

Model Matematika Penyebaran Penyakit Kanker Serviks dengan Pengobatan Kemoterapi

Siti Aminah¹, Muhammad Subhan²

^{1,2}Prodi Matematika, Fakultas Matematika Ilmu Pengetahuan dan Alam Universitas Negeri Padang (UNP)

Article Info

Article history:

Received February 17, 2022

Revised August 18, 2022

Accepted September 15, 2022

Keywords:

Mathematical Model

HPV

Cervical cancer

Kata Kunci:

Model Matematika

HPV

Kanker Serviks

ABSTRACT

Cervical cancer is a disease that attacks the female reproductive organs and often occurs in Indonesian women. Cervical cancer occurs because of a change from normal cervical cells to abnormal cervical cells and can turn into benign tumors and malignant tumors. The purpose of the research is to study the mathematical model of cervical cancer by chemotherapy treatment or to determine the effect of chemotherapy on cell growth in cervical cancer. The author performs a stability analysis on the fixed point model where there are two fixed points. The results of this study are that cervical cancer treatment with chemotherapy is effective enough to kill abnormal cells, although there are side effects, namely the killing of normal cells.

ABSTRAK

Kanker serviks adalah salah satu penyakit yang menyerang organ reproduksi wanita dan sering terjadi pada wanita Indonesia. Kanker serviks terjadi karena adanya suatu perubahan dari sel serviks normal menjadi sel serviks yang abnormal dan dapat berubah menjadi tumor jinak dan tumor ganas. Tujuan penelitian ini adalah untuk mempelajari model matematika kanker serviks dengan pengobatan kemoterapi atau untuk mengetahui pengaruh kemoterapi terhadap pertumbuhan sel pada kanker serviks. Penulis melakukan analisis kestabilan terhadap titik tetap model dimana terdapat dua titik tetap. Hasil dari penelitian ini adalah pengobatan kanker serviks dengan kemoterapi cukup efektif untuk membunuh sel-sel abnormal, meskipun ada efek sampingnya yaitu terbunuhnya sel normal.

This is an open access article under the [CC BY-SA](#) license.



Penulis pertama

(Siti Aminah)

Prodi Matematika, Jurusan Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,

Universitas Negeri Padang, Jl. Prof. Dr. Hamka, Air Tawar barat, Padang Utara, Padang, 25171 Padang, Sumatera Barat

Email: sitiaminah3723@gmail.com

1. PENDAHULUAN

Kanker serviks merupakan kanker yang tumbuh dari sel-sel serviks. Serviks berfungsi untuk aliran darah menstruasi dari rahim menuju vagina, tempat jalan keluarnya bayi pada saat melahirkan, serta menuntun sperma menuju rahim selama hubungan seksual [1]. Kanker serviks dimulai karena adanya suatu perubahan dari sel serviks normal menjadi sel abnormal yang selanjutnya juga akan membelah diri tanpa terkendali. Sel serviks ini kemudian akan menjadi tumor. Tumor jinak tidak berbahaya serta akan tetap pada daerah sumbernya maupun tidak akan menyebar. Sedangkan tumor ganas akan menyebar dan akan menyebabkan kanker [2].

Penyebab utama dari kanker serviks ini adalah infeksi Human Papilloma virus (HPV) risiko tinggi (onkogenik). Penularannya terutama melalui kontak langsung hubungan seksual. Di Indonesia sekitar 76,6 persen penderita yang terdeteksi kanker serviks ketika telah memasuki



stadium lanjut, biasanya kanker serviks ini tidak menunjukkan gejala apapun pada stadium awal. Salah satu upaya penurunan angka penderita penyakit ini adalah dengan dilakukannya deteksi dini yaitu tes Pap Smear serta Inspeksi Visual Asam Asetat (IVA) [3].

Pengobatan pada kanker serviks umumnya terlambat karena kurangnya deteksi dini sehingga menyebabkan banyak pasien kanker serviks harus menjalani kemoterapi. Pengobatan kemoterapi merupakan upaya dengan memberikan obat pembunuh sel kanker yaitu diminum maupun diinfuskan pada pembuluh darah. Pengobatan ini dapat menghentikan atau memperlambat perkembangan sel kanker, yang tumbuh serta membelah dengan cepat. Namun, pengobatan dengan kemoterapi ini juga bisa membahayakan sel-sel normal. Kerusakan pada sel-sel normal bisa menyebabkan efek samping [4].

