentasikan perilaku dari populasi penderita *Diabetes Mellitus* (DM). Model tersebut berbentuk sistem persamaan diferensial non linear dengan dua variable, yaitu jumlah penderita diabetes dengan komplikasi dan jumlah total penderita diabetes. Kemudian, dicari titik kesetimbangan dan dianalisis kestabilannya di sekitar titik kesetimbangan tersebut. Sebagai verifikasi dari model matematika yang telah dikemukakan, diberikan simulasi model berdasarkan data DM yang didapat dari RSUD Kota Semarang. Dari hasil simulasi diperoleh bahwa pada titik kesetimbangan dimana kondisi jumlah total penderita DM tidak ada yang mengalami komplikasi bersifat tidak stabil, sedangkan pada titik kesetimbangan dimana kondisi jumlah total penderita DM ada yang mengalami komplikasi bersifat stabil.

Kata kunci : model populasi, *diabetes mellitus*, titik kesetimbangan, kestabilan,

1. Pendahuluan

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu penyakit menahun yang ditandai oleh kadar glukosa darah melebihi normal dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan oleh kekurangan hormon insulin secara relatif maupun absolut [8]. Pada umumnya dikenal 2 tipe diabetes, yaitu diabetes tipe 1 (tergantung insulin), dan diabetes tipe 2 (tidak tergantung insulin). Ada pula diabetes dalam kehamilan, dan diabetes akibat malnutrisi.

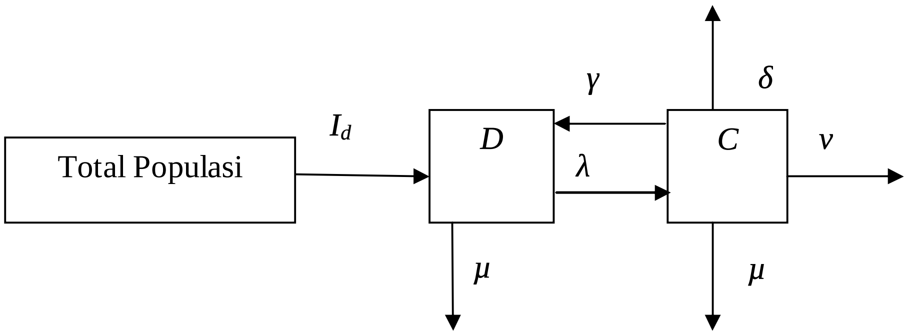
Jumlah penderita DM di dunia dari tahun ke tahun mengalami peningkatan. Berdasarkan data Badan Kesehatan Dunia (WHO) pada tahun 2003, jumlah penderita DM mencapai 194 juta jiwa dan diperkirakan meningkat menjadi 333 juta jiwa di tahun 2025 mendatang, dan setengah dari angka tersebut terjadi di negara berkembang, termasuk negara Indonesia. Angka kejadian DM di Indonesia menempati urutan keempat tertinggi di dunia yaitu 8,4 juta jiwa [4]. DM jika tidak ditangani dengan baik akan mengakibatkan timbulnya komplikasi pada berbagai organ tubuh seperti mata, jantung, ginjal, pembuluh darah kaki, syaraf dan lain-lain[10].

Beberapa peneliti [9] telah mengemukakan tentang pemodelan matematika *Diabetes Mellitus* berdasarkan pengukuran glukosa dalam darah. Selanjutnya Kwach, et.al [6] telah mengkonstruksi model matematika dalam bentuk sistem persamaan linear untuk sistem *regulatory* glukosa darah termasuk didalamnya di kaji tentang *ephinephrine* sebagai variabel. Overview tentang model matematika untuk sistem *regulatory* glukosa-insulin dan diabetes telah dikemukakan oleh Makroglou, et.al [7].

Sedangkan, model matematika tentang jumlah populasi penderita *Diabetes Mellitus* dalam bentuk persamaan non linear telah dikemukakan oleh A. Boutayeb et.al [2]. Pada paper ini, dikemukakan analisis kestabilan lokal dari sistem nonlinear yang diselidiki dari nilai eigen matriks Jacobian dari sistem linearisasi di sekitar titik kesetimbangan. Selain itu juga di cari solusi dari sistem terlinearsisasi baik secara analitik maupun secara numerik.

