

**MODEL MATEMATIKA DETEKSI DIABETES PADA SEL
DARAH DENGAN PENGARUH KORTISOL**

SKRIPSI

**OLEH:
ADELIA IRMA FEBY ARIYANTI
NIM. 210601110019**



**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2025**

**MODEL MATEMATIKA DETEKSI DIABETES PADA SEL
DARAH DENGAN PENGARUH KORTISOL**

SKRIPSI

**Diajukan Kepada
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)**

**OLEH:
ADELIA IRMA FEBY ARIYANTI
NIM. 210601110019**

**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2025**

MODEL MATEMATIKA UNTUK DETEKSI DIABETES PADA SEL DARAH DENGAN PENGARUH KORTISOL

SKRIPSI

Oleh:
Adelia Irma Feby Ariyanti
NIM. 210601110019

Telah Disetujui Untuk Diuji

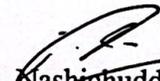
Malang, 03 Juni 2025

Dosen Pembimbing I



Juhari, M.Si
NIPPPK. 19840209 202321 1 010

Dosen Pembimbing II



Ach. Nashichuddin, M.A
NIP. 19730705 200003 1 002

Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika



Dr. Elly Susanti, S.Pd., M.Sc
NIP. 19741129 200012 2 005

MODEL MATEMATIKA DETEKSI DIABETES PADA SEL DARAH DENGAN PENGARUH KORTISOL

SKRIPSI

Oleh:
Adelia Irma Feby Ariyanti
NIM. 210601110019

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan untuk Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)

Tanggal 10 Juni 2025

Ketua Penguji : Dr. Usman Pagalay, M.Si

Anggota Penguji 1 : Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si

Anggota Penguji 2 : Juhari, M.Si

Anggota Penguji 3 : Ach. Nashichuddin, M.A

.....
.....
.....
.....

Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika


Dr. Elly Susanti, S.Pd., M.Sc
NIP. 19741129 200012 2 005

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Adelia Irma Feby Ariyanti
NIM : 210601110019
Program Studi : Matematika
Fakultas : Sains dan Teknologi
Judul Skripsi : Model Matematika Deteksi Diabetes Pada Sel Darah
Dengan Pengaruh Kortisol

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri. Bukan merupakan pengambilan data, tulisan, atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan dan pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 03 Juni 2025

Yang membuat pernyataan,



Adelia Irma Feby Ariyanti
NIM. 210601110019

MOTTO

”libatkan allah dalam setiap prosesmu”

PERSEMBAHAN

Dengan segenap rasa syukur dan cinta, karya ini kupersembahkan untuk:

Ibuku tersayang Surati Wahyuningtyas dan Ayahku tercinta, Muhammad Gufron

Beliau adalah cahaya pertama dalam hidupku,
yang tak pernah padam bahkan saat dunia terasa gelap.
Doa beliau menjadi sayap dalam setiap langkahku,
Dari tangan beliau mengalir keberkahan dan dari pengorbanan beliau, penulis belajar tentang arti
kesabaran dan ketulusan.

Beliau adalah rumah tempat aku pulang,
cahaya yang tetap menyala meski badai datang bertubi.
Dalam setiap langkahku, ada restu beliau yang tak pernah berhenti.
Dalam setiap jatuhku, ada tangan yang tak lelah menopang.
aku dengan segenap jiwa dan ragaku **bersaksi**,
bahwa beliau **orang tua terbaik** yang Allah titipkan untukku.
Tiada balasan yang cukup untuk kasih yang tak pernah berhenti mengalir.
Hanya doa yang bisa kupanjatkan,
semoga Allah senantiasa menjaga, melimpahkan kesehatan,
dan membalas cinta kalian dengan **surga paling indah di sisi-Nya**.

Adik tersayang, Azzahra Risma Yanti Madaniyah,
yang menjadi partner bercerita dan penenang di sela lelah.

Seluruh keluarga besar
yang selalu hadir dalam bentuk doa, nasihat, dan support.

Untuk seseorang yang tak sengaja kutemui di awal tahun 2024,
yang hadirnya tak terencana, namun meninggalkan jejak dalam proses semester akhir. Terima
kasih telah menemani langkahku dan memperindah kenangan di perantauan.

Untuk teman-teman seperjuangan,
Terima kasih telah menjadi saksi perjalanan ini,
semoga kita bisa sukses menggapai impian yang selama ini kita idamkan

untuk diriku sendiri, Adelia Irma Feby Ariyanti
Terima kasih sudah berjuang sampai titik ini, terima kasih untuk tidak pernah berhenti
menggapai satu per satu targetmu, semoga semua impian dan harapan terwujud dengan lancer

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kami panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik. Shalawat dan salam semoga senantiasa tercurah kepada junjungan alam, Nabi Muhammad SAW yang telah membimbing umat manusia keluar dari zaman jahiliah menuju cahaya terang yaitu addinul islam. Skripsi ini disusun sebagai bagian dari pemenuhan sks untuk menyelesaikan mata kuliah Skripsi Matematika pada Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Selesaiannya penyusunan skripsi tidak lepas dari dorongan banyak pihak, penulis mengucapkan terima kasih terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, M.A., selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
2. Prof. Dr. Sri Harini, M.Si., selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
3. Dr. Elly Susanti, S.Pd., M.Sc., selaku ketua Program Studi Matematika Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
4. Juhari, M.Si., selaku dosen pembimbing I yang telah sabar memberikan bimbingan, motivasi, saran, dan pengetahuan selama Menyusun proposal skripsi.
5. Ach. Nashichuddin, M.A., selaku dosen pembimbing II yang telah sabar memberikan bimbingan, motivasi, saran, dan pengetahuan selama Menyusun proposal skripsi.
6. Dr. Usman Pagalay, M.Si., selaku dosen penguji I yang telah memberikan arahan, saran dan masukan berharga untuk menyempurnakan penulisan skripsi ini.
7. Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si., selaku dosen penguji II yang dengan perhatian memberikan bimbingan, koreksi serta kontribusi penting dalam proses menyempurnakan skripsi ini.
8. Dr. Hairur Rahman, M.Si., selaku dosen wali yang telah sabar memberikan bimbingan, motivasi, saran, dan pengetahuan selama Menyusun proposal skripsi.

9. Seluruh dosen Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
10. Ayah saya tercinta Muhammad Gufron, Ibu tersayang Surati Wahyuningtyas dan adik Azzahra Risma Yanti Madaniyah yang selalu memberikan dukungan doa serta kasih sayang tak terhingga.
11. Tante saya tercinta Suhartini dan seluruh keluarga yang sudah memberikan banyak kontribusi baik berbentuk materi dan kasih sayangnya.
12. Muhammad Khasby Al Ghifari yang telah menemani dan membantu saya dalam pengerjaan penelitian saya ini.
13. Diri saya sendiri yang sudah bertahan dan berjuang sejauh ini untuk terus berusaha mendapatkan sesuatu yang diimpikan.
14. Seluruh mahasiswa angkatan 2021 yang saling mendukung dan mendoakan.

Malang, 03 Juni 2025

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	v
MOTTO	vi
PERSEMBAHAN.....	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR SIMBOL	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT	xvi
مستخلص البحث.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.5 Batasan Masalah.....	6
1.6 Definisi Istilah	7
BAB II KAJIAN PUSTAKA	11
2.1 Model Deteksi Diabetes Kwach dkk (2011).....	11
2.2 Glukosa dan Regulasi Metabolisme	13
2.3 Insulin dan Regulasi Metabolisme.....	15
2.4 Epinefrin dan Regulasi Metabolisme.....	17
2.5 Kortisol dan Regulasi Metabolisme.....	19
2.6 Persamaan Diferensial	22
2.7 Sistem Persamaan Diferensial Linear	23
2.8 Titik Keseimbangan	24
2.9 Nilai Eigen	25
2.10 Kajian Terdahulu	26
2.11 Sikap Muslim Saat Mengalami Musibah.....	29
BAB III METODE PENELITIAN	32
3.1 Jenis Penelitian	32
3.2 Pra Penelitian	32
3.3 Tahapan Penelitian.....	32
BAB IV PEMBAHASAN.....	34
4.1 Modifikasi Model.....	34
4.2 Solusi Analitik Model	49
4.4 Model Matematika untuk Mendeteksi Penyakit Diabetes dalam Perspektif Islam	65
BAB V PENUTUP	69
5.1 Kesimpulan.....	69

5.2	Saran.....	70
	DAFTAR PUSTAKA	71
	LAMPIRAN.....	73

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Jenis Kestabilan Titik Kesetimbangan	26
Tabel 4.1 Nilai Parameter Simulasi Model	50
Tabel 4.2 Hasil Glukosa Insulin Epinefrin dengan dan tanpa Kortisol.....	62
Tabel 4.3 Hasil Glukosa Insulin Epinefrin nilai $k(0) = 3,1$ dan $k(0) = 7,9093$	64

DAFTAR GAMBAR

Gambar 4.1 Diagram Kompartemen Model Deteksi Diabetes.....	38
Gambar 4.2 Konsentrasi Glukosa Darah saat $t \in [0.10]$ dengan Nilai Awal $g(0) = 18.30, h(0) = 11.3, e(0) = 7,9093, k(0) = 7,9..$	58
Gambar 4.3 Konsentrasi Insulin Darah saat $t \in [0.10]$ dengan Nilai Awal $g(0) = 18.30, h(0) = 11,3, e(0) = 7,9093, k(0) = 7,9.....$	59
Gambar 4.4 Konsentrasi Epinefrin Darah saat $t \in [0.10]$ dengan Nilai Awal $g(0) = 18.30, h(0) = 11.3, e(0) = 7,9093, k(0) = 7,9.....$	60
Gambar 4.5 Konsentrasi Kortisol Darah saat $t \in [0.10]$ dengan Nilai Awal $g(0) = 18.30, h(0) = 11.3, e(0) = 7,9093, k(0) = 7,9.....$	61
Gambar 4.6 Perbandingan Grafik glukosa, insulin, epinefrin dengan dan tanpa kortisol saat $t \in [0.10]$ dengan Nilai Awal $g(0) = 18.30, h(0) = 11.3, e(0) = 7,9093$ dan $k(0) = 7,9.....$	62
Gambar 4.7 Perbandingan Grafik Glukosa Insulin Epinefrin dengan Nilai Awal $k(0) = 3,1$ dan $k(0) = 7,9093$ saat $t \in [0.10]$	63

DAFTAR SIMBOL

Simbol- simbol yang digunakan pada penelitian ini memiliki makna sebagai berikut:

$g(t)$: Konsentrasi glukosa darah pada waktu t
$h(t)$: Konsentrasi insulin darah pada waktu t
$e(t)$: Konsentrasi epinefrin darah pada waktu t
$k(t)$: Konsentrasi kortisol darah pada waktu t
a	: Laju perubahan alami glukosa
b	: Laju penurunan glukosa dari insulin
c	: Laju peningkatan insulin dari glukosa
j	: Laju perubahan alami insulin
f	: Laju peningkatan glukosa dari epinefrin
k	: Laju peningkatan insulin dari epinefrin
l	: Laju penurunan epinefrin dari glukosa
m	: Laju penurunan epinefrin dari insulin
n	: Laju perubahan alami epinefrin
p	: Laju peningkatan glukosa dari kortisol
q	: Laju penurunan insulin dari kortisol
s	: Laju penurunan kortisol dari glukosa
u	: Laju penambahan kortisol dari insulin
w	: Laju perubahan alami kortisol

ABSTRAK

Ariyanti, Adelia Irma Feby. 2025. **Model Matematika Deteksi Diabetes Pada Sel Darah Dengan Pengaruh Kortisol**. Skripsi. Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (1) Juhari, M.Si (2) Ach. Nashichuddin, M.A.

Kata Kunci: Model Matematika; Diabetes; Glukosa; Insulin; Epinefrin; Kortisol;

Diabetes merupakan penyakit yang terjadi saat tubuh tidak mampu memproduksi insulin yang cukup atau tidak dapat menggunakan insulin secara efektif, sehingga menyebabkan peningkatan glukosa darah. Salah satu faktor yang mempengaruhi kestabilan glukosa dan insulin adalah hormone kortisol yang diproduksi saat tubuh mengalami stres. Penelitian ini mengembangkan model matematika deteksi diabetes pada sel darah dengan mempertimbangkan pengaruh hormon kortisol. Model disusun berdasarkan interaksi antara empat variabel utama dalam tubuh meliputi glukosa, insulin, epinefrin dan kortisol yang saling mempengaruhi dalam pengaturan kadar glukosa darah. Penambahan kortisol dalam model menjadi penting karena kortisol dapat meningkatkan produksi glukosa dan menghambat kinerja insulin, terutama saat tubuh mengalami stres berkepanjangan. Penelitian ini menggunakan bentuk persamaan diferensial linier yang dianalisis melalui penentuan titik kesetimbangan menggunakan pendekatan nilai eigen. Hasil penelitian menunjukkan dua nilai eigen membentuk stable spiral asimtotik, sedangkan dua lainnya stable node asimtotik. Sehingga dapat disimpulkan bahwa penambahan kortisol memberikan pengaruh terhadap regulasi glukosa. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar pengembangan model selanjutnya dengan mempertimbangkan faktor lain yang juga berperan dalam proses regulasi glukosa.

ABSTRACT

Ariyanti, Adelia Irma Feby. 2025. **Mathematical Model of Diabetes Detection in Blood Cells with the Influence of Cortisol. Thesis.** Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Advisors: (1) Juhari, M.Si (2) Ach. Nashichuddin, M.A.

Keywords: Mathematical Model; Diabetes; Glucose; Insulin; Epinephrine; Cortisol;

Diabetes is a disease that occurs when the body is unable to produce enough insulin or cannot use insulin effectively, causing an increase in blood glucose. One of the factors that affect the stability of glucose and insulin is the hormone cortisol, which is produced when the body experiences stress. This study develops a mathematical model of diabetes detection in blood cells by considering the influence of cortisol hormone. The model is based on the interaction between four main variables in the body including glucose, insulin, epinephrine and cortisol that influence each other in regulating blood glucose levels. The addition of cortisol in the model is important because cortisol can increase glucose production and inhibit insulin performance, especially when the body experiences prolonged stress. This study uses the form of linear differential equations analyzed through the determination of equilibrium points using the eigenvalue approach. The results showed that two eigenvalues formed asymptotically stable spirals, while the other two were asymptotically stable nodes. So it can be concluded that the addition of cortisol has an effect on glucose regulation. This research is expected to be the basis for further model development by considering other factors that also play a role in the glucose regulation process.

مستخلص البحث

أريانتى، أديلا إيما في. ٢٠٢٥. نموذج رياضي لاكتشاف السكري في خلايا الدم مع تأثير الكورتيزول. البحث العلمي. قسم الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرف: (١) جوهرى، الماجستير في العلوم (٢) أحمد ناصح الدين، الماجستير في العلوم.

الكلمات الأساسية: النموذج الرياضي؛ السكري؛ الجلوكوز؛ الأنسولين؛ الأدرينالين؛ الكورتيزول.

السكري هو مرض يحدث عندما لا يستطيع الجسم إنتاج الأنسولين الكافي أو لا يستطيع استخدام الأنسولين بشكل فعال، مما يؤدي إلى زيادة الجلوكوز في الدم. من إحدى العوامل التي تؤثر على استقرار الجلوكوز والأنسولين هو هرمون الكورتيزول الذي ينتج عندما يتعرض الجسم للضغط. هذا البحث يطور نموذج رياضي لاكتشاف السكري في خلايا الدم مع مراعاة تأثير هرمون الكورتيزول. تم بناء النموذج على أساس التفاعل بين أربع متغيرات رئيسية في الجسم تشمل الجلوكوز، الأنسولين، الأدرينالين والكورتيزول التي تتأثر ببعضها بعضا في تنظيم مستوى الجلوكوز في الدم. إضافة الكورتيزول إلى النموذج مهمة لأن الكورتيزول يمكن أن يزيد من إنتاج الجلوكوز ويعيق أداء الأنسولين، خاصة عندما يتعرض الجسم للضغط المطول. إستخدم هذا البحث شكل المعادلات التفاضلية الخطية التي يتم تحليلها من خلال تحديد نقطة التوازن باستخدام نهج القيم الذاتية. أظهرت نتائج البحث قيمتين ذاتيتين تشكلا حلزونيا مستقرا غير متقطع، بينما تشكل القيمتان الأخرى عقدة مستقرة غير متقطعة. لذلك يمكن استنتاج أن إضافة الكورتيزول تؤثر على تنظيم الجلوكوز. يأمل هذا البحث أن يكون أساسا لتطوير النماذج اللاحقة مع مراعاة العوامل الأخرى التي تلعب دورا في عملية تنظيم الجلوكوز.

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes merupakan penyakit yang terjadi saat tubuh tidak mampu memproduksi insulin yang cukup atau tidak dapat menggunakan insulin secara efektif, sehingga menyebabkan peningkatan glukosa darah, yang diperburuk oleh epinefrin yang merangsang glikogenolisis di hati serta menghambat kerja insulin. Peningkatan epinefrin ini dapat terjadi akibat stres fisiologis atau psikologis, aktivitas fisik yang tinggi, serta respons tubuh terhadap hipoglikemia, yang semuanya bertujuan untuk mempertahankan kadar glukosa darah dalam kondisi darurat. Untuk memahami dinamika regulasi glukosa dalam tubuh, model matematika yang dibuat oleh (Kwach dkk., 2011) dikembangkan dengan mempertimbangkan interaksi antara glukosa (g), insulin (h), dan epinefrin (e). Model ini menggunakan sistem persamaan diferensial linier untuk menggambarkan bagaimana insulin menurunkan kadar glukosa, sedangkan epinefrin meningkatkannya, serta bagaimana epinefrin juga memengaruhi insulin. Sistem ini memberikan pemahaman tentang regulasi glukosa dan bagaimana gangguan dalam mekanisme ini dapat berkontribusi terhadap perkembangan diabetes.

Kortisol adalah hormon yang diproduksi oleh kelenjar adrenal dan berperan dalam berbagai fungsi tubuh, termasuk metabolisme energi dan respons terhadap gangguan yang dialami tubuh. Produksi kortisol dikendalikan oleh sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA), yang bekerja melalui sistem umpan balik hormonal. Saat tubuh mengalami stres, hipotalamus melepaskan CRH

(Corticotropin-Releasing Hormone), yang kemudian merangsang hipofisis untuk menghasilkan ACTH (Adrenocorticotropic Hormone). ACTH ini akan merangsang kelenjar adrenal untuk memproduksi dan melepaskan kortisol ke dalam darah. Dalam kondisi normal, kortisol memiliki pola ritme sirkadian, yaitu kadar tertinggi di pagi hari dan menurun pada malam hari. Namun, stres yang berkepanjangan, kurang tidur, serta gangguan metabolisme dapat meningkatkan produksi kortisol secara berlebihan. Jika kadar kortisol tetap tinggi dalam jangka panjang, hal ini dapat mengganggu keseimbangan hormon lain, meningkatkan kadar glukosa darah, serta menyebabkan resistensi insulin, yang berisiko memicu diabetes dan gangguan metabolik lainnya (Kudielka dkk., 2004).

Model sebelumnya dikembangkan untuk memahami bagaimana kadar glukosa dalam darah dikendalikan oleh interaksi antara insulin, yang menurunkannya, dan epinefrin, yang meningkatkannya. Model ini menunjukkan bahwa keseimbangan antara kedua hormon tersebut sangat penting dalam menjaga stabilitas metabolik tubuh, karena gangguan dalam salah satu komponen sistem dapat menyebabkan ketidakseimbangan yang berkontribusi pada hiperglikemia dan resistensi insulin. Selain itu, model ini menekankan bahwa perubahan kadar glukosa tidak hanya dipengaruhi oleh insulin dan epinefrin secara langsung, tetapi juga oleh interaksi antara keduanya, sehingga sistem ini bekerja secara dinamis dalam mengatur kadar gula darah. Namun, model belum mempertimbangkan kortisol, yang juga memiliki peran penting dalam regulasi glukosa. Kortisol, seperti epinefrin, dapat meningkatkan kadar glukosa dengan merangsang produksi glukosa di hati sekaligus menghambat kerja insulin, dalam jangka panjang dapat menyebabkan resistensi insulin. Kondisi ini sering terjadi

dalam situasi stres berkepanjangan atau gangguan hormonal, di mana kortisol tetap tinggi dan mengganggu keseimbangan metabolik.

Sebagai umat Muslim, sepatutnya untuk selalu bersyukur atas setiap nikmat yang diberi Allah SWT, termasuk kesehatan. Dalam perjalanan hidup perlu disadari bahwa penyakit merupakan bagian dari ujian dan pelajaran yang diberikan-Nya. Setiap ujian yang dihadapi, termasuk penyakit, mengingatkan untuk lebih mendekatkan diri kepada Allah, berserah diri, dan meminta pertolongan-Nya. Sebagai umat muslim, wajib meyakini bahwa segala bentuk penyakit yang diturunkan oleh Allah SWT juga menurunkan obatnya. Sebagaimana dalam shahih muslim, dari Jabir bin ‘Abdillah, menyatakan bahwa Rasulullah shallallahu ‘alaihi wa sallam bersabda:

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ، فَإِذَا أَصَابَ الدَّوَاءُ الدَّاءَ، بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

“Setiap penyakit pasti memiliki obat. Bila sebuah obat sesuai dengan penyakitnya, maka dia akan sembuh dengan seizin Allah Subhanahu Wa Ta’ala”

Hadits tersebut menjelaskan seorang Muslim diperbolehkan untuk mengobati penyakitnya, karena setiap penyakit pasti memiliki obat. Dengan izin Allah SWT, jika obat tersebut sesuai dengan sumber penyakit, maka penyakit tersebut dapat disembuhkan dan orang yang sakit akan sembuh. Tetapi, terkadang proses penyembuhan membutuhkan waktu lebih lama, terutama jika penyebab penyakit belum diketahui atau obat yang sesuai belum ditemukan (Rahayu, 2021). Ibn Qayyim juga menjelaskan hadits tersebut yang menunjukkan keyakinan bahwa Allah telah menyediakan obat untuk setiap penyakit, baik fisik maupun spiritual. Namun, kesembuhan hanya terjadi dengan izin-Nya. Hal ini

mengajarkan pentingnya usaha dalam mencari obat serta tawakkal kepada Allah dalam hasilnya (Al-Jauziyyah, 2020).

