

Model Matematika Resistensi Bakteri *Staphylococcus Aureus* Terhadap Antibiotik *Ciprofloxacin* Serta Respon Sistem Imun

Cangra Nalika Khadijah*, Siti Fatimah, dan Ririn Sispiyati

Program Studi Matematika
Fakultas Pendidikan Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Pendidikan Indonesia

*Surel: cangranalika@gmail.com

ABSTRAK. Munculnya bakteri yang resisten terhadap antibiotik menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat yang paling serius. Padahal, antibiotik merupakan metode yang paling umum digunakan untuk mengobati infeksi bakteri. Bakteri tersebut mengembangkan mekanisme mempertahankan diri terhadap antibiotik, yang sering disebut kebal. Dalam penelitian ini, penulis mengusulkan model matematika yang menggambarkan dinamika bakteri *Staphylococcus aerus* sensitif yang terpapar antibiotik *ciprofloxacin*, bakteri *Staphylococcus aerus* resisten, dan sel imun dengan anggapan bahwa resistensi diperoleh dari mutasi bakteri sensitif terkena paparan antibiotik. Analisis kualitatif menemukan adanya keseimbangan pada saat jumlah bakteri yang diproduksi oleh bakteri sensitif yang bertahan terhadap efek antibiotik dan sel imun kurang dari jumlah bakteri yang diproduksi oleh bakteri resisten di mana bakteri resisten akan hidup beriringan dengan sel imun di dalam tubuh seseorang. Hasil dari analisis ini menunjukkan fakta bahwa ketika sistem imun tubuh seseorang melemah, maka peluang terinfeksi lebih banyak. Jadi, parameter yang dapat dikontrol untuk menekan populasi bakteri resisten adalah tingkat efektivitas respon sel imun terhadap bakteri, didukung oleh simulasi numerik yang dilakukan pada model.

Kata kunci : Sistem Persaman Diferensial Biasa, Titik Kesetimbangan, Kestabilan Titik Kesetimbangan, Sistem Imun, Resistensi Bakteri, Antibiotik

Mathematical Model of the Resistance of Staphylococcus Aureus to Ciprofloxacin Antibiotics and Immune Response System

ABSTRACT. *The emergence of antibiotic-resistant bacteria is one of the most serious public health problems. In fact, antibiotics are the most common method used to treat bacterial infections. These bacteria develop a defense mechanism against antibiotics, often called immune. In this study, the authors propose a mathematical model that describes the dynamics of sensitive staphylococcus aerus bacteria infected by ciprofloxacin antibiotics, resistant staphylococcus aerus bacteria, and immune cells assuming that resistance is obtained from mutations of sensitive bacteria exposed to antibiotic exposure. Qualitative analysis found a balance at the number of bacteria produced by sensitive bacteria that survive the effects of antibiotics and immune cells is less than the number of bacteria produced by resistant bacteria where resistant bacteria would coexist with immune cells in a person's body. The results of this analysis show the fact that when a person's immune system weakens, there is a higher chance of becoming infected. So, the parameter that can be controlled to suppress the population of resistant bacteria is the effectiveness level of immune cell response to bacteria, this result is supported by numerical simulations performed on the model.*

Keywords: *Ordinary differential equations systems, Equilibrium points, Immune system, Bacterial resistance, Antibiotic.*

1. PENDAHULUAN

Infeksi masih menjadi penyebab terjadinya angka kesakitan (*morbidity*) dan angka kematian (*mortality*) tertinggi di Indonesia maupun negara lain [1]. Infeksi disebabkan oleh sejumlah mikroorganisme seperti bakteri yang bersifat patogen yang biasa dikenal dengan kuman penyakit [2].

Salah satu cara untuk menghambat perkembangan bakteri penyebab infeksi adalah menggunakan antibiotik. Fungsi dari antibiotik adalah untuk menghentikan perkembangan bakteri (*bacteriostatic*) atau mematikan bakteri (*bactericidal*).

Infeksi bakteri sendiri erat kaitannya dengan sistem imunitas. Sistem imun akan mencegah penyerangan organisme dan zat berbahaya di lingkungan yang dapat merusak dirinya. Reaksi seseorang (*host*) yang berbeda dalam melawan infeksi yang sama bisa jadi berbeda akibat respon sistem imunitas yang diberikan *host*-nya [3].

Dengan berjalannya waktu, penderita yang dirawat di rumah sakit dalam jangka panjang semakin banyak sehingga meningkatkan resistensi terhadap antibiotik. Dampak yang paling buruk adalah bila kemudian tidak ada lagi antibiotik yang digunakan yang mampu mengobati bakteri yang infeksi sehingga dapat mengancam jiwa penderita [4].

