

MODEL DINAMIKA KANKER SERVIKS DENGAN KEMOTERAPI

Retno Wulansari

Program Studi Matematika, FMIPA, Universitas Negeri Surabaya, Surabaya, Indonesia

email: retno.18062@mhs.unesa.ac.id

Dimas Avian Maulana

Program Studi Matematika, FMIPA, Universitas Negeri Surabaya, Surabaya, Indonesia

Penulis Korespondensi: dimasmaulana@unesa.ac.id

Abstrak

Kanker serviks merupakan salah satu kanker yang menempati peringkat kedua pertumbuhan kasus baru dengan persentase 9,2% kasus dari 273 juta jumlah penduduk Indonesia pada tahun 2020. Penyebab utama kanker serviks yaitu infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV) yang menyerang sel epitel basal pada serviks. Salah satu pengobatan untuk menghentikan atau memperlambat laju pertumbuhan kanker yaitu kemoterapi. Dalam kemoterapi, jumlah sel tumor yang berkurang digunakan sebagai salah satu ukuran keefektifan pemberian obat kemoterapi. Penelitian ini bertujuan untuk mengkonstruksi model dinamika infeksi HPV dan kanker serviks dengan kemoterapi. Penelitian ini menerapkan model SIVPC dengan menentukan titik kesetimbangan, bilangan reproduksi dasar, analisis stabilitas, analisis sensitivitas dan simulasi numerik. Berdasarkan hasil penelitian diperoleh $R_0 = 1,09$ yang artinya HPV dapat menyebar ke sel lain dalam serviks. Titik ekuilibrium endemik menunjukkan bahwa model SIVPC stabil asimtotik. Parameter n dan α berpengaruh besar terhadap penyebaran HPV. Hasil simulasi menunjukkan bahwa infeksi HPV mengakibatkan jumlah sel rentan menurun dari 13 menjadi $0 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$, jumlah virus mengalami kenaikan dari 0 menjadi $3000 \frac{\text{virus}}{\text{mm}^2}$ dan sel yang terinfeksi mengalami kenaikan dari 13 menjadi $14 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$. Dengan menambahkan kemoterapi pada populasi sel prakanker dan kanker mengakibatkan jumlah sel mengalami penurunan drastis dari 13 menjadi $1 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$ dalam 0,2 satuan waktu.

Kata kunci: kanker serviks, kemoterapi, HPV, model SIVPC

Abstract

Cervical cancer is one of the cancers that ranks second in the growth of new cases with a percentage of 9.2% of the 273 million population of Indonesia in 2020. The main cause of cervical cancer is infection with of Human Papilloma Virus high levels (HPV), which attacks the basal epithelial cells of the cervix. One of the treatments to stop or slow down the growth and spread of cancer is chemotherapy. In chemotherapy treatment, the reduced number of tumor cells is used as a measure of the effectiveness of chemotherapy drugs. This study aims to construct a dynamic model of HPV infection and the effect of chemotherapy on cervical cancer. This study applies the SIVPC model by determining the equilibrium point, basic reproduction number, local stability analysis, sensitivity analysis and numerical simulation. Based on the results of the study, it was obtained that $R_0 = 1.09$, which means that HPV can spread to other cells in the cervix. The equilibrium point indicates that the SIVPC model is asymptotically stable. Parameters α and n significant effect on the spread of HPV. The simulation results show that HPV infection in the number of susceptible cells decreasing from 13 to $0 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$, the number of viruses increased from 0 to $3000 \frac{\text{viruses}}{\text{mm}^2}$, and infected cells increased. from 13 to $14 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$. By adding chemotherapy treatment to precancerous cells and cancer cells, this resulted in a drastic decrease in the number of cells from 13 to $1 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$ in 0.2 units of time.

Keywords: cervical cancer, chemotherapy, HPV, SIVPC model

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu masalah kesehatan terbesar yang terjadi di Indonesia. *International Agency for Research on Cancer* dibawah WHO menyatakan pada tahun 2020 terdapat pertambahan kasus kanker baru mencapai 396.914 kasus dan jumlah kematian 234.511 kasus. Berdasarkan data tersebut juga menunjukkan bahwa kanker serviks menempati peringkat kedua kasus penyakit kanker terbesar dengan persentase 9,2% atau 36.633 kasus baru dari 273 juta jumlah

penduduk Indonesia (Globocan, 2021). Penyebab utama kanker serviks merupakan akibat adanya infeksi *human papilloma virus* tingkat tinggi (HR-HPV), terutama HPV-16 dan HPV-18 (Schiffman *et al.*, 2007). Sel serviks normal yang terinfeksi HPV memiliki persentase berkembang pada 10-15% kasus, dan sekitar 1% infeksi HR-HPV berkembang menjadi prakanker dan akhirnya bertransisi menjadi kanker (Yang, Cheng and Li, 2017).

Kemoterapi merupakan salah satu metode dalam pengobatan kanker. Sel kanker yang tumbuh dan membelah secara cepat, dihentikan atau diperlambat oleh kemoterapi (Murtono, 2019). Dalam pemberian kemoterapi, jumlah tumor yang diperlambat pertumbuhannya digunakan sebagai salah satu ukuran keefektifan pemberian obat karena adanya penyusutan jumlah tumor sehingga memungkinkan sel menjadi jumlah normal. Jumlah tumor tersebut memiliki peran yang sangat penting dalam mengetahui prognosis dari kanker serviks. Selain itu, sistem kekebalan tubuh yang ikut serta melemah merupakan salah satu efek samping dari kemoterapi dapat mengakibatkan pasien menjadi rentan terhadap infeksi, serta mengurangi kemampuan sistem kekebalan untuk membantu melawan kanker (de Pillis *et al.*, 2007).

Permasalahan mengenai pertumbuhan kanker serviks dengan kemoterapi, menarik minat peneliti di berbagai bidang tak terkecuali di bidang matematika. Model matematika merupakan salah satu cara dalam mengonstruksi masalah tersebut. Model matematika mengenai kanker serviks dengan penanganan telah banyak diteliti, salah satunya Hidayatika dan Asih pada tahun 2021 membahas tentang perkembangan kanker serviks dengan *treatment* radiologi oleh (Hidayatika, A. and Asih, 2021), Humolungo dan Paudi pada tahun 2019 membahas tentang perkembangan kanker serviks dengan vaksinasi oleh (Humolungo and Paudi, 2019), dan Winanda dkk pada tahun 2018 membahas perkembangan kanker serviks dengan pengelakan sistem imun dan terapi sirna oleh (Winanda, Rara Sandhy, Rurnandi, 2018). Dari ketiga penelitian tersebut, peneliti tertarik untuk meneliti model dinamika infeksi HPV dan pengaruh kemoterapi terhadap pertumbuhan sel prakanker dan sel kanker.

KAJIAN TEORI

INFEKSI HPV DAN KANKER SERVIKS

Kanker serviks merupakan jenis kanker yang disebabkan oleh *human papilloma virus* tingkat tinggi yang menyerang sel epitel basal pada serviks. Lebih dari 100 jenis HPV berbeda telah diidentifikasi dan diklasifikasikan berdasarkan tingkat keganasan virus. *Human papilloma virus* tingkat tinggi diantaranya yaitu tipe

16, 18, 31 dan 45. Dilaporkan bahwa dari keempat tipe virus tersebut, dapat menyumbang sekitar 85% dari kanker serviks yang terjadi di dunia (Clifford *et al.*, 2003).