Sejauh ini untuk mengatasi penyebaran kanker serviks, pihak-pihak terkait belum memiliki pedoman atau referensi untuk menentukan kebijakan yang tepat dalam penanganannya sehingga untuk dimasa yang akan datang penyebaran bisa diatasi, yaitu dengan dibuktikan bahwa sampai saat ini masih banyak wanita-wanita di Indonesia yang mengalami kematian akibat penyakit tersebut. Untuk membantu hal ini, bisa menggunakan ilmu matematika yaitu dengan menggunakan model matematika. Dengan adanya model matematika pada penyebaran penyakit kanker serviks dapat dijadikan sebagai pedoman atau referens dalam menentukan kebijakan yang tepat untuk mengatasi penyebaran penyakit kanker serviks bagi pihak-pihak terkait. [5].

Perkembangan sel serviks dari sel normal yang terinfeksi oleh *Human Papilloma Virus* (HPV) ke dalam sel kanker serviks invasif bisa dimodelkan menggunakan dinamika populasi sel dan virus bebas. Populasi sel dipisahkan menjadi empat sub-populasi yaitu sel normal/rentan (S), sel yang telah terinfeksi (I), sel pra-kanker (P), dan sel kanker (C). Sistem model persamaan diferensial juga memiliki sub-populasi virus bebas (V) dalam sistem, yang menginfeksi sel normal [6]. Diasumsikan bahwa laju populasi sel rentan mengalami pertumbuhan logistik, selama infeksi HPV jumlah total sel serviks konstan, semua parameter diasumsikan nonnegatif, sel pra-kanker juga dapat beralih menjadi sel kanker dengan transisinya diatur $\frac{\theta P^2}{K^2 + P^2}$, laju populasi sel yang terinfeksi tumbuh dan meluruh secara linier pada jaringan yang dipengaruhi oleh proliferasi dan apoptosis, dan dosis obat kemoterapi konstan. Tujuan penelitian ini yaitu untuk mempelajari model matematika kanker serviks dengan pengobatan kemoterapi atau untuk mengetahui pengaruh kemoterapi terhadap pertumbuhan sel pada kanker serviks.

2. METODE

Penelitian ini merupakan penelitian dasar. Pada penelitian ini dilakukan dengan menganalisa teori-teori yang sesuai dengan permasalahan pada studi kepustakaan. Pada penelitian ini dimulai dengan menyelidiki permasalahan yang ada. Selanjutnya peneliti mengumpulkan bahan rujukan kemudian mengaitkan teori-teori dengan permasalahan supaya dapat menyelesaikan permasalahan serta menarik kesimpulan dari permasalahan tersebut. Langkah-langkah yang akan dilakukan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Membentuk diagram model dari penyebaran penyakit kanker serviks dengan pengobatan kemoterapi.
- b. Membuat sistem persamaan diferensial dari diagram tersebut (model matematika)
- c. Menentukan titik tetap dari model matematika penyebaran penyakit kanker serviks dengan pengobatan kemoterapi.
- d. Menganalisis kestabilan pada model matematika penyebaran penyakit kanker serviks dengan pengobatan kemoterapi.
- e. Membuat simulasi dari model matematika penyebaran penyakit kanker serviks dengan pengobatan kemoterapi.
- f. Menginterpretasikan hasil analisis model matematika pada penyebaran penyakit kanker serviks dengan pengobatan kemoterapi.
- g. Membuat kesimpulan.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Model Matematika Penyebaran Penyakit Kanker Serviks dengan Pengobatan Kemoterapi

Berdasarkan langkah didalam membuat model matematika, tahapan pertama yang dapat dilakukan yaitu dengan mengidentifikasi masalah yang didapat beberapa pertanyaan penelitian yang berkaitan dengan masalah tersebut. Dimulai dengan menentukan faktor-faktor yang dianggap penting maupun sinkron dengan permasalahan yaitu mengidentifikasi variabel, parameter, serta membentuk ikatan antara variabel dan parameter tersebut. Berikut variabel-variabel dalam pembentukan model matematika penyebaran penyakit kanker serviks dengan pengobatan kemoterapi.

