V.C. Rideout
E. Mar'atusalihat
Agah D. Garnadi

Pemodelan Matematika Sistem Fisiologi
dan
Simulasinya dalam MATLAB/SIMULINK

BAB I

PENGENALAN *BIOMODELING*

1.0 Ruang Lingkup dan Tujuan

Buku ini membahas mengenai pemodelan sistem fisiologi secara matematik dan simulasi komputer model-model tersebut; pemodelan ini dapat disebut sebagai pemodelan secara medis atau *biomodeling*. Arti kata sistem adalah gabungan berbagai yang saling berhubungan dan mempunyai fungsi yang terkoordinasi. Oleh karena itu, jantung manusia yang terdiri atas otot, saraf dan darah dapat dianggap sebagai suatu sistem; namun jantung hanyalah merupakan bagian dari sistem peredaran darah yang merupakan bagian dari sistem tubuh manusia yang terdiri atas berbagai sistem lainnya seperti sistem pernapasan dan *renal*.

Pemodelan matematik sebuah sistem fisiologi menghasilkan gambaran dalam bentuk persamaan, biasanya persamaan diferensial, yang dipilih untuk menggambarkan aspek-aspek dinamis dari sistem tersebut. Komputer dan perangkat lunak untuk analisis numerik yang sesuai untuk simulasi persamaan-persamaan tersebut merupakan hal yang sangat penting dalam pembelajaran model yang sederhana sekalipun.

Walaupun pemodelan fisiologi telah lebih diterima dibandingkan dekade-dekade sebelumnya, yaitu pada saat komputer mulai untuk menghasilkan simulasi sederhana dari sebuah model, berbagai kegiatan pemodelan masih dipandang sebagai suatu hal yang mencurigakan karena berbagai macam model tersebut memiliki berbagai kebatasan yang sangat banyak walau memiliki kerumitan dan membutuhkan biaya yang tidak sedikit. Namun, Rosenblueth dan Wiener (Rosenblueth-45) secara jelas menyatakan betapa pentingnya pemodelan saat mereka menyatakan bahwa "model parsial, walau tidak sempurna, merupakan alat yang dikembangkan dalam ilmu pengetahuan untuk memahami jagat raya". Sejumlah artikel mengenai pengenalan yang berhubungan dengan filosofi dan dasar-dasar pemodelan biomedik (Apter-70, Groth-84, Bekey-77 dan Bassingthwaigte-85) telah diterbitkan; artikel-artikel tersebut bersama dengan beberapa karya tulis mengenai sejarah pemodelan (yang akan dibahas pada bagian setelah ini) akan menjadi karya tulis yang menarik untuk ditinjau.

Pengetahuan matematik dan fisiologi dibutuhkan untuk memodelkan berbagai macam bio-sistem yang penting telah ada cukup lama, tetapi komputer yang dulu dibutuhkan sangat besar dan mahal dan perangkat lunak yang khusus dibutuhkan secara umum tidak tersedia. Saat ini, komputer dan *workstations* dengan bahasa tingkat tinggi (lihat bagian 2.4) membuat pemodelan tersebut relatif murah dan mudah untuk melakukan simulasi sebuah sistem tanpa penyederhanaan yang tidak realistis.

Biomodeling memiliki 3 dasar penggunaan yaitu

1. Dalam **penelitian**, *biomodeling* membantu dalam melakukan verifikasi hipotesis yang digunakan dan membantu dalam menentukan pengujian-pengujian apa saja yang akan memberikan hasil yang lebih memuaskan untuk mengungkapkan sistem yang sedang diteliti.
2. Dalam **pengajaran dan pelatihan** misalnya penggunaan model Dickinson seperti MacMan (Dickinson-73), MacPuf (Dickinson-72a) dan MacPee (Dickinson-72b) dalam sekolah kedokteran.
3. Dalam **aplikasi klinik**, model dapat menghubungkan diagnosis atau bantuan dalam hal penentuan obat-obatan yang akan dikonsumsi oleh pasien. Salah satu aplikasi klinik lainnya adalah perancangan *prostheses*, seperti kaki atau tangan palsu, alat bantu pendengaran atau sistem infusi insulin yang otomatis (Hinds-83, Schils-83).

Kita akan meninjau ketiga bidang tersebut dan sangat memungkinkan bagi sebuah model tertentu dapat dimanfaatkan oleh salah satu atau seluruh bidang yang telah disebutkan sebelumnya. Namun, tujuan perancangan sebuah model sangat penting dan berbagai usaha akan dilakukan untuk menyatakan bagaimana model dapat dimodifikasi agar sesuai dengan kebutuhan suatu pembelajaran tertentu tanpa menghilangkan bagian-bagian yang penting atau penambahan hal-hal yang menyebabkan model menjadi rumit dan tidak dapat diselesaikan.

Pemodelan yang ditinjau dalam buku ini berhubungan dengan sistem peredaran darah, pernapasan dan endokrin, kinetika dan dinamika senyawa alami dan obat-obatan dalam aliran darah dan jaringan tisu, dan pengendalian temperatur dan perpindahan kalor dalam tubuh. Berbagai aspek tertentu dari sistem saraf inti sangat penting dalam keefektifan pemodelan suatu sistem terutama dalam pengendalian umpan balik atau pengendalian sistem dalam tubuh secara otonom (Harmon-68). Namun, pemodelan sistem saraf tidak dapat ditinjau secara mendalam di sini, begitu pula untuk beberapa pendekatan yang berorientasi kepada matematik yang penting dalam pemodelan secara mendalam untuk masalah seperti penggunaan oksigen dalam jaringan tisu (Reneau-67).

Pada saat memodelkan sistem fisiologi, kita akan meninjau berbagai macam jenis perpindahan yaitu sebagai berikut

1. **Perpindahan momentum.** Dalam persamaan gelombang yang menggambarkan aliran darah, kita akan meninjau momentum, viskositas darah dan elastisitas dinding pembuluh dalam menentukan tekanan dan aliran sistem tersebut (lihat bab 4).
2. **Perpindahan massa.** Darah membawa berbagai senyawa yang penting seperti oksigen, karbon dioksida, dan senyawa obat-obatan. Difusi berbagai macam senyawa tersebut ke dalam atau ke luar jaringan terkadang merupakan hal yang penting dalam pemodelan.

3. **Perpindahan energi.** Darah dalam pembuluh kita, begitu pula dengan udara yang kita hirup, membawa energi panas; panas ini dapat berdifusi melalui jaringan tisu, melalui cara yang berbeda dengan difusi massa yang telah disebut sebelumnya. Selain itu, perubahan bentuk energi, juga perpindahannya, terjadi dalam jaringan otot.
4. **Perpindahan informasi.** Informasi didistribusikan ke seluruh tubuh oleh *nerve fibers*, sebagian besar dari pesan tersebut dikirim melalui sistem komunikasi. Hormon juga membawa informasi, yang perpindahannya sebagian besar dibantu oleh aliran darah (Slent-72).

Sebuah model yang membutuhkan pertimbangan ketiga jenis perpindahan tersebut (momentum, massa dan informasi) dapat digunakan untuk mempelajari pengadministrasian obat bius bernama *halothane* yang dikendalikan oleh komputer (Lampard-73). Gambar 1.0.1 memberikan model dalam bentuk diagram blok (Fukui-81a, 81b, Schils-87). Dengan keterangan yang dibutuhkan dalam berbagai blok tersebut, model ini dapat diterapkan dalam komputer untuk mempelajari interaksi antara pengendalian obat bius melalui komputer dengan pengendalian tekanan darah dalam tubuh (Tham-88). Lebih jauh lagi, jika temperatur tubuh merupakan hal yang penting, sebuah sub-model dapat ditambahkan untuk pengendalian aliran panas dan temperatur (lihat bab 7).

Model ini tidak memberikan keterangan yang diperlukan untuk setiap blok, tetapi ia menggambarkan aspek modular sebuah model yang umum dan dalam bentuk yang canggih dan menggambarkan sebagian pesan yang dibutuhkan dan saling berhubungan. Kesulitan dalam pembuatan dan penggunaan model jenis ini direduksi oleh bentuk modular yang digunakan, memberikan sesuatu yang dinamakan *multiple models* (dibahas secara mendalam pada bab 6). Penyederhanaan dapat dihasilkan karena masing-masing blok dapat dirancang sendiri-sendiri dan diuji sebelum disusun menjadi suatu model yang utuh(sebenarnya model ini tidak akan pernah sempurna; misalnya di sini dapat ditambahkan sub-model untuk perpindahan karbon dioksida). Model untuk perpindahan massa diberikan pada bab 3, model untuk tekanan darah pada bab 4 dan model untuk pernapasan untuk kedua jenis pada bab 5 bersamaan dengan contoh pertama untuk simulasi yang menggunakan *multiple modeling*.

Gambar 1.0.1. Diagram blok dari sebuah model untuk pengendalian obat bius *halothane* oleh computer. Dalam model tersebut, sebuah computer yang mengendalikan sistem menerima sinyal yang memberikan tingkat *halothane endtidal* dan tekanan parsial oksigen dari transduser. Input dan nilai set point yang diberikan oleh ahli obat bius digunakan untuk mengaktifkan pengendali dalam mesin obat bius sesuai dengan beberapa algoritma yang telah diberikan oleh komputer dan hal tersebut mengakibatkan tingkat *halothane* dan oksigen dalam tubuh dapat dipertahankan. Model tersebut juga memiliki blok yang terhubung (totalnya adalah 11) untuk dinamika tekanan-laju alir dan untuk perpindahan *halothane* dan oksigen dalam mesin obat bius, sistem pernapasan dan jaringan tubuh.

Multiple models jenis ini, yang tergolong besar, membutuhkan sejumlah persamaan aljabar dan diferensial untuk setiap blok yang ada dan (juga lebih sulit) nilai numerik yang cukup baik harus ditentukan untuk digunakan dalam persamaan-persamaan tersebut. Penentuan dan pemeriksaan persamaan dan nilai numerik yang berhubungan dengan persamaan tersebut membutuhkan data

percobaan terhadap hewan dan manusia, kecuali informasi yang dibutuhkan tersedia dalam literatur. Pada dasarnya, pekerjaan pembuatan model sendiri merupakan pengalaman belajar yang paling penting. Pada dasarnya, dalam setiap penelitian penggunaan model, percobaan yang akan dijalankan merupakan percobaan yang berhubungan dengan permasalahan yang terlalu sulit atau terlalu banyak untuk diselesaikan melalui perhitungan manual. Hal yang menarik adalah dari pembelajaran tersebut sering mengindikasikan bahwa model dapat disederhanakan, sesuatu yang mungkin penting dalam proses rancang ulang pengendalian obat bius. Oleh karena itu, sebuah contoh seperti dalam Gambar 1.0.1 (yang dibahas lebih mendalam pada bab 6) dapat digunakan dalam 3 bidang pemanfaatan *biomodeling*: pengajaran, penelitian dan aplikasi klinik.

1.1 Sejarah Pemodelan Sistem Fisiologi

Pemodelan dapat dikatakan telah ada sejak penelitian medis, dan pembuat model saat ini akan mendapatkan manfaat bila mempelajari sejarah medis. Tentunya, Harvey telah membuat model sejak 1628 ketika ia menunjukkan bahwa darah mengalir ke seluruh tubuh dalam satu sirkulasi yang tertutup (Harvey-44) dan Starling membuat model pada saat ia menggambarkan dasar-dasar bagi sesuatu yang kita sebut hukum Starling (bahwa semakin banyak ventrikel terisi, semakin tinggi darah dipompa keluar darinya). Tetapi pengamatan Harvey lebih struktural, sementara hukum Starling lebih kualitatif. Kita akan lebih meninjau pemodelan **kualitatif** suatu sistem fisiologi; pemodelan jenis ini membutuhkan penggunaan persamaan diferensial dan simulasi yang menggunakan komputer membutuhkan parameter numerik yang telah diperkirakan dan nilai awal variabel.

Karena pemodelan sistem fisiologi telah digunakan secara meluas (namun penggunaannya tidak disadari), sebuah kilas balik sejarah dalam keterangan apa pun akan memberikan sejarah perkembangan fisiologi. Jika kita membatasi peninjauan kita dalam ruang lingkup pemodelan matematik, akan ditemukan bahwa aplikasi yang dilakukan akan berhubungan dengan fisiologi sementara di sisi lain dengan peralatan penghitung yang tersedia. Oleh karena itu, pada awalnya, penggunaan matematik sering menghasilkan rumus yang bermanfaat seperti persamaan Moen-Korteweg untuk kecepatan gelombang arteri dan persamaan Poiseuille untuk hambatan aliran laminar dalam tabung silindris (lihat bab 4); walaupun, hasil pengamatan hubungan fisiologi tersebut lebih sering ditampilkan dalam bentuk grafik.

Penggambaran aspek-aspek tertentu sebuah sistem dinamik seperti laju alir atau pergerakan badan membutuhkan sejumlah persamaan diferensial dan persamaan tersebut terkadang merupakan persamaan non-linier yang tidak dapat diselesaikan secara analitis. Oleh karena itu, seperti yang telah dikatakan

sebelumnya, komputer dan analisis numerik sangat penting dalam pemodelan, dan sejarah pemodelan biologi sangat berhubungan erat dengan perkembangan peralatan tersebut (Sargent-82, Beltrami-87).

Komputer pertama yang tersedia dan dapat dimanfaatkan oleh pembuat model fisiologi adalah komputer analog, atau *differential analyzers*, yang telah banyak digambarkan dalam berbagai buku ilmu teknik (Hausner-71). Komputer jenis ini mengalami evolusi dari mesin yang *awkward* hingga akhir perang dunia II, pertama kali dalam bentuk tabung *vacuum* dan kemudian dengan transistor. Elemen dasar dari mesin elektronik ini, *the operational amplifier*, adalah ia bisa digunakan untuk penambahan, pengurangan dan (paling penting) untuk mengintegrasikan sinyal elektrik yang berubah terhadap waktu. Dengan kesulitan lainnya, operasi persamaan non-linier tertentu dapat dilakukan dan mesin ini mulai digunakan secara meluas dalam bidang pembelajaran dan perancangan sistem yang kompleks seperti pengendalian kapal terbang dengan pilot otomatis.

Komputer-komputer tersebut disadari dapat pula digunakan untuk menjalankan simulasi dari sebuah sistem fisiologi apapun yang dapat digambarkan dalam bentuk matematik. Pembelajaran yang dulu dilakukan yang sering berhubungan dengan sistem peredaran darah dan pernapasan serta dengan rangkaian pengendalian umpan balik yang berhubungan dengan berbagai sistem tersebut (Warner-62, Grodins-59) dan satu model peredaran darah (McLeod-66) menjadi suatu hal yang sama pentingnya dengan *simulation benchmark*. Beberapa pemodelan yang pertama muncul (Mapleson-73) terdapat di Britania yang dari pemodelan tersebut dihasilkan berbagai turunan, dan apa yang mungkin kita sebut sebagai sekolah pemodelan peredaran darah di Belanda muncul bersamaan dengan hasil kerja Beneken dan lainnya, semuanya menggunakan komputer analog. (Beneken-65, Noodergaaf-63, Jager-65).

Pada saat kemunculan mesin analog yang lebih baik, dengan beberapa kemampuan logik, beberapa diantaranya sering dikombinasikan dengan komputer digital untuk menghasilkan sesuatu yang bernama **komputer hibrida**. Mesin simulasi jenis ini, dikombinasikan dengan kecepatan dari sebuah komputer analog yang paralel dengan kemampuan logika dan memori dari sebuah seri komputer digital, dapat mensimulasikan berbagai model yang berukuran sangat besar pada kecepatan yang masih sulit untuk dicapai oleh superkomputer yang saat ini. Model sistem peredaran darah yang lebih mendetil dan canggih bermunculan (Dick-68, Skalak-72, Snyder-72) sementara Fukui memperlihatkan (Fukui-71) bahwa sebuah *multiple model* untuk peredaran darah-pernapasan yang *pulsatile* yang dapat berjalan 60 kali lebih cepat dari waktu sebenarnya dapat dilakukan, sehingga membuat beberapa simulasi yang perlu dijalankan selama beberapa jam untuk waktu sebenarnya dapat dijalankan dalam beberapa menit untuk waktu simulasi komputer. Pengulangan ulang dan pengumpulan beberapa hasil kerja tersebut telah diberikan (Beneken-72, Rideout-76, Milhorn-74 dan Coleman-77).

Berbagai mesin hibrida yang ada dulu (dan hingga sekarang) sangat mahal, dan pemrograman serta proses *setup* merupakan hal yang *awkward*. Berbagai mesin digital semakin diperbaiki dalam hal kecepatan dan ukuran memori, dan kegunaannya dalam pemrograman, penyimpanan program, dan pemanfaatan logik yang dihasilkan dari penggunaannya yang terus menerus, terutama pada saat bahasa yang khusus untuk simulasi telah ada. Berbagai bahasa tersebut seperti ACSL (Advanced Continuous Simulation Language) yang memilah persamaan dan mengubahnya ke dalam Fortran sebelum digabung dan dijalankan, memberikan manfaat dan kekuatan yang besar dan saat ini telah digunakan secara luas (lihat Appendix A). Oleh karena itu, penggunaan dengan memanfaatkan digital secara menyeluruh telah meningkat selama tahun 1970, terutama diantara para penyelidik yang berhubungan dengan sistem pernapasan. Model dinamik dari mekanika pernapasan telah muncul (Yamamoto-75, Jackson-73) bersamaan dengan berbagai pemodelan untuk pengendalian pernapasan (Grodins-59, 78) dan dalam beberapa kasus, pengendalian pernapasan telah dikombinasikan dengan pengendalian peredaran darah dalam bentuk model yang besar (Fuku-71).

Pemodelan untuk sistem saraf dan endokrin juga telah dikejar secara gigih, walaupun terdapat berbagai kerumitan dalam sistem-sistem (Harmon-68, Garfinkel-80). Pergerakan senyawa obat di dalam tubuh (kinetika senyawa obat) biasanya dipelajari dengan menggunakan pemodelan komputer (Himmelstein-79). Sistem penginderaan, terutama mata dan telinga, telah dipelajari dengan sebagian besar pembelajaran dibantu oleh pemodelan. Kebutuhan yang telah diterima untuk membuat proses administrasi obat-obatan menjadi otomatis, juga beberapa senyawa alami seperti insulin, mengarah ke pembelajaran mengenai pemodelan sebuah sistem umpan balik yang digunakan untuk pemompaan insulin, dan interaksi berbagai sistem tersebut dengan sistem pengendalian dalam tubuh. Alat *prosthetic* seperti pompa balon aorta dan lengan mioelektrik juga membutuhkan pembelajaran mengenai pemodelan (lihat Bab 8).

Dalam kilas balik mengenai sejarah pemodelan medis yang singkat ini, berbagai referensi mengenai perkembangan terbaru dalam perancangan komputer telah diberikan. Walaupun begitu, ukuran dan tingkat kerumitan berbagai model lebih sering dibatasi oleh kecepatan dan harga komputer yang tersedia dibandingkan oleh kebutuhan dari masalah tersebut dan kemampuan si pengguna. Kita telah mencatat bahwa sebuah superkomputer yang paling besar dan mahal pun tidak dapat menandingi kecepatan dari sebuah mesin analog yang paralel yang dikombinasikan secara hibrida dengan komputer digital. Walaupun begitu, semakin banyak komputer jenis PC dan *workstations* yang kuat juga simulasi komputer yang paralel (Almasi-89) telah bermunculan dan telah diharapkan dapat memberikan manfaat untuk solusi yang lebih cepat dan biaya yang lebih dapat diterima dalam waktu yang dekat.