HPV yang menginfeksi sel epitel basal mengikat dan masuk pada serviks mengakibatkan materi virus bermigrasi ke nukleus dan menetapkan genom HPV sebagai plasmid ekstrakromosomal multialin dengan cara mempertahankan sekitar 20-100 salinan/sel. Sel yang terinfeksi mengekspresikan protein virus yang mengganggu siklus sel normal, mendorong proliferasi dan menonaktifkan apoptosis. Setelah replikasi genom HPV dan pembelahan pada sel, salah satu sel anak bermigrasi menjauh dari lapisan epitel basal dan melangsungkan program diferensiasi sel (Asih *et al.*, 2016). Berbeda dengan sel normal, sel terinfeksi *human papilloma virus* yang mengalami diferensiasi masih aktif dalam siklus sel (Moody and Laimins, 2009). Beberapa infeksi HPV dari inang yang rentan dapat dibersihkan oleh sistem kekebalan dalam tubuh melalui *immunosurveillance* (Winanda, Rara Sandhy, PRurnandi, 2018). Namun, banyak infeksi terutama oleh HPV tingkat tinggi berisiko menjadi kronis. Infeksi sel tersebut terus-menerus melepaskan virion HPV. Sehingga menyebabkan perkembangan sel prakanker, berisiko menjadi sel kanker. Dengan perawatan yang tepat, sel-sel prakanker dapat dicegah untuk berkembang ke tahap kanker (Asih *et al.*, 2016).

KEMOTERAPI

Kemoterapi merupakan salah satu pengobatan kanker yang masih digunakan hingga saat ini, begitu pula dengan kanker serviks. Pengobatan kanker serviks menggunakan kemoterapi dianggap sebagai salah satu metode yang tepat dalam menghentikan atau memperlambat laju pertumbuhan kanker agar tidak menyebar lebih luas dalam serviks. Dalam pemberian obat kemoterapi, jumlah tumor yang mengecil digunakan sebagai salah satu ukuran keefektifan pengobatan karena adanya penyusutan jumlah tumor sehingga memungkinkan jumlah sel menjadi jumlah normal (de Pillis *et al.*, 2007). Jumlah tumor tersebut memiliki peran yang sangat penting dalam mengetahui prognosis dari kanker serviks

(Pustaka and Rasjidi, 2009). Pengamatan mengenai jumlah tumor tersebut dapat digunakan sebagai penilaian jangka pendek keefektivan dari pemberian obat dalam pengobatan kemoterapi yang dapat menyebabkan regresi pada tumor. Regresi tumor adalah suatu proses penyusutan atau pengecilan jumlah tumor sehingga ukuran sel dapat kembali menjadi normal (Utari, 2018). Oleh karena itu, regresi jumlah tumor dapat digunakan sebagai ukuran/acuan efektivitas pengobatan sehingga kemoterapi dapat berjalan dengan efektif.

METODE PENELITIAN

Metode penelitian yang digunakan adalah studi literatur dengan menelaah dan mempelajari buku, jurnal, dan referensi yang mendukung penelitian. Penelitian ini merupakan pengembangan dari Murtono (2019). Sehingga, untuk mencapai tujuan penelitian ini perlu menggunakan beberapa metode.

1. Titik Ekuilibrium

Suatu sistem yang tidak berubah sepanjang waktu dapat disebut setimbang, dan kesetimbangan pada populasi dapat diartikan sebagai "jumlah populasi tersebut tidak berubah sepanjang waktu" (Hasnawati, Ratianingsih and Puspita, 2017). Model penyebaran penyakit umumnya mempunyai dua titik kesetimbangan, yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit dimana tidak ada lagi penyakit yang menyerang dalam populasi dan titik kesetimbangan endemik penyakit dimana penyakit selalu saja ada dalam populasi tersebut.

2. Bilangan Reproduksi Dasar

Bilangan reproduksi dasar merupakan interpretasi model matematika yang menjelaskan seberapa besar proses populasi yang rentan terinfeksi oleh populasi yang telah terinfeksi. Penentuan nilai R_0 dilakukan dengan mengasumsikan infeksi endemik $I^* > 0$. Jika $R_0 < 1$, maka beberapa individu terinfeksi yang masuk ke dalam populasi yang rentan akan gagal menularkan atau penyakit tidak menyebar. Sebaliknya, jika $R_0 > 1$ maka jumlah populasi terinfeksi semakin tinggi dan penyakit akan menyebar.

3. Analisis Kestabilan Titik Kesetimbangan

Analisis kestabilan bertujuan untuk mengetahui apakah solusi dari sistem persamaan diferensial menuju titik kesetimbangan dalam jangka panjang. Dengan mensubstitusi titik kesetimbangan ke matriks Jacobian dan menggunakan persamaan karakteristik $\det(\lambda I - J) = 0$, dimana J matriks jacobian, diperoleh nilai eigen yang dinotasikan λ . Kestabilan titik ekuilibrium dikatakan stabil asimtotik lokal jika dan hanya jika semua nilai eigen memiliki bagian riil negative (William E. Boyce, 2008).

4. Kriteria Kestabilan Routh-Hurwitz

Apabila nilai eigen sulit untuk ditentukan, maka kestabilan titik kesetimbangan dapat diselesaikan dengan metode kriteria Routh Hurwitz. Kriteria Routh-Hurwitz merupakan suatu metode untuk menentukan nilai eigen yang berasal dari matriks Jacobian di titik ekuilibrium. Jika persamaan karakteristik mempunyai akar-akar dengan bagian real negative sistem dinamik dikatakan stabil asimtotik atau setiap bagian real dari nilai eigen kompleks bernilai negatif jika dan hanya jika elemen pada kolom pertama memiliki tanda koefisien yang sama.

5. Analisis Sensitivitas.

Analisis sensitivitas merupakan suatu analisis yang dilakukan untuk mengetahui parameter-parameter yang berpengaruh besar pada model matematika terhadap laju pertumbuhan model. Analisis sensitivitas dilakukan dengan menghitung nilai indeks sensitivitas n dari parameter R_0 . Analisis sensitivitas diperoleh dengan menormalisasi variabel n pada parameter R_0 (Chitnis, N., Hyman, J.M. & Cushing, 2008) dapat ditulis $C_n^{R_0} = \frac{\partial R_0}{\partial n} \times \frac{n}{R_0}$. Konsep laju perubahan digunakan untuk mencari indeks sensitivitas yang kemudian digunakan untuk mengetahui pengaruh parameter tersebut terhadap variabel yang diukur.