Penelitian ini bertujuan untuk menyempurnakan model (Kwach., 2011) dengan menambahkan kortisol sebagai variabel tambahan, sehingga model dapat lebih akurat dalam menggambarkan bagaimana tubuh mengatur kadar glukosa agar lebih akurat dalam mendeteksi diabetes. Kortisol berperan dalam meningkatkan glukosa dan menghambat kerja insulin, terutama saat seseorang mengalami stres atau gangguan hormon. Dengan memasukkan kortisol ke dalam model, penelitian ini dapat membantu memahami apakah kadar kortisol yang tinggi bisa menjadi salah satu indikator risiko diabetes. Selain itu, penelitian ini juga ingin melihat bagaimana penambahan kortisol memengaruhi keseimbangan sistem dalam model serta bagaimana hal tersebut berdampak pada stabilitas kadar glukosa dalam berbagai kondisi tubuh.

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan model matematika yang lebih komprehensif dalam menggambarkan regulasi glukosa dengan mempertimbangkan peran kortisol, sehingga dapat digunakan untuk memahami lebih dalam bagaimana stres dan gangguan hormonal memengaruhi kadar glukosa dalam darah. Dengan model yang lebih realistis, penelitian ini juga diharapkan dapat memberikan dasar teoritis yang lebih kuat bagi pengembangan strategi pengendalian diabetes, terutama dalam konteks manajemen stres dan gangguan metabolik yang berkaitan dengan peningkatan kadar kortisol. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk memperbarui model matematika dengan menambahkan kortisol, agar penelitian lebih komprehensif mengenai interaksi respon stres dalam metabolisme tubuh. Pembuktian model akan dilakukan dengan menggunakan

perhitungan numerik untuk memeriksa nilai eigen dari matriks koefisien dalam sistem persamaan diferensial yang dihasilkan. Hasil analisis nanti akan menunjukkan apakah stabil asimtotik atau tidak dari model yang sudah diperbarui, sehingga pemahaman lebih baik tentang mekanisme glukosa darah yang melibatkan interaksi glukosa, insulin, epinefrin dan kortisol.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, rumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Bagaimana konstruksi model matematika diabetes pada sel darah dengan pengaruh kortisol?
2. Bagaimana solusi analitik model matematika deteksi diabetes pada sel darah dengan pengaruh kortisol?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengacu pada rumusan masalah di atas, tujuan dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Menyusun model matematika yang menggambarkan perubahan model matematika deteksi diabetes pada sel darah dengan pengaruh kortisol.
2. Mengetahui solusi analitik model matematika deteksi diabetes pada sel darah dengan pengaruh kortisol.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan pemahaman mengenai respon stres terhadap metabolisme tubuh dengan mempertimbangkan peran kortisol melalui model matematika
2. Menjadi referensi bagi penelitian selanjutnya mengenai model matematika deteksi diabetes pada sel darah dengan pengaruh kortisol.

1.5 Batasan Masalah

Agar tetap fokus pada topik pembahasan, penelitian ini memiliki batasan masalah sebagai berikut:

1. Penelitian ini memperbarui model matematika yang dirumuskan (Kwach dkk., 2011)

$$\frac{dg}{dt} = -ag(t) - bh(t) + fe(t)$$

$$\frac{dh}{dt} = cg(t) - jh(t) + ke(t)$$

$$\frac{de}{dt} = -lg(t) - mh(t) + ne(t)$$

2. Penelitian difokuskan hanya pada respon stres, yaitu hormon kortisol, sebagai indikator terhadap dinamika glukosa-insulin-epinefrin dalam darah.
3. Pengembangan penelitian model matematika yang melibatkan kortisol dijadikan sebagai variabel terpisah dalam sistem regulasi glukosa darah.
4. Nilai parameter a , b , c , d , f dan n masing-masing 2,92; 4,34; 0,208; 0,78; 1,24; dan 0,53 (Kwach dkk., 2011)
5. Model ini menyederhanakan interaksi antara kortisol dan hormon lain seperti insulin, glukosa, dan epinefrin tanpa memperumit model dengan semua interaksi biokimiawi yang terjadi yang terjadi dalam tubuh.

6. Perubahan kadar glukosa, insulin dan kortisol seiring waktu hanya bergantung pada nilai glukosa, insulin dan kortisol itu sendiri, faktor eksternal maupun internal yang mempengaruhi metabolisme tidak diperhitungkan.
7. Tidak ada asupan glukosa baru (seperti makanan atau minuman) pada saat model digunakan.
8. Model ini membuat efek kortisol langsung pada metabolisme ditangani secara terpisah untuk menjaga fokus pada efek utama dari stres terhadap regulasi glukosa.
9. Efek epinefrin terhadap kortisol tidak masuk pada model karena epinefrin dan kortisol berasal dari dua jalur yang berbeda.
10. Pada model variabel seperti ag , bh , fe tidak merujuk pada satu variabel tunggal melainkan mewakili efek atau laju perubahan seperti bh yang merupakan produk konstanta b yang memperpresentasikan laju penurunan glukosa oleh aksi insulin dan h mewakili konsentrasi insulin dalam darah.
11. Dalam penelitian difokuskan pada diabetes secara umum.

1.6 Definisi Istilah

- Glukosa : Gula sederhana dalam tubuh yang berfungsi sebagai sumber energi (Kwach dkk., 2011).
- Insulin : Hormon yang diproduksi oleh sel beta pankreas yang berfungsi mengatur kadar glukosa darah. Insulin membantu glukosa masuk ke sel tubuh (Kwach dkk., 2011).

- Epinefrin : Hormon yang dihasilkan oleh medula adrenal sebagai respon stres. Epinefrin saat dilepaskan akan menyebabkan denyut jantung, tekanan darah dan kadar glukosa darah naik (Kwach dkk., 2011).
- Kortisol : Hormon steroid yang diproduksi oleh kelenjar adrenal bagian luar yang berfungsi mengatur metabolisme tubuh untuk beradaptasi terhadap gangguan (Salehi dkk., 2019).
- Hormon Steroid : Hormon yang diproduksi oleh kelenjar endokrin (kelenjar yang menghasilkan hormon) yang memiliki peran menjaga keseimbangan tubuh.
- Kelenjar Adrenal : Kelenjar yang terletak di atas ginjal, memiliki bagian luar dan dalam dimana berfungsi untuk bertanggung jawab menghasilkan hormon akibat berbagai kondisi tubuh.
- Resistensi Insulin : Kondisi di mana tubuh tidak merespon insulin dengan baik atau insulin tidak bekerja secara optimal, sehingga tidak bisa membantu sel tubuh menyerap glukosa.
- Glukoneogenesis : Proses pembentukan glukosa dari sumber non-karbohidrat, dan ini dipicu oleh kortisol selama stres untuk memastikan tubuh memiliki energi yang cukup.

- Degradasi Kortisol : Proses alami untuk menghilangkan kortisol dari tubuh setelah stres berlalu, melalui pemecahan di hati dan ekskresi melalui urin.
- Hiperglikemia : Kondisi dimana kadar gula naik diatas batas normal.
- Sumbu *hipotalamus-hipofisis-adrenal* (HPA) : Terletak dibagian bawah otak sebagai pengatur respon stres. Dimana akan menghasilkan *corticotropin releasing hormone* (CRH) ketika stres.
- Corticotropin releasing hormone* (CRH) : hormon yang diproduksi oleh hipotalamus yang akan merangsang kelenjar hipofisis untuk mengeluarkan *adrenocorticotropic hormone* (ACTH).
- Adrenocorticotropic hormone* (ACTH) : Hormon yang diproduksi oleh hipofisis dan merangsang kelenjar adrenal untuk memproduksi dan melepaskan kortisol.
- Kelenjar Adrenal : Kelenjar yang terletak di atas ginjal, memiliki bagian luar dan dalam dimana berfungsi untuk bertanggung jawab menghasilkan hormon yang terjadi akibat berbagai kondisi tubuh.
- Medula Adrenal : Bagian dari kelenjar adrenal yang terletak di bagian dalam.
- Korteks Adrenal : Bagian dari kelenjar adrenal yang terletak di bagian luar

Glikogenolisis	Proses biokimia dimana glikogen atau bentuk penyimpanan glukosa dalam tubuh dipecah menjadi glukosa.
Glikogen	: Bentuk simpanan gula dalam tubuh.
Sekresi Kortisol	Proses dimana kortisol di produksi oleh kelenjar adrenal.
<i>Endogenous glucose production</i> (EGP)	: Proses produksi atau jumlah glukosa yang dihasilkan oleh tubuh.
Aktivitas siklus <i>glucose-6-phosphate</i>	: Proses metabolisme hati yang melibatkan konversi bolak balik yang berperan dalam regulasi metabolisme glukosa terutama dalam kondisi diabetes, resistensi insulin, stres metabolic. Dimana aktivitasnya dipengaruhi oleh insulin dan kortisol.

BAB II KAJIAN PUSTAKA

2.1 Model Deteksi Diabetes Kwach dkk (2011)

Model matematika untuk mendeteksi diabetes dalam darah telah mengalami perkembangan dari waktu ke waktu. Mayoritas model matematika sebelumnya hanya berfokus pada dinamika glukosa-insulin dengan menggunakan dua variabel saja. Penelitian ini mengembangkan model baru untuk sistem regulasi glukosa darah biasa disebut *Blood Glucose Regulatory System* (BGRS) dengan menambahkan epinefrin sebagai variabel ketiga dalam bentuk persamaan diferensial, sehingga model tersebut melibatkan tiga variabel yaitu glukosa, insulin dan epinefrin. Model mempertimbangkan peran penting epinefrin yang sebelumnya diabaikan dalam fase deteksi diabetes atau fase glukosa tes. Epinefrin merupakan hormon yang dikeluarkan atau diproduksi oleh kelenjar adrenal sebagai respons terhadap berbagai situasi seperti stres yang memiliki peran penting untuk meningkatkan kadar glukosa darah melalui glikogenolisis.

Model (kwach dkk., 2011) terdiri dari tiga persamaan model yang saling berkaitan sebagai berikut:

1. Konsentrasi Glukosa $g(t)$

Pada glukosa perubahan terhadap waktu $g(t)$ terjadi pengurangan glukosa terhadap glukosa itu sendiri (a) yang mempresentasikan penggunaan glukosa oleh jaringan tubuh untuk energi.

$$\frac{dg(t)}{dt} = -ag(t)$$

insulin terhadap waktu $h(t)$ menunjukkan penurunan kadar glukosa yang disebabkan insulin, dimana insulin membantu sel tubuh untuk menyerap glukosa dari darah sehingga kadar glukosa berkurang.

$$\frac{dg(t)}{dt} = -ag(t) - bh(t)$$

terdapat laju penambahan epinefrin terhadap waktu $e(t)$ yang menunjukkan sebagai respon stres yang berasal dari sistem saraf simpatis, epinefrin akan meningkatkan produksi glukosa dari proses glikogenolisis (f).

$$\frac{dg(t)}{dt} = -ag(t) - bh(t) + fe(t)$$

2. Konsentrasi Insulin $h(t)$

Pada perubahan insulin $h(t)$ terhadap waktu terjadi pengurangan insulin terhadap dirinya sendiri, dimana faktor ini mempresentasikan laju penghapusan insulin dari sistem tubuh.

$$\frac{dh(t)}{dt} = -jh(t)$$

dengan adanya efek glukosa terhadap waktu $g(t)$ maka terjadi peningkatan produksi insulin, semakin tinggi kadar glukosa darah semakin besar rangsangan untuk pelepasan insulin (c).

$$\frac{dh(t)}{dt} = cg(t) - dh(t)$$

terdapat juga laju pengaruh epinefrin terhadap waktu $e(t)$ yang dimana akan meningkatkan pelepasan insulin (k).

$$\frac{dh(t)}{dt} = cg(t) - dh(t) + ke(t)$$

3. Konsentrasi Epinefrin $e(t)$

Pada perubahan epinefrin terhadap waktu $e(t)$ terjadi kontribusi positif dari epinefrin itu sendiri terhadap laju perubahan konsentrasinya atau biasa

disebut laju alami epinefrin (n). Faktor ini menggambarkan tubuh mempertahankan epinefrin selama kondisi darurat.

$$\frac{de(t)}{dt} = ne(t)$$

terjadi pengaruh negatif glukosa $g(t)$ terhadap produksi epinefrin dimana saat peningkatan glukosa darah, tubuh akan mengurangi kebutuhan hormon epinefrin agar kadar glukosa darah kembali normal (l).

$$\frac{de(t)}{dt} = -lg(t) + ne(t)$$

kemudian pada konsentrasi insulin $h(t)$ menunjukkan penurunan epinefrin yang dipengaruhi oleh insulin, dimana insulin membantu menjaga keseimbangan hormon dalam tubuh termasuk epinefrin (m).

$$\frac{de(t)}{dt} = -lg(t) - mh(t) + ne(t)$$

model ini berhasil membuktikan bahwa model bersifat stabil asimtotik dengan eigenvalue berupa bilangan kompleks dengan bagian real negatif. Ketiga komponen dalam model ini berinteraksi dalam sistem untuk mengatur kadar glukosa darah, merespon perubahan glukosa dengan sekresi insulin, mengaktifkan respon epinefrin saat diperlukan, dan mencapai keseimbangan

2.2 Glukosa dan Regulasi Metabolisme

Glukosa adalah gula sederhana yang penting bagi sumber energi terutama sel-sel tubuh dan diperoleh dari makanan yang mengandung karbohidrat. Setelah dikonsumsi, karbohidrat dipecah menjadi glukosa dan diserap ke dalam aliran darah melalui usus halus. Tubuh menjaga kadar glukosa dalam darah dalam

rentang normal melalui keseimbangan antara penyimpanan, pelepasan, dan penggunaan glukosa oleh jaringan tubuh. Glukosa yang berlebih akan disimpan dalam bentuk glikogen di hati dan otot, serta dalam bentuk lemak di jaringan adiposa.

Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh pankreas dan berfungsi untuk menurunkan kadar glukosa darah dengan merangsang sel-sel tubuh, terutama otot dan hati, agar menyerap dan menyimpan glukosa. Ketika kadar glukosa dalam darah meningkat setelah makan atau kondisi darurat, pankreas mengeluarkan insulin untuk membantu sel-sel tubuh mengambil glukosa sebagai sumber energi atau menyimpannya sebagai glikogen. Jika insulin tidak cukup atau tubuh tidak merespons dengan baik (resistensi insulin), kadar glukosa darah akan meningkat dan dapat menyebabkan kenaikan kadar gula darah di atas ambang batas normal atau biasa disebut hiperglikemia.

Epinefrin, atau biasa dikenal dengan sebagai adrenalin, diproduksi oleh kelenjar adrenal tepatnya di bagian medula adrenal dan berperan dalam respons tubuh terhadap stress atau keadaan darurat. Ketika tubuh mengalami stres fisik atau emosional, epinefrin dilepaskan ke dalam darah, yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa dengan merangsang pemecahan glikogen menjadi glukosa di hati atau biasa disebut glikogenolisis. Mekanisme tersebut bertujuan untuk memastikan bahwa tubuh memiliki cukup energi untuk menghadapi situasi darurat yang terjadi di dalam tubuh (Shamoon dkk., 1980)

Kortisol merupakan hormon yang diproduksi oleh korteks adrenal dan berfungsi dalam metabolisme energi. Kortisol meningkatkan kadar glukosa darah dengan merangsang glukoneogenesis, yaitu proses pembentukan glukosa dari

sumber non-karbohidrat seperti protein dan lemak. Kortisol berperan penting untuk menjaga kadar glukosa darah agar tidak kekurangan saat kondisi tubuh dalam keadaan darurat seperti stres, kurang tidur dan lain sebagainya.

2.3 Insulin dan Regulasi Metabolisme

Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh pankreas yang berfungsi mengatur kadar glukosa darah. Hormon ini dilepaskan ke dalam aliran darah ketika kadar glukosa meningkat, seperti setelah makan, stres, kurang tidur dan lain sebagainya. Fungsi utama insulin adalah membantu tubuh mengontrol kadar gula darah dengan memberi sinyal kepada sel-sel tubuh, seperti otot, hati, dan jaringan lemak, untuk menyerap glukosa dari darah. Glukosa ini kemudian digunakan sebagai sumber energi atau disimpan dalam bentuk glikogen di hati dan otot sebagai cadangan energi. Mekanisme kerja insulin dimulai ketika pankreas mendeteksi peningkatan glukosa, yang memicu pelepasan insulin. Insulin bertindak seperti "kunci" yang membuka pintu bagi glukosa untuk masuk ke dalam sel. Dengan cara tersebut insulin membantu menjaga keseimbangan gula darah dan mendukung metabolisme energi tubuh secara optimal.

Tubuh saat mengonsumsi makanan yang mengandung karbohidrat akan membuat tubuh memecah karbohidrat tersebut menjadi glukosa di sistem pencernaan dan kemudian diserap oleh usus halus, masuk ke dalam aliran darah. Peningkatan kadar glukosa dalam darah ini menjadi pemicu utama bagi pankreas untuk melepaskan insulin. Hormon insulin berperan penting untuk membantu sel tubuh menyerap glukosa sebagai sumber energi atau disimpan sebagai cadangan tubuh. Insulin bertindak seperti kunci yang membuka "pintu" sel agar glukosa

dapat masuk, terutama pada sel-sel otot, hati, dan jaringan lemak yang memiliki reseptor insulin. Setelah masuk ke dalam sel, glukosa digunakan sebagai sumber energi utama untuk menjalankan aktivitas seluler. Ketika tubuh tidak segera membutuhkan energi, insulin membantu menyimpan glukosa dalam bentuk glikogen di hati dan otot melalui proses yang disebut glikogenesis.

Epinefrin diproduksi oleh medula adrenal sebagai respons terhadap stres fisik maupun emosional. Dalam kondisi darurat, seperti saat tubuh mengalami cedera, ketakutan, atau aktivitas fisik berat, epinefrin dilepaskan ke dalam aliran darah untuk memastikan tubuh memiliki energi yang cukup untuk menghadapi situasi tersebut. Salah satu cara epinefrin mempertahankan energi dengan menghambat pelepasan insulin dari pankreas. Penekanan sekresi insulin tersebut membantu epinefrin mencegah glukosa dalam darah masuk ke dalam sel terlalu cepat, sehingga kadar glukosa tetap tinggi dan tersedia bagi otak serta otot yang membutuhkannya. Selain itu, epinefrin juga merangsang hati untuk melepaskan glukosa melalui proses glikogenolisis sehingga glukosa mengalami peningkatan, jika kadar epinefrin tinggi dalam jangka panjang, seperti pada kondisi stres kronis, maka penghambatan insulin yang berlangsung terus-menerus dapat menyebabkan resistensi insulin.

Kortisol diproduksi oleh korteks adrenal sebagai respons terhadap stres, tetapi juga dipengaruhi oleh pola tidur, makanan, olahraga, hormon lain, peradangan, dan faktor lingkungan. Hormon ini berperan dalam metabolisme energi dan memiliki efek langsung terhadap insulin. Kortisol dapat mengurangi sensitivitas insulin, membuat sel tubuh kurang responsif terhadap insulin sehingga glukosa lebih sulit diserap. Selain itu, kortisol juga menghambat kerja insulin

dengan menurunkan jumlah reseptor insulin pada sel dan mengganggu jalur sinyalnya, yang menyebabkan kadar glukosa darah meningkat. Kortisol juga merangsang glukoneogenesis di hati, yaitu proses pembentukan glukosa dari sumber non-karbohidrat seperti protein dan lemak, yang akan meningkatkan kadar glukosa darah. Dalam jangka pendek, mekanisme ini membantu tubuh mendapatkan energi tambahan saat stres. Namun, jika kadar kortisol tetap tinggi juga akan menyebabkan resistensi insulin.

2.4 Epinefrin dan Regulasi Metabolisme

Epinefrin diproduksi oleh medula adrenal dan dilepaskan sebagai respons terhadap stres, aktivitas fisik, atau situasi darurat. Hormon ini berperan dalam respons "*fight or flight*" yaitu melawan atau lari untuk menyiapkan tubuh siap menghadapi ancaman dengan cara meningkatkan detak jantung, tekanan darah, dan aliran darah ke otot. Selain itu, epinefrin membantu meningkatkan kadar glukosa dalam darah dengan merangsang hati untuk melepaskan glukosa dari simpanan glikogen melalui proses glikogenolisis. Hormon ini juga menghambat sekresi insulin untuk memastikan bahwa glukosa tetap tersedia bagi otak dan otot yang membutuhkannya dalam situasi stres. Namun, jika kadar epinefrin tetap tinggi dalam jangka panjang, seperti pada stres kronis, dapat terjadi gangguan metabolik, termasuk peningkatan risiko resistensi insulin dan diabetes tipe 2.