2. Model Matematika

Pada model populasi penderita DM ini diasumsikan kejadian DM konstan dan perkembangan diabetes ke taraf komplikasi yang tidak disebabkan oleh faktor dari luar seperti ekonomi, sosial, dan pengobatan. Variabel pada model adalah jumlah penderita diabetes tanpa komplikasi, jumlah penderita diabetes dengan komplikasi dan jumlah total penderita diabetes. Skematik [2] untuk mengonstruksi model matematika diberikan pada gambar berikut.



Gambar 2.1. Skematik model populasi penderita *Diabetes Mellitus*

Sehingga dapat diperoleh model laju perubahan yang diformulasikan dengan persamaan diferensial biasa [1, 2] adalah sebagai berikut

$$
\begin{aligned}
D'(t) &= \frac{dD(t)}{dt} = I_d - (\lambda + \mu)D(t) + \gamma C(t) \\
C'(t) &= \frac{dC(t)}{dt} = \lambda D(t) - (\gamma + \mu + \nu + \delta)C(t)
\end{aligned}
\tag{1}
$$

dengan $D(t)$: jumlah penderita diabetes tanpa komplikasi, $C(t)$: jumlah penderita diabetes dengan komplikasi, I_d : kejadian *diabetes mellitus* , $I_d > 0$, ( ) ≥ 0, ( ) ≥ 0, μ: laju kematian alami, > 0, λ : peluang dari perkembangan suatu komplikasi, γ: laju komplikasi yang disembuhkan, ν : laju penderita dengan komplikasi dan menjadi cacat, $\nu > 0$, δ : laju kematian yang disebabkan komplikasi, > 0.

Asumsikan bahwa $N(t) = D(t) + C(t)$ dan $\theta = \gamma + \mu + \nu + \delta$ sehingga persamaan (1) dapat ditulis menjadi

$$
\begin{aligned}
\frac{dC(t)}{dt} &= -(\lambda + \theta)C(t) + \lambda N(t) \\
\frac{dN(t)}{dt} &= I_d - (\nu + \delta)C(t) - \mu N(t)
\end{aligned}
\tag{2}
$$

dengan $N(t)$: jumlah total penderita diabetes.

Apabila nilai λ bergantung pada nilai $C(t)$ dan $N(t)$ maka persamaan (2) menjadi non linear. Misalkan β merupakan parameter yang digunakan untuk mendefinisikan λ (model non linear) dan diasumsikan peluang berkembangnya komplikasi, λ, diberikan [2],

$$\lambda \equiv \lambda(t) = \beta\frac{C(t)}{N(t)}$$

Sehingga diperoleh

$$\begin{aligned} \frac{dC}{dt} &= (\beta-\theta)C - \beta\frac{C^2}{N} \\ \frac{dN}{dt} &= I_d - (v+\delta)C - \mu N \end{aligned} \qquad (3)$$

Misalkan titik (C^*, N^*) menyatakan titik kesetimbangan model jumlah penderita diabetes dengan komplikasi dan jumlah total penderita diabetes pada sistem persamaan (3). Titik kesetimbangan akan diperoleh jika memenuhi $\frac{dC}{dt}=0, \frac{dN}{dt}=0$,

Selanjutnya, didapatkan dua titik kesetimbangan model populasi penderita DM sebagai berikut

$$(C^*, N^*) = \left(0, \frac{I_d}{\mu}\right) \text{ dan } \left(C^*, N^*\right) = \left(\frac{(\beta-\theta)I_d}{(v+\delta)(\beta-\theta)+\mu\beta}, \frac{\beta I_d}{(v+\delta)(\beta-\theta)+\mu\beta}\right). \qquad (4)$$

dengan $-$ > 0.