1.2 Model Hewan dan Penelitian Klinik

Sistem tubuh manusia mirip dengan binatang lainnya, terutama dengan binatang mamalia. Ahli fisiologi telah memanfaatkan kemiripan-kemiripan tersebut untuk mempelajari berbagai aspek dari sistem fisiologi hewan; hasil penelitian tersebut dikombinasikan dengan data mengenai manusia yang diperoleh melalui observasi klinik, merupakan hal yang paling penting dalam perkembangan gudang pengetahuan fisiologi kita.

Para peneliti yang menggunakan hewan karena kemiripannya dengan manusia menggunakan istilah *animal model* atau model hewan, sementara para sarjana teknik menggunakan istilah yang lebih deskriptif yaitu *animal analog* atau analogi hewan. Perlu dijadikan catatan bahwa model matematik atau model computer dimulai dengan perwakilan suatu sistem nyata yang disimplifikasi dengan menghilangkan semua sub-sistem yang tidak diinginkan, sementara sistem analog (hewan) dapat mengikutsertakan berbagai sub-sistem yang tidak menjadi perhatian utama atau bagian yang penting. Perlu dicatat pula bahwa hewan berbeda dari manusia dalam beberapa aspek; sebagai contohnya *spleen* yang dimiliki anjing memiliki fungsi yang lebih penting daripada dalam manusia yaitu sebagai tempat penyimpanan, atau proses *sequestering of blood*. Walaupun begitu, kemiripan dalam sistem fisiologi yang kompleks dan menakjubkan ini pada berbagai spesies mamalia yang ada merupakan hal yang penting daripada perbedaannya (lihat bagian 2.7) dan penelitian mengenai hewan dapat menyediakan bagi para peneliti informasi yang tidak mungkin mereka dapatkan bila hanya dari observasi klinik.

Oleh karena itu, penelitian pemodelan matematik dan komputer merupakan tambahan dalam penelitian hewan dan observasi klinik. Aplikasi yang biasa dilakukan dalam pembelajaran simulasi adalah membuat suatu hal yang telah diketahui dan dianggap penting sebagai sub-sistem dalam sebuah model dan “melatih” model tersebut untuk memastikan bahwa seluruh sistem tersebut telah diwakili oleh model yang benar dan dapat digunakan dengan berbagai prediksi yang terbatas. Penelitian-penelitian tersebut pada akhirnya dapat mengindikasikan kebutuhan dalam hal penelitian hewan dan observasi klinik. Hal yang penting yang perlu dicatat adalah bahwa keanekaragaman biologis yang merupakan hal yang sangat penting dalam sistem fisiologi nyata tidak muncul dalam model komputer kecuali bila sengaja ditambahkan.

Peranan pemodelan komputer dalam pelaksanaan demonstrasi di kelas-kelas seperti dalam penelitian lebih penting bila dibandingkan dengan peranan pemodelan hewan; usulan mengenai manfaatnya dalam pengajaran telah ada (Randall-87, Dickinson-73). Rencana yang ambisius mengenai penggunaan model komputer sebagai pelatih bagi mahasiswa medis telah dideskripsikan (Dickinson-72a, 72b, 73). Aplikasi berbagai metode tertentu yang mengenai pelatihan berbasis pemodelan merupakan hal yang sangat

menarik bagi para ahli *anasthesis* (obat bius), telah lama dikejar oleh N. Ty Smith dan, saat ini, Schwid (Schwid-86, -87).

1.3 Jenis Pemodelan Lainnya

Pemodelan fisik dapat dibangun dengan menggunakan berbagai bagian mekanika dan aliran fluida, dan terbukti bermanfaat dalam bidang pengajaran dan beberapa aspek tertentu dalam penelitian (Philip-89). Walaupun begitu, berbagai model tersebut sering sulit untuk dibangun dan digunakan. Selain itu, mereka tidak mudah diadaptasikan dalam kasus-kasus yang menjadi perhatian kecuali komputer dan alat elektromekanik juga dipergunakan. Oleh karena itu, pengetahuan yang dibutuhkan dalam membangun model fisik dari suatu sistem fisiologi mungkin akan mengarah ke pemodelan jenis komputer-matematik yang didiskusikan dalam buku ini.

Sebagai tambahan untuk pemodelan sistem kontinu yang merupakan fokus dalam buku ini terdapat pemodelan komputer-matematik yang lain, yang sedang mencuat diantara semuanya adalah pemodelan diskrit. Tipe pemodelan ini digunakan dalam pembelajaran berbagai aspek transportasi, seperti arus penggunaan telepon dan masalah batas penampungan pelabuhan (*shipping port congestion*), dan sangat memanfaatkan distribusi probabilitas. Ini dapat pula diterapkan dalam medis untuk masalah laju alir pasien ke dalam kantor dokter, unit perawatan intensif atau ruang operasi. Bahasa (seperti GPSS dan Simscript) telah digunakan untuk simulasi komputer untuk model sistem diskrit (Gordon-69) dan yang lainnya telah dirancang untuk pemodelan berbagai sistem yang mengkombinasikan karakteristik kontinu dan diskrit (Oren-77).

Penggunaan metode yang tampak hanya sebagai perkiraan (aproksimasi) tetapi efektif adalah yang digunakan para ahli dalam menangani masalah dari pengendalian pesawat terbang hingga diagnosis medis dan dinamakan pendekatan *expert system* (Starr-86). Pendekatan ini telah diikutsertakan sebagai suatu disiplin ilmu yang dikenal dengan nama *artificial intellingence* (AI), yang merupakan bagian dari aplikasi praktis yang penting dan lengkap dengan teori-teori tersendiri dan program pemodelan komputer. Pendekatan awal teoritis terhadap *expert systems* dalam AI tampaknya diawali pada tahun 1965 dalam hasil kerja Lofti Zadeh tentang “fuzzy sets” (Zadeh-73). Aplikasi AI dalam bidang medis tidak akan didiskusikan dalam bentuk apapun, tetapi dapat ditemukan dalam berbagai sumber lainnya (Chokhani-81, Szolovits-82, Carson-85, Rennels-88); metode tersebut telah diberi bagian yang khusus dalam bidang anesthesiologi (Rennels-88).

Jenis pemodelan komputer yang baru adalah *neural modeling* dimana elemen komputer saling berhubungan seperti sistem saraf pusat manusia (*human central nervous sistem*); komputer jenis ini

dapat “belajar” ketika diberi informasi yang sesuai (Anderson-88). Usaha telah dilakukan untuk mengkombinasikan model berbasis saraf dengan bahasa seperti ACSL.

1.4 Definisi istilah : tata nama

Sarjana bioteknik harus mempelajari 2 set tata nama sains, salah satunya adalah yang digunakan dalam teknik sains sementara yang lainnya dalam medis. Kesulitan khusus adalah istilah-istilah yang memiliki nama yang sama tetapi arti yang berbeda dalam masing-masing disiplin ilmu. Sebagai contoh adalah kata parameter, yang, dalam teknik, mengacu kepada konstanta fisis dalam sebuah sistem tetapi dalam medis mengacu kepada kuantitas-kuantitas tertentu seperti tekanan darah atau keluaran darah dari jantung. Kuantitas-kuantitas tersebut dinamakan variabel sistem (atau variabel istilah rata-rata (*short term averages of such variables*)) dalam bahasa teknik. Pengamatan yang lebih dekat terhadap parameter sistem dalam bidang teknik akan mengungkapkan bahwa parameter tersebut sebenarnya tidak konstan, tetapi tetap dinyatakan sebagai parameter karena nilai parameter bervariasi secara lambat atau dapat dikendalikan secara eksternal. Contoh untuk jenis parameter tersebut adalah perubahan massa roket yang lambat selama ia menggunakan bahan bakar.

Salah satu masalah dengan tata nama adalah nama-nama yang berbeda dapat digunakan untuk menyatakan kuantitas tertentu atau dampak. Sebagai contoh, dalam teknik, istilah regulasi (*regulation*) digunakan dalam bidang pengendalian otomatis yang mengacu pada operasi sistem pengendalian dengan nilai input yang biasanya konstan; oleh karena itu, kita berbicara mengenai regulasi temperatur dalam sistem penghangatan rumah yang memiliki nilai masukan yang diinginkan (*setpoint*) yang biasanya tetap. Dalam sistem fisiologi, istilah yang biasanya digunakan untuk menyatakan hal tersebut adalah *homeostatis* (Cannon-29) dan ia mengacu pada berbagai arti (biasanya menggunakan umpan balik negatif), untuk mengendalikan lingkungan internal tubuh tetap konstan seperti kuantitas temperatur dan pH.

Baik kamus medis dan *handbook* teknik yang terkini dapat membantu sarjana bioteknik mengatasi jurang antara kedua disiplin ilmu. Berikut ini adalah beberapa definisi yang mendasar dan penting dan membutuhkan perhatian lebih untuk didiskusikan.

Sebuah *sistem* adalah suatu set elemen yang terkumpul dan dapat melakukan fungsi tertentu (lihat bagian 1.0).

Sistem dinamik adalah sistem yang berubah terhadap waktu; sebagian besar sistem fisiologi tergolong ke dalam kelompok ini. Sistem tersebut biasanya digambarkan oleh persamaan diferensial, lebih sering dalam bentuk parsial.

Lumped system models diperoleh dari penggambaran awal suatu sistem (seperti pembuluh darah) dalam persamaan diferensial parsial (PDEs) dengan waktu dan satu, dua atau tiga dimensi arah sebagai variabel independen. Jika kita mengasumsikan bahwa langkah-langkah hingga dapat digunakan dalam dimensi arah, persamaan diferensial biasa (ODEs) dapat digunakan untuk menggambarkan sistem dan sistem dapat digambarkan secara grafis dalam bentuk *compartment* (bilik) atau bagian (atau segmen atau *lumps*!)

Bagian kecil dalam bentuk individu yang merupakan bagian dari *lumped model* (seperti hambatan dalam sirkuit yang ekuivalen untuk segmen dari arteri) dinamakan komponen.

Beberapa definisi lainnya akan muncul dalam bab-bab selanjutnya. Indeks di bagian belakang buku akan membantu dengan cara mengindikasikan kemunculan pertama istilah-istilah penting tersebut, dimana definisi atau arti dari istilah tersebut kemungkinan akan ada.

Terminologi akan selalu berubah secara konstan tetapi akan menjadi lebih baik dan lebih terdefinisi dan berbagai standar telah ditetapkan; oleh karena itu, tulisan mengenai terminologi perpindahan massa oleh Bassingthwaighe dkk dan oleh Brownel direkomendasikan untuk dibaca karena berkaitan dengan dengan bab 3 (Bassingthwaighe-86, Brownell-68).

Masalah akan muncul dalam hal tata nama dalam persamaan terutama persamaan yang harus diselesaikan dengan program komputer yang tidak menerima tulisan *subscript* dan *superscript*. Akan sangat membantu bila prosedur penamaan variabel dan parameter tetap diikuti agar program dapat dibaca dengan mudah dan diperbaiki serta dimodifikasi. Di sini kita menyatakan kuantitas oleh suatu huruf yang menyatakan jenis variabel, P untuk tekanan, V untuk volum, F untuk laju alir, R untuk hambatan dan sebagainya. Ini akan diikuti oleh sesuatu yang ditulis secara biasa tetapi tidak dapat ditampilkan dalam bahasa komputer; oleh karena itu, sebuah sistem yang memiliki banyak variabel dalam bentuk tekanan, penambahan 2 huruf akan diperlukan seperti AO untuk aorta (PAO), AT untuk *atrial* (PAT) dan sebagainya. Sebuah huruf mungkin diperlukan untuk menunjukkan kuantitas lainnya seperti L untuk kiri atau R untuk kanan. Selanjutnya penggunaan penulisan yang sama untuk jenis kuantitas tertentu secara konsisten perlu dilakukan.

BAB II

PERALATAN PEMODELAN

2.0 Pengenalan

Pemodelan lebih sering dikatakan sebagai suatu seni daripada sains. Ini berarti ia termasuk dalam kelompok “expert system” yang telah didiskusikan dalam bagian 1.3. Tentunya, pemilihan bagian apa saja yang akan dimasukkan ke dalam model fisiologi (dan tidak dimasukkan) adalah hal yang penting dan tidak banyak dikatakan oleh para pembuat model. Oleh karena itu, sebuah model untuk sistem peredaran darah yang tidak memasukkan sistem pernapasan tidak dapat digunakan secara mudah untuk mempelajari dampak penyediaan oksigen bagi jantung yang merupakan hal yang penting; perdebatan mengenai penambahan sistem pengaturan temperatur dapat saja dipresentasikan, tetapi penambahan kerumitan sistem tersebut tidak dapat dibenarkan kecuali bila temperatur tubuh, proses mengeluarkan keringat, dan pengendalian temperatur tubuh melalui peredaran darah (Bab 7) adalah hal yang menjadi perhatian utama.

Usaha telah dilakukan untuk membangun rencana yang sistematis bagi pemodelan (Sage-77, Vansteenkiste-83, Spriet-82) tetapi kesulitan yang ada sangat besar bagi pembuat model fisiologi, seperti halnya bagi pembuat model ekonomi. Daftar pendek mengenai bidang pengetahuan yang penting bagi pembuat model (atau tim pembuat model) adalah sebagai berikut :

1. Fisiologi (dan anatomi)
2. Biokimia (dan biofisika)
3. Instrumentasi dan pengukuran
4. Aplikasi matematik (termasuk statistik dan pengendalian otomatis)
5. Perangkat keras dan perangkat lunak

Lima bidang umum tersebut akan didiskusikan dalam bagian bab selanjutnya; referensi telah diberikan di bagian akhir bab untuk membantu mereka yang berkeinginan untuk mendalami lebih lanjut. Selain itu, sebuah usaha telah dilakukan untuk membuat metodologi bagi pemodelan fisiologi.

2.1 Fisiologi dan Biokimia : Sumber Bagi Para Pembuat Model

Banyak buku ilmiah (*textbook*) bagus mengenai fisiologi (Ganong-89, Stryer-88) dan biokimia (Berne-88) tersedia di luar; terdapat kemungkinan pembuat model akan menemukan hasil kerja para ahli fisiologi yang juga merupakan pembuat model sebagai suatu hal yang sangat berguna (Guyton-86, Noordergraaf-80, Dedrick-73). Kamus medis juga merupakan alat yang penting (Stedman-82, Dorland-

88) dan juga berbagai *handbook* seperti Handbook of Physiology (Shepherd-83). Pembuat model yang terkini perlu pula merujuk ke hasil tulisan yang baru-baru dan yang “klasik”; kedua jenis referensi tersebut juga diberikan karena akan dibutuhkan untuk bab-bab selanjutnya.

2.2 Instrumentasi dan Pengukuran : Sumber Data

Bagian yang paling sulit dari pemodelan mungkin adalah menentukan nilai numerik dari seluruh parameter yang penting dan jangkauan nilai setiap variabel sebuah sistem. Tidak ada yang namanya manusia “rata-rata”, dan bila ada pun, tidak memungkinkan untuk mengukur nilai-nilai yang penting yang dibutuhkan tanpa menyebabkan stres yang tidak perlu dan invasi yang tidak diinginkan ke dalam tubuh. Pembuat model tidak boleh menyerah tetapi harus mencari data yang ada dari tulisan fisiologi yang tersedia. Beberapa sumber yang penting, sebagai tambahan untuk referensi yang telah disebutkan sebelumnya, adalah (Barratt-58 dan Wade-62) untuk data peredaran darah, dan (Cassels-62 dan 66, Emmanouilides-70, Goudsourzian-87, dan Katz-87) untuk data balita dan janin yang sulit untuk ditemukan.

Pembuat model yang serius pada suatu saat tertentu akan menemukan bahwa ketiadaan data yang dibutuhkan dalam berbagai tulisan yang ada sehingga hasil penelitian hewan dan observasi klinik akan diperlukan. Teknik pengukuran merupakan hal yang penting dalam pengambilan data baru; Webster dan lainnya telah mendiskusikan hal ini dalam (Webster-78).

Dalam bagian 2.7, pembuatan skala dan penggunaan grafik *allometric* (alometrik) dan persamaan akan didiskusikan. Hal tersebut merupakan hubungan yang memperbolehkan penentuan aproksimasi data manusia dari hasil pengukuran hewan, juga dari manusia yang ukurannya berbeda.

2.3 Aplikasi Matematik Untuk Pemodelan dan Simulasi

Model yang dikembangkan dan didiskusikan dalam buku ini berada dalam bentuk persamaan diferensial biasa (ODEs) (dengan kondisi awal), biasanya dalam bentuk orde pertama dengan persamaan aljabar yang berhubungan dengannya disajikan secara terpisah. Persamaan diferensial tersebut berasal dari persamaan diferensial parsial (PDEs) yang menggambarkan difusi yaitu

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = k_1 \frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} + k_2 \frac{\partial^2 \phi}{\partial y^2} + k_3 \frac{\partial^2 \phi}{\partial z^2} \quad (2.3.1)$$

atau persamaan pergerakan gelombang

$$\frac{\partial^2 \phi}{\partial t^2} = K_1 \frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} + K_2 \frac{\partial^2 \phi}{\partial y^2} + K_3 \frac{\partial^2 \phi}{\partial z^2} \quad (2.3.2)$$

Koefisien k_i dan K_j dalam beberapa kasus dapat merupakan sebuah fungsi dari waktu dan/atau arah daripada konstanta.

Biasanya hanya salah satu atau paling banyak 2 dimensi arah yang dianggap dan dipergunakan, sehingga persamaan bagian kanan untuk kedua persamaan dapat diubah menjadi bentuk diferensial. Oleh karena itu, bila arah x saja yang akan diperhatikan dalam persamaan (2.3.1), sebagai contoh, persamaan tersebut menjadi

$$\frac{\partial \phi_n}{\partial t} = k_1 \frac{(\phi_{n+1} + \phi_{n-1} - 2\phi_n)}{(\Delta x)^2} \quad (2.3.3)$$

dengan k_1 sebagai konstanta atau fungsi t , dan hal tersebut berlaku untuk persamaan (2.3.2). Oleh karena itu, PDEs dalam masalah laju alir dan difusi dapat dikonversikan ke dalam ODEs. Tetapi karena komputer digital digunakan, sebagai dampaknya, turunan waktu juga diperlakukan dengan beda hingga (*finite differences*).

Cara yang lain dalam menyelesaikan masalah yang digambarkan oleh persamaan diferensial parsial adalah metode elemen hingga (*finite element*). Metode ini berguna bagi masalah elastisitas, juga untuk masalah di bidang elektromagnetik dan laju alir fluida, terutama masalah dengan nilai batas yang tidak biasa (Vemuri-81, Vichnevetsky-81).

Karena beberapa sistem fisiologi dalam diwakili oleh suatu set persamaan linier, hasil numerik dari persamaan ODEs telah mendapat perhatian yang lebih dalam beberapa tahun ini, dan sejumlah algoritma untuk mengintegalkan telah dikembangkan dan dibandingkan (Lapidus-71). Algoritma tersebut dapat dibagi menjadi 2 kelompok yang mendasar yaitu metoda berbagai titik (*multipoint schemes*) (seperti Adam-Moulton) dan metode Runge-Kutta yang dapat berjalan sendiri dengan satu titik (*self-starting dan single-point*); sejumlah algoritma integrasi untuk tiap tipe disediakan dalam bahasa penyelesaian ODE (Mitchell-86). Untuk berbagai permasalahan biasa dalam biosimulasi dengan menggunakan ACSL, algoritma Runge-Kutta orde 2 lebih disukai. Namun, perlu dicatat bahwa metode prediksi tepat dan RK-Fehlberg memungkinkan pengubahan langkah waktu integrasi pada saat permasalahan terus berlanjut untuk mempertahankan kesalahan integrasi agar berada di bawah batasan yang telah ditetapkan sebelumnya.