Adapun Langkah-langkah penelitian ini sebagai berikut:

- mengonstruksi model pengobatan kemoterapi pada kanker serviks yang dirujuk dari jurnal
- menentukan titik kesetimbangan bebas penyakit dan titik kesetimbangan endemik
- menghitung bilangan reproduksi dasar
- menganalisis stabilitas titik kesetimbangan
- menganalisis sensitivitas
- melakukan simulasi numerik
- menginterpretasi hasil simulasi numerik
- menarik kesimpulan

HASIL DAN PEMBAHASAN

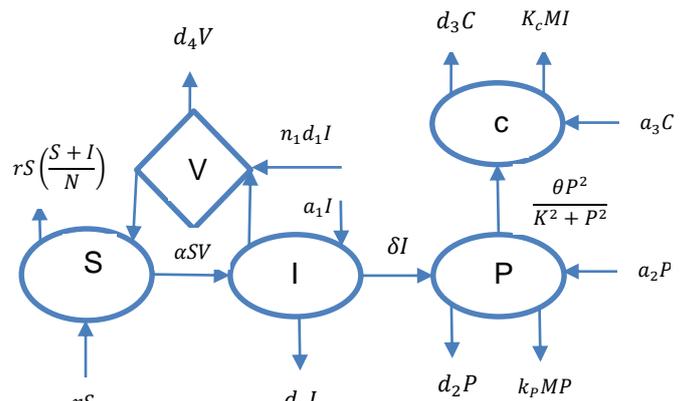
Model dinamika ini merupakan pengembangan dari model yang dikembangkan oleh Murtono (2019) kanker serviks dengan kemoterapi. Sehingga, Model dinamika kanker serviks dengan kemoterapi terdiri dari 5 kompartemen yaitu sel rentan (S), sel infeksi (I), virus bebas(V), sel prakanker (P), sel kanker (C), sedangkan (M) merupakan konsentari obat kemoterapi. Asumsi-asumsi yang digunakan dalam mengonstruksi model SIVPC dinyatakan sebagai berikut:

- Populasi sel yang tidak terinfeksi mengalami pertumbuhan logistik, dengan laju pertumbuhan interinsik r dan daya dukung N
- Sel serviks terinfeksi melalui istilah aksi jumlah dan populasi sel pada tingkat apoptosis (kematian sel) dan proliferasi (penggandaan sel) $a_1 - d_1$
- Virus baru diproduksi pada tingkat yang sebanding dengan tingkat kematian sel yang terinfeksi dan meluruh secara linier pada tingkat d_4
- Sel yang terinfeksi dapat bertransisi ke bentuk prakanker pada tingkat δ
- Populasi sel prakanker tumbuh atau meluruh pada tingkat apoptosis dan proliferasi sel $a_2 - d_2$
- Ketika populasi sel prakanker berada pada tingkat rendah, ada resiko kecil sel prakanker berkembang menjadi sek kanker dengan konsentrasi tertentu (K), dan kemungkinan sel kanker dapat meningkat cepat mendekali tingkat maksimum θ . Sehingga sel prakanker

dapat bertransisi menjadi sel kanker dimana peralihanya diatur oleh $\frac{\theta P^2}{K^2 + P^2}$.

- Populasi sel kanker tumbuh atau meluruh pada tingkat apoptosis dan proliferasi sel $a_3 - d_3$
- Konsentrasi kemoterapi bergantung pada tingkat obat kemoterapi yang diberikan v_m dan luruhan sel yang keluar secara proposional $-\gamma$.
- Efek diferensial obat kemoterapi pada tingkatan sel prakanker dan kanker $K_j J = P, C$

Berdasarkan asumsi diatas, diagram kompartemen dinamika kanker serviks dengan kemoterapi disajikan sebagai berikut



Gambar 1. Diagram kanker serviks dengan kemoterapi

Berdasarkan diagram kompartemen diatas, model dinamika kanker serviks dengan kemoterapi dinyatakan dalam sistem persamaan berikut:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= rS \left(1 - \frac{S+I}{N}\right) - \alpha SV \\
 \frac{dI}{dt} &= \alpha SV + a_1 I + d_1 I - \delta I \\
 \frac{dV}{dt} &= n_1 d_1 I - d_4 V \\
 \frac{dP}{dt} &= \delta I + a_2 P - d_2 P - \frac{\theta P^2}{K^2 + P^2} - k_p MP \\
 \frac{dC}{dt} &= \frac{\theta P^2}{K^2 + P^2} - a_3 C - d_3 C - k_c MC \\
 \frac{dM}{dt} &= -\gamma M + v_m .
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

Misalkan

$$a = d_1 - a_1, \quad b = a_2 - d_2, \quad k = d_3 - a_3$$

dan

$$S_1 = \frac{S}{N}, I_1 = \frac{I}{N}, P_1 = \frac{P}{K}, C_1 = \frac{C}{K}.$$

Dari sistem persamaan (1) dapat ditulis ulang menjadi

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= rS_1(1 - (S_1 + 1)) - \alpha S_1 V \\ \frac{dI}{dt} &= \alpha S_1 V - \alpha I_1 - \delta I_1 \\ \frac{dV}{dt} &= nd_1 N I_1 - d_4 V \\ \frac{dP}{dt} &= \frac{\delta N}{K} I_1 + b P_1 - \frac{\theta}{K} \frac{P_1^2}{1+P_1^2} - k_p M P \\ \frac{dC}{dt} &= \frac{\theta}{K} \frac{P^2}{1+P^2} - k C_1 - k_c M C \\ \frac{dM}{dt} &= -\gamma M + v_m. \end{aligned} \quad (2)$$

Dengan menyatakan

$$n = n_1 d_1 N, c = d_4, p = \frac{N}{K}, \theta = \frac{\theta}{K}.$$

Sistem persamaan (2) dapat dilakukan proses nondimensionalisasi sehingga sistem persamaan menjadi:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= rS(1 - (S + I)) - \alpha SV \\ \frac{dI}{dt} &= \alpha SV - \alpha I - \delta I \\ \frac{dV}{dt} &= nI - cV \\ \frac{dP}{dt} &= \delta pI + bP - \frac{\theta P^2}{1+P^2} - k_p MP \\ \frac{dC}{dt} &= \frac{\theta P^2}{1+P^2} - kC - k_c MC \\ \frac{dM}{dt} &= -\gamma M + v_m. \end{aligned} \quad (3)$$

TITIK EKUILIBRIUM

Dari sistem persamaan yang telah dibuat, persamaan S, I, V tidak bergantung pada persamaan P, C dan persamaan M tidak bergantung pada persamaan manapun. Sehingga dapat diperoleh:

- a. Titik kesetimbangan bebas penyakit, ketika tidak ada infeksi virus dan adanya sel inang yang tidak terinfeksi sehingga diperoleh:

$$\begin{aligned} (\bar{T}) &= (\bar{S}, \bar{I}, \bar{V}, \bar{P}, \bar{C}, \bar{M}) \\ &= (1, 0, 0, 0, 0, \frac{v_m}{\gamma}). \end{aligned}$$