Kadar glukosa dalam darah berperan dalam mengatur pelepasan epinefrin. Ketika kadar glukosa menurun drastis, seperti saat puasa atau aktivitas fisik yang intens, tubuh merespons dengan melepas epinefrin untuk meningkatkan kadar glukosa kembali ke tingkat normal. Epinefrin bekerja dengan merangsang

glikogenolisis di hati, yaitu proses pemecahan glikogen menjadi glukosa yang dapat segera digunakan sebagai energi. Selain itu, epinefrin juga dapat meningkatkan glukoneogenesis, yaitu produksi glukosa dari sumber non-karbohidrat seperti protein dan lemak. Sebaliknya, ketika kadar glukosa darah tinggi, pelepasan epinefrin akan berkurang karena tubuh tidak membutuhkan peningkatan glukosa tambahan. Mekanisme ini merupakan bagian dari sistem regulasi tubuh untuk menjaga keseimbangan energi dan memastikan bahwa kadar glukosa tetap stabil sesuai kebutuhan fisiologis.

Epinefrin dan insulin memiliki efek yang berlawanan dalam mengatur kadar glukosa darah. Ketika epinefrin dilepaskan oleh medula adrenal sebagai respons terhadap stres atau aktivitas fisik, hormon ini menekan sekresi insulin dari pankreas. Penekanan ini bertujuan untuk memastikan bahwa glukosa tetap tinggi dalam darah, sehingga dapat digunakan oleh otak dan otot sebagai sumber energi cepat. Epinefrin juga merangsang hati untuk memecah glikogen menjadi glukosa melalui glikogenolisis dan menghambat penyerapan glukosa oleh jaringan, sehingga kadar glukosa dalam darah tetap terjaga. Efek ini sangat penting dalam kondisi darurat, tetapi jika terjadi secara terus-menerus stres kronis, dapat menyebabkan resistensi insulin, di mana tubuh menjadi kurang responsif terhadap insulin, sehingga meningkatkan risiko diabetes tipe 2 (Vicini dkk., 2002).

Epinefrin dan kortisol bekerja sama dalam meningkatkan kadar glukosa darah, tetapi melalui dua mekanisme yang berbeda. Epinefrin, yang berasal dari medula adrenal, bekerja cepat dalam situasi stres akut dengan merangsang pemecahan glikogen menjadi glukosa (glikogenolisis), sehingga tubuh segera mendapatkan energi tambahan. Sebaliknya, kortisol, yang diproduksi oleh korteks

adrenal, bekerja lebih lambat dan bertahan lebih lama, meningkatkan glukosa darah melalui glukoneogenesis, yaitu produksi glukosa dari protein dan lemak, terutama dalam kondisi stres berkepanjangan. Kortisol juga dapat menekan kerja insulin, sehingga sel-sel tubuh lebih sulit menyerap glukosa. Ketika kedua hormon ini terus aktif dalam waktu lama, seperti pada stres kronis, tubuh dapat mengalami resistensi insulin dan gangguan metabolisme yang kompleks sehingga akan meningkatkan risiko diabetes dan gangguan hormonal lainnya.

2.5 Kortisol dan Regulasi Metabolisme

Kortisol adalah hormon steroid yang diproduksi oleh korteks adrenal, bagian luar dari kelenjar adrenal, sebagai respons terhadap stres dan kebutuhan metabolik tubuh. Produksi kortisol dikendalikan oleh sumbu *Hipotalamus-hipofisis-adrenal* (HPA). Ketika tubuh mengalami stres, sumbu HPA akan melepaskan *Corticotropin-Releasing Hormone* (CRH), yang kemudian merangsang kelenjar hipofisis untuk melepaskan *Adrenocorticotrophic Hormone* (ACTH). ACTH akan merangsang korteks adrenal untuk menghasilkan dan melepaskan kortisol ke dalam darah. Kortisol memiliki berbagai fungsi penting dalam tubuh, seperti meningkatkan metabolisme energi, mengatur respons imun, dan mengontrol tekanan darah. Dalam kondisi normal, kadar kortisol mengikuti ritme sirkadian, yaitu tinggi pada pagi hari untuk membantu tubuh bangun dan beraktivitas, yang akan menurun di malam hari untuk mempersiapkan tubuh beristirahat. Namun, stres kronis atau gangguan metabolisme dapat menyebabkan kadar kortisol tetap tinggi dalam waktu lama, yang berisiko menyebabkan resistensi insulin, obesitas, dan gangguan lainnya (Hellhammer dkk., 2009).

Kadar glukosa dalam darah dapat memengaruhi produksi kortisol melalui mekanisme umpan balik dalam sumbu HPA. Saat kadar glukosa rendah, tubuh menganggapnya sebagai situasi stres metabolik, sehingga merangsang hipotalamus untuk melepaskan CRH, yang kemudian meningkatkan pelepasan ACTH dan akhirnya memicu produksi kortisol oleh korteks adrenal. Kortisol kemudian bekerja untuk meningkatkan kadar glukosa dengan merangsang glukoneogenesis dan menghambat kerja insulin, memastikan bahwa tubuh memiliki cukup energi. Sebaliknya, ketika kadar glukosa dalam darah tinggi, produksi kortisol dapat ditekan melalui umpan balik negatif. Kortisol yang berlebihan dalam kondisi hiperglikemia justru dapat memperburuk resistensi insulin, karena sel tubuh menjadi semakin kurang responsif terhadap insulin. Oleh karena itu, regulasi kortisol oleh glukosa sangat penting untuk menjaga keseimbangan energi dan metabolisme tubuh tetap optimal.

Kortisol memiliki efek langsung terhadap kerja insulin dengan mengurangi sensitivitas sel terhadap insulin, sehingga tubuh menjadi lebih sulit menyerap glukosa dari darah. Dalam kondisi normal, insulin membantu sel menyerap glukosa untuk digunakan sebagai energi atau disimpan dalam bentuk glikogen. Namun, ketika kadar kortisol tinggi, seperti saat stres berkepanjangan, kortisol menghambat efek insulin dengan mengurangi jumlah reseptor insulin pada sel serta mengganggu jalur sinyal insulin. Akibatnya, sel menjadi kurang responsif terhadap insulin, sehingga kadar glukosa dalam darah tetap tinggi. Jika kondisi ini berlangsung lama, dapat mengalami resistensi insulin, yang merupakan salah satu faktor utama dalam perkembangan diabetes tipe 2 dan sindrom metabolik. Oleh

karena itu, keseimbangan antara kortisol dan insulin sangat penting untuk menjaga regulasi glukosa dalam tubuh (Holmang dkk., 1995).

Kortisol memiliki efek langsung terhadap kerja insulin dengan mengurangi sensitivitas sel terhadap insulin, sehingga tubuh menjadi lebih sulit menyerap glukosa dari darah. Sebaliknya, insulin juga dapat memengaruhi produksi kortisol melalui umpan balik hormonal dalam sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA). Ketika kadar insulin dalam darah tinggi, terutama akibat hipoglikemia (kadar glukosa rendah) atau pemberian insulin berlebih, tubuh dapat merespons dengan meningkatkan pelepasan kortisol. Hal ini terjadi karena hipoglikemia dianggap sebagai stres metabolik oleh tubuh, sehingga hipotalamus melepaskan *Corticotropin-Releasing Hormone* (CRH), yang kemudian merangsang kelenjar hipofisis untuk menghasilkan *Adrenocorticotropic Hormone* (ACTH). ACTH ini kemudian merangsang korteks adrenal untuk meningkatkan produksi kortisol, yang pada akhirnya akan meningkatkan kadar glukosa darah untuk mengatasi kondisi hipoglikemia. Interaksi timbal balik antara insulin dan kortisol menunjukkan bahwa gangguan dalam salah satu hormon dapat memengaruhi keseimbangan hormon lainnya, sehingga memainkan peran penting dalam regulasi glukosa dan metabolisme tubuh secara keseluruhan.

Epinefrin dan kortisol bekerja sama dalam meningkatkan kadar glukosa darah, terutama dalam situasi stres. Meskipun keduanya memiliki efek yang serupa, tetapi mekanisme kerjanya berbeda. Epinefrin bekerja cepat, dilepaskan oleh medula adrenal, dan berfungsi untuk meningkatkan energi secara instan dengan merangsang pemecahan glikogen menjadi glukosa atau glikogenolisis. Sebaliknya, kortisol bekerja lebih lambat, diproduksi oleh korteks adrenal, dan

bertahan lebih lama dengan cara merangsang glukoneogenesis atau pembentukan glukosa dari protein dan lemak. Kombinasi kedua hormon ini memastikan bahwa tubuh memiliki energi yang cukup untuk menghadapi situasi darurat atau stres berkepanjangan. Namun, jika kadar epinefrin dan kortisol terus meningkat dalam waktu lama akan membahayakan bagi tubuh.

2.6 Persamaan Diferensial

Persamaan tersebut sering digunakan untuk menggambarkan fenomena yang melibatkan perubahan, seperti perubahan suhu, pertumbuhan populasi, dinamika fluida, dan lain sebagainya. Persamaan diferensial merupakan persamaan yang melibatkan turunan dari suatu fungsi. Persamaan ini bisa berupa persamaan diferensial biasa (*ordinary differential equations*) atau persamaan diferensial parsial (*partial differential equations*) tergantung pada jenis fungsi yang dianalisis. Menurut (Boyce dkk., 2012) persamaan diferensial biasa melibatkan turunan dari satu variabel fungsi dengan satu variabel bebas. Sedangkan persamaan diferensial parsial melibatkan fungsi dengan lebih dari satu variabel bebas dan turunannya. Contoh model diabetes untuk konsentrasi insulin pada sel darah sebagai berikut:

$$\frac{dh(t)}{dt} = cg(t) - jh(t) + ke(t) \quad (2.1)$$

Berdasarkan penjelasan di atas, persamaan 2.1 merupakan persamaan diferensial. Masuk dalam kategori persamaan diferensial biasa (PDB) karena hanya melibatkan turunan dari satu variabel terikat (h) terhadap satu variabel bebas yaitu t (waktu).

Persamaan diferensial biasa (PDB) orde n ditulis ke dalam bentuk

$$y^n = F(x, y, y', \dots, y^{n-1})$$

dapat diketahui bahwa y, y', \dots, y^{n-1} ditentukan dari nilainya oleh x . Orde turunannya dapat diketahui dari turunan tertinggi. Sesuai definisi tersebut pada persamaan 2.1 merupakan persamaan dengan orde satu karena turunan tertinggi yang muncul adalah $\frac{dh}{dt}$, maka persamaan 2.1 merupakan persamaan diferensial orde satu.

Bentuk standar dari suatu persamaan diferensial dapat ditulis dalam bentuk sebagai berikut:

$$a_n(x) \frac{d^n y}{dx^n} + a_{n-1}(x) \frac{d^{n-1} y}{dx^{n-1}} + \dots + a_1(x) \frac{dy}{dx} + a_0(x)y = f(x)$$

Didefinisikan a_0, a_1, \dots, a_n dan f merupakan fungsi dari x , yang dimana disebut persamaan diferensial linier orde n . Pada persamaan 2.1 merupakan persamaan diferensial linier, karena pada persamaan tersebut mempunyai pangkat satu dalam peubah bebas dan turunannya.

2.7 Sistem Persamaan Diferensial Linear

Sistem Persamaan Diferensial Linear merupakan sekumpulan persamaan linier yang melibatkan turunan dari satu atau lebih variabel terikat, di mana setiap persamaan dalam sistem tersebut berbentuk linier. Bentuk umum dari persamaan linier adalah:

$$a_1 x_1 + a_2 x_2 + \dots + a_n x_n = b$$

Dimana a_1, a_2, a_n menyatakan koefisien yang dapat berupa bilangan atau fungsi sedangkan x_1, x_2, x_n menyatakan variabelnya, dan nilai b nilai konstanta

yang menunjukkan hasil dari persamaan tersebut. Adapun bentuk umum dari sistem persamaan diferensial linier dengan m persamaan dan n variabel adalah

$$\begin{cases} a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + \cdots + a_{1n}x_n = b_1 \\ a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + \cdots + a_{2n}x_n = b_2 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ a_{m1}x_1 + a_{m2}x_2 + \cdots + a_{mn}x_n = b_m \end{cases}$$

Dimana a_{ij} merupakan koefisien dari variabel x_j pada persamaan ke- i . Sedangkan x_1, x_2, \dots, x_n variabel yang tidak diketahui dan b_1, b_2, b_m konstanta atau hasil dari setiap persamaannya. Contoh sistem persamaan diferensial dalam model matematika konsentrasi glukosa, insulin, epinefrin dan kortisol sebagai berikut:

$$\frac{dg(t)}{dt} = ag(t) - bh(t) + fe(t)$$

$$\frac{dh(t)}{dt} = cg(t) - dh(t) + ke(t)$$

$$\frac{de(t)}{dt} = -lg(t) - mh(t) + ne(t)$$

Setiap persamaan dalam sistem tersebut linear terhadap variabel yang tidak diketahui yaitu $g(t)$, $h(t)$, dan $e(t)$. Di dalam sistem tidak ada kuadrat atau produk dari variabel tersebut, yang menjadi ciri khas dari persamaan linear.

2.8 Titik Kesetimbangan

Titik kesetimbangan sangat penting untuk memahami bagaimana sistem berperilaku di sekitar titik tersebut. Titik kesetimbangan menunjukkan bagaimana respon sistem terhadap gangguan kecil di sekitar titik tersebut. Secara umum, ada beberapa tipe titik kesetimbangan yang dapat dijelaskan melalui analisis lokal,

terutama dengan menggunakan matriks Jacobian untuk sistem yang dapat direpresentasikan dalam bentuk persamaan diferensial. Sistem persamaan diferensial orde satu $\dot{x} = f(x)$ yang ada solusi dengan nilai awal $x(0) = x_0$. Suatu vector disebut titik kesetimbangan jika memenuhi $f(\bar{x})=0$ yang berarti titik kesetimbangan diperoleh dengan melakukan substitusi ke titik lain. Dari model diabetes untuk konsentrasi insulin sebagai berikut:

$$cg(t) - jh(t) + ke(t)=0$$

2.9 Nilai Eigen

Nilai eigen adalah skalar yang menunjukkan bagaimana vektor tertentu (*eigenvector*) dipengaruhi oleh transformasi linier yang diterapkan oleh matriks. Vektor eigen adalah vektor yang arah transformasinya tetap sama setelah transformasi dilakukan, hanya panjangnya yang berubah sesuai dengan nilai eigennya. Untuk menentukan nilai eigen dari suatu matriks A, cari terlebih dahulu persamaan karakteristiknya yaitu:

$$(\lambda I - A)x = 0 \quad (2.2)$$

$$\det(A - \lambda I) = 0 \quad (2.3)$$

keterangan I menunjukkan matriks identitas untuk mendapatkan nilai eigen, maka perlu dicari solusi bukan nol dari suatu persamaan. Skalar yang memenuhi persamaan karakteristik tersebut adalah nilai eigen dari A. Setelah nilai eigen yang ditemukan dapat ditentukan vektor eigen dengan menyelesaikan persamaannya. Hasil dari persamaan tersebut untuk mencari vector eigen yang nantinya akan menampilkan nilai eigen sesuai dengan jumlah persamaannya. Nilai

eigen tersebut untuk mengecek jenis titik kesetimbangan yang memiliki syarat sebagai berikut:

Tabel 2.1 Jenis Kestabilan Titik Kesetimbangan

Nilai eigen	Kestabilan	Jenis Kestabilan
$\lambda_1, \lambda_2 \in \mathbb{R}$	-	-
$\lambda_1, \lambda_2 > 0$	Tidak Stabil	Node/ Simpul
$\lambda_1, \lambda_2 < 0$	Stabil Asimtotik	Node/Simpul
$\lambda_2 < 0 < \lambda_1$	Tidak Stabil	Saddle/ Pelana
$\lambda_1 = \lambda_2 < 0$	Stabil Asimtotik	Node/Simpul
$\lambda_1 = \lambda_2 > 0$	Tidak Stabil	Node/Simpul
$a > 0$	Tidak Stabil	Spiral
$sa < 0$	Stabil Asimtotik	Spiral
$a = 0$	Stabil	Terpusat

2.10 Kajian Terdahulu

Dalam sebuah penelitian diperlukan mengulas penelitian-penelitian terdahulu yang relevan dengan topik penelitian. Peneliti mencantumkan hasil penelitian terdahulu sebagai berikut:

1. Penelitian (Salehi dkk, 2019)

Penelitian ini membahas hubungan antara kadar kortisol dalam saliva dengan kondisi diabetes serta kaitannya dengan kadar glukosa darah puasa (FBS) dan kesehatan gigi atau biasa disebut *Decayed missing and filled teeth index* (DMFT). Kortisol, yang berperan dalam regulasi metabolisme glukosa, diukur dalam saliva pasien diabetes tipe 2, prediabetes, dan individu sehat. Penelitian melibatkan 132 partisipan yang dikelompokkan berdasarkan kondisi kesehatan mereka, dengan masing-masing 44 orang dalam setiap kategori.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar kortisol tertinggi pada pasien diabetes tipe 2 ($3,14 \pm 1,17$ mmol/dL), diikuti oleh individu prediabetes ($1,83 \pm 0,68$ mmol/dL), dan terendah pada individu sehat ($0,86 \pm 0,43$ mmol/dL). Sejalan dengan itu, kadar glukosa darah puasa (FBS) juga menunjukkan tren serupa, dengan pasien diabetes memiliki FBS tertinggi ($188,91 \pm 48,91$ mg/dL), diikuti oleh individu prediabetes ($108,75 \pm 7,78$ mg/dL), dan individu sehat dengan FBS terendah ($88,59 \pm 7,49$ mg/dL). Selain itu indeks DMFT (jumlah gigi yang hilang, berlubang, atau ditambal) juga lebih tinggi pada pasien diabetes dibandingkan kelompok lainnya, menunjukkan adanya hubungan antara kadar kortisol, kadar glukosa darah, dan kesehatan gigi. Hasil ini mengindikasikan bahwa peningkatan kortisol berpotensi berkontribusi terhadap peningkatan kadar glukosa darah serta memperburuk kondisi kesehatan gigi, terutama pada penderita diabetes dan prediabetes.

2. Penelitian (Khani & Tayek, 2001)

Penelitian ini mengkaji hubungan antara obesitas android dan peningkatan sekresi kortisol serta efeknya pada glukoneogenesis dan resistensi insulin. Glukoneogenesis diukur menggunakan metode Haymond & Sunehag (HS) dan Tayek & Katz (TK) pada subjek normal. Dua kelompok (5 orang) diberikan infus kortisol dosis tinggi, dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya berpuasa.

Hasil menunjukkan bahwa setelah 12 jam puasa, glukoneogenesis menyumbang 35% (HS) dan 40% (TK) dari produksi glukosa (GP). Setelah 16 jam puasa, GP menurun ($11,5 \pm 0,6$ $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) sementara

glukoneogenesis meningkat (55% HS, 57% TK; $p < 0,05$). Infus kortisol selama 4 jam meningkatkan kadar kortisol serum (660 ± 30 nmol/L), glukosa darah ($7,9 \pm 0,5$ mmol/L), dan GP ($14,8 \pm 0,8$ $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$), dengan peningkatan GP sepenuhnya disebabkan oleh glukoneogenesis (66% HS, 65% TK; $p < 0,05$). Ini menunjukkan bahwa kortisol berperan langsung dalam peningkatan glukoneogenesis dan resistensi insulin.

3. Penelitian (Kwach dkk., 2011)

Penelitian ini memperkenalkan model matematika baru untuk Glukosa Darah Sistem Regulasi (BGRS) yang mencakup epinefrin sebagai variabel ketiga dalam bentuk $\dot{Y} = AY$, di mana analisis keseimbangan dan stabilitas dilakukan untuk menggambarkan konsentrasi glukosa darah pada penderita diabetes dan individu sehat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa model terakhir lebih stabil asimtotik dibandingkan dengan model sebelumnya. Hal ini dibuktikan oleh nilai eigen matriks koefisien yang berupa bilangan kompleks dengan bagian nyata negative. Selain itu periode resonansi untuk model ini ditemukan sebesar $T_0 = 2,9847134$ jam, yang menunjukkan bahwa waktu resonansi jauh lebih kecil dibandingkan model sebelumnya. Model memberikan hasil signifikan dengan menunjukkan bahwa konsentrasi glukosa darah kembali ke tingkat normal dalam waktu yang lebih singkat yaitu sekitar 2 jam lebih cepat dibandingkan dengan model sebelumnya.

2.11 Sikap Muslim Saat Mengalami Musibah

Sebagai muslim yang baik, saat menghadapi musibah diperintah untuk bersabar dan bertawakkal kepada Allah SWT. Dalam islam, setiap ujian yang menimpa diyakini sebagai bagian dari takdir Allah SWT, karena akan selalu ada hikmah di balik setiap ujian, termasuk penyakit. Islam mengajarkan bahwa penyakit merupakan ujian dan kesempatan untuk meningkatkan kesabaran dan keimanan. Allah SWT tidak akan membebani seseorang melebihi kemampuannya, sehingga musibah yang diberikan sudah sesuai dengan kapasitas manusia tersebut. Sebagaimana firman Allah SWT dalam Al-Qur'an surah Al-Baqarah ayat 286 (Kemenag, 2022):

لَا يُكَلِّفُ اللَّهُ نَفْسًا إِلَّا وُسْعَهَا لَهَا مَا كَسَبَتْ وَعَلَيْهَا مَا اكْتَسَبَتْ رَبَّنَا لَا تُؤَاخِذْنَا إِنْ
تَسِينَا أَوْ أَخْطَأْنَا رَبَّنَا وَلَا تَحْمِلْ عَلَيْنَا إصْرًا كَمَا حَمَلْتَهُ عَلَى الَّذِينَ مِنْ قَبْلِنَا رَبَّنَا وَلَا
تَحْمِلْنَا مَا لَا طَاقَةَ لَنَا بِهِ وَاعْفُ عَنَّا وَارْحَمْنَا أَنْتَ مَوْلَانَا فَانصُرْنَا عَلَى الْقَوْمِ
الْكَافِرِينَ

“Allah tidak membebani seseorang, kecuali menurut kesanggupannya. Baginya ada sesuatu (pahala) dari (kebajikan) yang diusahakannya dan terhadapnya ada (pula) sesuatu (siksa) atas (kejahatan) yang diperbuatnya. (Mereka berdoa,) “Wahai Tuhan kami, janganlah Engkau hukum kami jika kami lupa atau kami salah. Wahai Tuhan kami, janganlah Engkau bebani kami dengan beban yang berat sebagaimana Engkau bebani kepada orang-orang sebelum kami. Wahai Tuhan kami, janganlah Engkau pikulkan kepada kami apa yang tidak sanggup kami memikulnya. Maafkanlah kami, ampunilah kami, dan rahmatilah kami. Engkaulah pelindung kami. Maka, tolonglah kami dalam menghadapi kaum kafir.”