Statistik merupakan hal yang menarik bagi pembuat model biosistem karena distribusi probabilitas diperlukan untuk menggambarkan variasi parameter apapun dalam populasi tertentu. Jika distribusi tersebut diketahui atau dapat ditebak, distribusi tersebut dapat digunakan untuk memvariasikan satu atau lebih parameter dalam sebuah model pada saat pengulangan simulasi dilakukan, dan hasil rata-rata atau jangkauan respons dapat dicatat (ini dinamakan pembelajaran Monte Carlo). Aplikasi tersebut

dalam *biomodeling* dan probabilitas tidak diberikan dalam bentuk contoh yang spesifik di dalam buku ini, tetapi bagi pembaca yang memiliki pengetahuan tentang probabilitas dapat melanjutkan dengan mempelajari hal-hal tersebut dengan mudah.

Pengendalian umpan balik yang otomatis juga merupakan hal yang penting dalam beberapa model yang akan didiskusikan dan dalam berbagai model lain yang mungkin dapat dibangun. Sebuah pengenalan elementer mengenai sistem umpan balik negatif dan pemodelannya diberikan dalam Appendix C serta aplikasinya didiskusikan dalam sub-bab 4.5 dan Bab 8. Referensi yang penting adalah (Jones-69, Houk-88 dan Mitamura-87).

2.4 Komputer : Perangkat Lunak dan Perangkat Keras

Penelitian mengenai model yang digambarkan dalam buku ini membutuhkan komputer dengan kekuatan setidaknya setara dengan IBM AT, dengan *hard disk* dan *math chip* serta sebuah printer laser atau *dot matrix*; sebuah Mac II dapat pula digunakan. Komputer berkekuatan besar termasuk *workstations* seperti the Sun dan Hewlett-Packard, lebih disukai bagi mereka dengan masalah yang telah berkembang melebihi diskusi yang ada di sini. Perangkat lunak yang esensial bagi pembuat model sistem yang dinamis adalah bahasa penyelesaian persamaan diferensial seperti ACSL, CSMP atau CSSL-IV; sebagian besar bahasa tersebut telah dirancang untuk digunakan dengan bahasa yang programnya adalah untuk mengubah bahasa pemrograman menjadi perintah untuk komputer, seperti Fortran atau C. ACSL dan penggunaannya diperkenalkan dalam Appendix A; selain itu, terdapat bahasa lainnya yang dapat menjadi referensi.

2.5 Teknik Pemodelan

Teknik yang penting bagi pembuat model biosistem didiskusikan di dalam berbagai buku dan karya tulis tanpa berusaha untuk membuat teknik pemodelan formal (Beneken-72, Doebelin-80, Spriet-82, Moller-83). Sage telah menyarankan suatu metode formal untuk membangun sebuah model, tetapi metode tersebut tampak lebih cocok untuk pemodelan ekonomi daripada fisiologi (Sage-77). Hasil penelitian Sargent mengenai masalah dalam proses verifikasi dan validasi suatu model merupakan hal yang penting bagi pembuat model di bidang apapun (Sargent-82).

Dalam pemodelan yang digambarkan dalam buku ini dan dalam hasil kerja berbagai penulis yang diungkapkan di sini, pendekatannya adalah dengan memulai dari berbagai submodel yang sederhana yang kemudian dikembangkan menjadi model sebuah sistem yang lebih kompleks dengan menambahkan komponen ke dalam submodel-submodel tersebut dan mengkombinasikan submodel-submodel tersebut. Oleh karena itu, dalam bab 4, sebuah segmen mengenai arteri atau vena dimodelkan,

kemudian berbagai segmen tersebut dikombinasikan dengan beberapa kerangan (*valves*) dan sebuah variabel untuk mewakili ventrikel sehingga dapat menghasilkan jantung sebelah kiri dan sistem yang sistemik. Langkah selanjutnya adalah pembangunan submodel untuk jantung sebelah kanan dan sistem pulmonari dan submodel tersebut ditambahkan ke sistem pertama untuk membentuk satu rangkaian. Kemudian pengendalian tekanan ditambahkan dan kemudian, dalam bab 5 dan 6, kombinasi antara model tekanan-laju alir dengan model transportasi dibahas. Dalam perkembangannya, model diperiksa untuk memastikan apakah model tersebut masih dapat digunakan dan kevalidannya. Penulis berharap submodel yang ditampilkan di sini akan berfungsi sebagai modul yang akan melatih pembuat model menjadi lebih baik dalam hal membangun simulasi komputer yang menjadi fokus mereka.

2.6 Sistem Satuan

Pada mulanya, sistem metrik yang digunakan dalam sebagian besar hasil kerja sains berada dalam bentuk CGS (sentimeter-gram-detik) tetapi pada awal 1935, terjadi perubahan sistem menjadi sistem MKS (meter-kilogram-detik). Pada tahun 1950, sistem MKS digantikan dengan sistem MKSA (meter-kilogram-detik-ampere) yang menyediakan hubungan antara satuan mekanik dengan satuan elektrik. Modifikasi sistem MKSA yang lebih jauh menjadi sistem SI (Système International d'Unités) telah dinyatakan dan diberikan status resmi dalam Konferensi Umum Mengenai Berat dan Ukuran yang ke-11 di Paris pada tahun 1960 (Mettler-64); Biro Standar Nasional (U.S. National Bureau of Standards) menerima sistem tersebut pada tahun 1962 dan Undang-Undang Konversi Metrik pada tahun 1975 (Metric Conversion Act of 1975) (U.S. Public Law 94-168) menyatakan pengadopsiannya secara umum.

Sistem SI memiliki tujuh satuan, yang didefinisikan untuk tujuh kuantitas dasar yang diperlihatkan dalam tabel 2.6.1.

Tabel 2.6.1 Tujuh Kuantitas Dasar Sistem SI

Kuantitas	Nama	simbol SI
Panjang	meter	m
Massa	kilogram	kg
Waktu	detik	s
Temperatur	Kelvin	K
Jumlah zat	mol	mol
Arus listrik	ampere	A
Intensitas penerangan	candela	cd

Dahulu, profesi medis di Amerika Serikat menggunakan sistem CGS dengan penambahan beberapa satuan lain. Tekanan darah, sebagai contoh, diukur dalam satuan mm Hg (milimeter air raksa), sehingga nilai tersebut bergantung kepada gaya gravitasi yang nilainya bervariasi karena bergantung terhadap jarak ke inti bumi. Satuan SI, terutama dalam hal pengenalan penggunaan mol untuk menyatakan banyaknya suatu zat, harusnya mengarah ke perubahan yang penting dalam bidang pengukuran klinik di laboratorium. Ahli sains Eropa mulai menggunakan sistem SI dalam karya tulis klinik yang dipublikasikan tetapi penerimaannya lambat di Amerika Serikat (Goldman-81) khususnya di bidang medis. Terdapat alasan yang dapat diterima untuk membuat berbagai usaha untuk perubahan tersebut terus berjalan dan di buku ini beberapa satuan baru akan diperlihatkan bersamaan dengan yang lama dalam beberapa aplikasi yang umum.

Tabel 2.6.2 menyediakan daftar turunan satuan SI dengan nama khusus dan simbol. Daftar ini tidak mengikutsertakan turunan satuan ke radioaktivitas, dosis X-ray dan kuantitas lain yang berhubungan dengannya.

Tabel 2.6.3 menyajikan satuan alternatif yang bukan merupakan bagian dari SI secara resmi tetapi diakui dapat digunakan karena kemudahan dan penggunaannya yang luas.

Perlu dicatat bahwa Q sering digunakan untuk menyatakan laju alir darah dalam tulisan medis. Dalam buku ini, kita akan menggunakan q untuk menyatakan variabel volum fluida dan Q untuk volum tetap, atau kuantitas, sementara f atau F untuk laju alir. Oleh karena itu, kita dapat menyatakan keluaran jantung (CO) dengan F atau $\dot{Q} \equiv \frac{dQ}{dt}$.

Perlu dicatat bahwa turunan satuan di kedua daftar tersebut dapat dinyatakan dalam satuan SI yang merupakan hal yang penting pada saat pemeriksaan apakah persamaan masih konsisten. Sebagai contoh, konduktivitas termal, yang diberikan dalam watt per meter kelvin memiliki dasar satuan m^3/K^3 . Kita akan menggunakan satuan ini dan satuan SI lainnya untuk memeriksa satuan dalam persamaan difusi termal di Bab 7.

Kata awalan yang penting digunakan dengan satuan SI agar nilai numerik berada pada jangkauan yang sesuai. Beberapa awalan didefinisikan di Tabel 2.6.4.

Beberapa faktor konversi dari satuan bukan SI ke SI diberikan di Tabel 2.6.5.

Tabel 2.6.2 Daftar Turunan Satuan SI

Kuantitas	Turunan Satuan	Nama	simbol SI
Luas	m^2		
Volum	m^3		
Kecepatan	m/s		
Akselerasi	m/s^2		
Densitas	kg/m^3		
Gaya	$kg \cdot m/s^2$	newton	N
Tekanan	N/m^2	pascal	Pa
Kerja, energi, panas	$N \cdot m$	joule	J
Daya	J/s	watt	W
Kuantitas listrik	$A \cdot s$	coulomb	C
Potensial listrik	W/A	volt	V
Kapasitansi	C/V	farad	F
Resistansi	V/A	ohm	Ω
Konduktansi	A/V	siemens	S
Fluks magnet	$V \cdot s$	weber	Wb
Densitas fluks magnet	Wb/m^2	tesla	T
Induktansi	Wb/A	henry	H
Frekuensi	$1/s$	hertz	Hz
Kekuatan medan magnet	V/m	volt per meter	
Densitas muatan listrik	C/m^3	coloumb per m^3	
Densitas fluks listrik	C/m^2	coloumb per m^2	
Permisivitas	F/m	farad per meter	
Permeabilitas	H/m	henry per meter	
Viskositas dinamik	$Pa \cdot s$	pascal second	
<i>Moment of force</i>	$N \cdot m$	Newton meter	
Tegangan permukaan	N/m	Newton per meter	
Densitas daya/fluks panas	W/m^2	watt per m^2	
Kapasitas panas, entropi	J/K	Joule per Kelvin	
Kapasitas panas spesifik atau entropi spesifik	$J/(kg \cdot K)$	Joule per kg Kelvin	
Energi spesifik	J/kg	joule per kg	
Konduktivitas termal	$W/(m \cdot K)$	watt per m Kelvin	
Densitas energi	J/m^3	joule per cubic meter	
Energi molar	J/mol	joule per mol	
Entropi molar, kapasitas panas molar	$J/(mol \cdot K)$	joule per mol kelvin	

Tabel 2.6.3 Satuan Alternatif yang Dimanfaatkan Secara Meluas Karena Kemudahannya

Kuantitas	Simbol	Satuan
Waktu	t	menit (min), jam (h), hari (d), tahun (a)
Temperatur	T	derajat Celsius ($^{\circ}\text{C}$)
Sudut <i>plane</i>	θ	derajat ($^{\circ}$), menit ($'$), detik ($''$)
Volum	V	liter (L), mililiter (mL)
Massa	m	gram (g atau gm), milikg
Tekanan	p	bar (bar), nama khusus untuk 10^5 Pa
Laju alir	x, f	mililiters/detik (mL/s) atau liter per menit (L/min)
Laju alir senyawa terlarut		g/detik atau milimol/detik
Laju alir fluida		
Hambatan	R	$\text{g}/(\text{cm}^4 \cdot \text{detik})$ (satuan CGS)
<i>Flow inertance</i>	L	g/cm^4 (satuan CGS)
<i>Vessel compliance</i>	C	$\text{cm}^4 \cdot \text{detik}^2/\text{g}$ (satuan CGS)
Tekanan	P	$\text{dynes}/\text{cm}^2 = \text{g}/(\text{cm} \cdot \text{sec}^2)$ (Satuan CGS)

Tabel 2.6.4 Kata Awalan untuk Nilai Numerik Tertentu

Faktor	Kata Awalan	Simbol
10^9	giga	G
10^6	mega	M
10^3	kilo	k
10^2	hekto	h
10	deka	da
10^{-1}	centi	c
10^{-3}	milli	m
10^{-6}	mikro	μ
10^{-9}	nano	n
10^{-12}	piko	p

Tabel 2.6.5 Faktor Konversi dari Satuan Bukan SI ke Dalam SI

Kuantitas	Nama	Simbol	Satu satuan = satuan SI
Panjang	inci	in	$2,54 \cdot 10^{-2} \text{ m}$
Panjang	angstrom	$\text{\AA}$	10^{-10} m
Massa	pons	lb	0,4536 kg
Gaya dari gravitasi	kg.force	kgf	9,8066 N
Tekanan	mm Hg	mm Hg	133,32 Pa
Tekanan atmosferik	torr	Torr	1,0 mmHg
Energi panas	Satuan panas Inggris	Btu	1055 J
Energi termokimia	kalori	cal	4,184 J

2.7 *Scaling* dalam pemodelan sistem fisiologi

Masalah umum dalam pemodelan fisiologi adalah penentuan parameter sistem (sebagai contoh laju metabolisme atau keluaran jantung pada saat istirahat) bagi beberapa manusia dan hewan mamalia lain, dengan menganggap bahwa kita mengetahui nilai numerik parameter tersebut bagi standar atau rata-rata individu. Parameter tersebut dapat berupa fungsi dari berat atau umur dan dari pengetahuan mengenai hubungan tersebut setidaknya memungkinkan kita untuk menemukan nilai aproksimasinya. Terdapat berbagai percobaan yang menunjukkan bahwa pengkalibrasian seperti itu dapat dilakukan; sebagai contoh adalah hubungan linier antara laju metabolisme, M , dan berat badan, B , ketika dialurkan pada skala logaritmik, tidak hanya untuk semua manusia tetapi untuk seluruh mamalia (Kleiber-47, Dickinson-77, Boxenbaum-82, Sackner-74). Oleh karena itu, dari sebuah grafik log-log, nilai-nilai percobaan yang ditentukan untuk 26 mamalia mulai dari tikus hingga sapi dapat dilihat berada di dekat garis lurus yang ditentukan oleh persamaan regresi (lihat bagian 9.1):

$$\log M = 1.83 + 0.756 \log B \pm 0.05 \quad (2.7.1)$$

dengan M adalah kilokalori per hari, B dalam gram dan faktor 0,05 sebagai standar deviasi. Dengan mengabaikan standar deviasi dan mengubah satuan kilokalori per jam untuk M dan kilogram untuk B , kita dapat mengubah persamaan tersebut menjadi

$$\begin{aligned} \log M - \log B^{0.756} &= \log 522.0, \text{ sehingga} \\ M &= 522.0 * B^{0.756} \end{aligned} \quad (2.7.2)$$

Persamaan seperti itu dinamakan persamaan alometrik. Persamaan tersebut telah ditentukan melalui eksperimen terhadap mamalia untuk berbagai sifat yang bervariasi terhadap berat badan B (dalam kilogram), termasuk kedua persamaan yang ditunjukkan di Gambar 2.7.1 dan yang berikutnya (Adolph-49):

$$\begin{aligned} \text{Penggunaan oksigen (ml/min), } V_{O_2} &= 10.0 * B^{0.75} \\ \text{Laju ventilasi (L/min), } V &= 0.266 * B^{0.74} \\ \text{Massa jantung (kg), } W_h &= 0.00575 * B^{0.98} \\ \text{Massa otak (kg), } W_{br} &= 0.0103 * B^{0.7} \\ \text{Massa darah total (kg), } W_{bl} &= 0.0589 * B \\ \text{Keluaran kreatinin (}\mu\text{g/hr), } N &= 0.586 * B^{0.90} \\ \text{Keluaran jantung (jantung) (L/min), } \dot{Q} &= 0.2 * B^{0.75} \\ \text{Keluaran jantung (jantung) (ml/s), } \dot{Q} &= 3.33 * B^{0.75} \end{aligned} \quad (2.7.3)$$

Hubungan tersebut dapat berfungsi sebagai bantuan dalam pembangunan model yang akan menggunakan data dari eksperimen anjing atau data klinik dari berbagai ukuran manusia. Perlu dicatat bahwa untuk persamaan keluaran jantung yang penting (dan juga bagi metabolisme *basal* dan laju ventilasi), berat badan akan meningkat hingga pangkat (sekitar) tiga per empat. Oleh karena nilai tersebut dekat dengan pangkat dua per tiga, dan karena luas permukaan sebuah bola berubah terhadap pangkat dua per tiga dari volumenya, mulanya terpikirkan bahwa terdapat alasan fisiologi bagi kuantitas-kuantitas tersebut seperti hubungan proporsional antara metabolisme basal, keluaran jantung dan laju ventilasi dengan luas permukaan kulit. Tentunya sebagian besar tubuh kita tidak terlalu bulat dan persamaan yang lebih baik untuk permukaan kulit manusia (Dubois-27) telah dibuat :

$$S = 0.007184 * B^{0.425} * L^{0.725} \text{ m}^2 \quad (2.7.4)$$

dengan B sebagai berat badan (manusia) dan L sebagai tinggi badan (cm).

Perhitungan S dari persamaan Dubois bagi pasien pembedahan menggunakan hasil perhitungan tersebut untuk menentukan indeks jantung, CI, hasil dari pengukuran keluaran jantung, $\dot{Q}$, (atau CO) yang dibagi dengan S, merupakan hal yang umum.

$$CI = \dot{Q} / S \quad \text{L}/(\text{min} * \text{m}^2) \quad (2.7.5)$$

Indeks ini berfungsi sebagai pengarah dalam proses administrasi obat bius dan berbagai obat-obatan lain yang diperlukan dalam prosedur pembedahan. Tetapi bagi tujuan pemodelan kita, dan tentunya untuk memperkirakan parameter manusia yang ekuivalen terhadap hasil eksperimen anjing, hanya persamaan dengan basis berat badan yang akan digunakan.

Para pembuat model harus menyadari bahwa persamaan alometrik ini tidak akan berguna untuk menentukan parameter bagi balita yang umurnya di bawah 2 tahun (Goudsouzian-87) dan pemodelan janin masih lebih sulit (Waisman-70). Seperti halnya dalam penggunaan persamaan alometrik untuk manusia yang lanjut usia atau hewan tua, pembuat model harus berhati-hati karena terdapat penurunan yang signifikan kuantitas fisiologi terhadap umur (Evans-73, Stephen-86, McLeskey-86); sehingga indeks jantung pada umur 75 mungkin harus dikurangi hingga 70% nilai indeks jantungnya pada saat umur 30, sementara penghilangan *half life* obat diazepam mungkin harus dilipatgandakan. Perlu dicatat bahwa terdapat kemungkinan adanya efek yang berbeda bila obesitas dibandingkan dengan jenis perubahan ukuran lainnya pada manusia.

Gambar 2.7.1 di-scan saja

BAB 3

PERPINDAHAN MASSA : PEMODELAN RUANGAN

3.0 Pengenalan

Proses penggunaan, perpindahan dan eliminasi berbagai zat dalam tubuh merupakan hal yang penting baik dalam penelitian maupun dalam kerja klinik. Berbagai senyawa dapat terbawa oleh aliran fluida dan proses difusi dalam jaringan tubuh (Bird-60), (Jacquez-72).