Bakteri yang akan dikaji pada masalah ini adalah *Staphylococcus aureus*. Menurut penelitian, bakteri *Staphylococcus aureus* dapat resisten terhadap beberapa antibiotik salah satunya adalah *ciprofloxacin* [5]. *Ciprofloxacin* menargetkan agar enzim *topoisomerase* tidak mampu melakukan replikasi dan menyebabkan lisis (sel dihancurkan). Mekanisme paling umum yang menyebabkan bakteri tersebut menjadi resisten terhadap *ciprofloxacin* adalah terjadinya mutasi yang terjadi secara spontan pada gen kromosom.

Terdapat beberapa penelitian sebelumnya yg telah mengkaji tentang pemodelan infeksi bakteri yang dihubungkan sistem imunitas. Penelitian pertama dari Dasbasi dan Ozturk [6] yang memodelkan secara matematika suatu fenomena nyata yaitu bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap dua antibiotik yaitu *isoniazid* dan *pyrazinamide* serta respon dari sistem imun. Kesimpulan dari penelitian tersebut adalah infeksi bakteri tidak pernah hilang. Infeksi bakteri tersebut bergantung pada respon sistem imun seseorang dan kombinasi anatara respon imun serta *multiple* antibiotik yang digunakan. Penelitian kedua dari Handel, dkk. [7] yang mengembangkan dan menganalisis beberapa model matematika yang menyertakan respon imun

dalam mencegah resistensi antibiotik. Salah satu bakteri yang diteliti adalah *Staphylococcus aureus* dengan antibiotik *ciprofloxacin*. Kesimpulannya adalah infeksi biasanya berhasil dihilangkan karena aksi kombinasi obat dan respon imun. Respon imun mempertahankan kekebalan tubuh dan dapat memainkan peran penting dalam kemunculan atau pencegahan resistensi obat.

Untuk dapat menentukan hubungan dinamika populasi dari sistem imun yang diproduksi tubuh seseorang (*host*) dan populasi *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap antibiotik *ciprofloxacin*, maka pada penelitian ini mengadaptasi model dari Dasbasi dan Ozturk. Berbeda dengan peneliti sebelumnya, pada penelitian ini akan ditentukan faktor-faktor yang dapat menekan pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* yang resisten.

2. METODOLOGI

Adapun langkah-langkah yang dilakukan penulis dalam membahas penelitian ini, dimulai dengan melakukan studi literatur yang berkaitan dengan resistensi bakteri, antibiotik dan sistem imun secara biologi. Selanjutnya, menentukan asumsi-asumsi yang akan dipakai dalam pemodelan dan mendefinisikan parameter-parameter yang digunakan pada model. Asumsi ini diperlukan untuk membantu peneliti dalam memperjelas variabel yang menjadi pusat perhatian.

Persamaan diferensial biasa digunakan untuk menentukan model. Model matematika yang dipakai adalah model logistik. Dilakukan analisa kualitatif untuk mencari solusi numerik persamaan diferensial dengan menggunakan metode *Runge-Kutta* eksplisit, yang terdapat pada program *Matlab* dan diimplementasikan dengan fungsi *ode45*. Solusi numerik yang diperoleh kemudian diinterpretasikan. Setelah kita mendapatkan model dan menemukan solusi numerik, maka dapat ditentukan parameter yang dapat menekan populasi bakteri *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap antibiotik *ciprofloxacin*. Hasil dari model yang didapat kemudian divalidasi dengan keadaan nyata untuk mengetahui sejauh mana model tersebut dapat merepresentasikan masalah. Berdasarkan hasil tersebut, kesimpulan dapat ditentukan.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Konstruksi model matematika resistensi bakteri *staphylococcus aerus* terhadap antibiotik *ciprofloxacin* serta respon sistem imun

Sebelum model dibentuk, terlebih dahulu didefinisikan parameter-parameter dan ditentukan asumsi-asumsi yang digunakan. Berikut ini penjelasan yang diuraikan secara detail.

3.1.1 Variabel dan Parameter yang Digunakan pada Model

Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Dasbasi dan Ozturk [6], variabel-variabel yang digunakan dalam model adalah:

1. Populasi bakteri *Staphylococcus aureus* yang sensitif pada saat t ($S(t)$).
2. Populasi bakteri *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap antibiotik *ciprofloxacin* pada saat t ($R(t)$).
3. Populasi sel imun pada saat t ($B(t)$).
4. Konsentrasi *ciprofloxacin* pada saat t ($A(t)$).