- b. Titik kesetimbangan endemi, Ketika adanya infeksi dan virus $I \neq 0$ dan $V \neq 0$. Sehingga diperoleh:

$$(T^*) = (S^*, I^*, V^*, P^*, C^*, M^*)$$

$$S^* = \frac{c(a + \delta)}{\gamma \alpha n}$$

$$I^* = \frac{cr}{(\alpha n + cr)} \left(1 - \frac{c(a + \delta)}{\alpha n} \right)$$

$$V^* = \frac{nr}{(\alpha n + cr)} \left(1 - \frac{c(a + \delta)}{\alpha n} \right)$$

$$M^* = \frac{v_m}{\gamma}$$

dan

$$P^* = xP^3 + (y - \alpha^2 \gamma n^2 \theta)P^2 + xP + y$$

dimana:

$$x = \alpha b \gamma n (\alpha n + cr) - \alpha c k_p n r v_m$$

$$y = c^2 \delta \gamma p r (c - a) - \alpha c \gamma n r (\delta p + \theta)$$

didapat akar-akar persamaan:

$$p_1 = \frac{c^2 \delta \gamma p r (c - a) - \alpha c \gamma n r (\delta p + \theta) - \alpha^2 \gamma n^2 \theta}{\alpha b \gamma n (\alpha n + cr) - \alpha c k_p n r v_m}$$

$$p_2 = \frac{c^2 \delta \gamma p r (c - a) - \alpha c \gamma n r (\delta p + \theta)}{\alpha b \gamma n (\alpha n + cr) - \alpha c k_p n r v_m}$$

sehingga

$$C_i^* = \frac{\theta p_i}{\left(k + k_c \frac{V_m}{\gamma} \right) (1 + p_i^2)}, i = \{1, 2\}.$$

BILANGAN REPRODUKSI DASAR

Untuk mengetahui rasio reproduksi dasar dari penyebaran kanker serviks maka diasumsikan $I^* > 0$. Berdasarkan titik kesetimbangan endemi dimana adanya infeksi dan virus sehingga:

$$\frac{cr}{(\alpha n + cr)} \left(1 - \frac{c(a + \delta)}{\alpha n} \right) > 0$$

$$1 - \frac{c(a + \delta)}{\alpha n} > 0$$

$$\frac{\alpha n}{c(a + \delta)} > 1$$

diperoleh:

$$R_0 = \frac{\alpha n}{c(a + \delta)}.$$

ANALISIS KESTABILAN

Kestabilan titik kesetimbangan dapat ditentukan dengan melihat nilai eigen. Nilai eigen dapat diperoleh dengan melinierisasi sistem di sekitar titik kesetimbangan. Dengan melinierisasi sistem (3), diperoleh matriks Jacobian sebagai berikut

$$J = \begin{bmatrix} J_1 & J_2 \\ J_3 & J_4 \end{bmatrix}$$

dimana

$$J_1 = \begin{bmatrix} r(1 - S - I) - rS - \alpha V & -rS & -\alpha S \\ \alpha V & -a - \delta & \alpha S \\ 0 & n & -c \end{bmatrix},$$

$$J_2 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix},$$

$$J_3 = \begin{bmatrix} 0 & \delta p & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix},$$

dan

$$J_4 = \begin{bmatrix} b - \frac{2\theta P}{p^2+1} + \frac{2\theta P^3}{(p^2+1)^2} & 0 & -k_p P \\ \frac{2\theta P}{p^2+1} - \frac{2\theta P^3}{(p^2+1)^2} & -k_c M - k & -k_c C \\ 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix}.$$

Karena model SIVPC mempunyai dua titik kesetimbangan, maka akan dilakukan analisis titik kesetimbangan bebas penyakit dan endemik.

ANALISIS KESTABILAN TITIK KESETIMBANGAN BEBAS PENYAKIT

Dengan melinierisasi sistem (3) di sekitar titik kesetimbangan bebas penyakit (\bar{T}) = ($\bar{S}, \bar{I}, \bar{V}, \bar{P}, \bar{C}, \bar{M}$), diperoleh

$$J_{T0} = \begin{bmatrix} -r & -r & -\alpha & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -a - \delta & \alpha & 0 & 0 & 0 \\ 0 & n & -c & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & b - \frac{k_p v_m}{\gamma} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{v_m k_c}{\gamma} - k & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix}$$

Nilai eigen diperoleh dari

$$\det(\lambda_{\bar{T}} - J) = 0$$

$$\begin{bmatrix} \lambda + r & -r & -\alpha & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda + a + \delta & \alpha & 0 & 0 & 0 \\ 0 & n & \lambda + c & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda - b + \frac{k_p v_m}{\gamma} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda + \frac{v_m k_c}{\gamma} - k & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda + \gamma \end{bmatrix} = 0.$$

Maka diperoleh persamaan karakteristiknya adalah

$$\frac{1}{\gamma^2} ((\lambda + r)(b\gamma - \gamma\lambda - k_p v_m)(\gamma k + \gamma\lambda + k_c v_m) (\lambda + \gamma)(ac + a\lambda - a\gamma + c\delta + c\lambda + \delta\lambda + \lambda^2)).$$

Sehingga didapat nilai eigen

$$\lambda_1 = -r$$

$$\lambda_2 = -\frac{\gamma k - k_c v_m}{\gamma}$$

$$\lambda_3 = \frac{\gamma b - k_p v_m}{\gamma}$$

$$\lambda_4 = -\gamma$$

$$\lambda_5 = -\frac{1}{2}(a + c + \delta) + \sqrt{a^2 - 2ac + 2a\delta + 4an + c^2 - c\delta + \delta^2}$$

$$\lambda_6 = -\frac{1}{2}(a + c + \delta) - \sqrt{a^2 - 2ac + 2a\delta + 4an + c^2 - c\delta + \delta^2}.$$

Dari nilai eigen diatas dapat diperoleh bahwa titik kesetimbangan titik kesetimbangan bebas penyakit stabil asimtotik apabila $R_0 < 1$.

ANALISIS KESTABILAN TITIK KESETIMBANGAN ENDEMIK

Dengan melinierkan sistem (3) di sekitar titik kesetimbangan endemik (T^*) = ($S^*, I^*, V^*, P^*, C^*, M^*$), Nilai eigen diperoleh dari

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

□

$$\det(\lambda_{T^*} - J) = \begin{bmatrix} J_a & J_b \\ J_c & J_d \end{bmatrix} = 0$$

Dimana

$$J_a = \begin{bmatrix} r \left(1 - \frac{1}{R_0} - \frac{cr}{(an+cr)} \left(1 - \frac{1}{R_0} \right) \right) - r \frac{1}{R_0} - \frac{anr}{(an+cr)} \left(1 - \frac{1}{R_0} \right) & -r \frac{1}{R_0} & -\frac{\alpha}{R_0} \\ \frac{anr}{(an+cr)} \left(1 - \frac{1}{R_0} \right) & -a - \delta & \frac{\alpha}{R_0} \\ 0 & n & -c \end{bmatrix}$$

$$J_b = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix},$$

$$J_c = \begin{bmatrix} 0 & \delta p & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix},$$

dan

$$J_d = \begin{bmatrix} b - \frac{2\theta p_i}{p_i^2+1} + \frac{2\theta p_i^3}{(p_i^2+1)^2} & 0 & -k_p p_i \\ \frac{2\theta p_i}{p_i^2+1} - \frac{2\theta p_i^3}{(p_i^2+1)^2} & -k_c p_i - k & -k_c \frac{\theta p_i}{\left(k + k_c \frac{V_m}{\gamma} \right) (1 + p_i^2)} \\ 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix}$$

Sehingga diperoleh nilai eigen:

$$\lambda_1 = b - \frac{2\theta p_i}{(1 + p_i^2)^2} - \frac{k_p v_m}{\gamma}$$

$$\lambda_2 = -\frac{\gamma k - k_c v_m}{\gamma}$$

Kemudian tanda bagian riil nilai eigen yang lainnya dianalisis dengan kriteria Routh Hurwitz. Berdasarkan persamaan karakteristik di atas, diperoleh tabel Routh Hurwitz sebagai berikut.