Aliran perpindahan senyawa seperti oksigen atau senyawa obat-obatan di dalam tubuh dapat terjadi melalui berbagai cara yaitu

1. Aliran darah dalam sistem peredaran darah
2. Aliran udara dalam sistem pernapasan
3. Aliran makanan dan cairan pencernaan dalam sistem pencernaan
4. Aliran kencing dalam sistem *renal and urinary*

Pemodelan proses perpindahan suatu aliran dalam sistem fisiologi dibahas lebih mendalam di bagian 3.2 hingga 3.5.

Difusi senyawa atau zat melalui membran yang memisahkan antara darah dari jaringan atau udara dalam paru-paru dapat pula terjadi melalui berbagai cara (Cooney-76), (Friedman-86) termasuk cara berikut

1. **Difusi pasif** yang merupakan proses pergerakan senyawa akibat adanya perbedaan konsentrasi diantara kedua sisi membran, sesuai dengan hukum Fick's. Difusi seperti ini dapat difasilitasi oleh berbagai efek yang dapat memodifikasi konstanta difusi.
2. **Transportasi aktif** merupakan proses (yang tidak begitu dimengerti) yang dapat menggunakan energi untuk memaksa aliran bergerak melawan arah aliran difusi pasif.
3. **Difusi pasif dari atom yang terionisasi atau radikal** atau elektrolit merupakan peristiwa akibat adanya kontribusi sifat elektrik membran kepada aliran.
4. **Osmosis** adalah peristiwa perpindahan pelarut melalui membran dari bagian yang berkonsentrasi rendah ke bagian yang berkonsentrasi tinggi.
5. **Aliran yang terinduksi oleh tekanan** seperti di glomerulus yang ada di ginjal yang merupakan tempat yang memiliki beda tekan sehingga terjadi aliran melalui membran dengan ukuran molekul aliran tersebut lebih kecil daripada pori-pori membran.

Berbagai model telah digunakan untuk menggambarkan pergerakan berbagai senyawa dan zat di dalam tubuh; beberapa diantaranya adalah sebagai berikut

1. **Indikator zat**, yang terinfus di dalam darah untuk mengukur keluaran jantung dan volum darah (Zierler-66, Bassingthwaigh-77) dan penelitian kerusakan jantung tanpa terjadinya invasi (Zimmerman-60). Awalnya, pewarna yang tidak bereaksi (*inert*), yang dapat melekat pada sel darah merah dan proses penghilangannya dari sirkulasi tergolong lambat, digunakan. Infusi larutan salin yang dingin (Roselli-75) dapat digunakan untuk menggantikan pewarna untuk tujuan tertentu seperti pengukuran keluaran jantung (lihat bagian 3.4). *Radionuclide angiocardiology* juga digunakan untuk menghindari proses katektisasi. (Flaherty-67).
2. **Senyawa obat** yang dimasukkan ke dalam tubuh melalui vena dan dalam bentuk cairan dengan cara injeksi *intravenous* atau tetes atau, dalam bentuk gas, melalui paru-paru. Proses memasukkan obat ke dalam tubuh melalui sistem pencernaan, dengan difusi melalui kulit atau injeksi ke dalam jaringan, juga digunakan. Istilah kinetika senyawa obat (*pharmacokinetics*) digunakan untuk menggambarkan kinetika perpindahan senyawa kimia tersebut (Gibaldi-82, Friedman-86, Teorell-74); istilah dinamika senyawa obat (*pharmacodynamics*) digunakan untuk menggambarkan dinamika dari aksi obat terhadap tubuh.
3. **Senyawa alami** seperti protein, oksigen, atau ion natrium yang dibawa oleh aliran darah atau aliran udara dalam paru-paru.
4. **Pelacak dari senyawa radioaktif**, yang telah menjadi bagian dari berbagai senyawa yang kinetiknya sedang dipelajari.
5. **Energi panas** yang juga ditransportasikan oleh aliran udara atau darah dan difusi dalam jaringan. Pemodelannya sama seperti untuk tipe-tipe yang telah disebutkan sebelumnya, tetapi terdapat banyak perbedaan, dan pemodelan pengendalian temperatur serta aliran panas dalam tubuh dibahas di bab 7.

3.1 Difusi : Persamaan dan Pemodelan

Dalam fisiologi, kita lebih memperhatikan difusi senyawa terlarut melalui membran semipermeabel seperti dinding berkapiler. Proses perpindahan pelarut (biasanya air) melalui membran juga merupakan hal yang penting. Kita akan mengasumsikan bahwa senyawa terlarut termasuk senyawa non-elektrolit sehingga gaya elektrik tidak perlu dipertimbangkan. Kita akan mengasumsikan kasus ini termasuk kasus satu dimensi, yang sesuai bagi aplikasi biologi. Dalam kasus ini, fluks difusi bebas, atau laju alir senyawa terlarut tiap luas penampang aliran, diberikan oleh hukum pertama Fick's yaitu

$$J_s = -D_s * \frac{d\gamma_s}{dx} + J_v * \gamma_s \quad (3.1.1)$$

dimana J_s adalah fluks senyawa terlarut dan J_v adalah total fluks. Dalam pernyataan pertama untuk persamaan (3.1.1) bagian kanan, D_s adalah koefisien difusivitas massa senyawa terlarut s di membran, x adalah jarak normal pada membran dan γ_s (gm/cm^3) adalah konsentrasi s di dalam pelarut. Pernyataan pertama bagian kanan dari persamaan (3.1.1) biasanya dinamakan fluks difusi senyawa terlarut; sementara pernyataan kedua adalah senyawa terlarut yang dibawa oleh fluks volum J_v , dan biasanya dapat diabaikan ketika difusi di dalam membran saja yang akan diperhatikan (namun, di dalam perpindahan senyawa terlarut dalam vena dan arteri pernyataan kedualah yang penting).

Laju alir senyawa terlarut s melalui membran yang seragam dengan luas penampang A dan ketebalan Δx , dengan mengabaikan fluks volum, adalah

$$f_s = J_s * A = - \left(A * \frac{D_s}{\Delta x} \right) * \Delta \gamma \quad (\text{gm/s}) \quad (3.1.2)$$

Untuk sistem satu bilik atau segmen yang diberikan oleh gambar 3.1.1, konsentrasi γ_1 diasumsikan seragam. (M adalah pojok kiri atas dari bilik yang menandakan bahwa tempat tersebut dianggap sebagai “ruang pencampuran sempurna” yang berarti terjadi peristiwa pencampuran terus menerus). Laju alir masuk $f_{in}(t)$ senyawa terlarut juga telah diasumsikan sehingga neraca massa senyawa terlarut, dari persamaan (3.1.2), adalah

$$f_{in} - f_{12} = f_{in} + K_1 (\gamma_2 - \gamma_1) \quad (3.1.3)$$

dengan $K_1 = A_1 * D_s / \Delta x_1$ dan γ_2 adalah konsentrasi di luar bilik (atau di dalam bilik berikutnya). Perlu dicatat bahwa kita telah menghilangkan penulisan *subscript* untuk senyawa s untuk menghindari kebingungan karena adanya *subscript* yang mengacu kepada nomor bilik telah digunakan.

Gambar 3.1.1. Sebuah sistem satu bilik, memiliki sifat pencampuran sempurna, dengan nilai laju masuk senyawa terlarut diketahui, dan keluaran difusi ke daerah dengan konsentrasi senyawa terlarut γ_2 diketahui.

Jika γ_2 adalah nol dan q_1 adalah kuantitas senyawa terlarut dalam bilik

$$\frac{dq_1}{dt} = f_{in} - K_1 * \gamma_1 \quad (3.1.4)$$

atau dalam bentuk integral

$$q_1 = \int_0^t (f_{in} - K_1 * \gamma_1) dt + q_1(0)$$

dengan $q_1(0)$ adalah massa awal senyawa terlarut s di dalam bilik.

Jika 2 sistem bilik difusi dibuat seperti yang diberikan pada gambar 3.1.2 dan jika γ_2 konsentrasinya tidak sama dengan nol di bilik kedua, persamaan untuk bilik 1 dan 2 dapat ditulis sebagai berikut

$$\frac{dq_1}{dt} = f_{in} - K_1 * (\gamma_1 - \gamma_2) \quad (3.1.5)$$

$$\frac{dq_2}{dt} = K_1 * (\gamma_1 - \gamma_2) - K_2 * \gamma_2 \quad (3.1.6)$$

dengan $K_2 = A_2 * D_s / \Delta x_2$ dan konsentrasi di luar bilik kedua nol (atau membran kedua hanya memperbolehkan aliran fluida ke satu arah saja).

Gambar 3.1.2 Sistem Difusi Untuk Dua Bilik

Pekerjaan yang diinginkan adalah dengan persamaan yang memiliki satu variabel dan penggunaan variabel yang baik untuk persamaan (3.1.5) dan (3.1.6) adalah dalam variabel konsentrasi. Jika kita membagi kedua persamaan tersebut dengan volum bilik masing-masing, V_1 dan V_2 , dan menggunakan $q_1/V_1 = \gamma_1$ dan $q_2/V_2 = \gamma_2$ maka

$$V_1 * \frac{d\gamma_1}{dt} = f_{in} - K_1 * (\gamma_1 - \gamma_2) \quad (3.1.7)$$

$$V_2 * \frac{d\gamma_2}{dt} = K_1 * (\gamma_1 - \gamma_2) - K_2 * \gamma_2 \quad (3.1.8)$$

Metode pemodelan yang digunakan dalam mempelajari perpindahan massa dan energi di dalam tubuh adalah berdasarkan *compartmentalization* bagian-bagian tubuh yang merupakan tempat senyawa masuk dalam jumlah yang tidak dapat diabaikan. Hal ini memungkinkan untuk membuat model kontinu dari, misalnya, sirkulasi arteri tetapi penggambaran kinetiknya yang mendetil membuat model tersebut tidak dapat digunakan karena adanya percabangan membuat model tersebut menjadi rumit. Penyusunan pembuluh darah, bagian paru-paru atau jaringan dapat dipilih menjadi berbagai bilik yang terhubung

oleh aliran fluida atau difusi melalui jaringan atau dinding pembuluh. Pemilihan ukuran dan jumlah bilik yang dibutuhkan sudah merupakan masalah pertama yang besar di dalam usaha pemodelan dan akan dibahas beberapa kali dalam beberapa contoh selanjutnya.

Beberapa asumsi awal yang dibuat berdasarkan sistem dan pemodelannya; namun, nanti akan ada, pada saat perbaikan model, beberapa asumsi tidak akan digunakan. Berbagai asumsi awal tersebut adalah

1. Sistem dapat dibagi menjadi beberapa bilik yang merupakan “ruang pencampuran sempurna” dalam arti pencampuran darah (dan senyawa di dalamnya) dengan isi bilik yang sebenarnya berlangsung terus menerus dan menyeluruh atau “bilik tersumbat (*delay*)” dalam arti terjadinya penundaan perpindahan dengan tidak terjadinya pencampuran dan perjalanan bagi konsentrasi keluaran adalah sama dengan bagi konsentrasi umpan kecuali untuk penundaan.
2. Laju alir darah diantara kedua bilik berlangsung ke segala arah, konstan, dan tanpa kontraksi. Pada saatnya, kita akan berurusan dengan laju alir yang berubah-ubah dan berkontraksi, dengan menggunakan sistem *multiple models* (lihat bab 6).
3. Laju alir senyawa dalam darah lebih kecil daripada laju alir darah sehingga tidak memberi perubahan terhadap laju alir total. Oleh karena itu, kita dapat mengasumsikan bahwa persamaan untuk laju alir, tekanan dan volum darah (yang dibahas pada Bab 4) tidak terpengaruh oleh penambahan suatu senyawa secara langsung. Kasus senyawa yang dibawa oleh udara, seperti oksigen, senyawa yang berpindah dapat memberi pengaruh terhadap jumlah laju alir, dan perlu dipertimbangkan penggunaan persamaan laju alir-tekanan. (lihat bagian 5.3)
4. Mulanya, akan diasumsikan bahwa senyawa tidak berinteraksi dengan darah secara kimia. Pada saatnya, kita akan meninjau kombinasi kebalikan dari suatu senyawa, misalnya oksigen dengan sel darah merah, yang ekuivalen terhadap peningkatan oksigen terlarut di dalam darah. Selain itu, perlu dilakukan pertimbangan mengenai berbagai senyawa yang akan berinteraksi satu sama lainnya, mengalami metabolisme, mengikat bagian penerima pada suatu senyawa kimia atau protein, dan seterusnya.
5. Sel darah merah merupakan bagian dari volum darah yang signifikan (hematokrit) dan tidak berpindah secepat perpindahan plasma darah. Walaupun begitu, seluruh komponen darah akan diasumsikan berpindah pada kecepatan yang sama.

3.2 Model Satu Bilik : Laplace dan Penyelesaian Numerik

Anggapan bahwa seluruh sistem peredaran darah sebagai satu bilik dapat dilakukan. Hal ini berlaku, sebagai contoh jika zat terlarut adalah zat yang tidak dapat bereaksi seperti indikator molekul dan berukuran besar seperti pewarna indosianin hijau yang telah diinfuskan ke dalam darah, karena senyawa

ini tidak dapat berdifusi ke dalam jaringan dan proses penghilangannya lambat. Namun, pembelajaran mengenai kinetika obat lain yang lebih lambat dapat dilakukan, walau obat tersebut pada akhirnya dapat berdifusi ke dalam jaringan, konsentrasi obat di dalam jaringan dianggap sama dengan konsentrasi obat di darah.

Kita tidak tertarik dengan kasus-kasus sederhana seperti di atas, tetapi akan memilih satu sebagai contoh pertama penggunaan transformasi Laplace (lihat Appendix B) dan bahasa penyelesaian persamaan diferensial dengan Matlab (lihat Appendix A), dengan catatan kecil bawa kedua metode tersebut membuat kemudahan dalam pembelajaran model yang lebih kompleks dan lebih baik.

Untuk menganalisis sistem satu bilik pada Gambar 3.1.1, kita akan memulai dengan mengasumsikan bahwa kinetiknya dapat digambarkan oleh persamaan diferensial orde satu (3.1.4), dengan q_1 digantikan oleh $V_1 * \gamma_1$, produk dari volum (yang konstan, V_1) dan konsentrasi γ_1 :

$$V_1 * \frac{d\gamma_1}{dt} = f_{in} - K_1 * \gamma_1 \quad (3.2.1)$$

dengan kondisi awal $\gamma_1(0) = q_1(0)/V_1$.

Jika f_{in} merupakan fungsi *step* sebuah laju masuk dengan amplitudo A

$$f_{in} = A * u(t) \quad (3.2.2)$$

dan transformasi Laplace-nya (lihat Appendix B) adalah A/s. Transformasi Laplace untuk pers.(3.2.1) adalah

$$V_1 * (s * \Gamma_1 - \gamma_1(0)) = \frac{A}{s} - K_1 * \Gamma_1 \quad (3.2.3)$$

dengan γ_1 digantikan oleh Γ_1 untuk menandakan perubahan variabel bebas dari t ke s.

Penyelesaian untuk Γ_1 untuk pers (3.2.3) adalah

$$\Gamma_1(s) = \frac{\frac{A}{V_1}}{s \left(s + \frac{K_1}{V_1} \right)} + \frac{\gamma_1}{\left(s + \frac{K_1}{V_1} \right)} \quad (3.2.4)$$

Dari tabel transformasi Laplace (Appendix B)

$$\gamma_1(t) = \left(\frac{A}{V_1} * \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}} \right) \right) + \gamma_1(0) * e^{-\frac{t}{T_1}} \quad (3.2.5)$$

dengan T_1 adalah konstanta karakteristik waktu sistem, sama dengan V_1/K_1 . Jika nilai numerik untuk parameter sistem dan kondisi awal adalah $A=0.6$, $V_1=3.0$, $K_1=0.01$ dan $\gamma_1=25.0$ (dalam satuan yang konsisten) maka respons $\gamma_1(t)$ adalah

$$\gamma_1(t) = \left(60 * \left(1 - e^{\frac{-t}{300}} \right) \right) + 25 * e^{\frac{-t}{300}} \quad (3.2.6)$$

Respons terdiri atas pernyataan pertama yang menyatakan kenaikan amplitudo sebesar 60 dalam respons terhadap masukan, yang diikuti oleh penurunan secara eksponensial di dalam respons terhadap amplitudo awal dan $\gamma_1 = 25$. Nilai numerik dari fungsi respons dapat ditentukan oleh program Fortran atau Basic yang sederhana, dan dialurkan pada Gambar 3.2.1a, bersama dengan penjumlahannya, dengan total respons $\gamma_1 \equiv C_1$.

Walau penyelesaian bentuk tertutup dari sistem linier ini yang telah diberikan (3.2.4) adalah hasil berharga dari analisis transformasi Laplace, penentuan keluaran grafik untuk satu set nilai numerik parameter dapat diperoleh secara mudah dari persamaan pertamanya dengan menggunakan perangkat lunak penyelesaian persamaan diferensial Matlab.

Penyelesaian dengan software matlab : Pertama-tama dimulai dengan mengubah persamaan 3.2.1 menjadi sistem persamaan ODEs orde satu

$$y = y(1)$$

$$dy/dt = -0.01/3 * y(1) + 0.6/3$$

Sistem persamaan tersebut dibuat dalam satu m-file dengan nama contoh. Isi m-file tersebut dapat dibuat sebagai berikut

```
function dydt = contoh(t,y)
dydt = [(-0.01/3*y(1)+0.6/3)];
```

Untuk menjalankan simulasi tersebut, suatu m-file dapat dibuat. Isi m-file tersebut dapat dibuat sebagai berikut

```
[t,y] = ode45(@contoh,[0 1200],[25]);
plot(t,y(:,1),'-')
title('solusi sistem satu bilik');
xlabel('waktu');
ylabel('konsentrasi');
```

Gambar 3.2.1 Konsentrasi Γ_1 untuk Sistem Satu Bilik Terhadap Waktu

Hasil yang lebih menarik akan didapat bila laju alir masuk obat dihentikan pada saat 500 detik sejak penyuntikan obat. Penyelesaian untuk ini membutuhkan 2 persamaan diferensial yaitu yang pertama untuk pada saat obat disuntikkan dan yang kedua untuk keadaan pada saat penyuntikkan obat dihentikan. Persamaan pertama adalah persamaan di m-file contoh. Persamaan yang kedua dibuat di m-file yang lain di bawah nama lain (misalnya contoh2)

```
function dydt = contoh2(t,y)
dydt = [-0.01/3*y(1)];
```

Kemudian, m-file untuk menjalankan kedua persamaan tersebut hingga 900 detik dengan nilai awal 15 adalah sebagai berikut

```
[ta,ya] = ode45(@contoh,[0 500],[15]);
[m n] = size(ya);
[tb,yb] = ode45(@contoh2,[500 900],ya(m));
[a b] = size(yb);
yc = yb(2:a);
tc = tb(2:a);
[c d] = size(yc);
```

```

yd(1:m) = ya;
t(1:m) = ta;
yd(m+1:m+c) = yc(1:c);
t(m+1:m+c) = tc(1:c);
tbaru = t'
[e f] = size(tbaru);
ye = yd'
y = ye(1:e)
plot(tbaru,y(:,1),'-')
title('solusi sistem satu bilik dengan laju alir obat dihentikan pada t = 500');
xlabel('waktu');
ylabel('konsentrasi');

```

(a)

(b)

Gambar 3.2.2 (a) Pengaluran konsentrasi γ_1 terhadap waktu untuk kasus satu ruang dengan laju alir masuk dihentikan pada $T = 500$, (b) Pengaluran konsentrasi γ_1 terhadap waktu untuk kasus yang sama tetapi nilai sumbu y dialurkan pada skala logaritmik.