Tabel 1. Variabel yang Digunakan untuk Membentuk Model Matematika Penyebaran Penyakit Kanker Serviks dengan Kemoterapi

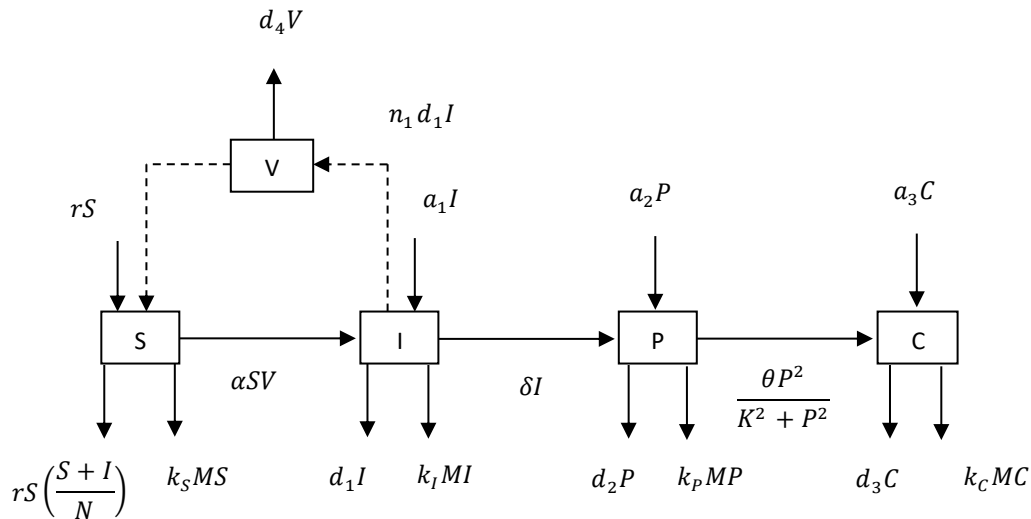
Variabel	Keterangan	Satuan
S	Subpopulasi sel normal (rentan)	sel/mm ²
I	Subpopulasi sel terinfeksi	sel/mm ²
V	Subpopulasi virus	virus/mm ²
P	Subpopulasi sel pra-kanker	sel/mm ²
C	Subpopulasi sel kanker	sel/mm ²
M	Konsentrasi obat kemoterapi	mg/m ²

Berikut parameter dalam pembentukan model matematika penyebaran penyakit kanker serviks dengan pengobatan kemoterapi.

Tabel 2. Parameter yang Digunakan dalam Membentuk Model Matematika Penyebaran Penyakit Kanker Serviks dengan Kemoterapi

Parameter	keterangan	Satuan
r	Laju pertumbuhan sel normal	1/hari
α	Tingkat infeksi	1/(hari.virus)
N	Daya tampung homeostatic	sel/mm ³
n_1	Rata-rata jumlah virus yang dihasilkan oleh sel terinfeksi	konstan
a_1	Tingkat proliferasi sel yang terinfeksi	1/hari
a_2	Tingkat proliferasi sel pra-kanker	1/hari
a_3	Tingkat proliferasi sel kanker	1/hari
d_1	Tingkat apoptosis sel yang terinfeksi	1/hari
d_2	Tingkat apoptosis sel pra-kanker	1/hari
d_3	Menjumlahkan tingkat apoptosis dan tingkat metastasis sel kanker	1/hari
d_4	Tingkat kematian virus	1/hari
k_S	Sel normal fraksional dibunuh oleh kemoterapi	1/hari
k_I	Sel yang terinfeksi fraksional dibunuh oleh kemoterapi	1/hari
k_P	Sel pra-kanker fraksional dibunuh dengan kemoterapi	1/hari
k_C	Sel kanker fraksional dibunuh dengan kemoterapi	1/hari
δ	Tingkat perkembangan, dari infeksi ke pra-kanker	1/hari
θ	Tingkat invasi maksimum, dari pra-kanker menjadi kanker	1/hari
K	Konsentrasi half-saturation	sel/mm ³
γ	Tingkat peluruhan obat kemoterapi	1/hari
v_M	Tingkat asupan obat kemoterapi	mg/m ² .hari

Setelah variabel, parameter dan asumsi ditentukan maka akan dibentuk sebuah diagram dari model matematika penyebaran penyakit kanker serviks dengan pengobatan kemoterapi.