Table 1. Routh Hurwitz

s^4	a_0	a_2	a_4
s^3	a_1	a_3	a_5
s^2	$b_1 = \frac{a_1 a_2 - a_0 a_3}{a_1}$	$b_2 = \frac{a_1 a_4 - a_0 a_5}{a_1}$	$b_3 = \frac{a_1 a_6 - a_0 a_6}{a_1}$
s^1	$c_1 = \frac{b_1 a_3 - a_1 b_2}{b_1}$	$c_2 = \frac{b_1 a_5 - a_1 b_3}{b_1}$	$c_3 = \frac{b_1 a_6 - a_1 b_4}{b_1}$
s^0	$d_1 = \frac{(c_1 a_2 - a_0 a_1)}{a_2}$	$d_2 = \frac{(c_2 a_3 - a_0 a_5)}{a_2}$	$d_3 = \frac{(c_3 a_5 - a_0 a_1)}{a_2}$

Dimana

$$a_1 = 1$$

$$a_2 = \gamma a^2 c^3 r^2 - \gamma c^3 \delta^2 r^2 + 2 a \alpha^2 c^2 n r v m + a \alpha c^2$$

$$a_3 = \frac{1}{(an+cr)an(p_1^2+1)^2 \gamma} (\gamma c^3 \delta r^2 - 2 \gamma a c^3 \delta r^2 - \gamma a^2 c^3 r^2 - \gamma c^3 \delta^2 r^2 + 2 a \alpha^2 c^2 n r v m + a \alpha c^2)$$

$$a_4 = \frac{1}{(an+cr)an(p_1^2+1)^2 \gamma} (\gamma \alpha^2 c \delta n^2 r - 2 \gamma \alpha c^2 \delta^2 n r n r - 4 \gamma a \alpha c^2 \delta n r - \gamma a \alpha c^2 \lambda n r - \gamma \alpha c^2 \delta \lambda n r + 2 \alpha^2 c^2 \delta n r v m + \alpha c^2 \delta \lambda)$$

$$a_5 = \frac{1}{(an+cr)an(p_1^2+1)^2 \gamma} ((-a - \delta) \gamma a \alpha c^2 n r + \alpha c \lambda^2 n r - 4 \gamma a \alpha c^2 \delta n r - \gamma a \alpha c^2 \lambda n r - \gamma \alpha c^2 \delta \lambda n r)$$

Dari kriteria Routh Hurwitz di atas, dapat diperoleh bahwa titik kesetimbangan endemik stabil asimtotik apabila $a_1 a_2 > a_0, a_3 b_1 > a_1 b_2$, dan $R_0 > 1$.

SIMULASI NUMERIK

Dalam simulasi numerik dan interpretasi model kanker serviks dengan kemoterapi ini, digunakan nilai awal (13,13,13,13,13,13) (Murtono, 2019) dan parameter yang disajikan sebagai berikut:

Tabel 2. Parameter dan nilai

Symbol	Nilai	Referensi
r	0.02	(Asih <i>et al.</i> , 2016)
α	0.0001	(Asih <i>et al.</i> , 2016)

a	0.01	(Asih <i>et al.</i> , 2016)
δ	0.0082	(Asih <i>et al.</i> , 2016)
c	50	(Asih <i>et al.</i> , 2016)
n	10000	(Asih <i>et al.</i> , 2016)
p	13.44	(Asih <i>et al.</i> , 2016)
b	1	(Asih <i>et al.</i> , 2016)
θ	2.03	(Asih <i>et al.</i> , 2016)
k	1.01	(Asih <i>et al.</i> , 2016)
k_p	0.6	(Murtono, 2019)
k_c	0.8	(Murtono, 2019)
γ	0.9	(Murtono, 2019)
V_m	1	(Murtono, 2019)

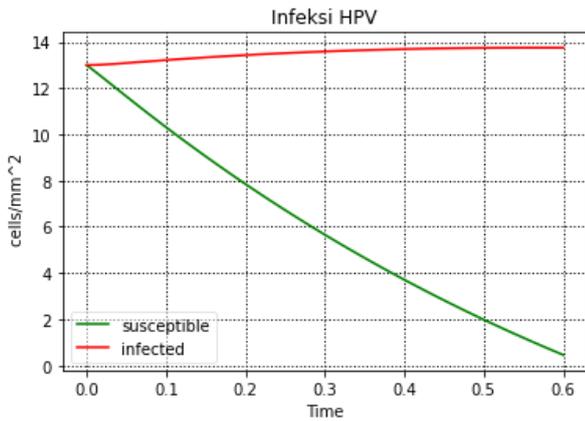
Dengan mensubstitusi nilai parameter pada Tabel 2 diperoleh $R_0 = 1,09$ yang artinya *human papilloma virus* telah menyebar dan menyebabkan penyakit kanker serviks, titik kesetimbangan akan stabil menuju $(T^*) = (S^*, I^*, V^*, P^*, C^*, M^*) = (1.01, 0.09, 1.1, 0, 0)$, berdasarkan perhitungan analisis sensitivitas diperoleh nilai indeks parameter-parameter yang sensitif seperti pada Tabel 3 berikut:

Tabel 3. Hasil analisis sensitivitas

Parameter	Keterangan	nilai
n	Rata-rata pertumbuhan virus	1
r	Tingkat infeksi sel	1
c	Tingkat kematian virus	-0,5
a	Tingkat apoptosis dan proliferasi sel terinfeksi	-0,55
δ	Tingkat progresi sel terinfeksi menjadi sel prakanker	-0,45

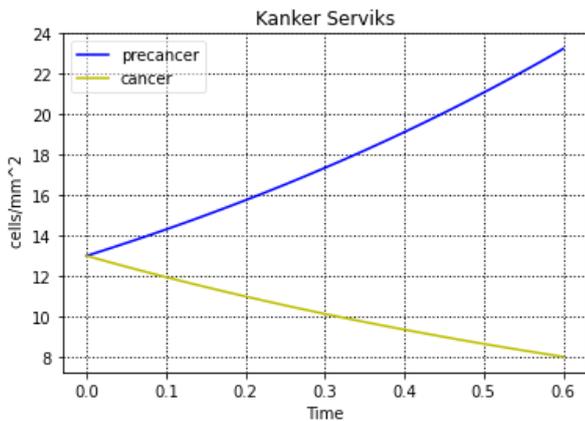
Dari tabel di atas, diperoleh hasil bahwa nilai indeks sensitivitas $1 \leq \varpi \leq 0$ adalah parameter n dan α . Jadi, dapat disimpulkan bahwa sensitivitas R_0 bergantung pada nilai n dan α .