Bila grafik tersebut diperhatikan, setelah $t = 500$ detik, hasil pengaluran grafik berupa garis lurus dengan kemiringan yang ditentukan oleh konstanta waktu sistem yaitu $V_1/K_1 = 300$.

Pengaluran berbagai grafik dalam satu gambar dengan suatu variabel sebagai parameter sering diinginkan. Untuk kasus ini, variabel yang digunakan sebagai parameter perbandingan adalah nilai awal yang bervariasi dari 0 hingga 60 dengan langkah 15. Hasil pengaluran konsentrasi terhadap waktu

untuk parameter nilai awal dapat dilihat pada Gambar 3.2.3.a. Untuk kasus ini, diperlukan m-file sebagai berikut

```
% untuk nilai awal 0
[ta1,ya1] = ode45(@contoh,[0 500],[0]);
[m n] = size(ya1);
[tb1,yb1] = ode45(@contoh2,[500 900],ya1(m));
[a b] = size(yb1);
yc1 = yb1(2:a);
tc1 = tb1(2:a);
[c d] = size(yc1);
yd1(1:m) = ya1;
t1(1:m) = ta1;
yd1(m+1:m+c) = yc1(1:c);
t1(m+1:m+c) = tc1(1:c);
tbaru1 = t1'
[e f] = size(tbaru1);
ye1 = yd1'
y1 = ye1(1:e)

% untuk nilai awal 15
[ta2,ya2] = ode45(@contoh,[0 500],[15]);
[m n] = size(ya2);
[tb2,yb2] = ode45(@contoh2,[500 900],ya2(m));
[a b] = size(yb2);
yc2 = yb2(2:a);
tc2 = tb2(2:a);
[c d] = size(yc2);
yd2(1:m) = ya2;
t2(1:m) = ta2;
yd2(m+1:m+c) = yc2(1:c);
t2(m+1:m+c) = tc2(1:c);
tbaru2 = t2'
```



```

[e f] = size(tbaru2);
ye2 = yd2'
y2 = ye2(1:e)
% untuk nilai awal 30
[ta3,ya3] = ode45(@contoh,[0 500],[30]);
[m n] = size(ya3);
[tb3,yb3] = ode45(@contoh2,[500 900],ya3(m));
[a b] = size(yb3);
yc3 = yb3(2:a);
tc3 = tb3(2:a);
[c d] = size(yc3);
yd3(1:m) = ya3;
t3(1:m) = ta3;
yd3(m+1:m+c) = yc3(1:c);
t3(m+1:m+c) = tc3(1:c);
tbaru3 = t3'
[e f] = size(tbaru3);
ye3 = yd3'
y3 = ye3(1:e)
%untuk nilai awal 45
[ta4,ya4] = ode45(@contoh,[0 500],[45]);
[m n] = size(ya4);
[tb4,yb4] = ode45(@contoh2,[500 900],ya4(m));
[a b] = size(yb4);
yc4 = yb4(2:a);
tc4 = tb4(2:a);
[c d] = size(yc4);
yd4(1:m) = ya4;
t4(1:m) = ta4;
yd4(m+1:m+c) = yc4(1:c);
t4(m+1:m+c) = tc4(1:c);
tbaru4 = t4'

```

```

[e f] = size(tbaru4);
ye4 = yd4'
y4 = ye4(1:e)
% untuk nilai awal 60
[ta5,ya5] = ode45(@contoh,[0 500],[60]);
[m n] = size(ya5);
[tb5,yb5] = ode45(@contoh2,[500 900],ya5(m));
[a b] = size(yb5);
yc5 = yb5(2:a);
tc5 = tb5(2:a);
[c d] = size(yc5);
yd5(1:m) = ya5;
t5(1:m) = ta5;
yd5(m+1:m+c) = yc5(1:c);
t5(m+1:m+c) = tc5(1:c);
tbaru5 = t5'
[e f] = size(tbaru5);
ye5 = yd5'
y5 = ye5(1:e)
plot(tbaru1,y1(:,1),'-',tbaru2,y2(:,1),'--',tbaru3,y3(:,1),'*',tbaru4,y4(:,1),'+',tbaru5,
y5(:,1),'o')
title('solusi sistem satu bilik dengan laju alir obat dihentikan pada t = 500 pada
berbagai nilai awal');
xlabel('waktu');
ylabel('konsentrasi');
legend('nilai awal 0','nilai awal 15','nilai awal 30','nilai awal45','nilai awal 60')

```

Kasus yang menarik lainnya adalah pada saat konsentrasi awal adalah 0 tetapi laju masuk obat 2 kali lipat selama $50 \cdot N$ unit waktu dengan nilai N mulai dari 0 hingga 5.0 dengan langkah 1.0; perlu diperhatikan pada Gambar 3.2.3.b bahwa untuk kasus 2 kali laju alir obat yang terus masuk selama 200 detik, nilai konsentrasi konstan pada saat nilai $\gamma_1 = 60,0$ untuk 200. M-file untuk kasus ini adalah sebagai berikut

(a)

(b)

Gambar 3.2.3. Konsentrasi dalam model satu bilik

(a) dengan variasi nilai konsentrasi awal

(b) dengan variasi waktu infusi obat dengan laju obat masuk 2 kali dari laju obat masuk setelahnya

% untuk 2 kali lipat laju alir masuk obat selama selang waktu 50*0 unit

% waktu dari $t = 0$

```
[t1,y11] = ode45(@contoh,[0 500],[0]);
```

```
[m n] = size(y11);
```

```
[t2,y12] = ode45(@contoh2,[500 900],[y11(m)]);
```

```
[o p] = size(y12);
```

```
y13 = y12(2:o);
```

```
[q r] = size(y13);
```

```
y1 = y11;
```

```
y1(m+1:m+q) = y13(1:q);
```

```
ta = t1;
```

```
t3 = t2(2:o);
```

```
ta(m+1:m+q) = t3(1:q);
```

% untuk 2 kali lipat laju alir masuk obat selama selang waktu 50*1 unit

% waktu dari $t = 0$

```
[t1,y21] = ode45(@contoh3,[0 50],[0]);
```

```
[m n] = size(y21);
```

```
[t2,y22] = ode45(@contoh,[50 500],[y21(m)]);
```

```

[o p] = size(y22);
[t3,y23] = ode45(@contoh2,[500 900],[y22(o)]);
[q r] = size(y23);
y24 = y22(2:o);
[s t] = size(y24);
y2 = y21;
y2(m+1:m+s) = y24(1:s);
y25 = y23(2:q);
[u v] = size(y25);
y2(m+s+1:m+s+u) = y25(1:u);
tb = t1;
t4 = t2(2:o);
tb(m+1:m+s) = t4(1:s);
t5 = t3(2:q);
tb(m+s+1:m+s+u) = t5(1:u);
% untuk 2 kali lipat laju alir masuk obat selama selang waktu 50*2 unit
% waktu dari t = 0
[t1,y31] = ode45(@contoh3,[0 100],[0]);
[m n] = size(y31);
[t2,y32] = ode45(@contoh,[100 500],[y31(m)]);
[o p] = size(y32);
[t3,y33] = ode45(@contoh2,[500 900],[y32(o)]);
[q r] = size(y33);
y34 = y32(2:o);
[s t] = size(y34);
y3 = y31;
y3(m+1:m+s) = y34(1:s);
y35 = y33(2:q);
[u v] = size(y35);
y3(m+s+1:m+s+u) = y35(1:u);
tc = t1;
t4 = t2(2:o);

```

```

tc(m+1:m+s) = t4(1:s);
t5 = t3(2:q);
tc(m+s+1:m+s+u) = t5(1:u);
% untuk 2 kali lipat laju alir masuk obat selama selang waktu 50*3 unit
% waktu dari t = 0
[t1,y41] = ode45(@contoh3,[0 150],[0]);
[m n] = size(y41);
[t2,y42] = ode45(@contoh,[150 500],[y41(m)]);
[o p] = size(y42);
[t3,y43] = ode45(@contoh2,[500 900],[y42(o)]);
[q r] = size(y43);
y44 = y42(2:o);
[s t] = size(y44);
y4 = y41;
y4(m+1:m+s) = y44(1:s);
y45 = y43(2:q);
[u v] = size(y45);
y4(m+s+1:m+s+u) = y45(1:u);
td = t1;
t4 = t2(2:o);
td(m+1:m+s) = t4(1:s);
t5 = t3(2:q);
td(m+s+1:m+s+u) = t5(1:u);
% untuk 2 kali lipat laju alir masuk obat selama selang waktu 50*4 unit
% waktu dari t = 0
[t1,y51] = ode45(@contoh3,[0 200],[0]);
[m n] = size(y51);
[t2,y52] = ode45(@contoh,[200 500],[y51(m)]);
[o p] = size(y52);
[t3,y53] = ode45(@contoh2,[500 900],[y52(o)]);
[q r] = size(y53);
y54 = y52(2:o);

```

```

[s t] = size(y54);
y5 = y51;
y5(m+1:m+s) = y54(1:s);
y55 = y53(2:q);
[u v] = size(y55);
y5(m+s+1:m+s+u) = y55(1:u);
te = t1;
t4 = t2(2:o);
te(m+1:m+s) = t4(1:s);
t5 = t3(2:q);
te(m+s+1:m+s+u) = t5(1:u);
% untuk 2 kali lipat laju alir masuk obat selama selang waktu 50*5 unit
% waktu dari t = 0
[t1,y61] = ode45(@contoh3,[0 250],[0]);
[m n] = size(y61);
[t2,y62] = ode45(@contoh,[250 500],[y61(m)]);
[o p] = size(y62);
[t3,y63] = ode45(@contoh2,[500 900],[y62(o)]);
[q r] = size(y63);
y64 = y62(2:o);
[s t] = size(y64);
y6 = y61;
y6(m+1:m+s) = y64(1:s);
y65 = y63(2:q);
[u v] = size(y65);
y6(m+s+1:m+s+u) = y65(1:u);
tf = t1;
t4 = t2(2:o);
tf(m+1:m+s) = t4(1:s);
t5 = t3(2:q);
tf(m+s+1:m+s+u) = t5(1:u);
plot(ta,y1,'-',tb,y2,'--',tc,y3,'^',td,y4,'*',te,y5,'+',tf,y6,'o')

```

```
title('solusi utk satu bilik utk 2 kali lipat laju alir pada saat t=0 dgn selang wkt yg  
berbeda');  
xlabel('waktu');  
ylabel('konsentrasi obat');  
legend('t=0*50','t=1*50','t=2*50','t=3*50','t=4*50','t=5*50');
```

3.3 Perpindahan Massa oleh Laju Alir Fluida

Sebelum mengamati model yang lebih detil yang berhubungan dengan difusi, kita akan mempelajari pemodelan dan simulasi laju alir fluida, cara yang mendasar yang alam telah kembangkan untuk memindahkan nutrien, enzim, oksigen dan senyawa lainnya yang dibutuhkan di berbagai tempat di dalam tubuh atau tempat yang pendistribusiannya dapat diambil alih oleh proses difusi. Para medis klinik mengambil keuntungan proses pengiriman tersebut untuk pendistribusian obat-obatan dalam tubuh. Di sini kita akan mengamati pemodelan laju alir dan mempertimbangkan perpindahan difusi yang terjadi melalui membran dan jaringan secara mendalam daripada bagian 3.1 dan 3.2, dan dikombinasikan dengan perpindahan (difusi dan laju alir) di dalam bagian-bagian selanjutnya. Pada awalnya, perpindahan oleh laju alir darah dalam sistem peredaran darah akan diamati dengan asumsi awal (yang disajikan di akhir bagian 3.1) mengenai sistem dan pemodelannya. Saat model tersebut diperbaiki, banyak asumsi yang tidak lagi digunakan.

Pada saat darah mengalir dalam arteri, walaupun secara laminar, darah di dekat dinding pembuluh bergerak lebih lambat dibandingkan darah yang berada di tengah. Baik difusi lateral maupun longitudinal di dalam aliran fluida akan cenderung meratakan puncak dan lembah untuk masuknya suatu konsentrasi awal di aliran *downstream*. Aliran turbulen, jika ada, akan meningkatkan pencampuran, begitu pula dengan perbedaan panjang yang akan ditempuh oleh fluida yang paralel, seperti dalam *capillary beds* dan *blood pulsatility*. Kombinasi berbagai bilik sebagai tempat terjadinya pencampuran sempurna dan bilik aliran tersumbat dengan jumlah dan ukuran yang tepat akan berfungsi sebagai model yang sesuai untuk bagian laju alir darah manapun atau sistem laju alir udara dalam kinetika senyawa obat atau pembelajaran perpindahan lainnya. Elemen pemodelan tersebut relatif mudah untuk digambarkan secara matematik dan digunakan dalam pembelajaran komputer. Kita akan meninjau bagaimana untuk membuat simulasi komputer dan mengamati respons.

Tinjaulah sebuah bagian dari arteri atau vena yang diperlihatkan dalam Fig.3.3.1.a, dengan laju alir darah rata-rata F (ml/s), dan kita akan asumsikan bahwa laju alir sepanjang diameter pembuluh seragam dan *pulsatility* dari F sangat kecil dan dapat diabaikan. Bila laju masuk senyawa terlarut f_0 dan keluaran dari bagian tersebut adalah f_2 yang telah diketahui dan diperlihatkan dalam Fig.3.3.1.b. Konsentrasi

senyawa yang masuk dan keluar akan diketahui dan akan memiliki bentuk gelombang seperti laju alir senyawa tersebut karena

$$\gamma_o(t) = f_o(t)/F \text{ dan } \gamma_2(t) = f_2(t)/F \quad (3.3.1)$$

Gambar 3.3.1. di-scan saja

Jika model *lumped* untuk bagian tersebut dibuat, kita kan memulai dengan menggunakan berbagai kombinasi dari sebuah bilik M dengan pencampuran sempurna dan satu bilik D yang tertahan (karena tersumbat) seperti yang digambarkan oleh Fig.3.3.1.c. Perpindahan dalam bilik tersebut dapt digambarkan secara matematik sebagai berikut

Kuantitas senyawa $q_1(t)$ dalam M dengan neraca massa adalah

$$q_1 = \int_0^t (f_o - f_1) dt + q_1(0) \quad (3.3.2)$$

dengan $q_1(0)$ sebagai kuantitas nilai awal (pada saat nol, dalam kasus ini). (Perlu diperhatikan bahwa dalam persamaan ini dan sebagian besar persamaan yang akan ada kita akan sering membuang penulisan yang mengindikasikan bahwa variabel tersebut merupakan fungsi waktu dan menulis q_1 untuk menggantikan $q_1(t)$ dst)

Penggunaan konsentrasi sebagai variabel independen lebih disukai sehingga dengan menggunakan $\gamma_1 = q_1/V_1$, $f_o = F \cdot \gamma_o$, $f_1 = F \cdot \gamma_1$ dalam (3.3.2)

$$\gamma_1 = \frac{F}{V_1} * \int_0^t (\gamma_o - \gamma_1) dt + \gamma_1(0) \quad (3.3.3)$$

dengan $\gamma_1(0) = q_1(0)/V_1$.

Dalam (3.3.3), V_1/F adalah konstanta karakteristik waktu pencampuran di bilik M yang akan dinamakan T_1 . Kita akan menggunakan T_1 dalam penulisan pers (3.3.3) dalam bentuk persamaan diferensial berikut

$$\frac{d\gamma_1}{dt} = \frac{(\gamma_o - \gamma_1)}{T_1} \quad (3.3.4)$$

Laju alir senyawa f_1 dengan konsentrasi γ_1 merupakan input bagi bilik tersumbat dalam model. Keluarannya adalah

$$f_2(t) = f_1(t - T_2) \quad (3.3.5)$$

Dalam hal ini, laju masuk harus diketahui untuk waktu dari t hingga sama dengan atau lebih besar dari T_2 ; untungnya, untuk kasus ini, nilainya adalah 0 untuk $-T_2 < t < 0$.

Persamaan keluaran konsentrasi, dari pers. (3.3.5) adalah

$$\gamma_2(t) = \gamma_1(t - T_2) \quad (3.3.6)$$

Di sini kita dapat menggunakan transformasi Laplace (lihat Appendix B) untuk mengetahui bentuk solusi persamaan. Dengan mentransformasikan kedua sisi persamaan (3.3.4) ke dalam Laplace dan menggunakan simbol $\Gamma(s)$ sebagai pengganti $\gamma(t)$ setelah ditransformasi ke dalam domain s , kita akan memperoleh

$$s\Gamma_1 - \gamma_1(0) = (F/V_1) * (\Gamma_0 - \Gamma_1)$$

Dari persamaan tersebut, dengan menggantikan F/V_1 oleh T_1 ,

$$\Gamma_1(s) = \frac{\Gamma_0(s) + T_1 \gamma_1(0)}{1 + s.T_1} \quad (3.3.7)$$

Sekarang kita dapat menebak sebuah nilai untuk $\gamma_0(t)$ dan mensubstitusi hasil transformasinya dalam bentuk $\Gamma_0(s)$ ke dalam pers. (3.3.8) untuk menemukan model dalam bentuk Laplace. Hasil pengukuran input γ_0 terlihat seperti setengah sinusoidal, tetapi kita akan memilih sebuah *square-topped pulse* dengan amplitudo 8 dan panjang 0,3 sebagai input yang mudah untuk dipelajari. Ini akan memberikan

$$\gamma_0(t) = 8,0 * u(t) - 8,0 * u(t-0,3)$$

Setelah ditransformasi Laplace

$$\Gamma_0(s) = \frac{8,0}{s} - \left(\frac{8,0}{s} \right) e^{-0,3s} \quad (3.3.8)$$

Dengan mensubstitusi pers.(3.3.8) dan $\gamma_1(0) = 0$ memberikan

$$\Gamma_1 = \frac{8}{s(1 + s.T_1)} - \frac{8.e^{-0,3s}}{s(1 + s.T_1)} \quad (3.3.9)$$

Persamaan ini dapat ditransformasikan kembali menjadi

$$\gamma_1 = 8 \cdot \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}} \right) \cdot u(t) - 8 \cdot \left(1 - e^{-\left(t - \frac{0,3}{T_1} \right)} \right) \cdot u(t - 3) \quad (3.3.10)$$

Keluaran $\gamma_2(t)$ dapat diperoleh melalui pers. (3.3.10) dengan menunda selama T_2 . Kita dapat memperkirakan $T_1 = 0,5$ dan $T_2 = 0,7$ dari Fig.3.3.1b dan menggunakan komputasi mesin atau tangan untuk menemukan bentuk gelombang untuk perkiraan keluaran γ_2 , seperti yang diperlihatkan oleh Gambar 3.3.2. Bentuk gelombang tersebut bukan pasangan yang baik karena kita telah menebak dengan mudah masukan *square topped pulse*, dan puncak respons muncul terlalu cepat dan terlalu tinggi. Walaupun begitu, pendekatan Laplace sedikit *kagok* jika kita hanya ingin jawaban numerik dan tidak sesuai jika pada kesempatan selanjutnya non-linier harus dipertimbangkan. Oleh karena itu, pendekatan program ASCL akan digunakan untuk mengamati ulang pemodelan sistem ini. Selain itu, Simulink dalam program Matlab dapat dimanfaatkan. Blok diagram simulink untuk kasus ini adalah sebagai berikut

Dengan isi tabel tiap blok diagram adalah

Block Parameters: Step1

Step
Output a step.