3. Analisis kestabilan

Analisis kestabilan lokal dari sistem persamaan yang dilinearkan dikaji pada titik kesetimbangan berdasarkan nilai eigen dari matriks Jacobian dengan menggunakan deret Taylor [3,5].

$$\begin{aligned} \frac{dC}{dt} &= F_1(C,N) = (\beta-\theta)C - \beta\frac{C^2}{N} \\ \frac{dN}{dt} &= F_2(C,N) = I_d - (v+\delta)C - \mu N \end{aligned} \qquad (5)$$

Misalkan $= -$ dan $= -$, linearisasi dari persamaan (5) dengan menggunakan deret Taylor di titik (C^*, N^*) adalah sebagai berikut

$$\begin{aligned} — = \; & F_1(C,N) = \frac{\partial F_1}{\partial C}\left(C^*, N^*\right)\left(C-C^*\right) + \frac{\partial F_1}{\partial N}\left(C^*, N^*\right)\left(N-N^*\right) \\ — = \; & F_2(C,N) = \frac{\partial F_2}{\partial C}\left(C^*, N^*\right)\left(C-C^*\right) + \frac{\partial F_2}{\partial N}\left(C^*, N^*\right)\left(N-N^*\right) \end{aligned} \qquad (6)$$

Dari persamaan (5) dan persamaan (6) serta dengan memperhatikan — = —,

— = —, diperoleh

$$
\begin{aligned}
\frac{dC}{dt} &= \left(\beta-\theta-2\beta\frac{C^*}{N^*}\right)\left(C-C^*\right)+\left(\beta\frac{\left(C^*\right)^2}{\left(N^*\right)^2}\right)\left(N-N^*\right)\\
\frac{dN}{dt} &= -(v+\delta)\left(C-C^*\right)-\mu\left(N-N^*\right)
\end{aligned}
\tag{7}
$$

Matriks Jacobian dari sistem (7) adalah

$$
J(C^*,N^*)=\begin{bmatrix} \beta-\theta-2\beta\dfrac{C^*}{N^*} & \beta\dfrac{\left(C^*\right)^2}{\left(N^*\right)^2} \\ -(v+\delta) & -\mu \end{bmatrix}
\tag{8}
$$

Kestabilan dari sistem terlinearisasi dapat dikaji melalui nilai eigen dari matriks Jacobian. Matriks Jacobian (8) di sekitar titik kesetimbangan $\left(C^*,N^*\right)=\left(0,\dfrac{I_d}{\mu}\right)$ adalah

$$
J_1^*=\begin{bmatrix} (\beta-\theta) & 0 \\ -(v+\delta) & -\mu \end{bmatrix}
$$

Persamaan karakteristik dapat dicari dengan det (−) = 0, dengan I : matriks identitas.

$$
\begin{vmatrix} (\beta-\theta)-r & 0 \\ -(v+\delta) & -\mu-r \end{vmatrix}=0
$$

Sehingga diperoleh akar-akar dari persamaan karakteristik yang merupakan nilai eigen seperti di bawah ini

$$
r_1=(\beta-\theta)>0 \text{ atau } r_2=-\mu<0 . \tag{9}
$$

Dari persamaan (9) terdapat nilai eigennya yang positif, ini mengindikasikan bahwa perilaku dari sistem di sekitar titik kesetimbangan $\left(C^*,N^*\right)=\left(0,\dfrac{I_d}{\mu}\right)$ tidak stabil.

Selanjutnya dilakukan analisa kestabilan dari sistem di sekitar titik kesetimbangan $\left(C^*,N^*\right)=\left(\dfrac{(\beta-\theta)I_d}{(v+\delta)(\beta-\theta)+\mu\beta},\dfrac{\beta I_d}{(v+\delta)(\beta-\theta)+\mu\beta}\right)$. Dari sistem terlinearisasi di sekitar titik kesetimbangan tersebut, didapat matriks Jacobian seperti berikut.

$$
J_2^*=\begin{bmatrix} -(\beta-\theta) & \dfrac{(\beta-\theta)^2}{\beta} \\ -(v+\delta) & -\mu \end{bmatrix}
\tag{10}
$$

Persamaan karakteristik dapat dicari dengan det (−) = 0

$$\begin{vmatrix} -(\beta-\theta)-r & \dfrac{(\beta-\theta)^2}{\beta} \\ -(v+\delta) & -\mu-r \end{vmatrix} = 0$$

$$r^2 + (\beta-\theta+\mu)r + \frac{(\beta-\theta)(\beta\mu+(v+\delta)(\beta-\theta))}{\beta} = 0 \qquad (11)$$

Persamaan karakteristik di atas merupakan polinimial derajat dua, dapat ditulis menjadi $r^2 - pr + q = 0$, dengan $p=-(\beta-\theta+\mu)<0$ dan

$q = \dfrac{(\beta-\theta)(\beta\mu+(v+\delta)(\beta-\theta))}{\beta} > 0$.