Sedangkan parameter-parameter yang digunakan pada sistem persamaan tersebut adalah sebagai berikut:

1. β_s menyatakan tingkat pertumbuhan bakteri sensitif.
2. $(1 - c)\beta_s$ menyatakan tingkat pertumbuhan bakteri resisten.
3. k menyatakan tingkat pertumbuhan sel imun.
4. η menyatakan tingkat kerusakan bakteri oleh sel imun.
5. ω menyatakan tingkat jumlah bakteri yang ada dari daya angkut sel imun atau kapasitas batas dari se imun.
6. T menyatakan kapasitas batas bakteri sensitif dan resisten atau daya angkut bakteri sesuai pertumbuhan logistik.
7. $\bar{\alpha}$ menyatakan tingkat mutasi bakteri sensitif yang terpapar antibiotik *ciprofloxacin*.
8. \bar{d} menyatakan tingkat kematian bakteri sensitif yang terpapar antibiotik *ciprofloxacin*.
9. δ menyatakan dosis antibiotik harian.
10. μ menyatakan tingkat penyerapan antibiotik.
11. λ menyatakan tingkat kematian per kapita bakteri sensitif dan resisten oleh respon sel imun.

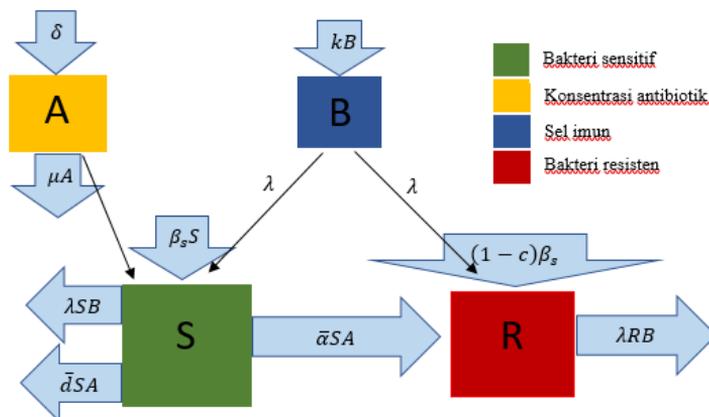
3.1.2 Asumsi yang Digunakan pada Model

Terdapat beberapa asumsi yang digunakan pada model yang dibangun, yaitu:

1. Bakteri berkembangbiak dan pertumbuhannya dibatasi oleh batasan nutrisi oleh karena itu dipilih pertumbuhan logistik dengan daya angkut T .
2. Jumlah bakteri yang resisten didapat dari bakteri sensitif yang bermutasi setelah pemberian antibiotik.
3. Bakteri resisten tertentu dibunuh oleh antibiotik tetapi pada tingkat yang sangat kecil, karenanya asumsi ini diabaikan.
4. Pemakaian antibiotik tidak akan berpengaruh terhadap respon sistem imun.
5. Sel imun akan membunuh bakteri sensitif dan bakteri resisten dengan laju kematian per kapita untuk melindungi tubuh.
6. Selama infeksi bakteri, sel imun akan dibawa ke lokasi infeksi pada laju k dan daya angkut ω yang sebanding dengan jumlah bakteri.

3.1.3 Model Matematika Resistensi Bakteri *Staphylococcus aureus* Terhadap Antibiotik *ciprofloxacin* serta Respon Sistem Imun

Gambar 1 merupakan alur model matematika pada mekanisme resistensi bakteri *Staphylococcus aureus* terhadap antibiotik *ciprofloxacin* serta respon sistem imun.



Gambar 1. Hubungan antar Variabel

Berdasarkan diagram Gambar 1, dapat diformulasikan model matematika resistensi bakteri *Staphylococcus aureus* terhadap antibiotik *Ciprofloxacin* serta respon sistem imun, yaitu:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \beta_s S \left(1 - \frac{S+R}{T}\right) - \lambda SB - \bar{\alpha} SA - \bar{d} SA \\ \frac{dR}{dt} &= (1-c)\beta_s R \left(1 - \frac{S+R}{T}\right) - \lambda RB + \bar{\alpha} SA \\ \frac{dB}{dt} &= kB \left(1 - \frac{B}{\omega(S+R)}\right) \\ \frac{dA}{dt} &= \delta - \mu A\end{aligned}\quad (1)$$

dengan $\beta_s, c, \lambda, T, k, \omega, \bar{\alpha}, \bar{d}, \delta, \mu > 0$

Sistem persamaan (1) dapat disederhanakan dengan penskalaan. Didefinisikan variabel baru sebagai berikut:

$$s = \frac{S}{T}, r = \frac{R}{T}, b = \frac{B}{\omega T}, a = \frac{A}{\frac{\delta}{\mu}}$$

Sistem persamaan baru yang telah dinormalisasi adalah:

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= \beta_s s(1 - (s+r)) - \eta sb - s(\alpha + d)a \\ \frac{dr}{dt} &= \beta_r r(1 - (s+r)) - \eta rb + \alpha sa \\ \frac{db}{dt} &= kb \left(1 - \frac{b}{(s+r)}\right) \\ \frac{da}{dt} &= \mu(1 - a)\end{aligned}\quad (2)$$