Gambar 1. Diagram dari Model Matematika Penyebaran Penyakit Kanker Serviks dengan Pengobatan kemoterapi

Dari gambar 1 di atas, maka proses dari pembentukan model matematika pada penyebaran penyakit kanker serviks dengan pengobatan kemoterapi adalah sebagai berikut:

1. Laju pertumbuhan sub-populasi *Susceptible (normal) cells* (S) akan berkurang karena adanya perpindahan sub-populasi *Susceptible cells* ke sub-populasi *Infected cells*. Hal ini dipengaruhi oleh tingkat infeksi sel yang rentan dan terinfeksi virus, sehingga menghasilkan persamaan αSV . Pengurangan pada sub-populasi *Susceptible cells* juga dipengaruhi oleh sel rentan yang terbunuh akibat konsentrasi obat kemoterapi, sehingga menghasilkan persamaan $k_S MS$. Dan juga pengurangan pada sub-populasi *Susceptible cells* menghasilkan persamaan $rS \left(\frac{S+I}{N}\right)$. Laju pertumbuhan sub-populasi *Susceptible cells* juga dapat bertambah karena diasumsikan bahwa populasi sel yang tidak terinfeksi mengalami pertumbuhan logistik, sehingga menghasilkan persamaan rS . Sehingga laju pertumbuhan sub-populasi *Susceptible cells* (S) adalah

$$\frac{dS}{dt} = rS \left(1 - \frac{S+I}{N}\right) - \alpha SV - k_S MS$$

2. Laju pertumbuhan pada sub-populasi *Infected cells* (I) akan bertambah karena adanya tingkat penularan sel rentan dan terinfeksi virus sehingga menghasilkan persamaan αSV . Penambahan pada sub-populasi *Infected cells* juga dipengaruhi oleh tingkat proliferasi sel yang terinfeksi, sehingga menghasilkan persamaan $a_1 I$. Laju pertumbuhan pada sub-populasi *Infected cells* (I) juga dapat berkurang karena dipengaruhi oleh tingkat apoptosis sel yang terinfeksi, sehingga menghasilkan persamaan $d_1 I$. Laju pertumbuhan pada sub-populasi ini juga akan berkurang yang dipengaruhi oleh konsentrasi obat kemoterapi yang dapat membunuh sel yang terinfeksi, sehingga menghasilkan persamaan $k_I MI$. Dan laju pertumbuhan pada sub-populasi ini juga dapat berkurang karena populasi sel yang terinfeksi dapat bertransisi ke bentuk pra-kanker sehingga menghasilkan persamaan δI . Sehingga laju pertumbuhan pada sub-populasi *Infected cells* (I) adalah

$$\frac{dI}{dt} = \alpha SV + a_1 I - d_1 I - \delta I - k_I MI$$

3. Laju pertumbuhan pada sub-populasi *Virus* (V) akan bertambah karena adanya virion baru yang diproduksi pada laju yang sebanding dengan laju apoptosis sel yang terinfeksi sehingga menghasilkan persamaan $n_1 d_1 I$. Dan laju pertumbuhan pada kelas ini akan berkurang karena

adanya kematian virus, sehingga menghasilkan persamaan d_4V . Sehingga laju pertumbuhan pada sub-populasi *Virus (S)* adalah