Parameters:

Step time:
0

Initial value:
0

Final value:
8

Sample time:
0

☒ Interpret vector parameters as 1-D

☒ Enable zero crossing detection

OK Cancel Help Apply

Block Parameters: Transfer Fcn

Transfer Fcn
Matrix expression for numerator, vector expression for denominator. Output width equals the number of rows in the numerator. Coefficients are for descending powers of s.

Parameters:

Numerator:
[1]

Denominator:
[0.5 1]

Absolute tolerance:
auto

OK Cancel Help Apply

Block Parameters: Transport Delay

Transport Delay
Apply specified delay to the input signal. Best accuracy is achieved when the delay is larger than the simulation step size.

Parameters:

Time delay:
0.3

Initial input:
0

Initial buffer size:
1024

Pade order (for linearization):
0

☐ Direct feedthrough of input during linearization

OK Cancel Help Apply

Block Parameters: Transport Delay1

Transport Delay
Apply specified delay to the input signal. Best accuracy is achieved when the delay is larger than the simulation step size.

Parameters:

Time delay:
0.7

Initial input:
0

Initial buffer size:
1024

Pade order (for linearization):
0

☐ Direct feedthrough of input during linearization

OK Cancel Help Apply

Dan isi tabel simulation parameter sebagai berikut

Dari scope, grafik pengaluran konsentrasi obat terhadap waktu (Gambar 3.3.2) dapat diperoleh.

Gambar 3.3.2 Grafik Respons Konsentrasi Obat terhadap Waktu untuk Kasus Persamaan (3.3.10) yang Tertunda Selama $T_2 = 0,7$

Prosedur pemodelan yang digunakan di sini merupakan hal mendasar dalam sistem identifikasi struktural (dalam kasus ini, pemilihan satu bilik pencampuran sempurna dan satu bilik tersumbat yang disusun seri), juga parameter estimasi. Penentuan tersebut akan dimulai dengan tebakan yang wajar dan akan dilanjutkan dengan metode *eyeball*. Tak perlu dikatakan lagi, terdapat berbagai metode matematik

yang telah dikembangkan untuk sistem identifikasi dan perkiraan estimasi secara forma; beberapa diantaranya diperkenalkan di bab 9 dengan masalah yang berhubungan dengan bagian tersebut.

Masukan C_0 dan keluaran C_2 yang lebih baik diperlihatkan oleh Gambar 3.3.3 karena input (*pulse* yang berbentuk setengah sinusoidal) diperbaiki. Blok diagram untuk kasus ini dan isi untuk tiap blok diagram adalah sebagai berikut

Block Parameters: Step

Step

Output a step.

Parameters

Step time:

0

Initial value:

0

Final value:

1

Sample time:

0

☒ Interpret vector parameters as 1-D

☒ Enable zero crossing detection

OK Cancel Help Apply

Block Parameters: Step1

Step

Output a step.

Parameters

Step time:

0

Initial value:

0

Final value:

1

Sample time:

0

☒ Interpret vector parameters as 1-D

☒ Enable zero crossing detection

OK Cancel Help Apply

Block Parameters: Transport Delay2

Transport Delay

Apply specified delay to the input signal. Best accuracy is achieved when the delay is larger than the simulation step size.

Parameters

Time delay:

0.3

Initial input:

0

Initial buffer size:

1024

Pad order (for linearization):

0

☐ Direct feedthrough of input during linearization

OK Cancel Help Apply

Grafik dari scope 1 adalah input dalam bentuk setengah sinus dan scope 2 adalah konsentrasi keluaran dari compartment 2 yang dapat dilihat pada Gambar 3.3.3.

(a)

(b)

Gambar 3.3.3. (a) Bentuk Gelombang Input Setengah Sine C_0 ; (b) Bentuk Respons Konsentrasi C_2 Untuk Input C_0 .

Walaupun begitu, perbaikan akan dihasilkan bila satu *simple lag* 0,5 detik digantikan oleh 2, setiap 0,25 detik.

3.3 Indikator Pengenceran : Pemodelan dan Simulasi Komputer

Indikator seperti cairan *saline* yang dingin atau pewarna inert dapat diinjeksikan ke sistem peredaran darah untuk menentukan keluaran jantung (CO) atau laju alir darah rata-rata (F) atau untuk mempelajari kelainan jantung (Zierler-63; Bassingthwaite-74, 77). Prosedur yang umum adalah dengan menginjeksikan *bolus of cold saline* ke dalam ventrikel kanan dengan alat *catheter* setelah pengukuran dengan termokopel dilakukan untuk menentukan konsentrasi terhadap waktu cairan dingin dalam darah di bagian tengah arteri (Roselli-75). Pewarna *inert* telah digunakan untuk pengukuran tersebut; pewarna *radio-opaque* masih digunakan, bersamaan dengan X-ray, untuk menganalisis *coronary artery* dan kelainan jantung lainnya. Senyawa *radionuclide* sering digunakan (Flaherty-67) untuk mempelajari kelainan jantung seperti kelainan *ventricular septal* yang memberikan kenaikan terhadap penutupan kanan-kiri.

Simulasi komputer untuk indikator perpindahan dalam sistem peredaran darah dapat menjadi suatu hal yang penting dalam pembelajaran teknik indikator. Hal yang perlu dicatat adalah karena *transients of interest* yang ditemukan di dalam indikator pengenceran terjadi lebih cepat dalam pembelajaran kinetika senyawa obat (PK) sehingga pemodelan untuk indikator pengenceran harus lebih mendetil. Oleh karena itu, jika sebuah pemodelan untuk indikator pengenceran yang sesuai dapat dibuat, pemodelan tersebut sesuai untuk digunakan sebagai dasar perancangan pemodelan PK lainnya.

Simulasi komputer sebagai indikasi pengenceran dapat dicapai dengan model yang mengkombinasikan bilik tersumbat dan pencampuran sempurna seperti kasus yang telah digambarkan untuk kasus sederhana di sub-bab 3.3; bilik yang ada dalam kasus ini harus dihubungkan menjadi sebuah rangkaian yang utuh, yang sesuai dengan siklus peredaran darah. Gambar 3.4.1.a dan 3.4.1b menunjukkan konsentrasi tipikal yang telah diukur untuk keluaran *radial artery*, dengan input dari jantung bagian kanan. Perlu dicatat bahwa konsentrasi terukur dalam sebuah kasus biasa (Gambar 3.4.1a) memperlihatkan sebuah puncak kedua yang menyatakan adanya resirkulasi dari *original bolus* di sekitar rangkaian peredaran darah (yang tertutup); ia juga memperlihatkan sebuah respons awal bernilai nol dari awal hingga ‘waktu muncul’ ketika respons pertama kali terlihat. Dengan VSD atau *ventricular septal defect* (Gambar 3.4.1c) sebuah resirkulasi yang cepat terjadi melalui VSD dan ventrikel sebelah kanan serta paru-paru memberikan kenaikan puncak yang baru pada saat setelah respons awal terlihat. Selain itu, puncak resirkulasi utama tampak tertekan dan terhambat.

Gambar 3.4.1 di-scan saja

Agar pembuatan sebuah model bilik dapat dilakukan dengan hanya bilik terhambat dan pencampuran, data-data berikut sangat penting untuk diketahui yaitu

1. Waktu total konstanta perpindahan T_t di sekitar rangkaian. Waktu tersebut yang diberikan sekitar 39 detik bagi manusia dewasa yang sehat, dapat diperkirakan dari waktu respons satu puncak ke puncak berikutnya (jika puncak berikutnya dapat dideteksi).
2. Waktu muncul T_a sekitar rangkaian. Waktu tersebut adalah sekitar 13 detik untuk manusia dewasa dan dapat diwakili oleh bilik dengan sistem tersumbat, menyisakan sekitar $T_t - 13 = 27$ detik untuk total konstanta waktu bagi bilik dengan sistem pencampuran.
3. Keluran jantung atau laju alir rata-rata rangkaian, F .
4. Volum darah yang pada dasarnya merupakan bagian dari sistem peredaran darah.

Pengetahuan mengenai data tersebut tidak dapat memberitahukan mengenai berapa banyak bilik yang dibutuhkan bagi tiap jenis. Namun, beberapa percobaan dapat memperlihatkan bahwa terlalu sedikitnya bilik dengan sistem pencampuran akan menyebabkan grafik simulasi pengenceran secara termal menjadi lebih rendah dan datar sementara terlalu banyak akan menyebabkan puncak grafik menjadi terlalu tajam.

Karena aliran tersumbat yang disimulasikan oleh bilik dengan sistem terhambat didistribusikan secara menyeluruh di sekitar sistem peredaran darah, beberapa simulasi yang mendetil mungkin membutuhkan beberapa bilik tersebut, mungkin satu bagi tiap bilik dengan sistem pencampuran. Di sini kita akan berkompromi dengan menetapkan satu bilik sistem terhambat dengan waktu kemunculannya sekitar 5 detik untuk sirkulasi pulmonari dan satu lagi dengan waktu sekitar 8 detik untuk sirkulasi sistemik.

Nilai tersebut dapat diperoleh dengan mengasumsikan bahwa volum bilik tersumbat adalah 500 mL untuk pulmonari dan 800 mL untuk sistem sistemik sehingga sesuai dengan persamaan berikut

$$\begin{aligned} T_p &= \frac{V_p}{F} = \frac{500}{100} = 5 \text{ det} \\ T_s &= \frac{V_s}{F} = \frac{800}{100} = 8 \text{ det} \end{aligned} \tag{3.4.1}$$

dengan keluaran jantung adalah $F = 100 \text{ mL/detik}$.

Percobaan telah menunjukkan bahwa 8 bilik dengan tambahan 2 bilik sistem tersumbat memberikan gambaran yang cukup baik untuk grafik pengenceran pewarna atau termal dalam tubuh manusia. Setelah ini, kita akan menentukan satu bilik sistem pencampuran masing-masing untuk ventrikel dan menetapkan bilik lainnya sebagai untuk mewakili berbagai bagian yang digambarkan oleh Gambar 3.4.2 dan Tabel 3.4.1. Perlu diperhatikan bahwa total volum darah adalah 4000 mL sesuai dengan $F = 100$ dengan waktu *delay* 40 detik.

Gambar 3.4.2 di-scan saja

Gambar 3.4.2 menggambarkan sebuah model yang utuh bagi sistem peredaran darah dengan menggunakan 10 bilik, dan menambahkan satu laju alir masuk, FD (yang merupakan pewarna atau larutan *saline*), ke dalam bilik arteri. Selain itu, di bilik tersebut dilengkapi oleh *ventricular septical defect* (VSD), dengan laju alir masuk kiri maupun kanan, F_{VSD} . Cacat ini tidak akan diikutsertakan terlebih dahulu sehingga di-*set* nol.

Jenis bilik lainnya yang memberikan pengaruh terhadap respons terkadang diikutsertakan dalam pemberlajaran simulasi lain namun di sini tidak digunakan.

Selain itu, rangkaian yang ada sangat sederhana tanpa aliran paralel. Jika aliran paralel digunakan dalam model yang lebih mendetil, beberapa keluaran puncak akan berbentuk *skew* maupun *flattened* jika panjang aliran paralel tersebut tidak sama.

Sebelum menuliskan sebuah program simulasi untuk model Gambar 3.4.2, kita harus mengadaptasikan persamaan yang mewakili bilik tersebut yang dikembangkan di seksi 3.2 ke dalam persamaan yang dibutuhkan oleh model ini. Dengan memulai dari bilik pertama (arteri pulmonari), yang merupakan tempat diinjeksikannya *bolus of indicator*, dengan adanya laju masuk indikator persamaan (3.3.3) menjadi

$$q_1 = \int_0^t (f_o - f_1 + f_d) dt + q_1(0) \quad (3.4.2)$$

dalam bentuk konsentrasi, sesuai dengan dengan persamaan (3.3.3)

$$\gamma_1 = \left(\frac{F}{V_1} \right) \cdot \int_0^t (\gamma_o - \gamma_1 + \frac{f_d}{F}) dt + \gamma_1(0) \quad (3.4.3)$$

dimana F/V_1 adalah $1/T_1$, kebalikan dari konstanta waktu untuk bilik 1.

Sebuah simulink yang sederhana dapat dibuat untuk pemodelan Gambar 3.4.2 yang dapat ditulis untuk kasus tanpa VSD (laju alir $F_{VSD} = 0$) dan nilai awal nol dengan menggunakan waktu konstanta yang sesuai bagi pria dewasa yang diberikan oleh Tabel 3.4.1.

Tabel 3.4.1 Konstanta Waktu untuk Simulasi Peredaran Darah Tanpa VSD

Bilik		Perwakilan anatomi	Volum (mL)	Tn (detik) (untuk F = 100 mL/s)
No.	Jenis			
0	(M)	Ventrikel kanan	125	1.25
1	(M)	Arteri pulmonari	250	2.5
P	(D)	Kapilari dan vena bagian pulmonari	500	5
2	(M)	Atrium kiri	125	1.25
3	(M)	Ventrikel kiri	125	1.25
4	(M)	Aorta, arteri besar	750	7.5
5	(M)	Arteri kecil	200	2
S	(D)	Kapilari sistemik dan vena-vena kecil	800	8
6	(M)	Vena sistemik	1000	10
7	(M)	Atrium kanan	125	1.25
		Total	4000	40

Simulink untuk kasus tersebut dapat ditulis sebagai berikut

Dengan isi tabel input sebagai berikut

Dari beberapa scope yang ada diperoleh grafik-grafik berikut

(a)

(b)

(c)

(d)

(e)

Gambar 3.4.3 Bentuk Gelombang untuk Pengenceran Konsentrasi Indikator untuk (a) C_0 , (b) C_1 , (c) C_3 , (d) C_5 dan (e) C_6 yang diperoleh melalui program simulink yang mensimulasikan model yang diperlihatkan oleh Gambar 3.4.2; perhatikan puncak resirkulasi dan penghalusan (yang digambarkan oleh adanya penurunan dan pelebaran) semua puncak setelah melalui bilik pencampuran.

Grafik yang berbentuk gelombang dan diperoleh melalui pemodelan tersebut (Gambar 3.4.3) tampak seperti grafik yang diperoleh dari manusia dewasa biasa; penampakan yang lebih dekat akan membutuhkan jumlah bilik yang lebih daripada yang dipergunakan dalam pemodelan ini. Namun pemodelan tersebut sudah sesuai untuk sebagian besar simulasi kinetika senyawa obat dengan *narrower-band frequency content*, seperti yang telah dinyatakan dalam seksi 3.3.

Perlu dicatat bahwa waktu antara satu puncak dengan puncak yang lainnya di grafik C_5 adalah sekitar 37 detik yang merupakan nilai yang dekat dengan jumlah dari seluruh konstanta waktu yang diberikan dalam pemodelan tersebut (yaitu 40 detik). Dengan pengecekan seperti ini dan bukti kekonsistenan

dalam pemodelan, kita dapat maju terus dan menggunakannya sebagai perkiraan jawaban pada kurva indikator akibat dari adanya berbagai cacat. Perlu diperhatikan bahwa walau melalui pengecekan “eyeball” adalah sesuatu yang dianjurkan dan membantu, proses *fine-tuning* dari sebuah model agar sesuai dengan data yang ada membutuhkan metode untuk menebak parameter secara formal.

Sebuah kecacatan tunggal (sebuah VSD seperti yang ditunjukkan oleh Gambar 3.4.2) ditambahkan ke dalam pembelajaran selanjutnya. Agar ukuran VSD dapat diubah dari satu run ke run berikutnya F_{VSD} akan ditambahkan ke dalam sistem konstanta. Laju alir sistem F_S yang diberikan dalam persamaan 3.4.5 dan digunakan sebagai pengganti F dalam persamaan C_4 hingga C_7 dalam siklus sistem

$$F_S = F - F_{VSD} \quad (3.4.5)$$

Persamaan untuk bilik nol dengan kedua laju alir masuk adalah sebagai berikut

$$\begin{aligned} q_o &= \int_0^t (f_7 + \gamma_3 \cdot F_{VSD} - f_o) dt + q_o(0) \\ &= \int_0^t (\gamma_7 \cdot F_S + \gamma_3 \cdot F_{VSD} - f_o \cdot F) dt + q_o(0) \end{aligned}$$

Konsentrasi bagi bilik ini adalah γ_o/V_o ; oleh karena itu

$$\gamma_o = \left(\frac{F}{V_o} \right) \cdot \int_0^t (\gamma_7 \cdot F_S + \gamma_3 \cdot F_{VSD} - \gamma_o \cdot F) dt + \gamma_o(0) \quad (3.4.6)$$

Pengamatan dampak dari VSD dalam model bilik ini akan menjadi suatu hal yang menarik; untuk hal ini, sebuah simulasi yang lebih baik telah ditulis. Konstanta waktu yang sesuai telah ditetapkan dan dihitung di bagian awal

$$K_7 = F_S / F \text{ and } K_3 = F_{VSD} / F \quad (3.4.7)$$

Tabel 3.4.2 Konstanta Waktu untuk Simulasi Peredaran Darah Dengan VSD

Bilik		Perwakilan anatomi	Volum (mL)	Tn (detik) (untuk $F = 100 \text{ mL/s}$ dan $FVSD = 10 \text{ mL/s}$)
No.	Jenis			
0	(M)	Ventrikel kanan	125	1.25
1	(M)	Arteri pulmonari	250	2.5
P	(D)	Kapilari dan vena bagian pulmonari	500	5
2	(M)	Atrium kiri	125	1.25
3	(M)	Ventrikel kiri	125	1.25
4	(M)	Aorta, ateri besar	750	8.333333333
5	(M)	Arteri kecil	200	2.222222222
S	(D)	Kapilari sistemik dan vena-vena kecil	800	8.888888889
6	(M)	Vena sistemik	1000	11.11111111
7	(M)	Atrium kanan	125	1.388888889
Total			4000	43.19444444

$$K7 = FS/F \quad 0.9$$

$$K3 = F_VSD/F \quad 0.1$$

Simulink yang diperlukan untuk mensimulasikan kasus ini adalah

Dari beberapa scope yang ada, grafik konsentrasi terhadap waktu dengan kasus VSD dapat dilihat pada Gambar 3.4.4.

(a)

(b)

(c)

(d)

Gambar 3.4.4 Pengaluran konsentrasi indikator (a) C_0 , (b) C_1 , (c) C_3 dan (d) C_5 , untuk kasus VSD dengan laju alir VSD = 10. Perhatikan bahwa respons VSD yang awal terhadap resirkulasi tampak jelas dalam C_0 tetapi lebih sulit untuk dideteksi dalam C_1 dan C_3 serta pengaruhnya terhadap C_5 hanya tampak pada tertundanya kemunculan puncak yang kedua.

Dampak dari VSD seperti yang diperlihatkan di atas memberikan grafik konsentrasi berbentuk gelombang yang memiliki kesamaan bentuk dengan grafik konsentrasi yang diperoleh secara klinik. Suatu hal yang perlu dicatat adalah puncak pertama yang muncul di C_0 akibat adanya aliran VSD. Model ini dapat pula dipergunakan untuk kecacatan lainnya seperti *atrial septal defect*, *patent ductus artriosus*, atau kombinasi dari berbagai kecacatan lainnya (lihat berbagai permasalahan tersebut di akhir bab).