3.2 Titik Ekuilibrium dari Sistem Persamaan

Titik ekuilibrium $E = (\bar{s}, \bar{r}, \bar{b}, \bar{a})$ yang didapat adalah

$$E_0 = (0,0,0,1)$$

$$E_1 = (0,1,0,1).$$

$$E_2 = (G, H, 0,1)$$

$$E_3 = \left(0, \frac{\beta_r}{\beta_r + \eta}, \frac{\beta_r}{\beta_r + \eta}, 1\right) \text{ dan}$$

$$E_4$$

$$= \left(\bar{b} \left(\frac{(\beta_r - \bar{b}(\beta_r + \eta))}{(\beta_r - \bar{b}(\beta_r + \eta) - \alpha)} \right), \frac{-\alpha \bar{b}}{(\beta_r - \bar{b}(\beta_r + \eta) - \alpha)}, \frac{(\beta_s - (\alpha + d))}{(\beta_s + \eta)}, 1 \right)$$

kemudian dimisalkan

$$C = \frac{(\beta_s - (\alpha + d))}{(\beta_s + \eta)}, D = \frac{\beta_r}{(\beta_r + \eta)}, F = \frac{\alpha}{(\beta_r + \eta)}$$

$$G = \frac{\alpha\beta_s^2 + 2\beta_s\beta_r(\alpha + d) - \beta_r(\alpha^2 + d^2 + d + \alpha d)}{(2\beta_s\beta_r(\alpha - d))}, H = \frac{\beta_s - \beta_s G - \alpha - d}{\beta_s}$$

dengan

C : Jumlah bakteri yang diproduksi oleh bakteri sensitif yang bertahan terhadap efek antibiotik dan sel imun.

D : Jumlah bakteri yang diproduksi oleh bakteri resisten

Dari pemisalan di atas maka titik ekuilibrium berubah menjadi:

$$E_0 = (0, 0, 0, 1) \quad E_1 = (0, 1, 0, 1)$$

$$E_2 = (G, H, 0, 1) \quad E_3 = (0, D, D, 1)$$

$$E_4 = \left(\frac{C(C - D)}{C - D + F}, \frac{CD}{C - D + F}, C, 1 \right)$$

3.3 Analisis Kestabilan Titik Ekuilibrium dari Sistem Persamaan

Linierisasi sistem persamaan (2) menggunakan matriks *Jacobian*. Matriks jacobian yang diperoleh adalah:

$$J(f(x)) = \begin{pmatrix} \beta_s - 2\beta_s s - \beta_s r - \eta b - (\alpha + d)a & -\beta_s s & -\eta s & -s(\alpha + d) \\ -\beta_r r + \alpha a & \beta_r - \beta_r s - 2\beta_r r - \eta b & -\eta r & \alpha s \\ \frac{kb^2}{(s+r)^2} & \frac{kb^2}{(s+r)^2} & k - \frac{2kb}{(s+r)} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu \end{pmatrix}$$

- 1) Matriks *Jacobian* untuk titik ekuilibrium E_0 mempunyai nilai eigen $\lambda_1 = \beta_s - \alpha - d$, $\lambda_2 = \beta_r$, $\lambda_3 = k$, $\lambda_4 = -\mu$. Karena λ_2 dan λ_3 memiliki bagian real nilai eigen yang bernilai positif, maka titik E_0 tidak stabil. Agar E_0 stabil asimtotik maka harus memenuhi nilai $\beta_r < 0$ dan $k < 0$.
- 2) Matriks *Jacobian* untuk titik ekuilibrium E_1 mempunyai nilai eigen yaitu $\lambda_1 = -\alpha - d$, $\lambda_2 = -\beta_r$, $\lambda_3 = k$, $\lambda_4 = -\mu$. Karena λ_3 memiliki bagian real nilai eigen yang bernilai positif, maka titik E_1 tidak stabil. Agar E_1 stabil asimtotik maka harus memenuhi nilai $k < 0$.
- 3) Matriks *Jacobian* untuk titik ekuilibrium E_2 mempunyai nilai eigen yaitu $\lambda_1 = -\mu$, $\lambda_2 = k$ dan λ_3, λ_4 didapatkan melalui:

$$(\lambda^2 + a_1\lambda + a_2) = 0 \quad (5)$$

dengan

$$a_1 = \beta_s G - \beta_r + 2\beta_r H - 2\beta_s G + \beta_s H + \alpha + d$$

$$a_2 = 2\beta_s\beta_rG - 2\beta_s^2G^2 - 5\beta_r\beta_sHG - \beta_r\beta_sH + \beta_s^2HG + 2\beta_r\beta_sH^2 - \alpha\beta_r + 2\beta_rH - \beta_r d - \beta_sGD + 2\beta_rHd$$