Karena $p < 0$ dan $q > 0$ maka titik kesetimbangan

$(C^*, N^*) = \left(\dfrac{(\beta-\theta)I_d}{(v+\delta)(\beta-\theta)+\mu\beta}, \dfrac{\beta I_d}{(v+\delta)(\beta-\theta)+\mu\beta} \right)$ stabil. Adapun jenis kestabilan titik kesetimbangannya akan dianalisa sebagai berikut. Misalkan

$\Delta = p^2 - 4q = (\beta-\theta+\mu)^2 - 4\left(\dfrac{(\beta-\theta)(\beta\mu+(v+\delta)(\beta-\theta))}{\beta} \right)$.

Ada dua kemungkinan untuk nilai Δ, yaitu

Bila $(\beta-\theta+\mu)^2 > 4\left(\dfrac{(\beta-\theta)(\beta\mu+(v+\delta)(\beta-\theta))}{\beta} \right)$ maka persamaan karakteristik mempunyai akar real berlainan dan negatif. Dalam hal ini titik kesetimbangannya disebut titik simpul dan stabil asimtotik.

Bila $(\beta-\theta+\mu)^2 < 4\left(\dfrac{(\beta-\theta)(\beta\mu+(v+\delta)(\beta-\theta))}{\beta} \right)$ maka persamaan karakteristik mempu-nyai akar kompleks dengan bagian real negative. Dalam hal ini titik kesetimbangannya disebut titik spiral dan stabil asimtotik.

4. Solusi Sistem Linear

Pada bagian ini akan dicari solusi sistem yang sudah dilinearkan dengan menggunakan metode eliminasi. Sistem terlinearisasi (7) pada titik kesetimbangan $\left(0, \dfrac{I_d}{\mu}\right)$, mempunyai solusi umum sebagai berikut

$$N = k_1 e^{r_1 t} + k_2 e^{r_2 t} + \frac{I_d}{\mu}.$$

$$C = -k_1\left(\frac{r_1+\mu}{(v+\delta)}\right)e^{r_1 t} - k_2\left(\frac{r_2+\mu}{(v+\delta)}\right)e^{r_2 t} \qquad (12)$$

dengan

$$k_2 = \frac{\mu\left(N_0\left(r_1+\mu\right)+C_0\left(v+\delta\right)\right)-I_d\left(r_1+\mu\right)}{\mu\left(r_1-r_2\right)}$$

$$k_1 = N_0 - \frac{\mu\left(N_0\left(r_1+\mu\right)+C_0\left(v+\delta\right)\right)-I_d\left(r_1+\mu\right)}{\mu\left(r_1-r_2\right)} - \frac{I_d}{\mu}.$$

Sedangkan sistem terlinearisasi (7) pada titik kestimbangan

$$\left(C^*, N^*\right) = \left(\frac{(\beta-\theta)I_d}{(v+\delta)(\beta-\theta)+\mu\beta}, \frac{\beta I_d}{(v+\delta)(\beta-\theta)+\mu\beta}\right)$$

mempunyai dua kemungkinan. Pertama, bila persamaan karakteristiknya mempunyai akar real berlainan dan negatif, maka solusinya seperti pada persamaan (13) berikut.

$$N = k_1 e^{r_1 t} + k_2 e^{r_2 t} + \frac{\beta I_d}{\beta\mu+\left(v+\delta\right)\left(\beta-\theta\right)}$$

$$C = -k_1\left(\frac{r_1+\mu}{\left(v+\delta\right)}\right)e^{r_1 t} - k_2\left(\frac{r_2+\mu}{\left(v+\delta\right)}\right)e^{r_2 t} + \frac{I_d\left(\beta-\theta\right)}{\left(\beta\mu+\left(v+\delta\right)\left(\beta-\theta\right)\right)} \qquad (13)$$