Dalam tafsir Ibnu Katsir, dijelaskan bahwa ayat ini menunjukkan kelembutan, kasih sayang, dan kebaikan Allah terhadap makhluk-Nya. Kebaikan yang dilakukan seorang hamba akan mendapatkan balasan, sedangkan kejahatan atau keburukan yang diperbuat akan mendatangkan hukuman. Allah SWT mengarahkan hamba-hamba-Nya untuk berdoa kepada-Nya dan menjamin bahwa permohonan tersebut akan dikabulkan. Dia mengajarkan mereka untuk

memanjatkan doa, seperti: “Ya Rabb kami, janganlah Engkau menghukum kami jika kami lupa atau melakukan kesalahan,” yang merujuk pada situasi di mana seorang hamba melupakan kewajiban atau melakukan hal terlarang karena ketidaktahuan akan aturan syariat. Selain itu, hamba memohon agar tidak dibebani dengan kewajiban-kewajiban berat seperti yang dikenakan pada umat terdahulu, berupa beban yang mengikat. Allah SWT mengutus Nabi Muhammad sebagai pembawa rahmat yang menegakkan syariat yang lurus, mudah, dan penuh dengan kemurahan. Doa tersebut juga mencakup permohonan agar Allah tidak membebani mereka dengan ujian yang tidak sanggup ditanggung. Hamba-hambanya memohon perlindungan dari kelemahan diri yang menyebabkan pelanggaran dalam hubungan mereka dengan Allah maupun dengan sesama manusia, seraya berharap agar Allah tidak menampakkan kekurangan atau kesalahan mereka di hadapan orang lain. Mereka memohon agar Allah tidak menjerumuskan mereka dalam dosa lain dan meminta bantuan-Nya dalam melawan orang-orang yang mengingkari agama, menolak keesaan Allah, atau menyekutukan-Nya. Hamba-hamba Allah bersandar kepada-Nya sebagai pelindung dan penolong, memohon kekuatan dari-Nya untuk mencapai kemenangan di dunia dan akhirat (Abdullah, 2015).

Sebagai umat muslim saat mengalami musibah dianjurkan untuk bertawakkal yaitu berserah diri kepada Allah SWT setelah berusaha semaksimal mungkin. Ketika seorang muslim mendapatkan ujian seperti sakit, maka seorang muslim harus berikhtiar, kemudian meyakini bahwa hasilnya berada di tangan Allah SWT. Sebagaimana firman Allah SWT dalam Al-Qur’an surah At-Taubah ayat 51(Kemenag, 2022):

قُلْ لَنْ يُصِيبَنَا إِلَّا مَا كَتَبَ اللَّهُ لَنَا هُوَ مَوْلَانَا وَعَلَى اللَّهِ فَلْيَتَوَكَّلِ الْمُؤْمِنُونَ

“Katakanlah: sekali-kali tidak akan menimpa kami melainkan apa yang telah ditetapkan oleh Allah bagi kami. Allah pelindung kami dan hanya kepada Allah orang-orang yang beriman dan bertawakkal.”

Melalui surah tersebut Allah SWT memerintahkan untuk bertawakkal, dengan menyerahkan segala urusan kepada Allah SWT setelah berusaha. Ayat tersebut juga menegaskan bahwa apapun yang terjadi merupakan kehendak-Nya dan sebaik-baiknya pelindung hanya Allah SWT. Menurut tafsir Ibnu Katsir kata “katakan” mengacu kepada mereka, bahwa “tidak akan menimpa kami kecuali apa yang telah ditetapkan oleh Allah bagi kamu” yakni kami berada dalam kehendak dan ketentuan-Nya. “Allah lah pelindung kami” yakni pemandu dan tempat kembali kami, “dan kepada Allah, orang-orang yang beriman hendaknya bertawakkal” mengandung arti kami bertawakkal kepada-Nya, juga Allah yang mencukupi kami dan Allah juga sebaik-baik pelindung (Abdullah, 2015).

Tawakkal dalam Islam melibatkan antara ikhtiar dan keimanan kepada Allah SWT. Langkah awal bertawakkal dengan memulai usaha dengan sungguh-sungguh untuk mencari kesembuhan, bisa dilakukan dengan periksa ke dokter, meminum obat sesuai resep dokter, menghindari segala larangan yang akan memperparah penyakit. Seiring dengan usaha yang dilakukan juga harus meningkatkan atau memperbaiki hubungan dengan Allah SWT, seperti melaksanakan sholat tepat waktu, memperbanyak dzikir, membaca Al-Qur’an, menjauhkan diri dari perbuatan dosa dan lain sebagainya. Kemudian menyerahkan dengan penuh keyakinan bahwa Allah SWT akan memberikan hasil yang terbaik.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian kualitatif, penelitian ini dilakukan dengan melakukan kajian literatur. Penelitian ini dilakukan dengan menelaah jurnal, buku maupun literatur lain yang mendukung penelitian ini.

3.2 Pra Penelitian

Pra penelitian merupakan kegiatan yang dilakukan sebelum menyusun penelitian. Kegiatan yang dilakukan dengan mengidentifikasi masalah yang ingin diselesaikan termasuk mengumpulkan literatur terkait pengaruh stres terhadap regulasi glukosa dan insulin pada pasien diabetes kemudian merancang model matematika yang melibatkan variabel glukosa, insulin epinefrin dan kortisol. Selain itu juga meninjau dan memahami model matematika yang telah dikembangkan dalam penelitian sebelumnya.

3.3 Tahapan Penelitian

Tahapan penelitian yang akan dilakukan sebagai berikut:

1. Modifikasi Model Matematika.
 - a) Menentukan dan mendefinisikan variabel yang digunakan

Model matematika deteksi diabetes pada sel darah dengan pengaruh stres menggunakan variabel sebagai berikut:

$g(t)$: Konsentrasi glukosa darah pada waktu t

$h(t)$: Konsentrasi insulin darah pada waktu t

$e(t)$: Konsentrasi epinefrin darah pada waktu t

$k(t)$: Konsentrasi kortisol darah pada waktu t

- b) Membuat asumsi dan batasan masalah baru yang relevan dengan konteks model.
- c) Menyusun kembali model matematika dengan memasukan variabel, parameter, asumsi baru.
- d) Membuat diagram kompartemen.

2. Mencari Solusi Analitik Model

- a) Menetapkan nilai parameter yang digunakan untuk simulasi numerik.
- b) Menghitung titik kesetimbangan model
- c) Menghitung nilai eigen
- d) Menginterpretasikan hasil model yang sudah diperbarui

BAB IV PEMBAHASAN

4.1 Modifikasi Model

Kortisol dan epinefrin dalam respons stres tubuh berperan penting. Kortisol, sebagai hormon stress utama dari korteks adrenal, secara langsung mengatur biosintesis epinefrin melalui peningkatan ekspresi enzim PNMT (phenylethanolamine N-methyltransferase), yang merupakan enzim terakhir dalam jalur sintesis epinefrin. Mekanisme ini menunjukkan bahwa ketika kortisol dilepaskan akibat aktivasi aksis HPA (hipotalamus-hipofisis-adrenal), ia tidak hanya berfungsi untuk meningkatkan glukoneogenesis, tetapi juga berperan penting dalam memastikan ketersediaan epinefrin melalui pengaruh hormonal terhadap biosintesisnya. Interaksi ini membuktikan bahwa epinefrin dan kortisol bekerja secara sinergis dalam mempertahankan homeostasis tubuh selama stres fisiologis maupun psikologi

Kortisol adalah hormon steroid yang diproduksi oleh korteks adrenal sebagai respons terhadap stres dan kebutuhan metabolik tubuh. Produksi kortisol dikendalikan oleh sumbu *hipotalamus-hipofisis-adrenal* (HPA), di mana hipotalamus melepaskan *Corticotropin-Releasing Hormone* (CRH) yang merangsang hipofisis untuk mengeluarkan *Adrenocorticotropic hormone* (ACTH), kemudian merangsang korteks adrenal untuk menghasilkan dan melepaskan kortisol ke dalam darah. Kortisol memiliki peran penting dalam metabolisme energi, respons imun, serta regulasi tekanan darah. Kadar kortisol dalam tubuh mengikuti ritme sirkadian, di mana produksinya tertinggi pada pagi hari dan menurun sepanjang hari hingga mencapai titik terendah di malam hari.

Namun, produksi kortisol juga dapat meningkat akibat berbagai faktor, seperti stres fisik dan emosional, kurang tidur, pola makan yang tidak teratur, olahraga berlebihan, peradangan, serta gangguan hormonal (Degering dkk, 2023).

Kortisol dalam jangka pendek membantu tubuh menghadapi stres dengan meningkatkan energi untuk menyesuaikan metabolisme dalam tubuh. Namun, jika kadar kortisol tetap tinggi dalam jangka panjang (stres kronis), dapat menyebabkan berbagai gangguan metabolik seperti resistensi insulin, obesitas, hipertensi, dan peningkatan risiko diabetes tipe 2. Untuk memahami regulasi kortisol dalam tubuh diperlukan model matematika yang mempertimbangkan produksi alami kortisol oleh kelenjar adrenal dan pengurangan kortisol untuk kembali ke keadaan normal setelah terjadi gangguan atau biasa disebut degradasi alami (Degering dkk, 2023). Model ini dapat dituliskan dalam bentuk persamaan diferensial sederhana sebagai berikut:

$$\frac{dk}{dt} = s - w$$

$\frac{dk}{dt}$: Perubahan konsentrasi kortisol dalam darah pada waktu (t)

s : laju produksi kortisol oleh kelenjar adrenal

w : laju degradasi alami kortisol

Persamaan kortisol tersebut menunjukkan bahwa kadar kortisol dalam darah meningkat akibat produksi dari korteks adrenal, sementara kortisol yang telah beredar dalam darah akan mengalami degradasi alami yang mencerminkan bahwa kortisol tidak bertahan lama dalam tubuh dan terus mengalami metabolisme untuk mencapai keadaan stabil. Setelah memahami dinamika dasar kortisol dalam tubuh tanpa interaksi dengan faktor lain, langkah selanjutnya memperluas model dengan

memasukkan kortisol sebagai variabel tambahan dalam regulasi glukosa. Untuk menyempurnakan model matematika dalam mendeteksi diabetes pada sel darah dengan mempertimbangkan pengaruh kortisol, langkah pertama yang harus dilakukan adalah menentukan variabel-variabel yang akan digunakan, yaitu sebagai berikut:

$g(t)$: Konsentrasi glukosa darah pada waktu t

$h(t)$: Konsentrasi insulin darah pada waktu t

$e(t)$: Konsentrasi epinefrin darah pada waktu t

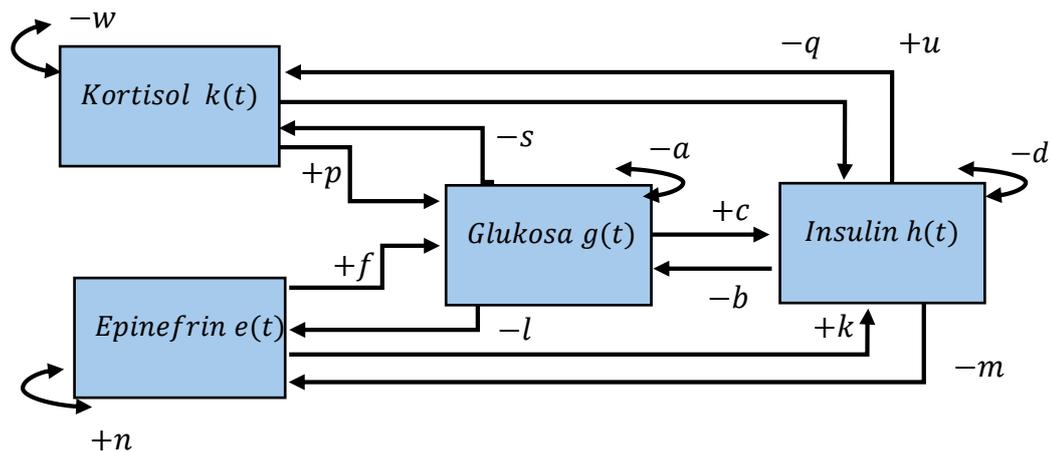
$k(t)$: Konsentrasi kortisol darah pada waktu t

Berdasarkan pemahaman yang telah dijelaskan dalam tinjauan pustaka, perubahan model matematika dengan penambahan kortisol ini ditetapkan dengan asumsi-asumsi sebagai berikut:

1. Pada konsentrasi glukosa tidak ada dari pencernaan yang baru terjadi, sehingga sumber glukosa yang berasal dari eksternal tidak dipertimbangkan dalam model.
2. Tingkat perubahan konsentrasi glukosa dianggap bergantung pada nilai kadar glukosa sendiri, insulin, epinefrin dan kortisol.
3. Diasumsikan juga bahwa kadar glukosa darah yang berlebih atau berkurang akan memicu tubuh untuk mengembalikan keseimbangan tersebut.
4. Pada konsentrasi insulin memengaruhi tingkat perubahan glukosa, epinefrin, kortisol dengan pengaruhnya diasumsikan linier.

5. Pada konsentrasi insulin jika tidak nol, tubuh akan mengembalikan keseimbangan tersebut yang menunjukkan bahwa ada mekanisme umpan balik aktif dalam pengaturan kadar glukosa dan insulin.
6. Diasumsikan bahwa epinefrin mempengaruhi tingkat perubahan glukosa dan insulin khususnya dalam situasi darurat seperti stres.
7. Pada konsentrasi epinefrin juga diasumsikan bahwa tidak ada efek kortisol, karena keduanya melalui mekanisme yang berbeda dan tidak memiliki hubungan timbal balik langsung.
8. Pada konsentrasi kortisol terhadap waktu dianggap tidak konstan, karena setiap individu memiliki respons yang berbeda terhadap stres.
9. Konsentrasi kortisol memainkan peranan penting dalam mengatur kadar glukosa dan insulin, karena dalam situasi stres ada umpan balik dimana peningkatan kadar glukosa dapat merangsang sekresi kortisol.
10. Kadar glukosa yang tinggi dapat menyebabkan peningkatan kronis dalam sekresi kortisol yang berpotensi mengganggu sensitivitas insulin dan memperburuk kondisi diabetes.

Setelah menetapkan asumsi penting yang mendasari model matematika, peneliti menyusun sebuah diagram kompartemen yang bertujuan untuk memberikan visualisasi alur dinamika sistem dalam model. Setiap kompartemen merepresentasikan variabel atau kondisi dalam model, sementara panah menunjukkan interaksi atau perubahan antar variabel.



Gambar 4. 1 Diagram Kompartemen Model Deteksi Diabetes

Berdasarkan pemahaman yang dijelaskan pada kajian pustaka subbab 2.1 kemudian ditambahkan konsentrasi kortisol $k(t)$ dengan penjelasan sebagai berikut:

1. Konsentrasi Glukosa $g(t)$

Kortisol adalah hormon stres yang berfungsi untuk meningkatkan ketersediaan energi dalam tubuh, terutama saat tubuh dalam kondisi stres, puasa, atau saat kadar glukosa rendah. Berdasarkan penelitian (Khani & Tayek, 2001) menemukan bahwa pemberian kortisol meningkatkan *gluconeogenesis* hingga 80% dari total produksi glukosa (GP). Kortisol bisa merangsang *gluconeogenesis* yaitu proses pembentukan glukosa baru di hati dari asam amino dan lemak. Setelah 20 jam puasa, pemberian kortisol meningkatkan *gluconeogenesis* dari 70% menjadi 80% dari total produksi glukosa. Dalam kondisi tanpa infus kortisol, produksi glukosa turun menjadi $10,1 \mu\text{mol/kg/menit}$, sedangkan dengan kortisol, produksi glukosa tetap tinggi di $12,5 \mu\text{mol/kg/menit}$. Dalam penelitian tersebut juga menunjukkan peningkatan kadar kortisol dari $4,6 \text{ mmol/l}$ menjadi $7,9 \text{ mmol/l}$ setelah

infus kortisol selama 4 jam. Dari penelitian tersebut bisa disimpulkan bahwa peningkatan kadar glukosa yang disebabkan oleh kortisol sepenuhnya berasal dari peningkatan glukoneogenesis.

Penelitian lain yang dilakukan (Rooney dkk., 2015) juga menunjukkan peningkatan glukosa akibat kortisol melalui rangsangan dari produksi glukosa di Hati (Glukoneogenesis & Glikogenolisis). Kortisol meningkatkan enzim *glucose-6-phosphate*, yang berperan dalam mengubah *glucose-6-phosphate* menjadi glukosa bebas dan melepaskannya ke dalam darah. Studi ini menunjukkan bahwa pemberian kortisol meningkatkan produksi glukosa dari hati, terutama saat kondisi insulin rendah. Kortisol Meningkatkan glukosa dengan memicu siklus aktivitas *glucose/glucose-6-phosphate* yang berperan dalam mengatur kadar glukosa dalam hati. Hasil data penelitian produksi glukosa lebih tinggi setelah pemberian kortisol saat Postabsorptive state (tanpa insulin) dengan kortisol sebesar 13.3 ± 0.5 $\mu\text{mol/kg.min}$ dan Tanpa kortisol (saline) sebesar 12.2 ± 0.5 $\mu\text{mol/kg.min}$ ($P < 0.05$). Dari dua penelitian tersebut bisa disimpulkan bahwa kortisol bisa meningkatkan kadar glukosa. Sehingga model matematika pada perubahan glukosa terhadap waktu $g(t)$ terjadi peningkatan dari kortisol melalui proses glukoneogenesis (p).

$$\frac{dg(t)}{dt} = -ag(t) - bh(t) + fe(t) + pk(t)$$

2. Konsentrasi Insulin $h(t)$

Hubungan kortisol dengan insulin saling berkaitan satu sama lain, karena kortisol bisa meningkatkan kadar glukosa dan akan merangsang pelepasan

insulin, dimana insulin berfungsi untuk mengedarkan glukosa keseluruhan tubuh. Tetapi kadar kortisol yang tinggi akan mengurangi kinerja insulin Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Khani & Tayek, 2001) menjelaskan bahwa Kortisol menurunkan ekspresi *Glucose Transporter 4* (GLUT4). GLUT4 merupakan protein utama yang membantu insulin memasukkan glukosa ke dalam sel, terutama di otot dan jaringan lemak. Penelitian tersebut menemukan bahwa kortisol menurunkan jumlah GLUT4, sehingga meskipun insulin hadir, sel menjadi kurang responsif terhadap glukosa.

Penelitian (Khani & Tayek, 2001) menjelaskan juga bahwa kortisol bisa menghambat sinyal *Insulin Receptor Substrate-1* (IRS-1), dimana Insulin bekerja melalui jalur IRS-1 yang dihambat oleh kortisol. IRS-1 merupakan protein dalam sel yang membantu menyampaikan sinyal insulin agar glukosa bisa masuk ke dalam sel. Studi menunjukkan bahwa kortisol mengurangi fosforilasi IRS-1, sehingga sinyal insulin menjadi lebih lemah dan sel tidak merespons insulin dengan baik. Selain itu kortisol mengurangi pemecahan lemak dan meningkatkan asam lemak bebas. Kortisol meningkatkan lipolisis, yaitu pemecahan lemak menjadi asam lemak bebas. Dalam penelitian menemukan bahwa kadar asam lemak bebas lebih tinggi setelah pemberian kortisol dibandingkan saline (control). Asam lemak bebas menghambat kerja insulin di otot, membuat sel-sel lebih sulit menyerap glukosa yang biasa disebut *lipotoxicity*, yaitu kondisi di mana terlalu banyak lemak dalam darah yang mengganggu sinyal insulin. Bukti data eksperimen kadar asam lemak bebas lebih tinggi setelah infus kortisol dibandingkan

saline, dimana dengan kortisol: 1.02 ± 0.08 mmol/L dan tanpa kortisol 0.54 ± 0.05 mmol/L ($P < 0.005$). Jika kadar FFA tinggi, sel-sel tubuh tidak bisa menggunakan glukosa dengan efisien meskipun insulin ada. Hal ini akan menyebabkan hiperglikemia kronis dan resistensi insulin.

Kortisol juga mengurangi efek insulin terhadap produksi glukosa hati. Secara normal, insulin berperan dalam menekan produksi glukosa oleh hati, tetapi kortisol menghambat efek ini. Saat kadar insulin tinggi, hati seharusnya berhenti memproduksi glukosa. Namun, dalam kondisi kortisol tinggi, hati tetap memproduksi glukosa meskipun insulin hadir. Penelitian menunjukkan bahwa meskipun insulin diberikan, produksi glukosa hati tetap tinggi dengan keberadaan kortisol. Hal ini dibuktikan dengan data penelitian yang menunjukkan pengaruh kortisol terhadap kadar insulin.