Diperoleh hasil simulasi



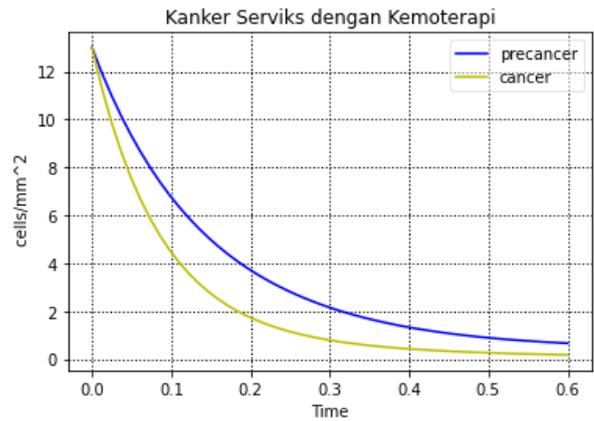
Gambar 2. Infeksi HPV

Gambar 2 menunjukkan grafik infeksi HPV pada pasien kanker serviks. Dapat dilihat bahwa dalam kurun waktu 0,6 satuan waktu, sel rentan mengalami penurunan jumlah sel dari $13 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$ menurun hingga mendekati $0 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$. Karena tidak ada tindakan pencegahan infeksi, mengakibatkan jumlah sel terinfeksi bertambah dari $13 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$ menjadi $14 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$.



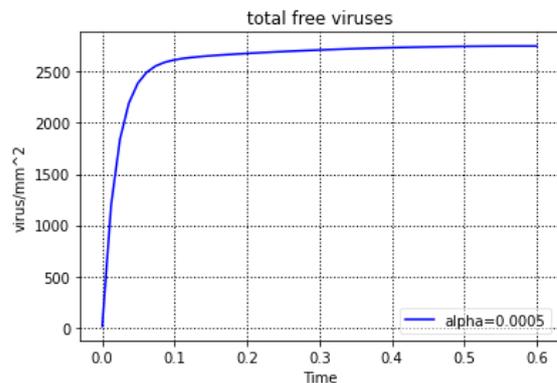
Gambar 3. Kanker serviks

Gambar 2 menunjukkan grafik sel prakanker dan sel kanker pada pasien kanker serviks. Pada sel prakanker dalam kurun waktu 0,6 satuan waktu, jumlah sel prakanker bertambah dari $13 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$ menjadi $23 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$. Sedangkan jumlah sel kanker berkurang dari $13 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$ menjadi $8 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$.



Gambar 4. Kanker Serviks dengan kemoterapi

Gambar 4 menunjukkan grafik sel prakanker dan sel kanker dengan kemoterapi pada pasien kanker serviks. Berbeda dengan Gambar 3, pada pasien kanker Sel kanker dan prakanker yang diberi pengobatan kemoterapi, menunjukkan jumlah sel menurun drastis dari $13 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$ menjadi $2 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$ dalam 0,2 satuan waktu dan menurun perlahan mendekati $0 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$ dalam 0,4 satuan waktu selanjutnya. Sehingga dari gambar diatas dapat diketahui bahwa kemoterapi mempercepat pengurangan jumlah sel pada kanker serviks.

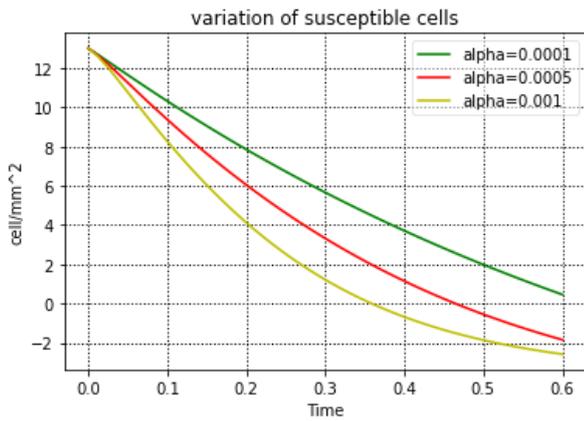


Gambar 5. Pertumbuhan virus

Gambar 3 menunjukkan jumlah virus mengalami peningkatan yang signifikan dalam 0,1 satuan waktu dari $0 \frac{\text{virus}}{\text{mm}^2}$ menjadi $3000 \frac{\text{virus}}{\text{mm}^2}$ setelah itu meningkat perlahan hingga $3200 \frac{\text{virus}}{\text{mm}^2}$ saat 0,6 satuan waktu. Sehingga didapat bahwa virus menjadi salah satu penyebab utama tingginya laju infeksi sel.

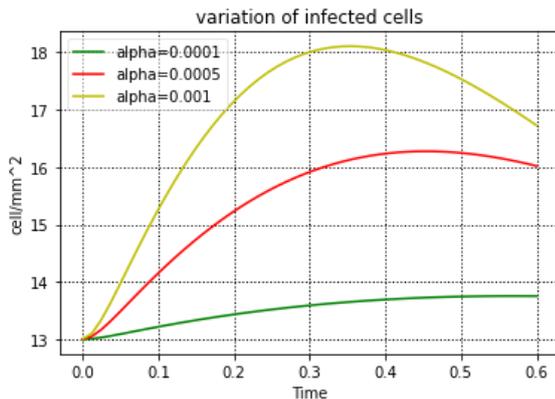
Berdasarkan analisis sensitivitas, dengan mengubah-ubah nilai parameter α dan n dimana α

merupakan tingkat infeksi sel dan n merupakan rata-rata pertumbuhan virus oleh sel infeksi. Dilakukan estimasi nilai parameter α dan n , ketika nilai parameter $\alpha = 0,0001$, $\alpha = 0,0005$, $\alpha = 0,001$ dimana tidak ada perubahan parameter lain dan ketika nilai parameter $n = 10000$, $n = 15000$, $n = 20000$ dimana tidak ada perubahan parameter lain pula. Perubahan nilai parameter digunakan untuk mengetahui pengaruh tingkat infeksi sel α dan rata-rata pertumbuhan virus n terhadap infeksi HPV (S, I, V) sehingga diperoleh hasil sebagai berikut:



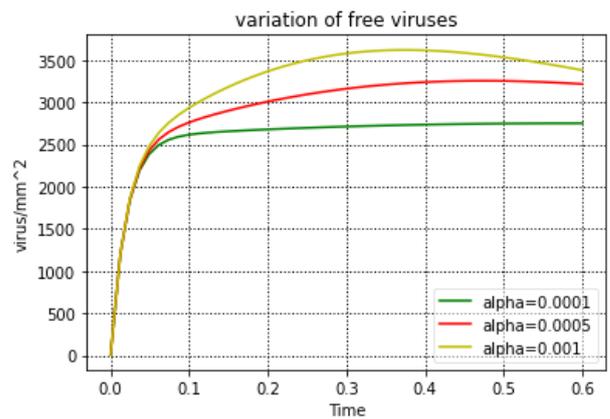
Gambar 6. Perubahan nilai α pada populasi rentan

Perbedaan nilai parameter α pada populasi sel rentan menunjukkan bahwa semakin besar nilai parameter α semakin cepat pula jumlah populasi sel rentan berkurang. Hal tersebut dapat dilihat pada saat 0,2 satuan waktu, jumlah populasi sel rentan ketika $\alpha = 0,0001$ berkurang menjadi $8 \frac{cells}{mm^2}$ dari $13 \frac{cells}{mm^2}$, ketika $\alpha = 0,0005$ jumlah populasi sel rentan berkurang dari $13 \frac{cells}{mm^2}$ menjadi $6 \frac{cells}{mm^2}$ dan jumlah popuasi sel rentan ketika $\alpha = 0,001$ berkurang dari $13 \frac{cells}{mm^2}$ menjadi $4 \frac{cells}{mm^2}$.