(13)

dengan

$$k_2 = \frac{\left(N_0\left(r_1+\mu\right)+C_0\left(v+\delta\right)\right)}{\left(r_1-r_2\right)} - \frac{\left(\beta(r_1+\mu)+(v+\delta)\left(\beta-\theta\right)\right)}{\left(\beta\mu+\left(v+\delta\right)\left(\beta-\theta\right)\right)}\frac{I_d}{\left(r_1-r_2\right)}$$

$$k_1 = N_0 - \frac{\left(N_0\left(r_1+\mu\right)+C_0\left(v+\delta\right)\right)}{\left(r_1-r_2\right)} + \frac{\left(\beta(r_1+\mu)+(v+\delta)\left(\beta-\theta\right)\right)}{\left(\beta\mu+\left(v+\delta\right)\left(\beta-\theta\right)\right)}\frac{I}{\left(r_1-r_2\right)}$$

$$-\frac{\beta I_d}{\beta\mu+\left(v+\delta\right)\left(\beta-\theta\right)}$$

Kedua, bila akar-akar persamaan karakteristiknya adalah kompleks dengan bagian realnya negatif, maka solusinya adalah

$$N = e^{-\frac{1}{2}at}\left(k_5\cos\frac{1}{2}bt + k_6\, i\sin\frac{1}{2}bt\right) + \frac{\beta I_d}{\beta\mu+\left(v+\delta\right)\left(\beta-\theta\right)}$$

$$C = \frac{a-2\mu}{2\left(v+\delta\right)}e^{-\frac{1}{2}at}\left(k_5\cos\frac{1}{2}bt + k_6\, i\sin\frac{1}{2}bt\right) - \frac{e^{-\frac{1}{2}at}}{2\left(v+\delta\right)}\left(-k_5 b\sin\frac{1}{2}bt + k_6 bi\cos\frac{1}{2}bt\right)$$

$$+\frac{I_d}{\left(v+\delta\right)} - \frac{\mu\beta I_d}{\left(v+\delta\right)\left(\beta\mu+\left(v+\delta\right)\left(\beta-\theta\right)\right)},$$

(14)

dengan

$$k_5 = N_0 - \frac{\beta I_d}{\beta\mu+\left(v+\delta\right)\left(\beta-\theta\right)}$$

$$k_6 = \frac{\left(a-2\mu\right)}{bi}\left(N_0 - \frac{\beta I_d}{\beta\mu+\left(v+\delta\right)\left(\beta-\theta\right)}\right) - \frac{1}{2bi}\left(C_0(v+\delta)-I_d\right) - \frac{2\mu\beta I_d}{bi\left(\beta\mu+\left(v+\delta\right)\left(\beta-\theta\right)\right)}.$$

5. Simulasi Model

Sebagai verifikasi dari model yang telah dikemukakan, pada bagian ini diberikan simulasi dengan menggunakan data pasien penderita DM tahun 2011 RSUD Kota Semarang. Dengan asumsi bahwa $I_d = 663$ adalah konstan. Berdasarkan data dari RSUD Kota Semarang diketahui bahwa jumlah total penderita DM sebanyak 663 jiwa dengan 613 jiwa yang mengalami komplikasi DM serta dapat diperoleh = 0,02447, = 0,06199, = 0,24144, = 0,01429, = 0,34219, = 0,9. Selanjutnya, substitusikan parameter –paremeter tersebut ke persamaan (3) sehingga didapat

$$\begin{aligned} \frac{dC}{dt} &= 0,55781C - 0,9\frac{C^2}{N} \\ \frac{dN}{dt} &= 663 - 0,08646C - 0,01429N \end{aligned} \tag{15}$$

Linearisasi dari sistem (15) di sekitar titik kesetimbangan $\left(C^*, N^*\right) = \left(0, \frac{I_d}{\mu}\right) = \left(0,\ 46396\right)$, dengan menggunakan ekspansi Taylor didapatkan persamaan

$$\begin{aligned} C' &= \frac{dC}{dt} = 0,55781C \\ N' &= \frac{dN}{dt} = -0,08646C - 0,01429N + 663 \end{aligned} \tag{16}$$

Kestabilan dari sistem (16) dapat diselidiki melalui nilai eigen dari matriks jacobiannya. Diperoleh nilai eigen dari matriks jacobian adalah $r_1 = 0,55781$ dan $r_2 = -0,01429$. Karena salah satu nilai eigennya merupakan bilangan real positif, maka titik $\left(C^*, N^*\right) = \left(0,\ 46396\right)$ tidak stabil. Solusi dari sistem (16) adalah sebagai berikut

$$\begin{aligned} C &= 613e^{0,55781t} \\ N &= -92,64115e^{0,55781t} - 45640,35885e^{-0,01429t} + 46396. \end{aligned} \tag{17}$$