Tidaklah mudah untuk mempelajari dampak VSD dengan membandingkan antara kasus tanpa VSD dengan satu kasus dengan VSD dengan ukuran tertentu sehingga diperlukan suatu simulasi untuk membandingkan berbagai dampak VSD dengan variasi laju alir dari 0 hingga 30 dengan langkah 6 mL/s. Simulasi untuk kasus ini dapat dilakukan dengan menggunakan menggandakan simulink untuk kasus sebelumnya dan mengubah nilai konstanta waktu agar sesuai untuk laju alir VSD. Dengan

menggunakan blok diagram To Workspace, nilai konsentrasi dari simulasi dalam bentuk matriks dapat dipindahkan ke Excel dan dibuat ke dalam bentuk grafik. Beberapa profil konsentrasi indikator terhadap waktu untuk variasi laju alir VSD dapat dilihat pada Gambar 3.4.5.

Hasil dari simulasi tersebut diberikan dalam Gambar 3.4.5 untuk beberapa konsentrasi di bilik tertentu. Dari gambar tersebut dapat dilihat bahwa kurva konsentrasi cenderung memiliki puncak yang lebih rendah seiring dengan peningkatan ukuran lubang VSD dan laju alir. Dampak tersebut disebabkan oleh peningkatan nilai konstanta waktu dalam sirkulasi sistemik sebagai akibat dari penurunan nilai FS dan oleh adanya tambahan (ketinggian) puncak akibat adanya laju alir VSD ke puncak pertama yang sebenarnya yang disebabkan oleh adanya injeksi indikator.

Model dengan satu rangkaian yang digambarkan dalam Gambar 3.4.2 dan dipergunakan dalam simulasi di atas sudah lebih dari cukup untuk mereproduksi rezim transien dalam pembelajaran kinetika senyawa obat di mana suatu obat diinjeksikan ke dalam aliran darah secara perlahan, dan diserap oleh jaringan secara difusi yang berlangsung lebih lambat. Model fisik atau struktural yang digunakan oleh para pembuat model seperti Bischoff dan Dedrick tidak membutuhkan bilik sebanyak yang digunakan di rangkaian utama tetapi membutuhkan beberapa bilik yang sistemik dengan susunan paralel untuk menggambarkan *tissue beds* di dalam berbagai organ (Bischoff-66,71, Dedrick-68, dan Morrison-75). Kombinasi mekanisme perpindahan antara laju alir dan difusi yang dibutuhkan dalam pembelajaran mengenai kinetika senyawa obat d didiskusikan dalam sub-bab 3.5.

Model perpindahan dari Gambar 3.4.2 dapat pula digunakan untuk mensimulasikan dan mempelajari penggunaan metoda indikator-pengenceran sebagai pengukuran untuk keluaran jantung dan volum sistem (Zierler-63,62, Bassingthwaighte-74,77). Jika rangkaian bilik tidak dihubungkan menjadi satu rangkaian tertutup atau jika dampak dari resirkulasi dapat dikurangi dengan cara tertentu, dari hukum kekekalan massa

$$Q_1 = F \cdot \int_0^{\infty} \gamma_{AO}(t) dt = F \cdot \int_0^{\infty} \gamma_n(t) dt \quad (3.4.8)$$

dengan F sebagai keluaran jantung, Q_1 sebagai volum total indikator yang diinjeksikan ke dalam jantung bagian kanan. Dalam hal ini, diasumsikan bahwa γ_{AO} (dalam aorta) sama dengan γ_n di bagian sistem *arterial* manapun karena pencampuran sempurna telah terjadi di ventrikel sebelah kiri sebelum darah dibagi ke dalam beberapa aliran. Oleh karena itu, keluaran jantung rata-rata atau laju alir darah F dari jantung bagian kiri adalah jumlah total Q_1 indikator yang diinjeksikan dibagi oleh hasil integrasi konsentrasi di bilik manapun di sistem *arterial*:

$$F = \frac{Q_1}{\int_0^{\infty} \gamma_n(t) dt} \quad (3.4.9)$$

(a)

(b)

(c)

Gambar 3.4.5. Grafik hasil pengaluran konsentrasi indikator (a) C_3 , (b) C_7 dan (c) C_0 dengan variasi laju alir VSD dari nol hingga 30 mL/s dengan langkah 6 mL/s

Persamaan ini dikenal sebagai persamaan Stewart-Hamilton untuk keluaran jantung yang digunakan secara meluas di klinik untuk mengukur keluaran jantung (CO) terutama dengan indikator *cold saline* (Roselli-75). Simulasi pengenceran indikator yang diberikan dalam sub-bab sebelumnya dapat digunakan untuk menggambarkan penggunaan persamaan (3.4.9) dengan pertama-tama mengeliminasi resirkulasi yang terjadi di simulasi tersebut dan kemudian mengamati metoda untuk mengeliminasi pengaruhnya terhadap model atau pengujian terhadap makhluk hidup. Eliminasi resirkulasi dapat dilakukan dengan menggunakan suatu konstanta yang dapat diubah dari satu menjadi nol yang dimasukkan ke sistem persamaan untuk konsentrasi C_1 dalam simulasi.

$$C_1 = \frac{\int C_o \cdot X + \frac{F_D}{F} - C_1}{T_1} \quad (3.4.10)$$

Resirkulasi akan kembali normal bila X diset menjadi satu pada saat simulasi dijalankan tetapi bila diubah menjadi nol, resirkulasi akan dieliminasi.

Tambahan persamaan yang diperlukan untuk simulasi ini adalah persamaan integrasi yang diperlukan oleh persamaan (3.4.9) yang kita buat untuk bilik 4 dan 0 saja. Persamaan tersebut dapat ditulis sebagai berikut

$$\begin{aligned} Int4 &= \int C_4 dt \\ Int0 &= \int C_o dt \end{aligned} \quad (3.4.11)$$

Nilai yang diperlukan dari persamaan (3.4.11) tersebut adalah nilai akhir dari integrasi sehingga pemilihan waktu simulasi disesuaikan menjadi 100 detik dan dalam simulink ditambahkan blok simout. Blok diagram untuk kasus ini adalah sebagai berikut.

Dengan isi untuk tabel gain dan simout sebagai berikut

Dari workspace, matriks waktu, C_o , C_4 , $Int0$ dan $Int4$ dapat dipindahkan ke Excel. Kemudian, grafik hasil pengaluran C_o , C_4 , $Int0$ dan $Int4$ terhadap waktu dapat dibuat (lihat Gambar 3.4.6). Dari matriks tersebut, nilai hasil integrasi $Int0$ dan $Int4$ dapat diperoleh yaitu 0,0024638 dan 0,0024682 dan nilai akhir C_o dan C_4 masing-masing adalah $4,4 \cdot 10^{-7}$ dan $2,32 \cdot 10^{-9}$. Dari nilai tersebut dapat dicari nilai keluaran jantung rata-rata (F) dengan Q_1 sebesar 0,25 yaitu sebesar

$$F_{m0} = \frac{Q_1}{\int_0^{100} \gamma_o(t) dt} = \frac{Q_1}{Int0} = \frac{0.25}{0.0024638} = 101,469$$

$$F_{m4} = \frac{Q_1}{\int_0^{100} \gamma_4(t) dt} = \frac{Q_1}{Int4} = \frac{0.25}{0.0024682} = 101,288$$

Nilai akhir C_o dan C_4 yang relatif kecil mengindikasikan bahwa pemilihan waktu simulasi hingga 100 adalah waktu yang cukup untuk proses simulasi. Namun, perbedaan nilai perkiraan keluaran jantung, F_{m0} dan F_{m4} , adalah lebih dari 1% karena perbedaan hasil integrasi konsentrasi ($Int0$ dan $Int4$) yang seharusnya sama dengan $Q_1/F = 0.0025$ adalah lebih dari 1%.

Untuk menentukan keluaran jantung dari suatu makhluk hidup, konsentrasi “ujung” resirkulasi harus dieliminasi. Salah satu caranya adalah dengan memberikan penurunan secara eksponensial kepada konsentrasi yang turun sebelum resirkulasi muncul dan menggunakannya sebagai pengganti ujung resirkulasi dari sebuah kurva utuh. Dua titik pada kurva konsentrasi akan digunakan untuk mendefinisikan eksponensial sebagai nilai awal dan konstanta waktu.

(a)

(b)

Gambar 3.4.6 (a) Grafik Konsentrasi C_o dan C_4 Terhadap Waktu; (b) Grafik Hasil Integrasi Konsentrasi C_o (Int0) dan C_4 Terhadap Waktu

Beberapa kuantitas yang menarik dan penting dapat ditentukan dari kurva konsentrasi indikator; beberapa diantaranya adalah waktu transit rata-rata antara 2 bilik dan volum darah untuk satu bilik mana pun atau serangkaian bilik. Kuantitas tersebut dapat ditentukan dari fungsi perpindahan yang didefinisikan oleh persamaan (3.4.13)

$$h_n(t) = \frac{F \cdot \gamma_n(t)}{Q_1} \quad (3.4.13)$$

Fungsi tersebut mengandung laju alir solut yang kontinu, $F \cdot \gamma_n$, yang bila dibagi oleh total masukan input Q_1 memberikan fraksi solut yang tiba di keluaran dari bilik n per tiap unit waktu. Persamaan (3.4.14) menggambarkan fungsi perpindahan untuk bilik 4 dan 0

$$\begin{aligned} h_4 &= \frac{F.C_4}{Q_1} \\ h_o &= \frac{F.C_o}{Q_1} \end{aligned} \tag{3.4.14}$$

Jika masukan F_d merupakan impuls yang nyata, dan resirkulasi dihilangkan dengan menggunakan suatu cara, maka nilai $h_n(t)$ untuk resultan dari sebuah kasus rangkaian terbuka adalah respons unit impuls pada keluaran bilik n . Pengaluran grafik h_4 pada akhir dari 4 bilik dan h_0 pada akhir 8 bilik untuk sebuah masukan impuls diberikan pada Gambar 3.4.7.

Waktu rata-rata untuk transit dari bilik 0 ke bilik manapun, n , dapat ditentukan dengan menggunakan fungsi perpindahan dalam bentuk integral yang diberikan oleh persamaan (3.4.15)

$$t_n = \int_0^t t.h_n(t)dt \quad (3.4.15)$$

Jika persamaan (3.4.14) dimasukkan ke dalam simulasi, simulink yang dihasilkan adalah sebagai berikut

Keluran dari simulink dipindahkan ke Excel untuk menentukan solusi bagi persamaan (3.4.15). Kemudian, dari data-data yang ada, grafik hasil pengaluran fraksi keluaran solut dan waktu transit rata-rata terhadap waktu (lihat Gambar 3.4.7) dapat dibuat.

(a)

(b)

Gambar 3.4.7 (a) Grafik Fungsi Perpindahan γ_4 dan γ_0 (H_4 dan H_0). (b) Grafik Waktu Perpindahan TA_4 dan TA_0 .

Dari hasil pengolahan waktu transit, diperoleh nilai waktu transit untuk bilik 0 dan 4 masing-masing adalah 39,83 dan 17,82. Perlu diperhatikan nilai waktu transit untuk bilik 0 sangat dekat dengan jumlah seluruh konstanta waktu dalam pemodelan.

Volum darah dalam sistem dapat ditentukan melalui persamaan

$$V = F_{mo} \cdot Ta_o = 101,469.39,83 = 4041.6 \quad (3.4.16)$$

yang merupakan produk hasil estimasi laju alir rata-rata dengan waktu transit rata-rata. Nilai tersebut cukup dekat dengan nilai sebenarnya untuk Gambar 3.4.2 yaitu 4000 mL. Untuk ke-empat bilik pertama perhitungan volum melalui persamaan

$$V = F_{m4} \cdot Ta_4 = 101.28.17.82 = 1804.9$$

yang relatif dekat dengan nilai yang dihitung melalui model yaitu $V_1 + V_2 + V_P + V_3 + V_4 = 1750$ mL.

3.5 Perpindahan oleh Laju Alir dan Difusi Dalam Sistem Bilik

Perpindahan solut melalui difusi telah didiskusikan untuk model satu dan dua bilik yang sederhana di sub-bab 3.1 dan 3.2 perpindahan oleh laju alir telah diamati pada sub-bab 3.3 dan 3.4 keduanya dalam bentuk model yang sederhana dan model yang memiliki hubungan dengan bentuk fisiologi. Namun, hanya perpindahan laju alir untuk senyawa yang *inert* dan berukuran besar seperti indikator warna yang telah dipertimbangkan; karena senyawa tersebut tidak berdifusi secara cepat ke dalam jaringan dan bila pun terjadi bukanlah suatu hal yang penting, kinetika senyawa tersebut sebagian besar terjadi di dalam aliran darah dan tidak memberikan kerumitan seperti obat untuk terapi yang dapat berdifusi melalui dinding *vascular* dan sel serta bereaksi dengan senyawa-senyawa lain yang ada di dalam darah. Senyawa alami, seperti oksigen, karbon dioksida dan hormon dapat berdifusi ke dalam maupun ke luar jaringan dan pemodelan untuk jenis perpindahan tersebut dapat menjadi suatu hal yang menarik. Di sini, kita akan mengamati berbagai aspek dari difusi dan perpindahan dengan mengkombinasikan dampak difusi dan laju alir untuk variasi senyawa yang lebih banyak. (Bischoff-66, Wagner-75, Himmelstein-79).

Akan menjadi suatu hal yang membantu bila hal tersebut dimulai dengan mengamati ulang model dua bilik yang digunakan untuk perpindahan difusi (yang diperlihatkan Gambar 3.1.2) dengan tujuan untuk menciptakan tata nama dan menambahkan beberapa hal yang penting ke dalam model yang akan kita pelajari, yang berhubungan dengan kelarutan dan ikatan protein. Sebagai awalnya, kita akan mengabaikan dampak tersebut dan menuliskan kembali persamaan (3.1.7) dan (3.1.8) untuk kasus yang lebih umum dimana koefisien difusi K_1 yang mengandung konstanta k_{12} sebagai konstanta laju reaksi ke kanan dan k_{21} ke arah sebaliknya. Hasil penulisan ulang persamaan (3.1.7) dan (3.1.8) diberikan oleh persamaan (3.5.1)

$$\begin{aligned} V_1 \cdot \frac{d\gamma_1}{dt} &= f_1 - k_{12} \cdot \gamma_1 + k_{21} \cdot \gamma_2 \\ V_2 \cdot \frac{d\gamma_2}{dt} &= k_{12} \cdot \gamma_1 - k_{21} \cdot \gamma_2 - k_{20} \cdot \gamma_2 \end{aligned} \quad (3.5.1)$$

dengan $\gamma_1 = q_1/V_1$ dan $\gamma_2 = q_2/V_2$ dan $k_{20} \cdot \gamma_2$ adalah nilai yang menggambarkan banyaknya solut yang hilang dari sistem, mungkin oleh metabolisme menjadi bentuk senyawa lain yang kinetiknya perlu dimodelkan oleh beberapa persamaan lain yang mirip.

Sistem yang diwakili oleh persamaan (3.5.1) diperlihatkan dalam Gambar 3.5.1.a dan dikatakan sebagai sistem dengan proses difusi sebagai pembatas. Perlu dicatat bahwa sangat mudah untuk menambahkan suatu bagian jaringan lain yang dihubungkan melalui difusi ke dalam “blood pool” utama yang diperlihatkan oleh Gambar 3.5.1. Pemodelan sistem dengan pembatas difusi telah digunakan untuk memodelkan kinetika berbagai senyawa obat yang keseimbangan antara darah kapiler dengan jaringan tidak berlangsung secara cepat seperti salisilat (Chen-79) dan *actinomycin-D*.

Sistem yang diperlihatkan oleh Gambar 3.5.1.b adalah sistem dengan laju alir sebagai pembatas dengan rangkaian peredaran darah yang sederhana yang memiliki satu bilik dengan sistem pencampuran (M_1).

Persamaan untuk *blood pool* tersebut adalah sebagai berikut

$$V_1 \cdot \frac{d\gamma_1}{dt} = f_1 - F(\gamma_1 - \gamma_2) \quad (3.5.2)$$

dengan $\gamma_0 = \gamma_2$ karena diasumsikan konsentrasi solut di dalam ujung vena bagian kapiler dan di dalam jaringan telah mencapai keseimbangan dalam sistem dengan laju alir sebagai pembatas. Untuk kasus ini, keluaran solut dari kapiler hingga jaringan adalah sebagai berikut

$$f_{12} = F \cdot (\gamma_1 - \gamma_2) \quad (3.5.3)$$

Dalam jaringan, dengan laju alir f_{12} dan keluaran yang ditentukan oleh konstanta yang mengeliminasi difusi yaitu k_{20} ,

$$V_2 \cdot \frac{d\gamma_2}{dt} = f_{12} - k_{20} \cdot \gamma_2 = F \cdot (\gamma_1 - \gamma_2) - k_{20} \cdot \gamma_2 \quad (3.5.4)$$

Perlu dicatat bahwa persamaan (3.5.2) dan (3.5.4) kurang lebih sama dengan persamaan (3.3.3) kecuali persamaan (3.3.3) berada dalam bentuk integral.

Berbagai cara pemodelan lain dapat digunakan bila perpindahan dari aliran darah ke jaringan tidak dibatasi oleh laju alir saja. Salah satu metode yang diperlihatkan oleh Gambar 3.5.1.c yang memperlihatkan jaringan dibagi menjadi 2 bagian dengan bagian pertama bervolum V_{2a} , yang merupakan bagian yang dekat dengan kapiler, dan bagian lainnya bervolum $V_{2b} = V_2 - V_{2a}$, dengan perpindahan difusi antara kedua *tissue beds*. Di dalam tulisan dahulu, perpindahan darah dalam kapiler diwakili oleh satu atau lebih bilik dengan sistem tersumbat dihubungkan oleh difusi ke *interstitial space* yang terhubung ke *intercellular space* (Bischoff-66).

Kelarutan dapat menjadi suatu hal yang berbeda di dalam jaringan dibandingkan di dalam darah, dan sebagai hasilnya, volum efektif dari jaringan harus disesuaikan, atau koefisien partisi dapat digunakan. Umumnya, koefisien partisi jaringan/darah, yang didefinisikan sebagai rasio konsentrasi solut di dalam jaringan terhadap konsentrasi solut di dalam darah pada saat setimbang, digunakan

$$\lambda_{tb} = \frac{\gamma_t}{\gamma_b} \quad (3.5.5)$$

Koefisien partisi tersebut harus digunakan di dalam persamaan yang mewakili jaringan (3.5.4) untuk kasus laju alir sebagai pembatas di dalam Gambar 3.5.1.b adalah

$$V_2 \cdot \frac{d\gamma_2}{dt} = F \cdot \gamma_1 - F \cdot \gamma_2 / \lambda_{tb} - k_{20} \cdot \gamma_2 \quad (3.5.6)$$

Jika terdapat bilik jaringan yang paralel dengan bilik jaringan di Gambar 3.5.1.b, persamaan untuk setiap bilik akan membutuhkan modifikasi untuk mengikutsertakan koefisien partisi jaringan/darah yang sesuai. Koefisien partisi adalah hal yang penting terutama dalam pemodelan kinetika senyawa obat bius berbentuk gas karena senyawa tersebut berukuran cukup besar; oleh karena itu, *halothane* dalam jaringan yang besar nilai λ_{bg} dapat melampaui 50, yang menandakan kemungkinan adanya masalah serius dalam hal penyimpanan *halothane* yang terlarut di dalam lemak tubuh. Pemodelan untuk penyerapan senyawa gas dibahas dalam bab 5 dan 6.