$$\frac{dV}{dt} = n_1 d_1 I - d_4 V$$

4. Laju pertumbuhan sub-populasi *Precancerous cells (P)* akan bertambah karena sub-populasi *Infected cells (I)* dapat bertransisi ke *Precancerous cells (P)*, sehingga menghasilkan persamaan δI . Laju pertumbuhan pada sub-populasi ini juga dapat bertambah dipengaruhi oleh tingkat proliferasi sel pra-kanker sehingga menghasilkan persamaan $a_2 P$. Laju pertumbuhan pada sub-populasi ini juga dapat berkurang karena dipengaruhi oleh tingkat apoptosis sel pra-kanker sehingga menghasilkan persamaan $d_2 P$. Laju pertumbuhan pada sub-populasi ini juga dapat berkurang dipengaruhi oleh konsentrasi obat kemoterapi yang dapat membunuh sel pra-kanker, sehingga menghasilkan persamaan $k_p MP$. Dan laju pertumbuhan pada sub-populasi ini juga dapat berkurang karena sel-sel ini dapat berpindah ke bentuk kanker. Transisi dari sub-populasi *Precancerous cells* ke *cancer cells* diatur oleh istilah jenuh $\frac{\theta P^2}{K^2 + P^2}$. sehingga laju pertumbuhan pada sub-populasi *Precancerous cells (P)* adalah

$$\frac{dP}{dt} = \delta I + a_2 P - d_2 P - \frac{\theta P^2}{K^2 + P^2} - k_p MP$$

5. Laju pertumbuhan sub-populasi *Cancer cells (C)* akan bertambah dipengaruhi oleh tingkat perpindahan dari *Precancerous cells* ke *Cancer cells* yang diatur oleh istilah jenuh $\frac{\theta P^2}{K^2 + P^2}$. Laju pertumbuhan pada sub-populasi ini juga dapat bertambah dengan adanya tingkat proliferasi sel kanker sehingga menghasilkan persamaan $a_3 C$. Laju pertumbuhan pada sub-populasi ini juga dapat berkurang dipengaruhi oleh jumlah laju apoptosis dan tingkat metastatis sel kanker sehingga menghasilkan persamaan $d_3 C$. Dan laju pertumbuhan pada populasi ini juga dapat berkurang dipengaruhi oleh konsentrasi obat kemoterapi yang dapat membunuh sel kanker, sehingga menghasilkan persamaan $k_c MC$. Sehingga laju pertumbuhan sub-populasi *Cancer cells (C)* adalah

$$\frac{dC}{dt} = \frac{\theta P^2}{K^2 + P^2} + a_3 C - d_3 C - k_c MC$$

6. Laju pertumbuhan *Konsentrasi obat kemoterapi (M)* dapat bertambah dipengaruhi oleh tingkat asupan obat kemoterapi sehingga menghasilkan persamaan V_M . Dan juga terjadi pengurangan yang dipengaruhi oleh tingkat peluruhan obat kemoterapi, sehingga menghasilkan persamaan γM . Sehingga laju pertumbuhan pada *Konsentrasi obat Kemoterapi (M)* adalah

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + V_M$$

Sehingga model matematika penyebaran penyakit kanker serviks dengan pengobatan kemoterapi diperoleh berbentuk sistem persamaan diferensial:

$$\frac{dS}{dt} = rS \left(1 - \frac{S+1}{N}\right) - \alpha SV - k_S MS \quad (1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \alpha SV + a_1 I - d_1 I - \delta I - k_I MI \quad (2)$$

$$\frac{dV}{dt} = n_1 d_1 I - d_4 V \quad (3)$$

$$\frac{dP}{dt} = \delta I + a_2 P - d_2 P - \frac{\theta P^2}{K^2 + P^2} - k_p MP \quad (4)$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{\theta P^2}{K^2 + P^2} + a_3 C - d_3 C - k_c MC \quad (5)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + v_M \quad (6)$$

3.2 Analisis Model Matematika Penyebaran Penyakit Kanker Serviks dengan Pengobatan Kemoterapi



Dalam mempermudah melakukan analisis, maka dapat dilakukan dengan cara mengurangi jumlah parameter di dalam model. Dengan mendefinisikan

$$\begin{aligned} S_1 &= \frac{S}{N}, & k &= d_3 - a_3 \\ I_1 &= \frac{I}{N}, & n &= n_1 d_1 \\ P_1 &= \frac{P}{K}, & c &= d_4 \\ C_1 &= \frac{C}{K}, & p &= \frac{N}{K} \\ a &= d_1 - a_1, & \tilde{\theta} &= \frac{\theta}{K} \\ b &= a_2 - d_2, \end{aligned}$$