Untuk melihat kestabilan λ_3, λ_4 pada persamaan (5) digunakan kriteria *Routh-Hurwitz* ($n = 2$) yaitu $a_1, a_2 > 0$. Dapat dilihat bahwa a_1 akan bernilai positif jika nilai $m > n$ dan a_2 akan bernilai positif nilai $o > p$

dengan:

$$m = \beta_sG + 2\beta_rH + \alpha + d$$

$$n = \beta_r + 2\beta_sG$$

$$o = 2\beta_s\beta_rG + \beta_s^2HG + 2\beta_r\beta_sH^2 + 2\beta_rH + 2\beta_rHd$$

$$p = 2\beta_s^2G^2 + s\beta_r\beta_sHG + \beta_r\beta_sH + \alpha\beta_r + \beta_r d + \beta_sGD$$

Jadi $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4 < 0$ pada E_2 akan stabil asimtotik saat nilai $k < 0, m > n$, dan $o > p$.

- 4) Matriks *Jacobian* untuk titik ekuilibrium E_3 mempunyai nilai eigen yaitu $\lambda_1 = -\mu, \lambda_2 = \beta_s - B(\beta_s + \eta) - \alpha - d$. an λ_3, λ_4 didapatkan melalui (5)

$$(\lambda^2 + a_1\lambda + a_2) = 0$$

dengan $a_1 = (k + \beta_r B)$ dan $a_2 = \beta_r Bk$.

Untuk melihat kestabilan λ_3, λ_4 pada persamaan (5) digunakan kriteria *Routh-Hurwitz* ($n = 2$) yaitu $a_1, a_2 > 0$. Dapat dilihat bahwa $a_1 > 0$ dan $a_2 > 0$ maka memenuhi kriteria ini berarti $\lambda_3, \lambda_4 < 0$. Nilai eigen λ_2 ditulis ulang sebagai $\lambda_2 = (C - D)(\beta_s + \eta)$, akan bernilai negatif jika $C < D$. Karena $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4 < 0$, maka kita bisa simpulkan bahwa E_3 stabil asimtotik saat $C < D$.

- 5) Matriks *Jacobian* untuk titik ekuilibrium E_4 mempunyai nilai eigen yaitu $\lambda_1 = -\mu$ dan $\lambda_2, \lambda_3, \lambda_4$ didapatkan melalui:

$$(\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3) = 0 \tag{6}$$

dengan

$$a_1 = k - \beta_r(1 - \bar{b}) + \eta\bar{b} + \beta_r\bar{r} + \beta_s\bar{s}$$

$$a_2 = -k\beta_r(1 - \bar{b}) + k\eta\bar{b} + k\beta_r\bar{r} + k\eta\bar{r} + k\beta_s\bar{s} - \beta_s\bar{s}\beta_r(1 - \bar{b}) + \beta_s\bar{s}\eta\bar{b} + \beta_s\bar{s}\alpha + k\eta\bar{s}$$

$$a_3 = -k\beta_s\bar{s}\beta_r(1 - \bar{b}) + k\beta_s\bar{s}\eta\bar{b} + k\beta_s\bar{s}\alpha + k\eta\bar{s}\alpha - k\eta\bar{s}\beta_r(1 - \bar{b}) + k\eta\bar{s}\eta\bar{b}$$

Untuk melihat kesetimbangan $\lambda_2, \lambda_3, \lambda_4$ pada persamaan (6) digunakan kriteria *Routh-Hurwitz* ($n = 3$) yaitu $a_1, a_3 > 0$ dan $a_1a_2 > a_3$. Kita

dapati untuk $a_1 > 0$ dan $a_3 > 0$, maka memenuhi kriteria. Untuk $a_1 a_2 > a_3$, setelah dilakukan perhitungan secara aljabar didapat sebagai berikut :

$$\begin{aligned} a_1 a_2 - a_3 &= \left(\alpha \left(\frac{\bar{s}}{\bar{r}} \right) \right) \left(\beta_s \bar{b} \left(\alpha \left(\frac{\bar{s}}{\bar{r}} \right) \right) \right) + k \left(\alpha \left(\frac{\bar{s}}{\bar{r}} \right) + \beta_r \bar{r} + \beta_s \bar{s} \right) \\ &+ k \left(k \eta \bar{b} + k \left(\alpha \left(\frac{\bar{s}}{\bar{r}} \right) + \beta_r \bar{r} + \beta_s \bar{s} \right) \right) \\ &+ (\beta_r \bar{r} + \beta_s \bar{s}) \left(k \eta \bar{b} + \beta_s \bar{b} \left(\alpha \left(\frac{\bar{s}}{\bar{r}} \right) \right) \right) \\ &+ k \left(\alpha \left(\frac{\bar{s}}{\bar{r}} \right) + \beta_r \bar{r} + \beta_s \bar{s} \right) + 0 \end{aligned}$$

maka dari itu $a_1 a_2 > a_3$ memenuhi kriteria, ini berarti $\lambda_2, \lambda_3, \lambda_4 < 0$. Kesimpulannya adalah $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4 < 0$, maka E_4 stabil asimtotik dengan $C > D$.