Selanjutnya akan diselidiki kestabilan sistem di sekitar titik kesetimbangan

$$\left(C^*, N^*\right) = \left(\frac{(\beta-\theta)I_d}{(\nu+\delta)(\beta-\theta)+\mu\beta}, \frac{\beta I_d}{(\nu+\delta)(\beta-\theta)+\mu\beta}\right) = \left(6054,\ 9768\right) \tag{18}$$

Sistem terlinearisasi di titik kesetimbangan (18) adalah

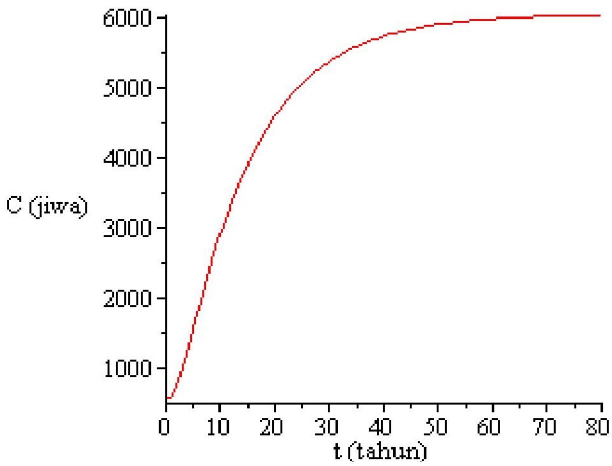
$$\begin{aligned} C' &= \frac{dC}{dt} = -0,55781C + 0,34572N \\ N' &= \frac{dN}{dt} = -0,08646C - 0,01429N + 663 \end{aligned} \tag{19}$$

Kestabilan dari sistem (19) bergantung pada nilai eigen dari matriks Jacobiannya. Diperoleh nilai eigennya adalah $r_1 = -0,07637$, $r_2 = -0,49573$. Karena nilai eigennya merupakan bilangan real negatif, maka perilaku sistem di sekitar titik $\left(C^{*}, N^{*}\right) = \left(6054,\ 9768\right)$ adalah stabil.

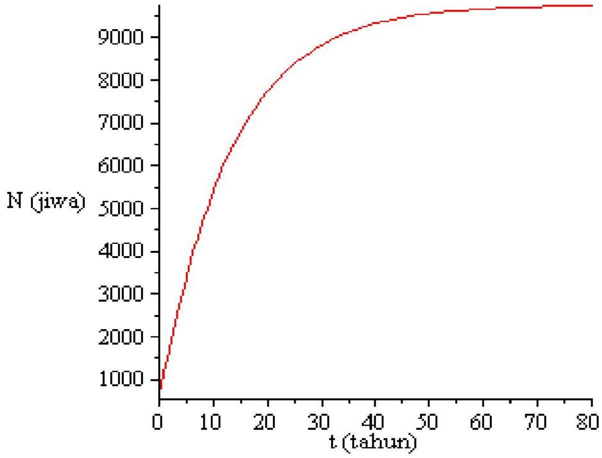
Dapat diperoleh solusi dari sistem (19) sebagai berikut

$$
\begin{aligned}
C &= -6699{,}90514e^{-0{,}07637t} + 1258{,}91646e^{-0{,}49573t} + 6054 \\
N &= -9331{,}08429e^{-0{,}07637t} + 226{,}08429e^{-0{,}49573t} + 9768
\end{aligned}
\tag{20}
$$

Perilaku sistem di sekitar titik kesetimbangan (18) diberikan pada gambar berikut