Diasumsikan bahwa parameter a dan k positif. Jika a dan k negatif, maka populasi sel yang terinfeksi dan kanker akan tumbuh tanpa terkendali. Sedangkan parameter b bisa positif atau negatif. Sehingga didapat sistem persamaan baru sebagai berikut.

$$\frac{dS_1}{dt} = rS_1(1 - (S_1 + I_1)) - \alpha S_1 V - k_S MS \quad (7)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = \alpha SV - aI - \delta I - k_I MI \quad (8)$$

$$\frac{dV}{dt} = n_1 I - cV \quad (9)$$

$$\frac{dP_1}{dt} = \delta p I + bP - \tilde{\theta} \frac{P^2}{1+P^2} - k_p MP_1 \quad (10)$$

$$\frac{dC_1}{dt} = \tilde{\theta} \frac{P^2}{1+P^2} - kC - k_c MC \quad (11)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + v_M \quad (12)$$

Dengan menghilangkan indeks variabel, maka diperoleh

$$\frac{dS}{dt} = rS(1 - (S + I)) - \alpha SV - k_S MS \quad (13)$$

$$\frac{dI}{dt} = \alpha SV - aI - \delta I - k_I MI \quad (14)$$

$$\frac{dV}{dt} = n_1 I - cV \quad (15)$$

$$\frac{dP}{dt} = \delta p I + bP - \frac{\theta P^2}{1+P^2} - k_p MP \quad (16)$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{\theta P^2}{1+P^2} - kC - k_c MC \quad (17)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + v_M \quad (18)$$

3.2.1 Titik Tetap Model Matematika Penyebaran Penyakit Kanker Serviks dengan Pengobatan Kemoterapi

Titik tetap atau dikenal juga sebagai titik kesetimbangan dari suatu system persamaan diperoleh pada saat $\frac{dS}{dt} = 0, \frac{dI}{dt} = 0, \frac{dV}{dt} = 0, \frac{dP}{dt} = 0, \frac{dC}{dt} = 0, \frac{dM}{dt} = 0$. Sehingga persamaan (13), (14), (15), (16), (17), dan (18) menjadi sebagai berikut:

$$rS(1 - (S + I)) - \alpha SV - k_S MS = 0 \quad (19)$$

$$\alpha SV - aI - \delta I - k_I MI = 0 \quad (20)$$

$$nI - cV = 0 \quad (21)$$

$$\delta p I + bP - \frac{\theta P^2}{1+P^2} - k_p MP = 0 \quad (22)$$

$$\frac{\theta P^2}{1+P^2} - kC - k_c MC = 0 \quad (23)$$

$$-\gamma M - v_M = 0 \quad (24)$$

a. Titik Tetap Bebas dari Penyakit Kanker dari Model Matematika Penyebaran Penyakit Kanker Serviks dengan Pengobatan Kemoterapi $P_0 = (S^*, 0, 0, 0, 0, 0)$

Titik tetap bebas dari penyakit kanker serviks adalah suatu keadaan dimana tidak adanya terjadi penyebaran penyakit dalam populasi. Secara matematis bisa dituliskan dengan $S > 0, I = 0, V = 0, P = 0, C = 0$, dan $M = 0$. Sehingga dari persamaan (13) diperoleh:

$$rS(1 - (S + I)) - \alpha SV - k_S MS = 0$$

$$\begin{aligned}
rS(1 - (S + 0)) - \alpha S \cdot 0 - k_S &= 0 \\
rS(1 - S) &= 0 \\
rS - r(S)^2 &= 0 \\
S(r - rS) &= 0 \\
r(S)^2 &= rS \\
S^2 &= \frac{rS}{r} \\
S^* &= 1
\end{aligned} \tag{25}$$