Dari analisis kestabilan tersebut, diperoleh hasil kestabilan dari titik-titik ekuilibrium yang disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1 Hasil Uji Kestabilan Titik Keseimbangan

Titik Ekuilibrium	Stabil Asimtotik
$E_0 = (0,0,0,1)$	Stabil saat $\beta_r < 0$ dan $k < 0$
$E_1 = (0,1,0,1)$	Stabil saat $k < 0$
$E_2 = (G, H, 0, 1)$	Stabil saat $k < 0, m > n$, dan $o > p$
$E_3 = (0, B, B, 1)$	Stabil saat $C < D$
$E_4 = \left(\frac{C(C-D)}{C-D+F}, \frac{CD}{C-D+F}, C, 1 \right)$	Stabil saat $C > D$

3.4 Simulasi Numerik dan Analisa Perilaku Grafik dari Model

Untuk mensimulasikan system persamaan (1) digunakan nilai-nilai parameter yang tersaji pada Tabel 2.

Tabel 2 Nilai Simulasi Parameter

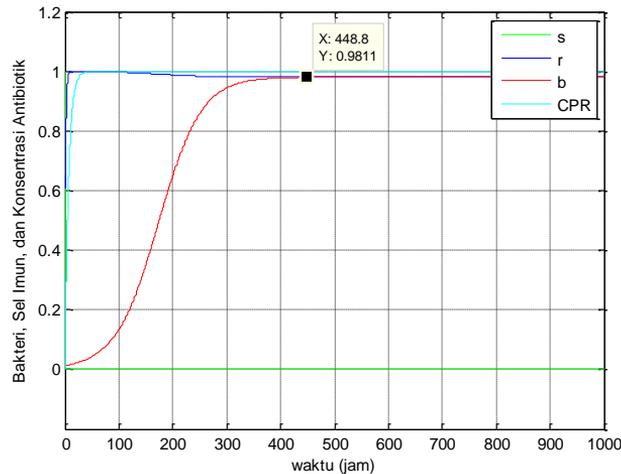
Parameter	Deskripsi	Nilai	Referensi
β_s	Tingkat pertumbuhan bakteri sensitif	1 h ⁻¹	[7]

$(1 - c)\beta_s$ $0 < c < 1$	Tingkat pertumbuhan bakteri resisten	0.65 h^{-1}	[7]
k	Tingkat pertumbuhan sel imun	$0.6 \text{ day}^{-1}/$ 0.025 h^{-1}	[6]
η	Tingkat kerusakan bakteri oleh sel imun	$0.3 \text{ day}^{-1}/$ 0.0125 h^{-1}	[6]
ω	Nilai jumlah bakteri yang ada daya dukung sel-sel kekebalan tubuh	1	[6]
T	Daya dukung bakteri/kapasitas batas bakteri sensitif dan resisten	10^9 bacteria	[7]
$\bar{\alpha}$	Tingkat mutasi	10^{-8} mut x gen	[7]
\bar{d}	Tingkat eliminasi bakteri sensitif	0.92 h^{-1}	[7]
δ	Dosis antibiotik harian	$20.83 / \text{h}^{-1}$	[7]
μ	Tingkat penyerapan antibiotik	0.15 h^{-1}	[7]

1. Titik ekuilibrium E_0 tidak stabil asimtotik karena nilai $\beta_r = 0.65 > 0$ dan $k = 0.025 > 0$. Sehingga, dapat kita ketahui bahwa populasi bakteri sensitif dan bakteri resisten tidak akan pernah hilang dari sistem sepanjang waktu.
2. Titik ekuilibrium E_1 tidak stabil asimtotik karena nilai $k = 0.025 > 0$. Sehingga, keadaan dimana bakteri sensitif mati dan bakteri resisten hidup tanpa beriringan dengan sel imun tidak akan terjadi.
3. Titik Ekuilibrium E_2 tidak stabil asimtotik karena hanya nilai $m > n$ yang memenuhi. Sehingga, keadaan dimana bakteri sensitif dan bakteri resisten hidup tanpa beriringan dengan sel imun tidak akan terjadi.
4. Titik ekuilibrium E_3 tidak stabil asimtotik karena nilai $C > D$, dengan $C = -125.192$ dan $D = 0.9811 C$. Sehingga kondisi dimana bakteri sensitif dan bakteri resisten akan bertahan hidup beriringan dengan dengan sel imun tidak akan terjadi.
5. Titik ekuilibrim E_4 tidak stabil asimtotik karena nilai $C < D$, dengan $C = -125.192$ dan $D = 0.9811$. Sehingga kondisi dimana bakteri sensitif dan bakteri resisten akan bertahan hidup beriringan dengan dengan sel imun tidak akan terjadi.