Pada kondisi kadar insulin rendah, laju metabolisme insulin lebih tinggi ketika kortisol hadir, yaitu 10.5 ± 0.7 $\mu\text{mol/kg.min}$ dibandingkan tanpa kortisol yang hanya 5.0 ± 0.8 $\mu\text{mol/kg}$. Sementara, pada kadar insulin tinggi, laju metabolisme insulin dengan kortisol sebesar 5.1 ± 0.4 $\mu\text{mol/kg.min}$, sedikit lebih tinggi dibandingkan tanpa kortisol yang sebesar 4.1 ± 0.5 $\mu\text{mol/kg.min}$. Data menunjukkan bahwa kortisol tidak hanya menghambat efek insulin dalam menekan produksi glukosa oleh hati, tetapi juga meningkatkan metabolisme insulin, terutama pada kadar insulin rendah. Dari penelitian yang sudah dilakukan bisa disimpulkan bahwa kortisol bisa mengurangi sensitivitas insulin atau kinerja insulin dalam mengedarkan glukosa ke seluruh tubuh. Sehingga model matematika pada

perubahan insulin terhadap waktu $h(t)$ terjadi penurunan sensitivitas insulin akibat kortisol (q)

$$\frac{dh(t)}{dt} = cg(t) - jh(t) + ke(t) - qk(t)$$

3. Konsentrasi Epinefrin $e(t)$

Kortisol dan epinefrin adalah dua hormon utama yang berperan dalam respons tubuh terhadap tekanan fisik maupun psikologis. Meskipun keduanya dapat memengaruhi kadar glukosa darah, mereka berasal dari dua jalur yang berbeda dan tidak secara langsung berinteraksi satu sama lain. Epinefrin diproduksi oleh medula adrenal, bagian dalam kelenjar adrenal, sebagai bagian dari respons cepat tubuh terhadap stres akut “*fight or flight*”. Kortisol di sisi lain, diproduksi oleh korteks adrenal, bagian luar kelenjar adrenal, dan dilepaskan melalui mekanisme sumbu *hipotalamus-hipofisis-adrenal* (HPA). Kortisol bekerja lebih lambat dibandingkan epinefrin dan memiliki efek jangka panjang, seperti merangsang glukoneogenesis (produksi glukosa dari protein dan lemak) serta menghambat kerja insulin. Berbeda dengan kortisol yang memiliki efek jangka panjang, epinefrin memiliki waktu paruh yang sangat pendek dan mengalami degradasi alami dalam tubuh melalui enzim COMT (*Catechol-O-Methyltransferase*) dan MAO (*Monoamine Oxidase*) di hati dan ginjal. Proses ini mengubah epinefrin menjadi metabolit yang tidak aktif, yang kemudian diekskresikan melalui urin. Dalam model matematika, degradasi alami yang terjadi pada epinefrin direpresentasikan sebagai komponen negatif dalam persamaan diferensialnya, karena epinefrin tidak dapat bertahan lama dalam tubuh dan akan segera dipecah setelah tugasnya selesai. Oleh karena itu, dalam

perbaikan model, epinefrin harus memiliki degradasi alami yang bersifat negatif, bukan positif, untuk mencerminkan kenyataan bahwa kadar epinefrin menurun dengan cepat setelah dilepaskan.

Epinefrin mengalami penurunan secara cepat dan eksponensial setelah tubuh menghadapi stres, dengan waktu paruh sekitar 2–3 menit, sehingga dalam waktu 10 menit, lebih dari 95% epinefrin telah dieliminasi, dan tubuh hampir kembali ke keadaan normal. Proses pemulihan ini terjadi melalui enzim *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT) dan *Monoamine Oxidase* (MAO) yang memecah epinefrin di hati dan ginjal, serta ekskresi sebagian kecil melalui urin. Stres akut yang lebih ringan atau lebih singkat biasanya memungkinkan epinefrin kembali lebih cepat ke kadar basal, sementara stres kronis, gangguan kecemasan, atau pelepasan kortisol yang tinggi dapat memperlambat pemulihan karena stimulasi sistem saraf simpatis yang lebih lama. Selain itu, penggunaan obat penghambat β -adrenergik seperti propranolol dapat menurunkan laju pembersihan epinefrin hingga 43%, sehingga epinefrin bertahan lebih lama dalam darah sebelum akhirnya kembali ke kadar normal. Dengan demikian, laju pemulihan epinefrin bergantung pada intensitas stres, kondisi fisiologis individu, serta intervensi farmakologis yang dapat mempengaruhi metabolisme epinefrin dalam tubuh.

4. Konsentrasi Kortisol $k(t)$

Kortisol sebagai hormon stres yang diproduksi oleh kelenjar adrenal dan berperan dalam metabolisme energi, termasuk meningkatkan kadar glukosa

darah saat tubuh membutuhkannya (misalnya dalam kondisi stres). Namun, jika kadar glukosa darah sudah tinggi, tubuh akan mengatur ulang produksi kortisol agar tidak berlebihan. Berdasarkan hasil penelitian oleh (Salehi dkk., 2019) dalam penelitian yang berjudul “*Comparison of Salivary Cortisol Level in Type 2 Diabetic Patients and Pre-Diabetics with Healthy People*” menjelaskan bahwa saat glukosa naik, pankreas mengeluarkan insulin untuk membantu tubuh menyerap glukosa. Insulin ini juga menghambat pelepasan kortisol dari kelenjar adrenal, karena tubuh tidak perlu lagi hormon stres yang meningkatkan glukosa. Akibatnya, kadar kortisol dalam darah menurun. Bukti dari penelitian juga menunjukkan bahwa kadar kortisol pada individu sehat lebih rendah dibandingkan penderita diabetes, yang berarti kontrol glukosa memang berpengaruh terhadap regulasi kortisol.

Hasil data eksperimen penelitian tersebut menunjukkan kortisol pada diabetes sekitar $3,14 \pm 1,17$ mmol/dL , prediabetes $1,83 \pm 0,68$ mmol/dL dan pada individu sehat $0,86 \pm 0,43$ mmol/dL. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi kadar glukosa darah, semakin besar efek penekanan terhadap produksi kortisol pada individu sehat dan prediabetes. Pada pasien diabetes regulasi bisa terganggu karena resistensi insulin, sehingga kortisol tetap tinggi meskipun kadar glukosa darah sudah tinggi. Sebaliknya, jika kadar glukosa sudah tinggi, tubuh memiliki mekanisme untuk menurunkan produksi kortisol, agar glukosa tidak terus meningkat dan menyebabkan hiperglikemia berlebihan (Salehi dkk., 2019). Kesimpulannya terdapat pengaruh glukosa $g(t)$ yang mampu menekan produksi kortisol (s).

Model yang digunakan dalam penelitian ini untuk dinamika hormon kortisol mengacu pada pendekatan yang digunakan oleh (Solomon dkk., 2021) Dalam sistem metabolisme tubuh, glukosa memiliki peran penting tidak hanya sebagai sumber energi utama, tetapi juga sebagai pengatur sekresi berbagai hormon, termasuk kortisol. Kortisol adalah hormon steroid yang dilepaskan oleh kelenjar adrenal, terutama dalam kondisi stres atau kebutuhan energi mendesak. Dalam literatur fisiologi, glukosa yang tinggi dapat menurunkan aktivitas sistem hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA), sehingga secara tidak langsung menekan produksi kortisol. Oleh karena itu, dalam model ini, glukosa dimasukkan sebagai faktor penekan terhadap kortisol dengan memasukkan suku dalam persamaan laju perubahan kortisol. Ini merepresentasikan bahwa peningkatan kadar glukosa dapat mengurangi stimulus pelepasan kortisol sebagai bagian dari umpan balik negatif

$$\frac{dk(t)}{dt} = -sg(t)$$

Hubungan antara kortisol dan insulin mengalami timbal balik. Dimana ketika insulin turun drastis, tubuh akan mengaktifkan respons stres metabolik yang meningkatkan produksi kortisol melalui sumbu HPA. Penelitian (Khani & Tayek, 2001) dijelaskan bahwa insulin dapat meningkatkan kortisol saat kadar insulin tinggi tetapi sel tidak responsif (resistensi insulin). Pada orang yang mengalami resistensi insulin (misalnya diabetes tipe 2), pankreas akan memproduksi lebih banyak insulin sebagai kompensasi. Studi menunjukkan bahwa peningkatan insulin yang persisten dapat mengaktifkan poros HPA (*Hipotalamus-Hipofisis-Adrenal*), yang

meningkatkan pelepasan kortisol dari kelenjar adrenal. Artinya, resistensi insulin yang kronis bisa memicu peningkatan kadar kortisol, yang pada akhirnya memperburuk resistensi insulin.

Insulin dapat memicu hipoglikemia, yang merangsang produksi Kortisol. Alurnya jika insulin berlebihan, glukosa darah bisa turun terlalu rendah atau hipoglikemia, dimana kondisi tersebut menjadi pemicu utama pelepasan kortisol. Seperti diketahui bahwa kortisol berfungsi untuk meningkatkan glukosa darah saat tubuh kekurangan energi. Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa ketika insulin diberikan dalam jumlah besar, kadar kortisol meningkat sebagai respons kompensasi. Pada pasien dengan hipoglikemia akibat infus insulin, kadar kortisol naik signifikan setelah 2 jam. Peningkatan kortisol ini terjadi untuk mengimbangi efek insulin dalam menurunkan glukosa darah. Selain itu Insulin Bisa mengaktifkan poros HPA dalam kondisi stres metabolik jika kadar glukosa dalam darah turun terlalu rendah, hipotalamus akan mengaktifkan poros HPA, yang menyebabkan peningkatan ACTH atau hormon yang merangsang produksi kortisol. (Khani & Tayek, 2001). Kesimpulannya laju insulin terhadap waktu $h(t)$ terdapat pengaruh positif akibat pemanfaatan glukosa yang justru merugikan karena stres atau trauma yang akan merangsang sekresi atau produksi kortisol (u).

$$\frac{dk(t)}{dt} = -sg(t) + uh(t)$$

Di dalam metabolisme tubuh terdapat degradasi alami atau laju penurunan alami tubuh setelah mengalami kondisi tertentu. Ketika seseorang mengalami stres, kortisol meningkat sebagai bagian dari respons stres akut.

Namun, setelah stres berakhir, kortisol harus kembali ke level basal. Berdasarkan jurnal "*Revisiting the Stress Recovery Hypothesis: Differential Associations of Cortisol Stress Reactivity and Recovery After Acute Psychosocial Stress with Markers of Long-Term Stress and Health*" oleh (Degering dkk, 2023) laju pemulihan kortisol setelah stres bervariasi antar individu dan dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti aktivitas poros HPA (Hipotalamus-Hipofisis-Adrenal), inflamasi, dan volume hippocampus. Laju pemulihan kortisol setelah stres ditentukan oleh respons puncak kortisol. Setelah mencapai puncak, kortisol turun secara bertahap, biasanya dalam rentang waktu 40–60 menit setelah stresor berakhir. Pemulihan yang lebih lambat dikaitkan dengan stres kronis, inflamasi tinggi. Pemulihan yang lebih cepat menunjukkan resiliensi lebih baik terhadap stres. Hasil dari model pertumbuhan kurva pada penelitian tersebut menunjukkan laju penurunan kortisol setelah puncak memiliki slope negatif signifikan ($\beta = -0.42$, $p < 0.001$), yang menunjukkan bahwa kortisol secara alami turun setelah stres. Namun, individu dengan peningkatan respons kortisol lebih besar memiliki pemulihan yang lebih lambat.

Terdapat faktor yang mempengaruhi laju pemulihan kortisol oleh tubuh pertama dipengaruhi oleh aktivitas sumbu HPA dan regulasi negatif, dimana membantu menurunkan kortisol setelah stres melalui mekanisme umpan balik negatif pada umpan balik HPA. Pada individu dengan volume sumbu HPA lebih kecil, pemulihan kortisol lebih lambat, karena mekanisme umpan balik ini terganggu. Data eksperimen menunjukkan individu dengan sumbu HPA yang lebih kecil mengalami pelepasan kortisol yang lebih besar

dan pemulihan lebih lambat. Inflamasi kronis dapat menyebabkan gangguan umpan balik negatif poros HPA, yang memperpanjang waktu pemulihan kortisol. Faktor yang Ketiga individu yang mengalami stres kronis di waktu pagi atau CAR (*Cortisol Awakening Response*) akan mengalami pemulihan yang lebih lambat, karena kadar kortisol di waktu pagi lebih tinggi dan akan menurun ketika waktu malam tiba. Oleh karena itu individu dengan yang mengalami stres tinggi di pagi hari cenderung lebih sulit menurunkan kortisol setelah stresor harian (Degering dkk, 2023).

Laju penurunan kortisol setelah stres biasanya terjadi dalam 40-60 menit, tetapi bisa lebih lambat pada individu dengan stres kronis, inflamasi tinggi, atau sumbu HPA kecil. Pemulihan yang lebih lambat dikaitkan dengan gangguan regulasi HPA dan peningkatan stres jangka panjang. Resiliensi terhadap stres berkaitan dengan pemulihan kortisol yang lebih cepat, yang menunjukkan adaptasi yang lebih baik terhadap stres psikososial. Penelitian ini menunjukkan bahwa kemampuan tubuh untuk menurunkan kortisol setelah stres adalah indikator penting dari beban stres jangka panjang dan kesehatan individu. Biasanya kadar kortisol seorang laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan dimana seorang perempuan sebesar 1.73 ± 0.69 dan laki-laki sekitar 2.2 ± 0.46 . Kesimpulannya pada perubahan kortisol terhadap waktu $k(t)$ terjadi laju penurunan alami dari kortisol untuk kembali ke kadar kortisol normal (w).

$$\frac{dk(t)}{dt} = -sg(t) + uh(t) - wk(t)$$

Maka dapat dituliskan modifikasi atau pembaruan model matematika pada persamaan laju konsentrasi glukosa $g(t)$, insulin $h(t)$, epinefrin $e(t)$, dan kortisol $k(t)$, terhadap waktu sebagai berikut:

$$\frac{dg(t)}{dt} = -ag(t) - bh(t) + fe(t) + pk(t)$$

$$\frac{dh(t)}{dt} = cg(t) - jh(t) + ke(t) - qk(t)$$

$$\frac{de(t)}{dt} = -lg(t) - mh(t) + ne(t)$$

$$\frac{dk(t)}{dt} = -sg(t) + uh(t) - wk(t)$$

$$\begin{bmatrix} \frac{dg(t)}{dt} \\ \frac{dh(t)}{dt} \\ \frac{de(t)}{dt} \\ \frac{dk(t)}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -a & -b & f & p \\ c & -j & k & -q \\ -l & -m & n & 0 \\ -s & u & 0 & -w \end{bmatrix} \begin{bmatrix} g(t) \\ h(t) \\ e(t) \\ k(t) \end{bmatrix}$$

$$\dot{X} = AX$$

Maka matriks A yang terbentuk sebagai berikut:

$$A = \begin{bmatrix} -a & -b & f & p \\ c & -j & k & -q \\ -l & -m & n & 0 \\ -s & u & 0 & -w \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} \dot{g} \\ \dot{h} \\ \dot{e} \\ \dot{k} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -a & -b & f & p \\ c & -j & k & -q \\ -l & -m & n & 0 \\ -s & u & 0 & -w \end{bmatrix} \begin{bmatrix} g \\ h \\ e \\ k \end{bmatrix}$$

4.2 Solusi Analitik Model

Subbab ini dilakukan perhitungan solusi analitik dengan menggunakan nilai parameter sebagai berikut:

Tabel 4.1 Nilai Parameter Simulasi Model

Parameter	Nilai	Definisi	Sumber
<i>a</i>	2,92 mmol/l	laju perubahan alami glukosa	(Vicini dkk., 2002)
<i>b</i>	4,3 mmol/l	laju penurunan glukosa dari insulin	(Vicini dkk., 2002)
<i>f</i>	1,24 mmol/l	laju Peningkatan glukosa dari epinefrin	(Vicini dkk., 2002)
<i>c</i>	0,208 mmol/l	laju peningkatan insulin dari glukosa	(Vicini dkk., 2002)
<i>j</i>	0,78 mmol/l	laju perubahan alami insulin	(Vicini dkk., 2002)
<i>k</i>	0,14 mmol/l	laju peningkatan insulin dari epinefrin	(Vicini dkk., 2002)
<i>l</i>	2,94 mmol/l	laju penurunan epinefrin dari glukosa	(Vicini dkk., 2002)
<i>m</i>	0,98 mmol/l	laju penurunan epinefrin dari insulin	(Vicini dkk., 2002)
<i>n</i>	0,53 mmol/l	laju perubahan alami epinefrin	(Vicini dkk., 2002)
<i>p</i>	7,1 mmol/l	laju peningkatan glukosa dari kortisol	(Salehi dkk., 2019)
<i>q</i>	0,000000031 mmol/l	laju penurunan insulin dari kortisol	(Khani & Tayek, 2001)
<i>s</i>	0,2 mmol/l	laju penurunan kortisol dari glukosa	(Salehi dkk., 2019)
<i>u</i>	0,66 mmol/l	laju penambahan kortisol dari insulin	(Khani & Tayek, 2001)
<i>w</i>	3 mmol/l	laju perubahan alami kortisol	(Salehi dkk., 2019)

Kemudian masukan nilai parameter dalam matriks

$$\begin{bmatrix} \dot{g} \\ \dot{h} \\ \dot{e} \\ \dot{k} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -2,92 & -4,34 & 1,24 & 7,1 \\ 0,208 & -0,78 & 0,14 & -0,000000031 \\ -2,94 & -0,98 & 0,53 & 0 \\ -0,2 & 0,66 & 0 & -3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} g \\ h \\ e \\ k \end{bmatrix}$$

Kemudian dicari nilai eigen dari matriks *A*

$$\det(A - \lambda I) = 0$$

$$\det \left(\begin{bmatrix} -2,92 & -4,34 & 1,24 & 7,1 \\ 0,208 & -0,78 & 0,14 & -0,000000031 \\ -2,94 & -0,98 & 0,53 & 0 \\ -0,2 & 0,66 & 0 & -3 \end{bmatrix} - \lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \left(\begin{bmatrix} -2,92 & -4,34 & 1,24 & 7,1 \\ 0,208 & -0,78 & 0,14 & -0,000000031 \\ -2,94 & -0,98 & 0,53 & 0 \\ -0,2 & 0,66 & 0 & -3 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \begin{bmatrix} -2,92 - \lambda & -4,34 & 1,24 & 7,1 \\ 0,208 & -0,78 - \lambda & 0,14 & -0,000000031 \\ -2,94 & -0,98 & 0,53 - \lambda & 0 \\ -0,2 & 0,66 & 0 & -3 - \lambda \end{bmatrix} = 0$$

Untuk mencari determinannya dilakukan ekspansi determinan di sepanjang baris pertama (Anton & Rorres, 2000)

$$\begin{aligned} & (-2,92 - \lambda) \cdot \det \begin{bmatrix} -0,78 - \lambda & 0,14 & -0,000000031 \\ -0,98 & 0,53 - \lambda & 0 \\ 0,66 & 0 & -3 - \lambda \end{bmatrix} + \\ & 4,34 \cdot \det \begin{bmatrix} 0,208 & 0,14 & -0,000000031 \\ -2,94 & 0,53 - \lambda & 0 \\ -0,2 & 0 & -3 - \lambda \end{bmatrix} + \\ & 1,24 \cdot \det \begin{bmatrix} 0,208 & -0,78 - \lambda & -0,000000031 \\ -2,94 & -0,98 & 0 \\ -0,2 & 0,66 & -3 - \lambda \end{bmatrix} - \\ & 7,1 \cdot \det \begin{bmatrix} 0,208 & -0,78 - \lambda & 0,14 \\ -2,94 & -0,98 & 0,53 - \lambda \\ -0,2 & 0,66 & 0 \end{bmatrix} = 0 \end{aligned}$$

Kemudian menghitung determinan dari masing-masing submatriks 3x3. Untuk submatriks pertama

$$\det \begin{bmatrix} -0,78 - \lambda & 0,14 & -0,000000031 \\ -0,98 & 0,53 - \lambda & 0 \\ 0,66 & 0 & -3 - \lambda \end{bmatrix} = -2,740000031 - \lambda$$

$$(0,53 - \lambda)(-3 - \lambda) - \lambda$$

Submatriks kedua

$$\det \begin{bmatrix} 0,208 & 0,14 & -0,000000031 \\ -2,94 & 0,53 - \lambda & 0 \\ -0,2 & 0 & -3 - \lambda \end{bmatrix} = 0,208(0,53 - \lambda)(-3 - \lambda) \\ -1,094800003 - 0,4115999938\lambda$$

Submatriks ketiga

$$\det \begin{bmatrix} 0,208 & -0,78 - \lambda & -0,000000003 \\ -2,94 & -0,98 & 0 \\ -0,2 & 0,66 & -3 - \lambda \end{bmatrix} = -8,208479934 - 2,73616\lambda$$

Submatriks keempat

$$\det \begin{bmatrix} 0,208 & -0,78 - \lambda & 0,14 \\ -2,94 & -0,98 & 0,53 - \lambda \\ -0,2 & 0,66 & 0 \end{bmatrix} = -0,3522544 - 0,2(0,78 - \lambda) \\ (0,53 - \lambda) + 0,1378\lambda$$

Kemudian susun semua hasil dari submatriks

$$\det(A - \lambda I) = ((-2,92 - \lambda)(-2,740000031 - \lambda(0,53 - \lambda)(-3 - \lambda) - \lambda)) + \\ ((4,34)(0,208(0,53 - \lambda)(-3 - \lambda) - 1,094800003 - 0,4115999938\lambda) + \\ ((1,24)(-8,208479934 - 2,73616\lambda)) - ((7,1)(-0,3522544 - 0,2(0,78 - \\ \lambda)(0,53 - \lambda) + 0,1378\lambda)) \\ = \lambda^4 + 617\lambda^3 + 15932120020\lambda^2 + 14.411712075\lambda + 2.12825827 = 0$$

Dari hasil polinomial di atas diperoleh nilai eigen sebagai berikut:

$$\lambda_1 = -2,3034 + 1,7816 i$$

$$\lambda_2 = -2,3034 - 1,7816 i$$

$$\lambda_3 = -0,1817 + 0,0000i$$

$$\lambda_4 = -1,3815 + 0,0000i$$

Dari perhitungan nilai eigen tersebut menghasilkan nilai eigen pertama dan kedua menunjukkan *stable spiral* asimtotik, dimana menunjukkan bahwa titik kesetimbangan stabil dan lintasan berbentuk spiral atau fokus. Sedangkan pada nilai eigen ketiga dan keempat menunjukkan *stable node* asimtotik, dimana sistem akan kembali stabil seiring berjalannya waktu tanpa gangguan.