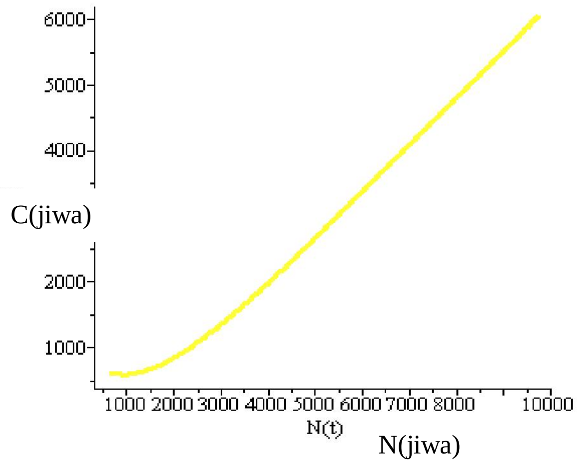


Gambar 5.1. Jumlah penderita diabetes dengan komplikasi terhadap waktu



Gambar 5.2. Jumlah total penderita diabetes terhadap waktu

Gambar 5.1 menunjukan bahwa jumlah penderita diabetes dengan komplikasi akan selalu ada sampai pada keadaan tertentu tidak akan bertambah lagi. Dari Gambar 5.2 terlihat bahwa jumlah total penderita diabetes akan selalu ada sampai pada keadaan tertentu tidak akan bertambah lagi. Berikut diberikan juga gambar perubahan jumlah penderita diabetes dengan komplikasi (C) terhadap jumlah total penderita diabetes (N).



Gambar 5.3. Jumlah penderita diabetes dengan komplikasi terhadap jumlah total penderita diabetes

Gambar 5.3 mengindikasikan bahwa jumlah penderita diabetes dengan komplikasi akan meningkat seiring dengan bertambahnya jumlah total penderita diabetes.

6. Kesimpulan

Model matematika dapat digunakan untuk menggambarkan perilaku populasi penderita *Diabetes Mellitus*. Perilaku sistem di sekitar titik kesetimbangan akan stabil, jika matriks Jacobian dari sistem terlinearisasi mempunyai nilai eigen dengan bagian real bernilai negatif. Sedangkan perilaku sistem di sekitar titik kesetimbangan tidak stabil jika bagian real dari nilai eigen matriks Jacobian bernilai positif. Solusi dari sistem terlinearisasi dicari dengan menggunakan metode eliminasi dan diperoleh solusi dalam bentuk persamaan eksponensial.

Dari data simulasi yang digunakan diperoleh bahwa pada titik kesetimbangan pertama tidak stabil yang berarti bahwa jumlah penderita diabetes dengan komplikasi dan jumlah total penderita diabetes akan selalu meningkat sedangkan pada titik kesetimbangan kedua stabil yang berarti bahwa jumlah penderita diabetes dengan komplikasi dan jumlah total penderita diabetes akan sealu ada sampai pada keadaan tertentu tidak akan bertambah lagi.

Daftar Pustaka

[1] Boutayeb. A., Chetouani. A., Achouyab. A., Twizell, E.H., *A Mathematical Model for the Burden of Diabetes and its Complications*, BioMedical Engineering OnLine, **3**, (20), 2004.

[2] Boutayeb. A., Chetouani. A., Achouyab. A., Twizell, E.H., *A Non-Linear Population Model of Diabetes Mellitus.* Korea: Korean Society for Computational & Applied Mathematics and Korean SIGCAM, 2006.

[3] Boyce, W. E. and Diprima, R. C., *Elementary Differential Equation and Boundary Value Problem*, John Wiley & Sons, Inc, New York, 1992.

[4]Dep.Kes. RI. *Kasus Diabetes Semakin Meningkat*, http://www.depkes.go.id/index.php, diakses tanggal 21 November 2011.

[5] Ledder, G, *Differensial Equation: A Modeling Approach*, The McGraw-Hill, New York, 2005.

[6] Kwach, B., Ongati, O., Simwa, R., *Mathematical Model for Detecting Dabetes in the*

Blood, Applied Mathemtical Sciences, **5**(6), 279-286, 2011.

[7] Makroglou, A., Jiaxu Li, Yang kuang, *Mathematical Models and Software tools for the Glucose-Insulin Regulatory System and Diabetes: an Overview*, Applied Numerical Mathematics, Vol. **56**, pp. 559-573, 2008.

[8] Suyono S., *Diabetes Melitus Patofisiologi, Diagnosis dan Klasifikasi*. Dalam : Sugondo, dkk, editors, *Diabetes Melitus Penatalaksanaan Terpadu* , Penerbit FK UI, Jakarta, 1995.

[9] Stahl, F. and Johansson, R., *Diabetes Mellitus Modeling and Short-term Prediction Based on Blood Glucose Measurements*, Mathematical Biosciences, **217**, 101-117, 2009.

[10] Tjokroprawiro, A. *Hidup Sehat dan Bahagia Bersama Diabetes*. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama, 2001.