Berdasarkan persamaan (19) diperoleh titik tetap bebas dari penyakit kanker serviks dengan pengobatan kemoterapi adalah $P_0 = (1,0,0,0,0) = (S^*, 0,0,0,0)$.

b. Titik Tetap dengan Pengaruh Penyebaran Kanker dari Model Matematika Penyebaran Penyakit Kanker Serviks dengan Pengobatan Kemoterapi

Titik tetap dengan pengaruh penyebaran kanker dari penyakit kanker serviks dengan pengobatan kanker serviks dapat diartikan bahwa terdapat sejumlah sub-populasi yang terinfeksi kanker serviks dengan pengobatan kemoterapi pada sub-populasi. Titik tetap penyebaran penyakit kanker serviks dengan pengobatan kemoterapi dari system persamaan (19)-(24) adalah

$$\begin{aligned}
P_1 &= (S^*, I^*, P^*, C^*, V^*, M^*) \\
P_1 &= (\beta_3 + \beta_4\beta_5, \beta_5, \beta_2\beta_5, \beta_1, \beta_2)
\end{aligned}$$

Misalkan

$$\begin{aligned}
\beta_1 &= \frac{v_M}{\gamma} \\
\beta_2 &= \frac{n}{c} \\
\beta_3 &= 1 - \frac{k_S\beta_1}{r} \\
\beta_4 &= -\left(1 + \frac{\alpha\beta_2}{r}\right) \\
\beta_5 &= \frac{a + \delta + k_I\beta_1 - \alpha\beta_2\beta_3}{\alpha\beta_2\beta_4}
\end{aligned}$$

Dari persamaan (18) diperoleh:

$$\begin{aligned}
\gamma M &= v_M \\
M^* &= \frac{v_M}{\gamma} > 0
\end{aligned} \tag{26}$$

Dari persamaan (21) diperoleh:

$$\begin{aligned}
cV &= nI \\
V^* &= \frac{nI}{c}
\end{aligned} \tag{27}$$

Dimana, $\beta_2 = \frac{n}{c} > 0$

Selanjutnya, kita substitusikan persamaan (26) dan (27) pada persamaan (19), sehingga dapat diperoleh:

$$\begin{aligned}
S - \frac{\alpha\beta_1 I}{r} - \frac{k_S\beta_1}{r} &= 0 \\
S^* &= \frac{\alpha\beta_2 I}{r} + \frac{k_S\beta_1}{r}
\end{aligned} \tag{28}$$

Substitusikan persamaan (26), (27) dan (28) pada persamaan (20) sehingga dapat diperoleh sebagai berikut:

$$I^* = \frac{a + \delta + k_I\beta_1 - \alpha\beta_2\beta_3}{\alpha\beta_2\beta_4} \tag{29}$$

Substitusikan persamaan (26) dan (29) ke dalam persamaan (22), sehingga diperoleh:

$$P^* = \beta_2\beta_5 \tag{30}$$

Substitusikan persamaan (26) ke persamaan (23), sehingga diperoleh:



$$C^* = \frac{\theta p^2}{k + k_c \left(\frac{v_M}{\gamma}\right) + k p^2 + p^2 k_c \left(\frac{v_M}{\gamma}\right)}$$

$$C^* = \frac{\theta p_i^2}{(k + k_c \beta_1)(1 + p_i^2)} = c_i > 0 \quad (31)$$

Dimana $i = 1, 2, 3$

Dengan

$$p_1 = -\frac{x}{3} - \frac{1}{3} \sqrt[3]{\frac{1}{2} \left[u + \sqrt{u^2 - 4v^3} \right]} - \frac{1}{3} \sqrt[3]{\frac{1}{2} \left[u - \sqrt{u^2 - 4v^3} \right]}$$

$$p_2 = -\frac{x}{3} + \frac{1 - i\sqrt{3}}{6} \sqrt[3]{\frac{1}{2} \left[u + \sqrt{u^2 - 4v^3} \right]} + \frac{1 + i\sqrt{3}}{6} \sqrt[3]{\frac{1}{2} \left[u - \sqrt{u^2 - 4v^3} \right]}$$

$$p_3 = -\frac{x}{3} + \frac{1 + i\sqrt{3}}{6} \sqrt[3]{\frac{1}{2} \left[u + \sqrt{u^2 - 4v^3} \right]} + \frac{1 - i\sqrt{3}}{6} \sqrt[3]{\frac{1}{2} \left[u - \sqrt{u^2 - 4v^3} \right]}$$