Kemudian menentukan vektor eigen untuk setiap nilai eigen (λ)

$$(A - \lambda I)K = 0$$

$$\begin{bmatrix} -2,92 - \lambda & -4,34 & 1,24 & 7,1 \\ 0,208 & -0,78 - \lambda & 0,14 & -0,000000031 \\ -2,94 & -0,98 & 0,53 - \lambda & 0 \\ -0,2 & 0,66 & 0 & -3 - \lambda \end{bmatrix} \begin{bmatrix} k_1 \\ k_2 \\ k_3 \\ k_4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

Untuk $\lambda_1 = -2,3034 + 1,7816 i$, maka

$$\begin{bmatrix} -2,92 - \lambda & -4,34 & 1,24 & 7,1 \\ 0,208 & -0,78 - \lambda & 0,14 & -0,000000031 \\ -2,94 & -0,98 & 0,53 - \lambda & 0 \\ -0,2 & 0,66 & 0 & -3 - \lambda \end{bmatrix} =$$

$$\begin{bmatrix} -0,616 - 1,781i & -4,34 & 1,24 & 7,1 \\ 0,208 & 1,523 - 1,781i & 0,14 & -0,000000031 \\ -2,94 & -0,98 & 2,833 - 1,781i & 0 \\ -0,2 & 0,66 & 0 & -0,696 - 1,781i \end{bmatrix}$$

Sehingga didapatkan nilai vektor eigen

$$k_1 = \begin{bmatrix} 0,7506 + 0,0000i \\ -0,0504 - 0,0885i \\ 0,5594 + 0,3212i \\ -0,0633 + 0,0782i \end{bmatrix}$$

Untuk $\lambda_2 = -2,3034 - 1,7816 i$, maka

$$\begin{bmatrix} -2,92 - \lambda & -4,34 & 1,24 & 7,1 \\ 0,208 & -0,78 - \lambda & 0,14 & -0,000000031 \\ -2,94 & -0,98 & 0,53 - \lambda & 0 \\ -0,2 & 0,66 & 0 & -3 - \lambda \end{bmatrix} =$$

$$\begin{bmatrix} -0,616 + 1,781i & -4,34 & 1,24 & 7,1 \\ 0,208 & 1,523 + 1,781i & 0,14 & -0,000000031 \\ -2,94 & -0,98 & 2,833 + 1,781i & 0 \\ -0,2 & 0,66 & 0 & -0,696 + 1,781i \end{bmatrix}$$

$$k_2 = \begin{bmatrix} 0,7506 + 0,0000i \\ -0,0504 + 0,0885i \\ 0,5594 - 0,3212i \\ -0,0633 - 0,0782i \end{bmatrix}$$

Untuk $\lambda_3 = -1,3815 + 0,0000i$ maka

$$\begin{bmatrix} -2,92 - \lambda & -4,34 & 1,24 & 7,1 \\ 0,208 & -0,78 - \lambda & 0,14 & -0,000000031 \\ -2,94 & -0,98 & 0,53 - \lambda & 0 \\ -0,2 & 0,66 & 0 & -3 - \lambda \end{bmatrix} =$$

$$\begin{bmatrix} -1,5384 & -4,34 & 1,24 & 7,1 \\ 0,208 & 0,6015 & 0,14 & -0,000000031 \\ -2,94 & -0,98 & 1,9115 & 0 \\ -0,2 & 0,66 & 0 & -1,6184 \end{bmatrix}$$

$$k_3 = \begin{bmatrix} 0,1398 + 0,0000i \\ 0,2711 + 0,0000i \\ 0,9508 + 0,0000i \\ 0,0536 + 0,0000i \end{bmatrix}$$

Untuk $\lambda_4 = -0,1817 + 0,0000i$, maka

$$\begin{bmatrix} -2,92 - \lambda & -4,34 & 1,24 & 7,1 \\ 0,208 & -0,78 - \lambda & 0,14 & -0,000000031 \\ -2,94 & -0,98 & 0,53 - \lambda & 0 \\ -0,2 & 0,66 & 0 & -3 - \lambda \end{bmatrix} =$$

$$\begin{bmatrix} -2,7383 & -4,34 & 1,24 & 7,1 \\ 0,208 & -0,5983 & 0,14 & -0,000000031 \\ -2,94 & -0,98 & 0,7116 & 0 \\ -0,2 & 0,66 & 0 & -2,8183 \end{bmatrix}$$

$$k_4 = \begin{bmatrix} -0,5757 + 0,0000i \\ 0,3620 + 0,0000i \\ -0,6998 + 0,0000i \\ 0,2187 + 0,0000i \end{bmatrix}$$

Maka memiliki solusi umum sebagai berikut:

$$\begin{bmatrix} g \\ h \\ e \\ k \end{bmatrix} = c_1 e^{\lambda_1 t} k_1 + c_2 e^{\lambda_2 t} k_2 + c_3 e^{\lambda_3 t} k_3 + c_4 e^{\lambda_4 t} k_4$$

$$\begin{aligned}
&= c_1 e^{(-2,3034+1,7816 i)t} \begin{bmatrix} 0,7506 + 0,0000i \\ -0,0504 - 0,0885i \\ 0,5594 + 0,3212i \\ -0,0633 + 0,0782i \end{bmatrix} \\
&+ c_2 e^{(2,3034-1,7816 i)t} \begin{bmatrix} 0,7506 + 0,0000i \\ -0,0504 + 0,0885i \\ 0,5594 - 0,3212i \\ -0,0633 - 0,0782i \end{bmatrix} + c_3 e^{-0,1816t} \begin{bmatrix} 0,1398 + 0,0000i \\ 0,2711 + 0,0000i \\ 0,9508 + 0,0000i \\ 0,0536 + 0,0000i \end{bmatrix} \\
&+ c_4 e^{-1,3815t} \begin{bmatrix} -0,5757 + 0,0000i \\ 0,3620 + 0,0000i \\ -0,6998 + 0,0000i \\ 0,2187 + 0,0000i \end{bmatrix}
\end{aligned}$$

Maka solusi umum dari matriks A dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
g(t) &= c_1 e^{(2,3034+1,7816 i)t} (0,7506) + c_2 e^{(-2,3034-1,7816 i)t} (0,7506) \\
&+ c_3 e^{(-0,1817+0,0000i)t} (0,1398) + c_4 e^{(-1,3815+0,0000i)t} (-0,5757)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
h(t) &= c_1 e^{(-2,3034+1,7816 i)t} (-0,0504 - 0,0885i) \\
&+ c_2 e^{(-2,3034-1,7816 i)t} (-0,0504 + 0,0885i) \\
&+ c_3 e^{(-0,1817+0,0000i)t} (0,2711) + c_4 e^{(-1,3815+0,0000i)t} (0,3620)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
e(t) &= c_1 e^{(-2,3034+1,7816 i)t} (0,5594 + 0,3212i) \\
&+ c_2 e^{(-2,3034-1,7816 i)t} (0,5594 - 0,3212i) \\
&+ c_3 e^{(-0,1817+0,0000i)t} (0,9508) + c_4 e^{(-1,3815+0,0000i)t} (-0,6998)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
k(t) &= c_1 e^{(-2,3034+1,7816 i)t} (-0,0633 + 0,0782i) \\
&+ c_2 e^{(-2,3034-1,7816 i)t} (-0,0633 - 0,0782i) \\
&+ c_3 e^{(-0,1817+0,0000i)t} (0,0536) + c_4 e^{(-1,3815+0,0000i)t} (0,2187)
\end{aligned}$$

Untuk menghitung nilai dari c_1 , c_2 , c_3 dan c_4 dengan menggunakan nilai awal

$$g(0) = 18,3, h(0) = 11,3, e(0) = 7,9093 \text{ dan } , k(0) = 7,9$$

Persamaan pertama untuk $g(0)$

$$c_1 e^0(0,7506 + 0,0000i) + c_2 e^0(0,7506 + 0,0000i) + c_3 e^0(0,1398 + 0,0000i) \\ + c_4 e^0(-0,5757 + 0,0000i) = 18,3$$

Persamaan kedua untuk $h(0)$

$$c_1 e^0(-0,0504 - 0,0885i) + c_2 e^0(-0,0504 + 0,0885i) \\ + c_3 e^0(0,2711 + 0,0000i) + c_4 e^0(0,3620 + 0,0000i) = 11,3$$

Persamaan ketiga untuk $e(0)$

$$c_1 e^0(0,5594 + 0,3212i) + c_2 e^0(0,5594 - 0,3212i) + c_3 e^0(0,9508 + 0,0000i) \\ + c_4 e^0(-0,6998 + 0,0000i) = 7,9093$$

Persamaan keempat untuk $k(0)$

$$c_1 e^0(-0,0633 + 0,0782i) + c_2 e^0(-0,0633 - 0,0782i) \\ + c_3 e^0(0,0536 + 0,0000i) + c_4 e^0(0,2187 + 0,0000i) = 7,9$$

Kemudian dengan bantuan maple didapatkan nilai dari c_1 , c_2 , c_3 dan c_4 sebagai berikut:

$$c_1 = 29,7022 - 11,1894i$$

$$c_2 = 29,7022 + 11,1894i$$

$$c_3 = -0,7073i + 0,0000i$$

$$c_4 = 45,4949i - 0,0000i$$

Sehingga solusi khusus untuk matriks A dapat dinyatakan sebagai berikut:

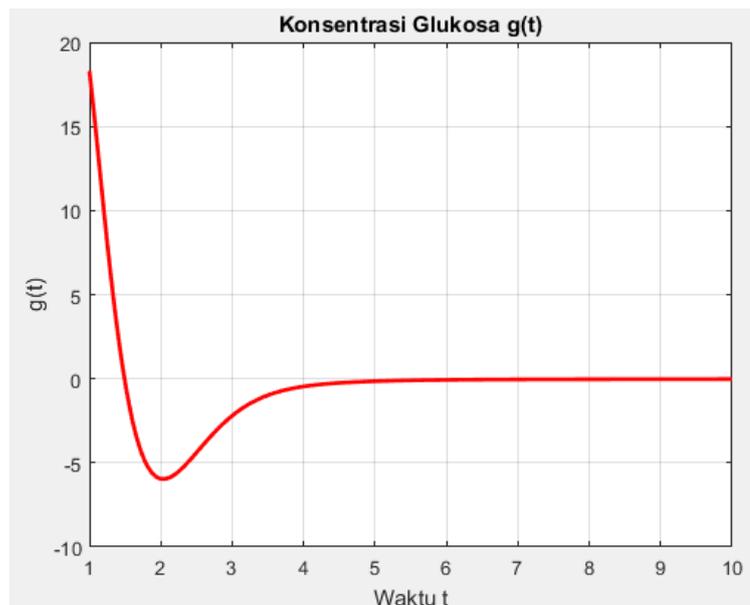
$$g(t) = (29,7022 - 11,1894i)e^{(-2,3034+1,7816 i)t}(0,7506 + 0,0000i) \\ + (29,7022 + 11,1894i)e^{(2,3034-1,7816 i)t}(0,7506 + 0,0000i) \\ + (-0,7073 + 0,0000i)e^{(-0,1817t+0,0000i)}(0,1398 + 0,0000i) \\ + (45,4949i - 0,0000i)e^{-1,3815t+0,0000i}(-0,5757 + 0,0000i)$$

$$\begin{aligned}
h(t) = & (29,7022 - 11,1894i)e^{(-2,3034+1,7816 i)t}(-0,0504 - 0,0885i) \\
& + (29,7022 \\
& + 11,1894i)e^{(-2,3034-1,7816 i)t}(-0,0504 + 0,0885i) \\
& + (-0,7073 \\
& + 0,0000i)e^{(-0,1817+0,0000i)t}(0,2711 + 0,0000i) \\
& + (45,4949 - 0,0000i)e^{(-1,3815+0,0000i)t}(0,3620 \\
& + 0,0000i)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
e(t) = & (29,7022 - 11,1894i)e^{(-2,3034+1,7816 i)t}(0,5594 + 0,3212i) \\
& + (29,7022 + 11,1894i)e^{(-2,3034-1,7816 i)t}(0,5594 - 0,3212i) \\
& + (-0,7073 + 0,0000i)e^{(-0,1817+0,0000i)t}(0,9508 + 0,0000i) \\
& + (45,4949 - 0,0000i)e^{(-1,3815+0,0000i)t}(-0,6998 + 0,0000i)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
k(t) = & (29,7022 - 11,1894i)e^{(-2,3034+1,7816 i)t}(-0,0633 + 0,0782i) \\
& + (29,7022 + 11,1894i)e^{(-2,3034-1,7816 i)t}(-0,0633 - 0,0782i) \\
& + (-0,7073 + 0,0000i)e^{(-0,1817+0,0000i)t}(0,0536 + 0,0000i) \\
& + (45,4949 - 0,0000i)e^{(-1,3815+0,0000i)t}(0,2187 + 0,0000i)
\end{aligned}$$

Sehingga didapatkan perubahan model terhadap waktu dengan menggunakan nilai parameter tabel 4.1 dalam bentuk grafik sebagai berikut:

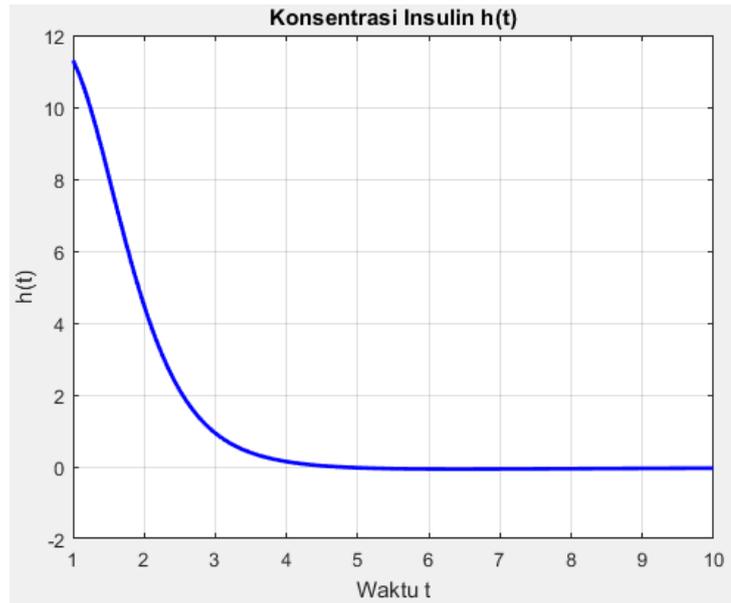


Gambar 4.2 Konsentrasi Glukosa Darah saat $t \in [0,10]$ dengan Nilai Awal

$$g(0) = 18,30, h(0) = 11,3, e(0) = 7,9093, k(0) = 7,9$$

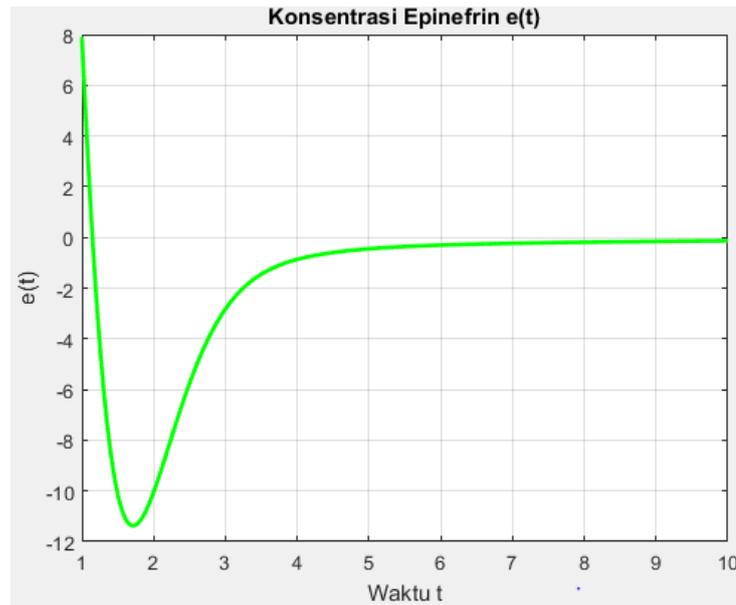
Pada Gambar 4.2 konsentrasi glukosa pada waktu kadar glukosa bernilai 18,

yang menunjukkan bahwa glukosa dalam darah awalnya tinggi yang terjadi karena pemberian glukosa eksternal (seperti dari makanan) atau karena produksi glukosa oleh hati melalui glukoneogenesis. Setelah waktu mulai berjalan, kadar glukosa turun drastis. Ini bisa disebabkan oleh respon insulin yang sangat cepat, di mana insulin mempercepat penyimpanan glukosa ke dalam sel dan menghambat produksi glukosa oleh hati. Jika insulin diproduksi dalam jumlah besar atau terlalu aktif, glukosa bisa turun lebih cepat dari biasanya. Setelah penurunan tajam, grafik menunjukkan sedikit fluktuasi sebelum stabil. Ini mungkin terjadi karena adanya mekanisme umpan balik antara insulin, epinefrin, dan kortisol yang mencoba mengatur kadar glukosa kembali ke keseimbangan.



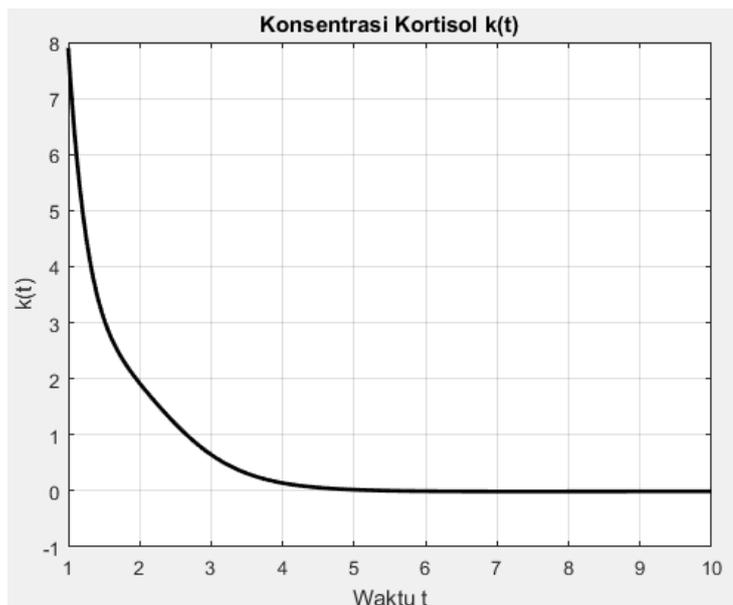
Gambar 4.3 Konsentrasi Insulin Darah saat $t \in [0,10]$ dengan Nilai Awal $g(0) = 18,30$, $h(0) = 11,3$, $e(0) = 7,9093$, $k(0) = 7,9$

Pada Gambar 4.3 konsentrasi insulin pada waktu awal menunjukkan insulin bernilai sekitar 10, menunjukkan bahwa tubuh awalnya memiliki kadar insulin yang tinggi. Dimana respon awal tubuh terhadap lonjakan glukosa (misalnya setelah makan). Pemberian insulin eksternal (seperti pada pasien diabetes yang menerima suntikan insulin). Setelah waktu berjalan, kadar insulin menurun drastis, karena berkurangnya kadar glukosa dalam darah (seperti terlihat dalam grafik glukosa sebelumnya), sehingga pankreas mengurangi sekresi insulin. Penghilangan insulin oleh hati dan ginjal, yang membantu mengatur kadar insulin dalam tubuh. Kemungkinan juga terdapat efek dari epinefrin atau kortisol, yang dapat menghambat sekresi insulin. Setelah mengalami naik turun insulin mendekati nol dan stabil di $t=10$.