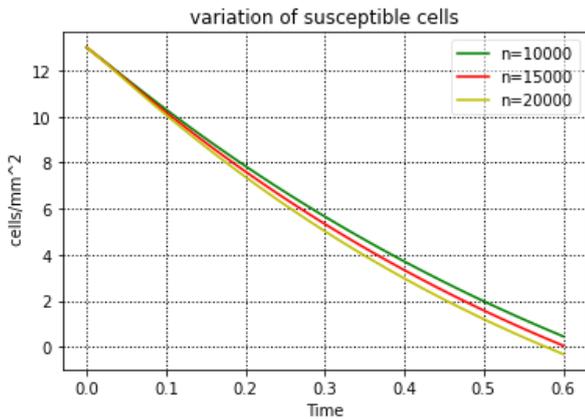
Gambar 7. Perubahan nilai α pada populasi terinfeksi

Pada populasi sel yang terinfeksi, peningkatan nilai parameter α mengakibatkan peningkatan infeksi sel. Hal tersebut dapat ditunjukkan pada 0,3 satuan waktu ketika $\alpha = 0,0001$ jumlah populasi sel terinfeksi bertambah dari $13 \frac{cells}{mm^2}$ menjadi $13,8 \frac{cells}{mm^2}$, ketika $\alpha = 0,0005$ jumlah sel terinfeksi bertambah dari $13 \frac{cells}{mm^2}$ menjadi $16 \frac{cells}{mm^2}$, dan ketika $\alpha = 0,001$ jumlah sel terinfeksi bertambah dari $13 \frac{cells}{mm^2}$ menjadi $18 \frac{cells}{mm^2}$.



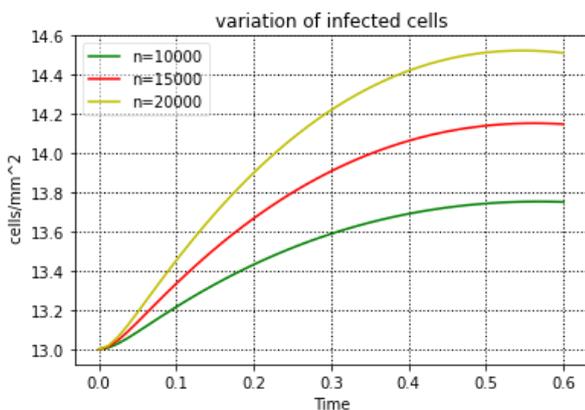
Gambar 8. Perubahan nilai α pada populasi virus

Dengan adanya perbedaan nilai parameter α peningkatan jumlah virus bebas tidak terlihat pada 0,05 satuan waktu ketika jumlah virus mencapai $2500 \frac{virus}{mm^2}$. Setelah virus mencapai $2500 \frac{virus}{mm^2}$ perbedaan nilai parameter α menunjukkan bahwa semakin besar nilai parameter α semakin besar pula tingkat pertumbuhan virus bebas. Hal tersebut dapat dilihat pada 0,4 satuan waktu jumlah virus bebas dengan $\alpha = 0,001$ bertambah menjadi $3600 \frac{virus}{mm^2}$, ketika $\alpha = 0,0005$ jumlah virus bebas bertambah menjadi $3250 \frac{virus}{mm^2}$, dan ketika $\alpha = 0,0001$ jumlah virus bebas bertambah menjadi $2750 \frac{virus}{mm^2}$.



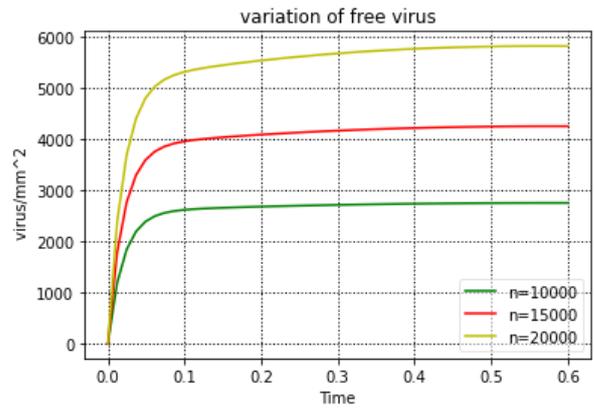
Gambar 9. Perubahan nilai n pada populasi rentan

Perbedaan nilai parameter n tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan pada jumlah populasi sel rentan. Namun, dapat dilihat bahwa semakin besar nilai parameter n maka semakin cepat pula jumlah populasi sel rentan berkurang.



Gambar 10. Perubahan nilai n pada populasi terinfeksi

Pada populasi sel terinfeksi, perbedaan nilai parameter n menunjukkan bahwa semakin besar nilai parameter n semakin besar juga jumlah populasi sel yang terinfeksi. Hal ini dapat dilihat pada 0,5 satuan waktu saat $n = 10000$ jumlah populasi sel terinfeksi bertambah dari $13 \frac{cells}{mm^2}$ menjadi $13,7 \frac{cells}{mm^2}$, saat $n = 15000$ jumlah populasi sel terinfeksi bertambah dari $13 \frac{cells}{mm^2}$ menjadi $14,1 \frac{cells}{mm^2}$, dan saat $n = 20000$ jumlah populasi sel terinfeksi bertambah dari $13 \frac{cells}{mm^2}$ menjadi $14,5 \frac{cells}{mm^2}$.



Gambar 11. Perubahan nilai n pada populasi rentan

Perbedaan nilai parameter n pada jumlah virus bebas menunjukkan bahwa semakin besar nilai parameter n semakin besar pula pertumbuhan virus yang terjadi. Hal ini dapat ditunjukkan pada saat 0,05 satuan waktu dari jumlah virus $0 \frac{virus}{mm^2}$ dengan $n = 10000$ jumlah virus menjadi $2700 \frac{virus}{mm^2}$, ketika $n = 15000$ jumlah virus menjadi $3700 \frac{virus}{mm^2}$, $n = 20000$ jumlah virus menjadi $5000 \frac{virus}{mm^2}$.

Berdasarkan hasil simulasi diatas Gambar 2,3, dan 4 menunjukkan bahwa infeksi HPV dan kanker serviks tanpa adanya kemoterapi mengakibatkan jumlah sel terinfeksi, virus dan sel prakanker terus bertambah hingga satuan waktu yang tidak ditentukan sedangkan jumlah sel rentan dan sel kanker menurun perlahan hingga selang 0,6 satuan waktu. Namun, ketika sel kanker dan prakanker diberikan pengobatan kemoterapi jumlah sel kanker dan prakanker berkurang drastis dalam 0,3 satuan waktu. Berbeda jika setiap populasi diberikan pengobatan kemoterapi, jumlah rentan berkurang perlahan dari $13 \frac{cells}{mm^2}$ menjadi $7 \frac{cells}{mm^2}$ dalam 3 satuan waktu sedangkan sel terinfeksi, sel prakanker dan kanker berkurang secara drastis dari $13 \frac{cells}{mm^2}$ menjadi $0 \frac{cells}{mm^2}$ dalam 1 satuan waktu (Murtono, 2019).