Dari hasil di atas maka yang digunakan untuk simulasi numerik adalah titik ekuilibrium $E_3 = (0, 0.9811, 0.9811, 1)$. Berikut ini merupakan kondisi awal berdasarkan Tabel 2:

$$s(1) = 1, r(1) = 0.65, b(1) = 0.0125, a(1) = 0$$



Gambar 2 Grafik Seluruh Variabel terhadap Waktu t

Gambar 2 memberikan gambaran bahwa bakteri *Staphylococcus aerus* yang sensitif lama kelamaan akan turun menuju nol dan kemudian akan mati, sedangkan bakteri *Staphylococcus aerus* yang resisten akan terus bertambah jumlahnya sampai pada titik 0.9811. Bakteri resisten tersebut akan tetap hidup beriringan dengan sel imun, bakteri resisten ini telah ditekan pertumbuhannya oleh sel imun sehingga tidak lagi berkembang biak.

3.5 Interpretasi Secara Biologis Titik Keseimbangan dan Kestabilan

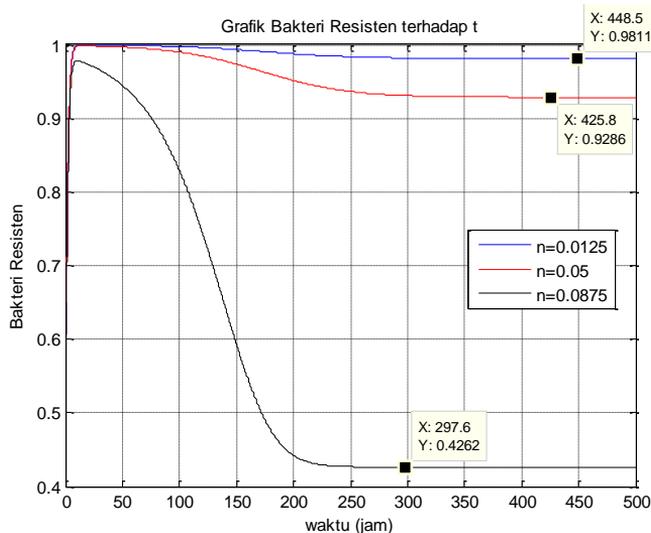
Dari hasil simulasi numerik pada kasus $C < D$ bisa diketahui bahwa bakteri *Staphylococcus aerus* yang sensitif dapat menginfeksi, namun bakteri sensitif tersebut tidak dapat lagi berkembang akibat pemberian antibiotik *ciprofloxacin* dan respon sel imun hingga kemudian mati. Sedangkan bakteri *Staphylococcus aerus* yang resisten akan terus berlanjut hidup beriringan dengan sel imun di dalam tubuh seseorang.

Menurut hasil analisis ini, infeksi tidak pernah hilang. Infeksi akan dilanjutkan oleh bakteri yang resisten, ketika antibiotik yang sesuai digunakan. Namun jika antibiotik yang digunakan tidak sesuai, maka bakteri yang sensitif

dan resisten yang akan menyebabkan seseorang terkena infeksi. Besarnya infeksi tergantung pada respon sistem imun. Pada model ini kita menemukan fakta bahwa seseorang yang respon imunnya berkurang atau lemah, berpeluang menderita infeksi bakteri yang sama lebih banyak.

3.6 Parameter yang Dapat Menekan Pertumbuhan Populasi Bakteri *Staphylococcus aureus* yang Resistan Terhadap Antibiotik *Ciprofloxacin*

Salah satu cara untuk menekan pertumbuhan populasi bakteri *Staphylococcus aureus* yang resisten adalah dengan mengendalikan nilai parameter η (tingkat bakteri yang dihancurkan oleh sel imun/ sebagai efek dari sel imun pada bakteri) pada $D = \frac{\beta_r}{(\beta_r + \eta)}$. Dengan menaikkan nilai η akan menurunkan populasi bakteri yang resisten. Simulasi grafik dari model dapat ditunjukkan oleh Gambar 3 berikut:



Gambar 3 Grafik Jumlah Populasi Bakteri Resistan terhadap Waktu t dengan nilai η yang berbeda

Setiap warna yang ditunjukkan pada grafik menunjukkan jumlah populasi bakteri resisten terhadap waktu yang dipengaruhi oleh nilai η yang berbeda. Grafik warna biru untuk $\eta = 0.0125$, populasi bakteri sensitif mencapai titik kesetimbangan pada 0.9811, sedangkan yang berwarna merah

untuk $\eta = 0.05$ dan populasinya mencapai 0.9286. Grafik warna hitam untuk $\eta = 0.0875$ yang mengakibatkan populasi bakteri sensitif mencapai titik kesetimbangan pada 0.4262. Ketika nilai η dinaikkan maka jumlah populasi bakteri sensitif akan berkurang.