Gambar 4.4 Konsentrasi Epinefrin Darah saat $t \in [0,10]$ dengan Nilai Awal $g(0) = 18,30$, $h(0) = 11,3$, $e(0) = 7,9093$, $k(0) = 7,9$

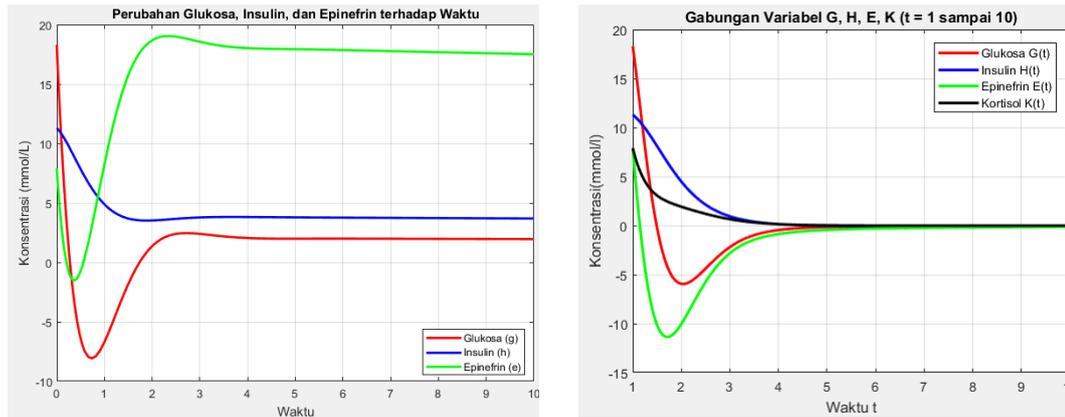
Pada gambar 4.4 konsentrasi epinefrin dalam darah terhadap waktu Grafik menunjukkan di mana epinefrin mengalami lonjakan tinggi di awal sebelum beresilasi dan akhirnya menurun secara bertahap hingga mendekati nol. Pola ini menggambarkan respons cepat tubuh terhadap stres atau peningkatan kebutuhan energi, yang khas dalam mekanisme "*fight or flight*." Peningkatan awal epinefrin berperan dalam meningkatkan glukosa darah dengan merangsang pemecahan glikogen di hati, serta meningkatkan denyut jantung dan aliran darah ke otot. Namun, seiring waktu, saat stimulus awal berkurang dan keseimbangan metabolik tercapai, kadar epinefrin kembali ke kondisi basal. Hal ini menunjukkan adanya mekanisme pengendalian dalam tubuh yang menjaga keseimbangan setelah respons awal terhadap perubahan kondisi tubuh.



Gambar 4.5 Konsentrasi Kortisol Darah saat $t \in [0,10]$ dengan Nilai Awal $g(0) = 18,30$, $h(0) = 11,3$, $e(0) = 7,9093$, $k(0) = 7,9$

Pada Gambar 4.5 konsentrasi kortisol terhadap waktu menunjukkan dinamika di mana kadar kortisol awalnya sangat tinggi, kemudian mengalami sedikit fluktuasi sebelum akhirnya menurun secara bertahap dan mendekati nol. Pola ini mencerminkan respons fisiologis tubuh terhadap suatu stimulus, kemungkinan terkait dengan perubahan hormon lain seperti glukosa dan insulin. Kortisol, sebagai hormon stres, biasanya meningkat dalam situasi tertentu untuk membantu metabolisme energi, tetapi seiring waktu, kadar ini menurun lambat untuk tubuh mencapai keseimbangan. Penurunan eksponensial kortisol dalam grafik menunjukkan bahwa sistem hormonal beradaptasi dan akhirnya kembali ke kondisi stabil setelah respons awal terhadap suatu perubahan dalam tubuh.

Kemudian untuk lebih jelasnya ditampilkan grafik perbandingan glukosa insulin epinefrin sebelum dan sesudah penambahan kortisol.



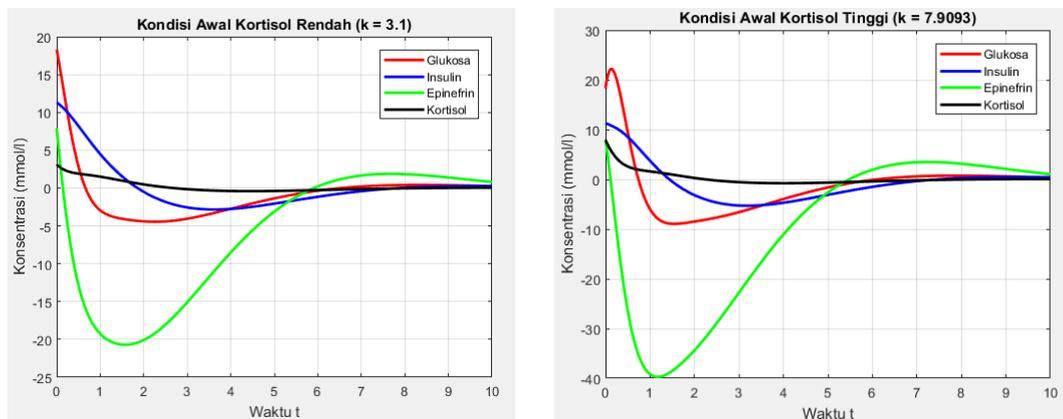
Gambar 4.6 Perbandingan Grafik glukosa, insulin, epinefrin dengan dan tanpa kortisol saat $t \in [0,10]$ dengan Nilai Awal $g(0) = 18,30$, $h(0) = 11,3$, $e(0) = 7,9093$ dan $k(0) = 7,9$

Dari hasil gambar bisa dilihat bahwa penambahan hormon kortisol ke dalam sistem model glukosa insulin epinefrin memberikan dampak yang signifikan terhadap dinamika kestabilan sistem. Hasil menunjukkan tanpa kortisol, ketiga variabel cenderung cepat mencapai kestabilan atau bahkan mengalami peluruhan yang terlalu drastis dalam waktu relatif singkat, yaitu sekitar $t \leq 4$. Untuk lebih jelasnya ditampilkan tabel hasil grafik perbandingan glukosa insulin epinefrin dengan dan tanpa kortisol.

Tabel 4.2 Hasil Perbandingan Glukosa Insulin Epinefrin dengan dan tanpa Kortisol

t	Glukosa dengan Kortisol	Glukosa tanpa Kortisol	Insulin dengan Kortisol)	Insulin tanpa Kortisol)	Epinefrin dengan Kortisol	Epinefrin tanpa Kortisol
1	18,3	18,3	11,3	11,3	7,9093	7.9093
2	-5,9531	-6.7012	4,484	4,8769	1.9181	8.2537
3	-2,1964	1,3681	0,1435	3,5228	0,64484	18,686
4	-0,45944	2,3973	-0,0607	3,7768	0,13944	18,555
5	-0,14794	2,0444	-0,0603	3,8135	0,0207	18,02
6	-0,0663	1,9899	-0,0527	3,7828	-0,0053	17,931
7	-0,0398	1,9948	-0,0756	3,7615	-0,0102	17,861
8	-0,0293	1,9869	-0,0632	3,7432	-0,0099	17,771
9	-0,0235	1,9762	-0,0445	3,7245	-0,0086	17,681
10	-0,0193	1,9662	-0,0373	3,7059	-0,0073	17,593

Setelah ditambahkan kortisol ke dalam model mengalami perubahan dinamika yang lebih realistis. Kortisol secara fisiologis diketahui berperan dalam mempertahankan kadar glukosa darah melalui proses glukoneogenesis dan antagonisme terhadap insulin. Hasil membuktikan bahwa penambahan kortisol memperlambat laju menuju kestabilan, membuat sistem tetap aktif lebih lama, dan memberikan waktu fisiologis yang cukup bagi mekanisme hormonal tubuh untuk menyesuaikan diri. Penambahan kortisol pada model menjadi lebih lengkap secara fisiologis dan lebih representatif terhadap kondisi nyata. Untuk lebih meyakinkan bahwa pengaruh kortisol lebih terlihat dilakukan uji nilai awal kortisol lebih rendah yaitu $k(0) = 3,1$.



Gambar 4.7 Perbandingan Grafik Glukosa Insulin Epinefrin dengan Nilai Awal $k(0) = 3,1$ dan $k(0) = 7,9093$ saat $t \in [0,10]$

Hasil perbandingan grafik glukosa insulin epinefrin dengan nilai awal kortisol tinggi dan rendah menunjukkan gambar grafik yang berbeda, dimana perbedaan nilai awal kortisol memengaruhi dinamika konsentrasi glukosa dan insulin dalam rentang waktu $t \in [0,10]$. Secara umum, kadar awal kortisol yang lebih tinggi cenderung menurunkan respons awal insulin dan memperlambat penurunan kadar glukosa. Pada kasus dengan kortisol awal rendah, glukosa dan

insulin mengalami fluktuasi yang lebih cepat dan segera menuju kestabilan. Sebaliknya, saat kortisol awal tinggi, respon sistem menjadi lebih lambat dan proses menuju kestabilan berlangsung lebih lama. Untuk memberikan gambaran yang lebih jelas diberikan hasil tabel perbandingan dari grafik di atas.

Tabel 4. 3 Hasil Glukosa Insulin Epinefrin Nilai Awal $k(0) = 3,1$ dan $k(0) = 7,9093$

t	Glukosa dengan $k(0) = 3,1$	Glukosa dengan $k(0) = 7,9093$	Insulin dengan $k(0) = 3,1$	Insulin dengan $k(0) = 7,9093$	Epinefrin dengan $k(0) = 3,1$	Epinefrin dengan $k(0) = 7,9093$
1	-2,9504	-5,9929	4,4875	3,7397	-19,256	-39,183
2	-4,4002	-8,484	-0,5066	-3,1705	-20,087	-34,371
3	-4,0542	-6,5941	-2,5624	-5,2607	-15,091	-22,79
4	-2,7464	-3,9587	-2,7623	-4,7085	-8,5147	-11,074
5	-1,3719	-1,6318	-2,0631	-3,1129	-3,126	-2,6311
6	-0,35723	-0,11523	-1,1599	-1,5052	0,20832	1,9347
7	0,20232	0,60298	-0,41929	-0,34894	1,656	3,4464
8	0,39572	0,75334	0,032922	0,27078	1,8302	3,1401
9	0,371	0,60719	0,22844	0,47468	1,3892	2,1084
10	0,2538	0,36768	0,25201	0,43131	0,79242	1,0382

Berdasarkan hasil simulasi dari sistem ODE linier empat variabel yang melibatkan glukosa, insulin, epinefrin, dan kortisol, dapat disimpulkan bahwa peningkatan kadar kortisol awal secara signifikan meningkatkan kadar glukosa darah dalam dinamika sistem. Hal ini ditunjukkan melalui perbandingan dua kondisi nilai awal kortisol, yaitu 3.1 (rendah) dan 7.9093 (tinggi), di mana nilai glukosa pada kortisol tinggi secara konsisten lebih besar atau mengalami kenaikan lebih tajam dibandingkan dengan kortisol rendah, terutama setelah fase awal.

Secara biologis, hasil ini sesuai dengan peran fisiologis kortisol sebagai hormon glukokortikoid yang memicu proses glukoneogenesis di hati, yaitu pembentukan glukosa dari substrat non-karbohidrat seperti asam amino. Kortisol

juga menghambat pengambilan glukosa oleh jaringan perifer, sehingga memperbesar konsentrasi glukosa di dalam darah. Selain itu, peningkatan kortisol berpengaruh dalam mengurangi sensitivitas insulin dan meningkatkan respon stres tubuh melalui interaksi dengan epinefrin, yang semuanya secara sinergis mendorong peningkatan glukosa.

Dengan demikian, model matematika ini berhasil merepresentasikan fenomena biologis bahwa kortisol berperan langsung dalam menaikkan kadar glukosa, baik melalui jalur metabolik langsung maupun lewat modulasi hormon lain seperti insulin dan epinefrin. Ini memperkuat pemahaman fisiologis bahwa stres kronis atau gangguan aksis HPA (hipotalamus-pituitari-adrenal) yang meningkatkan kortisol dapat memperburuk kontrol glukosa, relevan dalam konteks penyakit seperti diabetes tipe 2.

4.4 Model Matematika untuk Mendeteksi Penyakit Diabetes dalam

Perspektif Islam

Penyakit diabetes, sebagai salah satu penyakit metabolik yang semakin berkembang secara global, memiliki dampak signifikan terhadap kesehatan fisik dan mental seseorang. Dalam perspektif Islam, penyakit tidak hanya dipandang sebagai kondisi medis semata, tetapi juga sebagai ujian yang diberikan oleh Allah SWT. Melalui Surah Al-Baqarah ayat 286, Allah SWT mengingatkan bahwa setiap ujian, termasuk penyakit seperti diabetes, telah diberikan sesuai dengan kemampuan hamba-Nya. Oleh karena itu, ketika menghadapi ujian berupa penyakit, seorang Muslim diperintahkan untuk bersabar, ikhtiar, dan memperkuat keimanan.

Ikhtiar dalam islam memiliki kedudukan yang sangat penting sebagai bagian dari langkah mencari solusi atau penyembuhan penyakit. Dalam konteks penyakit diabetes pemodelan matematika dapat dipahami sebagai salah satu bentuk ikhtiar yang dilakukan untuk membantu mendeteksi, memahami dan mengelola penyakit diabetes. Pemodelan matematika berfungsi untuk memetakan dinamika penyakit dalam tubuh, mengidentifikasi faktor risiko, serta memberikan rekomendasi yang berbasis data untuk mendukung pengambilan keputusan medis yang tepat. Dengan kemampuan ini, pemodelan matematika memberikan kontribusi nyata sebagai alat analisis yang dapat mempercepat proses penemuan pengobatan yang efektif, sekaligus memastikan pendekatan yang digunakan tetap sejalan dengan prinsip-prinsip kehalalan dalam islam.

Posisi pemodelan matematika sebagai bagian dari ikhtiar juga mencerminkan kepatuhan terhadap perintah Allah SWT untuk selalu berikhtiar mencari solusi atas setiap permasalahan. Dalam islam usaha manusia dalam mengembangkan teknologi dan ilmu pengetahuan adalah bagian dari bentuk pengabdian kepada Allah SWT, selama usaha yang dilakukan dalam batas syariat. Pemodelan matematika memanfaatkan kemampuan analitis manusia untuk menghasilkan solusi yang lebih baik, sekaligus mendorong penerapan prinsip ihsan dalam menjaga kesehatan umat manusia. Dengan demikian pemodelan matematika tidak hanya menjadi alat ilmiah, tetapi juga bagian dari usaha untuk mewujudkan keberkahan hidup melalui ilmu pengetahuan.

Sebagai bagian dari ikhtiar, upaya ini tidak hanya mencakup pengobatan tetapi juga langkah pencegahan. Dalam islam menjaga kesehatan menjadi bagian dari tanggung jawab setiap individu. Hal tersebut meliputi konsumsi makanan

yang halal dan baik, menjalankan pola hidup sehat serta berusaha menghindari stres yang dapat memperburuk kondisi tubuh. Islam juga mengajarkan prinsip untuk tidak berlebihan dalam makan dan minum, termasuk menghindari konsumsi gula berlebihan yang dapat memicu diabetes. Dengan mengikuti prinsip ini, seorang muslim dapat menjaga keseimbangan dalam kehidupannya dan mencegah berbagai penyakit.

Pemodelan matematika juga dapat membantu memberikan wawasan yang lebih terstruktur dalam memahami mekanisme penyakit. Sebagai contoh, model matematika dapat menunjukkan bagaimana pola konsumsi makanan yang tidak sehat berkontribusi terhadap peningkatan kadar gula darah, atau bagaimana stres berkepanjangan dapat memengaruhi kinerja insulin dalam tubuh. Wawasan ini memberikan panduan konkret bagi umat muslim untuk menerapkan gaya hidup yang lebih sehat, sesuai dengan ajaran agama. Dengan demikian, pemodelan matematika menjadi salah satu alat yang memadukan antara ilmu pengetahuan dan nilai-nilai Islam dalam membangun solusi yang lebih baik untuk kesehatan umat manusia.

Setelah berusaha atau berikhtiar semaksimal mungkin, hal yang harus dilakukan oleh seorang hamba adalah bertawakkal, yaitu berserah diri kepada Allah SWT. Dalam Surah At-Taubah ayat 51, Allah mengingatkan bahwa segala sesuatu sudah ditentukan oleh-Nya dan segala sesuatu terjadi atas kehendak-Nya. Ayat ini juga menganjurkan untuk bertawakkal setelah berusaha, karena hanya kepada Allah lah seorang hamba berlindung. Seiring dengan ikhtiar yang dilakukan, seorang Muslim juga harus meningkatkan hubungan dengan Allah melalui ibadah yang rajin, menjauhi perbuatan maksiat, dan memperbanyak doa

serta dzikir. Dengan berdoa, berdzikir, dan meningkatkan ibadah, seorang Muslim dapat menjaga keseimbangan emosional dan mental, yang sangat berperan dalam mengurangi stres yang dapat memperburuk kondisi kesehatan, termasuk diabetes.

Kesehatan tubuh menjadi sarana beribadah dengan lebih baik dan melaksanakan banyak amal sholeh. Tubuh yang sehat juga memungkinkan seseorang menjalani kehidupan yang lebih bermanfaat, tidak hanya bagi dirinya sendiri, tetapi juga untuk orang lain. Dengan tubuh yang sehat, seseorang dapat berkontribusi lebih banyak kepada keluarga, masyarakat, dan agama. Oleh karena itu, menjaga kesehatan tubuh menjadi kewajiban seorang muslim sebagai bentuk rasa syukur atas nikmat yang diberikan Allah SWT. Pemodelan matematika dalam mendeteksi penyakit diabetes merupakan bagian dari ikhtiar yang terintegrasi dengan nilai islam. Perpaduan antara usaha manusia, doa dan keimanan, seorang muslim dapat menghadapi penyakit dan bisa beraktivitas kembali menjalankan kewajiban sebagai muslim.

BAB V PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dari penelitian dan pembahasan diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

1. Model matematika deteksi diabetes dengan pengaruh kortisol sebagai berikut:

$$\frac{dg(t)}{dt} = -ag(t) - bh(t) + fe(t) + pk(t)$$

$$\frac{dh(t)}{dt} = cg(t) - jh(t) + ke(t) - qk(t)$$

$$\frac{de(t)}{dt} = -lg(t) - mh(t) + ne(t)$$

$$\frac{dk(t)}{dt} = -sg(t) + uh(t) + wk(t)$$

2. Hasil dari verifikasi model matematika menunjukkan nilai eigen pertama dan kedua menunjukkan stable spiral asimtotik. Sedangkan pada nilai eigen ketiga dan keempat menunjukkan stable node asimtotik.
3. Pada grafik model menunjukkan stabil di waktu $t \geq 10$ yang bisa disimpulkan bahwa modifikasi model matematika deteksi diabetes pada sel darah dengan pengaruh kortisol berhasil karena waktu yang dibutuhkan untuk stabil lebih lama dari pada model matematika yang hanya melibatkan epinefrin, dimana sesuai dengan ilmu biologi dan kedokteran bahwa kortisol berkaitan dengan stres kronis yang membutuhkan waktu lebih lama.

5.2 Saran

Saran bagi penelitian selanjutnya bisa melanjutkan pengembangan penelitian seperti mengembangkan model dengan mempertimbangkan faktor lain yang bisa mempengaruhi diabetes. Penambahan variabel dapat memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai dinamika tubuh dalam mengelola diabetes. Selain itu juga bisa mengembangkan dengan melakukan studi sensitivitas untuk mengidentifikasikan parameter yang paling mempengaruhi model.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah. (2015). *Tafsir Ibnu Katsir Jilid 1*. Pustaka Imam Syafi'i.
- Al-Jauziyyah, I. Q. (2020). *Zad-ul Ma'ad fi Hadyi Khairi-l'Ibad*. Madinah Publishers and Distributors.
- Andrews, R. C., & Walker, B. R. (1999). Glucocorticoids and Insulin Resistance: Old Hormones New Targets. *Clinical Science*, 513-523.
- Anton, H., & Rorres, C. (2000). *Aljabar Linear Elementer Versi Aplikasi*. Jakarta: PT Gelora Aksara Pratama.
- Bao, S., Briscoe, V. J., Tate, D. B., & Davis, S. N. (2009). Effects of Differing Antecedent Increases of Plasma Cortisol on Counterregulatory Responses During Subsequent Exercise in Type 1 Diabetes. *Diabetes*, 2100-2108.
- Boyce, W. E., IPrima, R. C., & DiPrima, R. C. (2012). *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems, Binder Ready Version* (hal. 1–709). https://books.google.fr/books?id=vf_qMgEACAAJ
- Degering, M., Linz, R., Puhlmann, L. M., Singer, T., & Engert, V. (2023). Revisiting the stress recovery hypothesis: Differential associations of cortisol stress reactivity and recovery after acute psychosocial stress with markers of long-term stress and health. Elsevier.
- Hellhammer, D. H., Wüst, S., & Kudielka, B. M. (2009). Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology*, 34(2), 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.10.026>
- Holmang, A., Jennische, E., & Bjorntorp, P. (1995). The effects of long-term hyperinsulinaemia on insulin sensitivity in rats. *Acta Physiologica Scandinavica*, 153(1), 67–73.
- Kemenag. (2022). *Qur'an Kemenag*. Lajnah Pentashihan Mushaf Al-Qur'an.
- Khani, S., & Tayek, J. A. (2001). Cortisol increases gluconeogenesis in humans: Its role in the metabolic syndrome. *Clinical Science*, 101(6), 739–747. <https://doi.org/10.1042/CS20010180>
- Kudielka, B. M., Schommer, N. C., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2004). Acute HPA axis responses, heart rate, and mood changes to psychosocial stress (TSST) in humans at different times of day. *Psychoneuroendocrinology*, 29(8), 983–992.
- Kwach, B., Ongati, O., & Simwa, R. (2011). Mathematical model for detecting diabetes in the blood. *Applied Mathematical Sciences*, 5(5–8), 279–286.