Sebuah istilah yang penting harus diikutsertakan di dalam persamaan pemodelan kinetik senyawa obat yang mengeliminasi suatu senyawa melalui katalisis enzim. Istilah tersebut dinamakan Michaelis-Menten (Bartolomy-62, Niazi-79) yang diturunkan dan dibahas lebih mendalam di sub-bab 3.6. Istilah tersebut memberikan persamaan tambahan untuk laju perubahan konsentrasi yaitu :

$$V \cdot \frac{d\gamma}{dt} = - \frac{v_m \cdot \gamma}{K_m + \gamma} \quad (3.5.7)$$

K_m dinyatakan sebagai konstanta Michaelis dan v_m (juga disebut V_{max}) dinamakan sebagai laju penurunan maksimum, yang diperlihatkan oleh persamaan (3.5.8) dan (3.5.9).

$$V \cdot \frac{d\gamma}{dt} = -v_m \text{ untuk } \gamma \gg K_m \quad (3.5.8)$$

Untuk konsentrasi yang kecil, ($\gamma \ll K_m$)

$$V \cdot \frac{d\gamma}{dt} = - \left(\frac{v_m}{K_m} \right) \cdot \gamma \quad (3.5.9)$$

Persamaan (3.5.9) adalah persamaan linier dan dapat digunakan untuk menggantikan persamaan (3.5.7) pada saat nilai γ lebih kecil daripada nilai K_m .

Aksi eliminasi oleh Michaelis-Menten adalah melalui metabolisme senyawa yang dipindahkan ke dalam bentuk lain. Pemodelan perpindahan senyawa baru membutuhkan pembuatan model baru, sejenis *multiple modeling* (Bab 6). Sebuah masalah pemodelan yang mirip muncul ketika senyawa tertentu yang dipindahkan dalam aliran darah berada dalam 2 bentuk – terikat (biasanya dengan protein dalam darah) dan bebas. Di sini pun satu model dapat digunakan untuk senyawa terikat dan satu untuk

senyawa bebas; atau satu pemodelan dapat digunakan (Dedrick-73) yang memberikan, sebagai contoh, total konsentrasi senyawa dalam bilik n adalah

$$\gamma_n = \alpha \cdot \gamma_{nf} + (1 - \alpha) \cdot \gamma_{nb} \quad (3.5.10)$$

dengan γ_{nf} dan γ_{nb} masing-masing sebagai senyawa bebas dan senyawa terikat.

3.6 Sistem Enzim dan Pemodelannya

Bentuk dan pentingnya sistem enzim yang sederhana telah dikatakan dalam bagian 3.5. Ketidaklinieran dalam sistem tersebut karena enzim bereaksi dengan substrat (yang dapat saja merupakan senyawa obat) secara proporsional terhadap produk $C_E \cdot C_S$ dari konsentrasi substrat dan enzim, C_S dan C_E dalam sebuah rezim yang diperlakukan sebagai bilik (sebagai permulaan, kita akan mempertimbangkannya sebagai sistem tertutup tanpa laju alir masuk dan keluar). Pembelajaran mengenai sistem enzim atau dalam sistem yang lebih besar, biasanya membutuhkan simulasi komputer karena tingkat ketidaklinieran yang tinggi sebagai hasil dari *product terms*. (Hayashi-86).

Pengamatan pemodelan dari sistem satu jenis enzim merupakan hal yang menarik (Gold-77, Gibaldi-82) yang diikuti suatu kinetika yang dinamakan sebagai kinetika Michaelis-Menten. Hubungan konsentrasi berbagai senyawa dapat digambarkan oleh persamaan (3.6.1)

dengan E, S, X dan P masing-masing sebagai enzim, substrat, senyawa kompleks enzim-substrat (sering disebut ES) dan P sebagai produk. k_1 , k_2 dan k_3 adalah konstanta laju reaksi.

Dalam persamaan laju reaksi yang digambarkan oleh persamaan (3.6.1), konsentrasi C_E , C_S , C_X , dan C_P muncul secara bersamaan dalam bilik bervolum V dan laju konstanta laju reaksi.

$$\begin{aligned} V \cdot \frac{dC_E}{dt} &= -k_1 \cdot C_E \cdot C_S + (k_2 + k_3) \cdot C_X \\ V \cdot \frac{dC_S}{dt} &= -k_1 \cdot C_E \cdot C_S + k_2 \cdot C_X \\ V \cdot \frac{dC_X}{dt} &= k_1 \cdot C_E \cdot C_S - (k_2 + k_3) \cdot C_X \\ V \cdot \frac{dC_P}{dt} &= k_3 \cdot C_X \end{aligned} \quad (3.6.2)$$

Untuk simulasi kasus ini program matlab dapat digunakan. Pertama-tama, persamaan diferensial yang mewakili sistem ditulis ke dalam m-file


```
function dydt = enzim(t,y)
dydt = [(-10*y(1)*y(2)+(0.1+10)*y(3))
        (-10*y(1)*y(2)+0.1*y(3))
        (10*y(1)*y(2)-(0.1+10)*y(3))
        (10*y(3))];
```

Untuk menjalankan simulasi dengan konsentrasi substrat dan enzim bebas masing-masing sebesar 0,1 M dan 6 M diperlukan sebuah m-file baru yang dapat ditulis sebagai berikut

```
[t,y] = ode45(@enzim,[0 9],[0.1; 6; 0; 0])
plot(t,y(:,2),'-',t,y(:,4),'--')
title('solusi untuk enzim');
xlabel('waktu (s)');
ylabel('konsentrasi');
legend('C_s','C_p')
```

Untuk memunculkan konsentrasi senyawa antara X dan enzim, perintah plot dapat diubah menjadi

```
plot(t,y(:,1),'-',t,y(:,3),'--')
```

Hasil simulasi untuk konsentrasi substrat awal sebesar 6 dan 0,6 diperlihatkan dalam Gambar 3.6.1. Perlu dicatat adanya permulaan transien dan tajam pada kurva C_X dan C_E dalam kedua kasus; ini sesuai dengan amplitudo yang sangat besar dari turunan kedua variabel untuk waktu tertentu.

Pemodelan enzim terkadang merupakan hal yang penting dalam pemodelan tubuh yang dibuat untuk mengeliminasi obat-obatan dalam ginjal atau konversinya ke dalam bentuk lain dalam hati.

(a)

(b)

(c)

(d)

Gambar 3.6.1(a) Konsentrasi Enzim C_E dan Senyawa Kompleks Enzim-Substrat C_X Dalam Sistem Tertutup, Dialurkan Terhadap Waktu Dengan Input Impuls Substrat (Dengan $C_S(0) = 6,0$). (b) Konsentrasi Substrat C_S dan produk C_P . (c, d) Simulasi dan Pengaluran Ulang Grafik (a, b) Dengan Nilai Konsentrasi Substrat Awal $C_S(0) = 0,6$.

8.3 Pemodelan Glukosa-Insulin

Sebuah presentasi dari pemodelan komputer untuk sistem glukosa-insulin telah dibuat oleh Stolwijk dan Hardy pada tahun 1974 (Stolwijk-74). Randall, yang menambahkan bahasa *Basic* pemodelan untuk sistem ini ke dalam teks *biomodelingnya* (Randall-80), menyatakan bahwa pemodelan Stolwijk-Hardy, yang dibuat dalam bentuk Fortran dan komputer analog, adalah salah satu model pertama yang muncul dengan bahasa komputer yang diikutsertakan ke dalam tulisan yang sebagian besar ditujukan untuk medis. Sistem tersebut juga dipresentasikan dalam bentuk analog hidrolik.

Pemodelan Stolwijk-Hardy disajikan dalam program ACSL dan analisisnya diikutsertakan sebagai sebuah contoh sistem dengan umpan balik negatif yang mengandung ketidaklinieran. Penamaan telah diubah agar sesuai dengan metode umum yang telah dibahas pada Bab 2, dengan huruf pertama untuk setiap nama variabel sesuai dengan jenis variabel (F untuk laju alir, C untuk konsentrasi, dan seterusnya) dan huruf kedua atau *subscript* pertama untuk senyawa (G untuk glukosa, I untuk insulin) dan seterusnya. Model yang dibuat merupakan model yang sederhana namun dapat digunakan untuk menggambarkan hal-hal yang mendasar dari sistem, termasuk responsnya terhadap kenaikan masukan glukosa yang tiba-tiba untuk jangka waktu tertentu. Ia juga dapat digunakan sebagai contoh hasil yang mengkombinasikan antara pendekatan analitik dan pendekatan komputer dalam sebuah sistem yang tidak linier. Pemodelan komputer yang lebih mendalam dan berguna dari sistem ini telah dideskripsikan (Albisser-80, Carson-76).

Sistem yang diwakili oleh diagram blok pada Gambar 8.3.2, adalah *multiple model* dimana *the pool of extracellular fluid is shown twice*, yang pertama untuk glukosa (dengan konsentrasi C_G) dan yang lainnya untuk insulin (konsentrasi C_I). Konsentrasi tersebut diperoleh dengan mengintegrasikan laju alir yang masuk dan keluar (neraca massa), dibagi dengan volum efektif dari fluida ekstraselular untuk kedua senyawa, $V_G = 150$ dan $V_I = 150$. (Volum tersebut telah dibagi oleh 100 sehingga satuannya adalah mg % dan mU%.)

Konsentrasi (dalam satuan mg/mg% untuk C_G dan mU/mU% untuk C_I) tersebut diberikan sebagai berikut

$$C_G = \int_0^t \frac{(F_{GL} + F_{GI} - F_{GF} - F_{GR} - F_{GC})}{V_G} dt \quad (8.3.1)$$

$$C_I = \int_0^t \frac{(F_{IP} - F_{IF})}{V_I} dt \quad (8.3.2)$$

dengan t dalam jam, dan laju alir diberikan dalam satuan mg/jam untuk persamaan pertama dan mU/jam untuk persamaan kedua. Laju alir yang ada adalah sebagai berikut

$F_{GL} = 8400$, laju alir normal dari hati (yang diasumsikan konstan) ke dalam bilik glukosa.

$F_{GI} = 80000$, untuk *pulse* yang masuk selama $T_1 = 1,0$ sampai $T_2 = 1,5$ jam

$F_{GF} = K_1.C_G = 24,7$. C_{GF} adalah *decay* orde pertama untuk glukosa, secara efektif dalam bentuk keluaran.

$F_{GR} = K_2.(C_G - C_{G2}) = 72.(C_G - 250)$, dibatasi antara 0 hingga 10^5 , the “renal spill”, yang terjadi hanya pada saat nilai $C_G > 250$.

$F_{GC} = K_3.C_G.C_I = 13,9.C_G.C_I$

$F_{IP} = K_4.(C_G - C_{G4}) = 14,3.(C_G - 51)$, dibatasi antara 0 hingga 10^5 , laju alir masuk insulin dari pankreas yang muncul hanya pada saat nilai $C_G > 51$ mg/hr.

$F_{IF} = K_5.C_I = 76.C_I$, adalah persamaan orde satu yang menggambarkan hilangnya insulin.

Nilai keadaan tunak dan model terlinierisasi sebagai hasil dari berbagai variasi dari keadaan tunak dapat ditentukan oleh metode yang lebih formal daripada metode yang telah dipergunakan dalam bagian sebelumnya. Pertama-tama, setiap variabel tidak bebas dapat diekspresikan sebagai kuantitas keadaan tunak (yang diindikasikan dengan menambahkan *subscript nol*) ditambah dengan kuantitas delta yang bervariasi, $C_{G0} + \Delta C_G$ dst. Persamaan (8.3.1) dan (8.3.2) dapat diubah menjadi

$$\frac{d}{dt}(C_{G0} + \Delta C_G) = \frac{(F_{GL0} + \Delta F_{GL} + F_{GI0} + \Delta F_{GI} - F_{GF0} - \Delta F_{GF} - F_{GR0} - \Delta F_{GR} - F_{GC0} - \Delta F_{GC})}{V_G} \quad (8.3.3)$$

$$\frac{d}{dt}(C_{I0} + \Delta C_I) = \frac{(F_{IP0} + \Delta F_{IP} - F_{IF0} - \Delta F_{IF})}{V_I} \quad (8.3.4)$$

Dalam keadaan tunak, seluruh kuantitas delta adalah nol dan karena turunan konstanta adalah nol, kita akan memperoleh

$$0,0 = F_{GL0} + F_{GI0} - F_{GF0} - F_{GR0} - F_{GC0} \quad (8.3.5)$$

$$0,0 = F_{IP0} - F_{IF0} \quad (8.3.6)$$

Dengan menggunakan nilai parameter yang diberikan sebelumnya dan dengan mengasumsikan nilai *infusion* adalah nol (sehingga $F_{GI0} = 0,0$) dan laju alir F_{GR0} adalah nol (di bawah nilai batas untuk F_{GR}) dan laju alir F_{IP} berada dalam batas-batas yang telah ditetapkan (seluruh asumsi harus diperiksa lagi nanti ketika nilai-nilai keadaan tunak telah diperoleh), persamaan tersebut dapat diselesaikan.

Substitusi nilai numerik ke dalam persamaan (8.3.5) dan (8.3.6) menghasilkan

$$0,0 = 8400 + 24,7.C_{G0} - 13,9.C_{G0}.C_{I0} \quad (8.3.7)$$

$$0,0 = 14,3.(C_{G0} - 51) - 76.C_{I0} \quad (8.3.8)$$

Penyelesaian secara simultan memberikan hasil sebagai berikut

$$C_{G0} = 81,0 \text{ dan } C_{I0} = 5,645 \quad (8.3.9)$$

Jika persamaan (8.3.3) dan (8.3.4) dikurangi oleh persamaan keadaan tunak, hanya kuantitas delta atau variabel yang tertinggal sehingga persamaan respons untuk gangguan kecil yang masuk, ΔF_{GI} , adalah

$$\frac{d\Delta C_G}{dt} = \frac{(\Delta F_{GI} - K_1 \cdot \Delta C_G - K_3 \cdot C_{G0} \cdot \Delta C_I - K_3 \cdot C_{I0} \cdot \Delta C_G - K_3 \cdot \Delta C_G \cdot \Delta C_I)}{V_G} \quad (8.3.10)$$

$$\frac{d\Delta C_I}{dt} = \frac{(K_4 \cdot \Delta C_G - K_5 \cdot \Delta C_I)}{V_I} \quad (8.3.11)$$

Persamaan-persamaan tersebut adalah persamaan linier kecuali untuk satu istilah hasil yang melibatkan $\Delta C_G \cdot \Delta C_I$; karena istilah ini dianggap sebagai produk dari 2 kuantitas yang nilainya kecil, istilah ini dapat diabaikan (walaupun ini perlu dicek pada saat ΔF_{GI} meningkat). Dengan mengabaikan istilah tersebut, persamaan (8.3.10) menjadi linier, dengan konstanta koefisien dan kondisi awal bernilai nol, metode transformasi Laplace dapat digunakan untuk menghasilkan solusi tertutup. Dalam *domain* Laplace, persamaan (8.3.10) dan (8.3.11) menjadi

$$s.V_G \Delta C_G = \Delta F_{GI}(s) - (K_1 + K_3 \cdot C_{I0}) \cdot \Delta C_G - K_3 \cdot C_{G0} \cdot \Delta C_I \quad (8.3.12)$$

$$s.V_I \cdot \Delta C_I = (K_4 \cdot \Delta C_G - K_5 \cdot \Delta C_I) \quad (8.3.13)$$

Persamaan ini dapat ditulis menjadi

$$\Delta C_G = \frac{\Delta F_{GI}(s) - K_3 \cdot C_{G0} \cdot \Delta C_I}{s.V_G + a} \quad (8.3.14)$$

$$\Delta C_I = \frac{K_4 \cdot \Delta C_G}{s.V_I + b} \quad (8.3.15)$$

dengan $a = K_1 + K_3 \cdot C_{I0}$, $b = K_5$ dan rangkaian umpan balik memiliki bentuk seperti yang diperlihatkan oleh Gambar 8.3.3.

Gambar 8.3.3 Bentuk Perkiraan Linier dari Rangkaian Glukosa-Insulin Umpan Balik untuk Nilai Input yang Kecil

Rangkaian terbuka dengan *forward gain* (lihat Appendix C) dapat digambarkan sebagai berikut

$$G = \frac{K}{(1 + s.T_a) + (1 + s.T_b)} \quad (8.3.16)$$

dengan *gain* umpan balik $H = K_3.C_{G0}$ dan $K = K_3/(a.b)$

$T_a = 1/a = 1/(K_1 + K_3.C_{I0})$, $T_b = 1/b = 1/K_5$

Gain untuk rangkaian tertutup adalah sebagai berikut

$$\begin{aligned} \frac{\Delta C_I}{\Delta F_{GI}} &= \frac{G}{(1 + G.H)} \\ &= \frac{K}{(1 + K.H + s.(T_a + T_b) + s^2 T_a.T_b)} \end{aligned} \quad (8.3.17)$$

Jika ΔF_{GI} diketahui untuk suatu fungsi sederhana tertentu misalnya suatu step pada saat $t = 0$, $\Delta F_{GI} = 100/s$, respons ΔC_I dapat ditentukan secara mudah dari persamaan (8.3.17). Selain itu, rangkaian terbuka dengan *gain* dapat digunakan untuk mempelajari kestabilan dari sistem ini. (Karena ia hanya mencapai pergeseran 180 derajat pada frekuensi yang tak terhingga, ia akan selalu stabil; namun, responsnya mungkin akan sangat berosilasi jika nilai *zero frequency gain*nya tinggi.)

Solusi dari persamaan yang dilinierisasi untuk sistem ini dapat digunakan untuk mengecek program ACSL ataupun dalam bahasa lain yang digunakan untuk mempelajari sistem yang secara keseluruhan tidak linier.

Simulasi untuk kasus ini dilakukan dengan selama 8 jam baik untuk pankreas yang normal (hasil simulasi dapat dilihat pada Gambar 8.3.4) dan untuk pankreas dengan penurunan keluaran dari pankreas (hasil simulasi dapat dilihat pada Gambar 8.3.5). Nilai konsentrasi hingga setengah jam berada pada nilai konstan sebelum masukan glukosa berbentuk *pulse* memperlihatkan bahwa nilai kondisi awal sudah benar. Dalam seluruh kasus yang ada, konsentrasi C_G akan mengalami peningkatan secara cepat pada saat laju alir glukosa masuk, kemudian akan menurun secara cepat sebagai akibat dari peningkatan konsentrasi C_I . Kedua konsentrasi memberikan nilai *undershoot of initial (and final) values*, dan sedikit osilasi.

Blok diagram yang diperlukan untuk simulasi kasus ini adalah sebagai berikut

(a)

(b)

(c)

(d)

Gambar 8.3.4. (a, b) Konsentrasi C_G dan C_I dengan Input F_{GI} untuk Prankreas yang Normal
(c, d) Laju Alir Normal untuk Aliran dengan Pembatas, F_{GR} dan F_{IP}

(a)

(b)

(c)

(d)

Gambar 3.3.5 (a, b) Konsentrasi C_G dan C_I jika Laju Alir Keluaran Pankreas Diturunkan hingga 5 Kali ($K_4 = 2,86$)
(c, d) Laju Alir untuk Aliran dengan Pembatas, F_{GR} dan F_{IP} , yang sesuai untuk (a, b)