Upaya real yang dapat dilakukan agar nilai η naik adalah dengan memelihara nutrisi, gizi, vitamin dan mineral. Asupan vitamin, mineral dan sebagai antioksidan yang mampu memperkuat sistem daya tahan tubuh manusia [8]. Selain itu, memelihara kehidupan sosial, menghindari perasaan depresi, marah, stress juga mampu menyebabkan perubahan fisiologis tubuh dan memperkuat sistem imun, sehingga tidak mudah terserang penyakit [9].

4. KESIMPULAN

Dari hasil pembahasan penelitian diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

1. Model matematika dasar yang dibangun adalah model logistik berbentuk sistem persamaan diferensial biasa nonlinear dengan empat persamaan diferensial.
2. Berdasarkan hasil simulasi dengan menggunakan *Matlab* didapat :
 - a. Titik ekuilibrium E_0 tidak stabil asimtotik karena nilai $\beta_r = 0.65 > 0$ dan $k = 0.025 > 0$. Sehingga, dapat kita ketahui bahwa populasi bakteri sensitif dan bakteri resisten tidak akan pernah hilang dari sistem sepanjang waktu.
 - a. Titik ekuilibrium E_1 tidak stabil asimtotik karena nilai $k = 0.025 > 0$. Sehingga, keadaan dimana bakteri sensitif mati dan bakteri resisten hidup tanpa beriringan dengan sel imun tidak akan terjadi.
 - b. Titik Ekuilibrium E_2 tidak stabil asimtotik karena hanya nilai $m > n$ yang memenuhi. Sehingga, keadaan dimana bakteri sensitif dan bakteri resisten hidup tanpa beriringan dengan sel imun tidak akan terjadi.
 - c. Titik ekuilibrium E_3 stabil asimtotik karena nilai $C = -125.192$ dan $D = 0.9811$ $A < B$. Bakteri *Staphylococcus aerus* yang sensitif dapat menginfeksi, namun bakteri sensitif tersebut tidak dapat lagi berkembang akibat pemberian antibiotik *ciprofloxacin* dan respon sel imun hingga kemudian mati. Sedangkan bakteri *Staphylococcus aerus* yang resisten akan terus berlanjut hidup beriringan dengan sel imun di dalam tubuh seseorang.
 - d. Titik ekuilibrium E_4 tidak stabil asimtotik karena nilai $C < D$, dengan $C = -125.192$ dan $D = 0.9811$. Sehingga kondisi dimana bakteri

sensitif dan bakteri resisten akan bertahan hidup beriringan dengan dengan sel imun tidak akan terjadi.

3. Untuk dapat menekan populasi bakteri *Staphylococcus aureus* yang resisten maka kita harus mengendalikan nilai η (tingkat bakteri yang dihancurkan oleh sel imun). Dengan menaikkan nilai η akan menurunkan populasi bakteri yang resisten.

5. DAFTAR PUSTAKA

- [1] Mariati, D. (2013). Potensi Isolat Actinomycetes Dari Rizosfer Padi (*Oryza Sativa L.*) Sebagai Penghasil Antibiotik. Skripsi.
- [2] Pratiwi, R. H. (2017). *Mekanisme Pertahanan Bakteri Patogen terhadap Antibiotik*. ISSN e-journal 2579-7557.
- [3] Tridipa, W. (2018). *Pemodelan Matematika Resistensi Bakteri Mycobacterium Tuberculosis Terhadap Multiple Antibiotik Isoniazid Dan Rifampicin Serta Respon Sistem Imun*. Universitas Lampung: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.
- [4] Sudigdoadi, S. (t.thn.). *Mekanisme Timbulnya Resistensi Antibiotik*. Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran.
- [5] Adekunle, O.A., Adesola, A.A., Akintunde and Patrick, O.O. 2010. *Antibiotics resistance and susceptibility pattern of a strain of Staphylococcus aureus associated with acne*. International Journal of Medicine and Medical Sciences 2(9), pp. 277-280
- [6] Daşbaşı, B. & Ozturk (2016). *Mathematical modeling of bacterial resistance to multiple antibiotics and immune system response*. SpringerPlus.
- [7] Handle, A., Margolis, E. dan Levin B.R. (2009). *Exploring the role of the immune response in preventing antibiotic resistance*. Elsevier.
- [8] Siswanto, Budisetyawati, & Fitrah. (2013). *Peran Beberapa Zat Gizi Mikro dalam Sistem Imunitas*. Gizi Indon, 36(1):57-64.
- [9] Fatmah. (2006). *Respons Imunitas yang Rendah Pada Tubuh Manusia Usia Lanjut*. Makara, 47-53.