- Muslim ibn al-Hajjaj al-Naisaburi. (2000). *Shahih Muslim*. Dar al-Kutub al-Ilmiyah.
- Rahayu, K. M. (2021). *Jenis Obat Dalam Al-Qur'an Dan Hadist*.
- Rooney, D. P., Neely, R. D. G., Trimble, E. R., Cullen, C., Ennis, C. N., Sheridan, B., George, S., Metabolic, E. C., & Hosuital, R. V. (2015). *and Insulin*. *May*, 1180–1183.
- Salehi, M., Mesgarani, A., Karimipour, S., Pasha, S. Z., Kashi, Z., Abedian, S., Mousazadeh, M., & Molania, T. (2019). Comparison of salivary cortisol level in type 2 diabetic patients and pre-diabetics with healthy people. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(14), 2321–2327.
- Shamoon, H., Hendler, R., & Sherwin, R. S. (1980). Altered Responsiveness to Cortisol, Epinephrine, and Glucagon in Insulin-infused Juvenile-onset Diabetics. *Diabetes*, 284-291.
- Solomon, U. A., Adamu, I. I., Suleiman, O. A., Adamu, S., Zira, J. S., & Yusuf, H. U. (2021). Mathematical model for the dynamics of B-cell mass, insulin-glucose kinetics incorporating the effect of cortisol, epinephrine and physiological delay. *Science Forum (Journal of Pure and Applied Sciences)*, 490-496.
- Sriram, K., Fernandez, M. R., & Doyle, F. J. (2012). Modeling Cortisol Dynamics in the Neuro-endocrine Axis Distinguishes Normal Depression and Post Traumatic Stress Disorder in Humans. *PLoS Computational Biology*, 1-15.
- Vicini, P., Avogaro, A., Spilker, M. E., Gallo, A., & Cobelli, C. (2002). Epinephrine effects on insulin-glucose dynamics: The labeled IVGTT two-compartment minimal model approach. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 283(1 46-1), 78–84.

LAMPIRAN

Program matlab untuk solusi persamaan diferensial linier

```
clc; clear;
```

```
% --- MATRIKS A ---
```

```
A = [
    -2.92 -4.34  1.24  7.1;
     0.208 -0.78  0.14 -0.000000031;
    -2.94 -0.98  0.53  0;
    -0.2  0.66  0  -3
];
```

```
% --- KONDISI AWAL ---
```

```
X0 = [18.3; 11.3; 7.9093; 7.9];
```

```
% --- HITUNG EIGENVALUE, EIGENVECTOR, dan KONSTANTA C ---
```

```
[V, D] = eig(A);
```

```
C = V \ X0;
```

```
% --- CETAK EIGENVALUE ---
```

```
fprintf('\n--- EIGENVALUE (lambda_i) ---\n');
```

```
for i = 1:4
```

```
    lambda = D(i,i);
```

```
    fprintf('lambda_%d = %.4f%+0.4f i\n', i, real(lambda), imag(lambda));
```

```
end
```

```
% --- CETAK EIGENVECTOR ---
```

```
fprintf('\n--- EIGENVECTOR (v_i) ---\n');
```

```
for i = 1:4
```

```
    vi = V(:,i);
```

```
    fprintf('v_%d = [', i);
```

```
    for j = 1:4
```

```
        fprintf('%.4f%+0.4f i', real(vi(j)), imag(vi(j)));
```

```
        if j < 4
```

```
            fprintf(' ');
```

```
        end
```

```
    end
```

```
    fprintf(']\n');
```

```
end
```

```
% --- CETAK KONSTANTA C ---
```

```
fprintf('\n--- KONSTANTA C_i ---\n');
```

```
for i = 1:4
```

```
    ci = C(i);
```

```
    fprintf('c_%d = %.6f%+0.6f i\n', i, real(ci), imag(ci));
```

```
end
```

```
% --- CETAK SOLUSI UMUM ---
```

```
fprintf('\n--- SOLUSI UMUM PER VARIABEL ---\n');
```

```
nama_var = {'g(t)', 'h(t)', 'e(t)', 'k(t)'};
```

```
for row = 1:4
```

```
    fprintf('%s = ', nama_var{row});
```

```
    for i = 1:4
```

```
        lambda = D(i,i);
```

```

ci = C(i);
vji = V(row,i); % komponen ke-row dari eigenvector ke-i

% Bentuk numerik: (c_i) * e^(lambda * t) * (vji)
fprintf('%0.4f%+0.4f i' * e^('%0.4f%+0.4f i * t) * (%0.4f%+0.4f i)', ...
        real(ci), imag(ci), real(lambda), imag(lambda), real(vji), imag(vji));

if i < 4
    fprintf(' + ');
else
    fprintf('\n');
end
end
end
end

fprintf('\n--- SELESAI ---\n');

```

Hasil dari program matlab untuk mencari solusi persamaan diferensial linier

--- EIGENVALUE (lambda_i) ---

$$\text{lambda_1} = -2.3034 + 1.7816 i$$

$$\text{lambda_2} = -2.3034 - 1.7816 i$$

$$\text{lambda_3} = -0.1817 + 0.0000 i$$

$$\text{lambda_4} = -1.3815 + 0.0000 i$$

--- EIGENVECTOR (v_i) ---

$$v_1 = [0.7506 + 0.0000 i; -0.0504 - 0.0885 i; 0.5594 + 0.3212 i; -0.0633 + 0.0782 i]$$

$$v_2 = [0.7506 + 0.0000 i; -0.0504 + 0.0885 i; 0.5594 - 0.3212 i; -0.0633 - 0.0782 i]$$

$$v_3 = [0.1398 + 0.0000 i; 0.2711 + 0.0000 i; 0.9508 + 0.0000 i; 0.0536 + 0.0000 i]$$

$$v_4 = [-0.5757 + 0.0000 i; 0.3620 + 0.0000 i; -0.6998 + 0.0000 i; 0.2187 + 0.0000 i]$$

--- KONSTANTA C_i ---

$$c_1 = 29.702294 - 11.189412 i$$

$$c_2 = 29.702294 + 11.189412 i$$

$$c_3 = -0.707389 + 0.000000 i$$

$$c_4 = 45.494900 - 0.000000 i$$

--- SOLUSI UMUM PER VARIABEL ---

$$g(t) = (29.7023 - 11.1894 i) * e^{(-2.3034 + 1.7816 i * t)} * (0.7506 + 0.0000 i) + (29.7023 + 11.1894 i) * e^{(-2.3034 - 1.7816 i * t)} * (0.7506 + 0.0000 i) + (-0.7074 + 0.0000 i) * e^{(-0.1817 + 0.0000 i * t)} * (0.1398 + 0.0000 i) + (45.4949 - 0.0000 i) * e^{(-1.3815 + 0.0000 i * t)} * (-0.5757 + 0.0000 i)$$

$$h(t) = (29.7023 - 11.1894 i) * e^{(-2.3034 + 1.7816 i * t)} * (-0.0504 - 0.0885 i) + (29.7023 + 11.1894 i) * e^{(-2.3034 - 1.7816 i * t)} * (-0.0504 + 0.0885 i) + (-0.7074 + 0.0000 i) * e^{(-0.1817 + 0.0000 i * t)} * (0.2711 + 0.0000 i) + (45.4949 - 0.0000 i) * e^{(-1.3815 + 0.0000 i * t)} * (0.3620 + 0.0000 i)$$

$$e(t) = (29.7023 - 11.1894 i) * e^{(-2.3034 + 1.7816 i * t)} * (0.5594 + 0.3212 i) + (29.7023 + 11.1894 i) * e^{(-2.3034 - 1.7816 i * t)} * (0.5594 - 0.3212 i) + (-0.7074 + 0.0000 i) * e^{(-0.1817 + 0.0000 i * t)} * (0.9508 + 0.0000 i) + (45.4949 - 0.0000 i) * e^{(-1.3815 + 0.0000 i * t)} * (-0.6998 + 0.0000 i)$$

$$k(t) = (29.7023 - 11.1894 i) * e^{(-2.3034 + 1.7816 i * t)} * (-0.0633 + 0.0782 i) + (29.7023 + 11.1894 i) * e^{(-2.3034 - 1.7816 i * t)} * (-0.0633 - 0.0782 i) + (-0.7074 + 0.0000 i) * e^{(-0.1817 + 0.0000 i * t)} * (0.0536 + 0.0000 i) + (45.4949 - 0.0000 i) * e^{(-1.3815 + 0.0000 i * t)} * (0.2187 + 0.0000 i)$$

Program matlab untuk gambar perbandingan grafik glukosa insulin epinefrin dengan dan tanpa kortisol

```

clc;
clear;

% === Matriks A dari jurnal Kwach et al. (2011) ===
A = [-2.92, -4.34, 1.24;
     0.208, -0.78, 0.14;
     -2.94, -0.98, 0.53];

% === Kondisi awal: [glukosa, insulin, epinefrin] ===
y0 = [18.3; 11.3; 7.9093];

% === Waktu simulasi hanya pada titik t = 1, 2, ..., 10 ===
t_eval = 1:10;

% === Sistem ODE: dy/dt = A*y ===
odefun = @(t, y) A * y;

% === Penyelesaian numerik hanya pada t_eval ===
[t, y] = ode45(odefun, t_eval, y0);

% === Plot hasil ===
figure('Name', 'Model Kwach - Glukosa, Insulin, Epinefrin',
       'Position', [100, 100, 700, 500]);
plot(t, y(:,1), 'r', 'LineWidth', 2); hold on;
plot(t, y(:,2), 'b', 'LineWidth', 2);
plot(t, y(:,3), 'g', 'LineWidth', 2);
xlabel('Waktu');
ylabel('Konsentrasi (mmol/L)');
title('Perubahan Glukosa, Insulin, dan Epinefrin terhadap Waktu');
legend('Glukosa (g)', 'Insulin (h)', 'Epinefrin (e)', 'Location',
       'best');
grid on;

% === Tampilkan hasil grafik dalam bentuk tabel ===
disp(' ');
disp('=== Tabel Hasil Simulasi Model Kwach ===');
hasil_tabel = table(t, y(:,1), y(:,2), y(:,3), ...
                   'VariableNames', {'Waktu', 'Glukosa_g', 'Insulin_h',
                                       'Epinefrin_e'});
disp(hasil_tabel);

clc;
clear;

% === PARAMETER MODEL ===
a = 2.92; b = 4.34; c = 0.208; d = 0.78;
f = 1.24; k1 = 0.14; l = 2.94; m = 0.98;
n = 0.53; p = 7.1; q = 0.000000031;
s = 0.2; u = 0.66; w = 3;

% === SISTEM ODE ===
odefun = @(t, X) [
    f*X(3) - a*X(1) - b*X(2) + p*X(4);    % Glukosa G(t)

```

```

        k1*X(3) + c*X(1) - d*X(2) - q*X(4);      % Insulin H(t)
        n*X(3) - l*X(1) - m*X(2);              % Epinefrin E(t)
        -s*X(1) + u*X(2) - w*X(4)             % Kortisol K(t)
];

% === KONDISI AWAL ===
X0 = [18.3; 11.3; 7.9093; 7.9];

% === SOLUSI NUMERIK PADA t = 1,2,...,10 SAJA ===
t_eval = 1:10;
[t, X] = ode45(odefun, t_eval, X0); % Evaluasi langsung di titik
t=1:10
G = X(:,1); H = X(:,2); E = X(:,3); K = X(:,4);

% === GRAFIK INDIVIDU ===
figure('Name','Glukosa');
plot(t, G, 'r', 'LineWidth', 2);
title('Konsentrasi Glukosa g(t)');
xlabel('Waktu t'); ylabel('g(t)'); grid on;

figure('Name','Insulin');
plot(t, H, 'b', 'LineWidth', 2);
title('Konsentrasi Insulin h(t)');
xlabel('Waktu t'); ylabel('h(t)'); grid on;

figure('Name','Epinefrin');
plot(t, E, 'g', 'LineWidth', 2);
title('Konsentrasi Epinefrin e(t)');
xlabel('Waktu t'); ylabel('e(t)'); grid on;

figure('Name','Kortisol');
plot(t, K, 'k', 'LineWidth', 2);
title('Konsentrasi Kortisol k(t)');
xlabel('Waktu t'); ylabel('k(t)'); grid on;

% === PLOT GABUNGAN ===
figure('Name','Gabungan Semua Variabel (t=1-10)');
plot(t, G, 'r', 'LineWidth', 2); hold on;
plot(t, H, 'b', 'LineWidth', 2);
plot(t, E, 'g', 'LineWidth', 2);
plot(t, K, 'k', 'LineWidth', 2);
hold off;
legend('Glukosa G(t)', 'Insulin H(t)', 'Epinefrin E(t)', 'Kortisol
K(t)', 'Location','northeast');
xlabel('Waktu t'); ylabel('Konsentrasi (mmol/l)');
title('Gabungan Variabel G, H, E, K (t = 1 sampai 10)');
grid on;

% === TAMPILKAN HASIL SIMULASI SEBAGAI TABEL DI COMMAND WINDOW ===
disp(' ');
disp('=== Tabel Hasil Simulasi Model Glukosa-Insulin-Epinefrin-
Kortisol ===');
hasil_tabel = table(t, G, H, E, K, ...
    'VariableNames', {'Waktu', 'Glukosa_G', 'Insulin_H',
    'Epinefrin_E', 'Kortisol_K'});
disp(hasil_tabel);

```

Program matlab untuk gambar perbandingan grafik glukosa insulin epinefrin dengan nilai awal kortisol rendah dan tinggi

```

clc; clear;

% Parameter
a = 2.92; b = 4.3; f = 1.24;
c = 0.208; j = 0.78; kappa = 0.14;
l = 2.94; m = 0.98; n = 0.53;
p = 20; q = 0.000000031;
s = 0.2; u = 0.66; w = 3;

% Rentang waktu
tspan = [0 10];

% Nilai awal g, h, e
g0 = 18.30; h0 = 11.3; e0 = 7.9093;

% Inisialisasi awal kortisol
y0_low = [g0, h0, e0, 3.1];
y0_high = [g0, h0, e0, 7.9093];

% Sistem ODE
odefun = @(t, y) [
    -a*y(1) - b*y(2) + f*y(3) + p*y(4);
    c*y(1) - j*y(2) + kappa*y(3) - q*y(4);
    -l*y(1) - m*y(2) + n*y(3);
    -s*y(1) + u*y(2) - w*y(4)
];

% Solusi numerik
[t1, Y1] = ode45(odefun, tspan, y0_low); % k = 3.1
[t2, Y2] = ode45(odefun, tspan, y0_high); % k = 7.9093

% -----
% Tabel dari t = 1 sampai t = 10
T = (1:10)';
interp_g1 = interp1(t1, Y1(:,1), T);
interp_g2 = interp1(t2, Y2(:,1), T);
interp_h1 = interp1(t1, Y1(:,2), T);
interp_h2 = interp1(t2, Y2(:,2), T);
interp_e1 = interp1(t1, Y1(:,3), T);
interp_e2 = interp1(t2, Y2(:,3), T);
interp_k1 = interp1(t1, Y1(:,4), T);
interp_k2 = interp1(t2, Y2(:,4), T);

Tabel = table(T, interp_g1, interp_g2, interp_h1, interp_h2, ...
    interp_e1, interp_e2, interp_k1, interp_k2, ...
    'VariableNames',
    {'t', 'g_k3_1', 'g_k7_9', 'h_k3_1', 'h_k7_9', 'e_k3_1', 'e_k7_9', 'k_k3_1',
    'k_k7_9'});

disp('==> Tabel Nilai g(t), h(t), e(t), k(t) dari t = 1 sampai
10');
disp(Tabel);

```

```
% -----  
% Grafik 1: k = 3.1  
figure;  
plot(t1, Y1(:,1), 'r', 'LineWidth', 2); hold on;  
plot(t1, Y1(:,2), 'b', 'LineWidth', 2);  
plot(t1, Y1(:,3), 'g', 'LineWidth', 2);  
plot(t1, Y1(:,4), 'k', 'LineWidth', 2);  
title('Kondisi Awal Kortisol Rendah (k = 3.1)', 'FontWeight',  
'bold');  
xlabel('Waktu t'); ylabel('Konsentrasi (mmol/l)');  
legend({'Glukosa', 'Insulin', 'Epinefrin', 'Kortisol'},  
'Location', 'northeast');  
grid on;  
  
% -----  
% Grafik 2: k = 7.9093  
figure;  
plot(t2, Y2(:,1), 'r', 'LineWidth', 2); hold on;  
plot(t2, Y2(:,2), 'b', 'LineWidth', 2);  
plot(t2, Y2(:,3), 'g', 'LineWidth', 2);  
plot(t2, Y2(:,4), 'k', 'LineWidth', 2);  
title('Kondisi Awal Kortisol Tinggi (k = 7.9093)', 'FontWeight',  
'bold');  
xlabel('Waktu t'); ylabel('Konsentrasi (mmol/l)');  
legend({'Glukosa', 'Insulin', 'Epinefrin', 'Kortisol'},  
'Location', 'northeast');  
grid on;
```

RIWAYAT HIDUP



Adelia Irma Feby Ariyanti, lahir di Gresik pada 9 Februari 2003. Penulis merupakan anak pertama dari dua bersaudara pasangan Ayah Muhammad Gufron dan Ibu Surati Wahyuningtyas. Perjalanan pendidikan penulis dimulai dari TK Dharma Wanita Persatuan, kemudian melanjutkan ke MI Darun Najah. Selanjutnya, penulis menempuh pendidikan di SMP Darussalam dan melanjutkan ke jenjang SMA di MAN 2 Gresik. Setelah lulus, penulis melanjutkan studi di UIN Maulana Malik Ibrahim Malang dengan fokus pada Program Studi Matematika. Ketertarikan penulis terhadap matematika berkat didikan keras dari ayah yang selalu membersamaai penulis belajar hingga penulis bisa mencintai matematika. Dari ibu penulis belajar ilmu berdagang, sehingga sejak bangku SMP hingga saat ini saya gemar berdagang. Menurut saya berdagang sangat seru dan menantang, meskipun berkali-kali gagal, sejak mengenal berdagang penulis bisa menghasilkan uang untuk membeli barang impian. Selama menempuh pendidikan di universitas penulis aktif dalam berbagai kegiatan seperti menjadi musyrifah atau pendamping di Mahad Sunan Ampel Al-aly, dari menjadi pendamping penulis belajar cara menghadapi berbagai karakter mahasiswa yang menjadi pengalaman tak terlupakan selama perkuliahan. Selain itu, penulis juga pernah menjabat sebagai asisten praktikum pemodelan matematika yang memperkuat penulis dalam bidang pengajaran dan pendampingan akademik.



KEMENTERIAN AGAMA RI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
Jl. Gajayana No.50 Dinoyo Malang Telp. / Fax. (0341)558933

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Adelia Irma Feby Ariyanti
NIM : 210601110019
Fakultas / Jurusan : Sains dan Teknologi / Matematika
Judul Skripsi : Model Matematika Deteksi Diabetes Pada Sel Darah Dengan Pengaruh kortisol
Pembimbing I : Juhari, M.Si.
Pembimbing II : Ach. Nashichuddin, M.A

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	2 September 2024	Konsultasi Topik dan Data	1. <i>JH</i>
2.	27 September 2024	Konsultasi Bab I, II, dan III	2. <i>JH</i>
3.	29 September 2024	Konsultasi Bab I, II, dan III	3. <i>JH</i>
4.	4 Oktober 2024	Konsultasi Bab I, II, dan III	4. <i>JH</i>
5.	16 Oktober 2024	ACC Bab I, II, dan III	5. <i>JH</i>
6.	17 Oktober 2024	Konsultasi Kajian Agama Bab I dan II	6. <i>JH</i>
7.	19 Oktober 2024	ACC Kajian Agama Bab I dan II	7. <i>JH</i>
8.	30 Oktober 2024	ACC Seminar Proposal	8. <i>JH</i>
9.	28 November 2024	Konsultasi Revisi Seminar Proposal	9. <i>JH</i>
10.	6 Desember 2024	Konsultasi Bab IV dan V	10. <i>JH</i>
11.	18 Desember 2024	Konsultasi Bab IV dan V	11. <i>JH</i>
12.	30 Desember 2024	Konsultasi Bab IV dan V	12. <i>JH</i>
13.	7 Januari 2025	Konsultasi Bab IV dan V	13. <i>JH</i>
14.	9 Januari 2025	ACC Bab IV dan V	14. <i>JH</i>
15.	9 Januari 2025	Konsultasi Kajian Agama Bab IV	15. <i>JH</i>



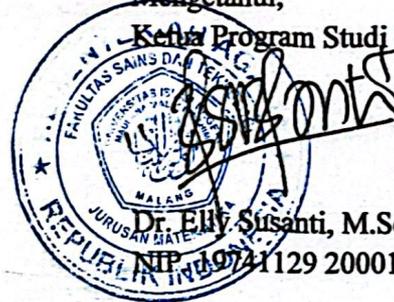
KEMENTERIAN AGAMA RI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
Jl. Gajayana No.50 Dinoyo Malang Telp. / Fax. (0341)558933

16.	12 Januari 2025	ACC Kajian Agama Bab IV	16.
17.	12 Januari 2025	ACC Seminar Hasil	17.
18.	12 April 2025	Konsultasi Revisi Seminar Hasil	18.
19.	14 April 2025	Konsultasi Revisi Seminar Hasil	19.
20.	23 Mei 2025	ACC Sidang Skripsi	20.
21.	10 Juni 2025	ACC Keseluruhan	21.

Malang, 10 Juni 2025

Mengetahui,

Ketua Program Studi Matematika



Dr. Elly Susanti, M.Sc.

NIP. 19741129 200012 2 005