KESIMPULAN

Model dinamika SIVPC kanker serviks dengan kemoterapi yang merujuk dari jurnal Murtono (2019) dengan mengembangkan indeks HPV tanpa adanya pencegahan dan pengaruh obat kemoterapi pada sel prakanker dan kanker.

Berdasarkan hasil pembahasan diperoleh hasil penelitian $R_0 = 1,09$ yang artinya HPV dapat menyebar/meluas ke sel lain dalam serviks dan menyebabkan infeksi kronik kanker serviks. Karena $R_0 > 1$ sehingga menunjukkan titik ekuilibrium model SIVPC stabil asimtotik menuju titik kesetimbangan endemik. Parameter n dan α berpengaruh besar terhadap penyebaran HPV. Hasil simulasi menunjukkan bahwa infeksi HPV dalam 0,6 satuan waktu mengakibatkan jumlah sel normal menurun dari $13 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$ hingga mendekati $0 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$, jumlah virus mengalami peningkatan dari $0 \frac{\text{virus}}{\text{mm}^2}$ menjadi $3000 \frac{\text{virus}}{\text{mm}^2}$ dan sel yang terinfeksi mengalami kenaikan dari $13 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$ menjadi $14 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$. Pada kanker serviks, sel prakanker dalam kurun waktu 0,6 satuan waktu menunjukkan jumlah sel prakanker bertambah dari $13 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$ menjadi $23 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$. Sedangkan jumlah sel kanker berkurang dari $13 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$ menjadi $8 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$. Dengan menambahkan pengobatan kemoterapi pada sel prakanker dan sel kanker, hal tersebut mengakibatkan jumlah sel mengalami penurunan drastis dari $13 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$ menjadi $1 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^2}$ dalam 0,2 satuan waktu sehingga menunjukkan bahwa kemoterapi efektif dalam pengurangan jumlah sel pada kanker serviks. Berbeda dengan Murtono (2019) pemberian kemoterapi pada setiap populasi infeksi HPV dan kanker menunjukkan pengurangannya jumlah sel pada setiap populasi lebih cepat dibandingkan dengan pemberian kemoterapi yang hanya pada populasi kanker serviks, sehingga didapat bahwa kemoterapi efektif mempercepat proses regresi sel pada proses infeksi HPV dan kanker serviks.

SARAN

Untuk penelitian selanjutnya disarankan untuk Menggunakan nilai parameter yang didapat dari penelitian medis atau dapat melakukan kerjasama dengan tenaga medis agar di dapat model kanker serviks yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

Asih, T. S. N. *et al.* (2016) 'The Dynamics of HPV Infection and Cervical Cancer Cells', *Bulletin of Mathematical Biology*, 78(1), pp. 4-20. doi: 10.1007/s11538-015-0124-2.

- Chitnis, N., Hyman, J.M. & Cushing, J. . (2008) 'Determining Important Parameters in the Spread of Malaria Through the Sensitivity Analysis of a Mathematical Model', *Math. Biol.*
- Clifford, G. M. *et al.* (2003) 'Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis', *British Journal of Cancer*, 88(1), pp. 63-73. doi: 10.1038/sj.bjc.6600688.
- Giordano, William, Horton, M. (2009) *A First Course in Mathematical Modeling, Fourth Edition.*
- Globocan (2021) *Indonesia, International Agency for Research on Cancer.* Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-factsheets.pdf>.
- Hasnawati, H., Ratianingsih, R. and Puspita, J. W. (2017) 'Analisis Kestabilan Model Matematika Pada Penyebaran Kanker Serviks Menggunakan Kriteria Routh-Hurwitz', *Jurnal Ilmiah Matematika Dan Terapan*, 14(1), pp. 120-127. doi: 10.22487/2540766x.2017.v14.i1.8360.
- Hidayatika, A. and Asih, T. (2021) 'Pemodelan Matematika Perkembangan Kanker Serviks dengan Treatment Radioterapi', *PRISMA*, 4, pp. 727-735. Available at: <https://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/prisma/article/view/44841>.
- Humolungo, K. and Paudi, R. (2019) 'MODEL MATEMATIKA SIUC PADA KASUS KANKER SERVIKS DENGAN VAKSINASI', *Euler: Jurnal Ilmiah Matematika, Sains dan Teknologi*, 7(1), pp. 32-36. doi: 10.34312/euler.v7i1.10331.
- Kasbawati (2009) 'Penentuan Nilai R 0 dengan Menggunakan', 56, pp. 56-61.
- Moody, C. A. and Laimins, L. A. (2009) 'Human Papillomaviruses Activate the ATM DNA Damage Pathway for Viral Genome Amplification upon Differentiation', *PLoS Pathogens*. Edited by D. Galloway, 5(10), p. e1000605. doi: 10.1371/journal.ppat.1000605.
- Murtono (2019) 'Mathematical Model of Cervical Cancer Treatment Using Chemotherapy Drug', *Mathematical Model of Cervical Cancer Treatment Using Chemotherapy Drug*, 8(1), pp. 11-15.
- de Pillis, L. G. *et al.* (2007) 'Chemotherapy for tumors: an analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls.', *Mathematical biosciences*, 209(1), pp. 292-315. doi:

- 10.1016/j.mbs.2006.05.003.
- Pustaka, S. and Rasjidi, I. (2009) 'Epidemiologi Kanker Serviks', *Cancer*, III(3), pp. 103–108.
- Schiffman, M. *et al.* (2007) 'Human papillomavirus and cervical cancer.', *Lancet (London, England)*, 370(9590), pp. 890–907. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61416-0.
- Utari, P. A. (2018) 'FAKTOR-FAKTOR YANG BERPENGARUH TERHADAP STADIUM KANKER SERVIKS DI RUMAH SAKIT ISLAM JEMURSARI SURABAYA MENGGUNAKAN REGRESI LOGISTIK ORDINAL'.
- William E. Boyce, R. . D. (2008) *ELEMENTARY DIFERENTIAL EQUATIONS AND BOUNDARY VALUE PROBLEMS*.
- Winanda, Rara Sandhy, PRurnandi, J. (2018) 'ANALISIS MODEL MATEMATIKA PADA KANKER SERVIKS DENGAN PENGELAKAN SISTEM IMUN DAN TERAPI SiRNA', *Jurnal Ilmiah Pendidikan Matematika, Ilmu Matematika dan Matematika Terapan*, 8(2), pp. 199–208. Available at: <http://journal.uad.ac.id/index.php/AdMathEdu/article/view/12348>.
- Yang, X., Cheng, Y. and Li, C. (2017) 'The role of TLRs in cervical cancer with HPV infection: A review', *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2(1), p. 17055. doi: 10.1038/sigtrans.2017.55.