Misalkan

$$u = 2x^3 - 9xy + 27z, \quad v = x^2 - 3y$$

Dan

$$x = \frac{\theta - \delta p \beta_5}{k_p \beta_1 - b}, \quad y = \frac{k_p \beta_1 - b}{k_p \beta_1 - b}, \quad z = -\frac{\delta p \beta_5}{k_p \beta_1 - b}$$

Sehingga diperoleh titik tetap endemic model penyebaran penyakit kanker serviks dengan pengobatan kemoterapi, yaitu:

$$S^* = \frac{\alpha \beta_2 I}{r} + \frac{k_s \beta_1}{r}$$

$$I^* = \frac{a + \delta + k_i \beta_1 - \alpha \beta_2 \beta_3}{\alpha \beta_2 \beta_4}$$

$$V^* = \beta_2$$

$$P^* = \beta_2 \beta_5$$

$$C^* = \frac{\theta p_i^2}{(k + k_c \beta_1)(1 + p_i^2)}$$

$$M^* = \beta_1$$

3.2.2 Kestabilan Model Matematika Penyebaran Penyakit Kanker Serviks dengan Pengobatan Kemoterapi

Analisis pada kestabilan titik tetap bisa ditentukan dengan mencari nilai eigen dari matriks Jacobi dari persamaan (13), (14), (15), (16), (17) dan (18), sehingga matriks jacobinya adalah

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\delta f(X)_S}{\delta X_S} & \frac{\delta f(X)_S}{\delta X_I} & \frac{\delta f(X)_S}{\delta X_V} & \frac{\delta f(X)_S}{\delta X_P} & \frac{\delta f(X)_S}{\delta X_C} & \frac{\delta f(X)_S}{\delta X_M} \\ \frac{\delta f(X)_I}{\delta X_S} & \frac{\delta f(X)_I}{\delta X_I} & \frac{\delta f(X)_I}{\delta X_V} & \frac{\delta f(X)_I}{\delta X_P} & \frac{\delta f(X)_I}{\delta X_C} & \frac{\delta f(X)_I}{\delta X_M} \\ \frac{\delta f(X)_V}{\delta X_S} & \frac{\delta f(X)_V}{\delta X_I} & \frac{\delta f(X)_V}{\delta X_V} & \frac{\delta f(X)_V}{\delta X_P} & \frac{\delta f(X)_V}{\delta X_C} & \frac{\delta f(X)_V}{\delta X_M} \\ \frac{\delta f(X)_P}{\delta X_S} & \frac{\delta f(X)_P}{\delta X_I} & \frac{\delta f(X)_P}{\delta X_V} & \frac{\delta f(X)_P}{\delta X_P} & \frac{\delta f(X)_P}{\delta X_C} & \frac{\delta f(X)_P}{\delta X_M} \\ \frac{\delta f(X)_C}{\delta X_S} & \frac{\delta f(X)_C}{\delta X_I} & \frac{\delta f(X)_C}{\delta X_V} & \frac{\delta f(X)_C}{\delta X_P} & \frac{\delta f(X)_C}{\delta X_C} & \frac{\delta f(X)_C}{\delta X_M} \\ \frac{\delta f(X)_M}{\delta X_S} & \frac{\delta f(X)_M}{\delta X_I} & \frac{\delta f(X)_M}{\delta X_V} & \frac{\delta f(X)_M}{\delta X_P} & \frac{\delta f(X)_M}{\delta X_C} & \frac{\delta f(X)_M}{\delta X_M} \end{bmatrix}$$

$$J = \begin{bmatrix} r - 2Sr - rI - \alpha V - k_S M & -rS & -\alpha S & 0 & 0 & -k_S S \\ \alpha V & -a - \delta - k_I M & \alpha S & 0 & 0 & -k_I I \\ 0 & n & -c & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \delta p & 0 & b - \frac{2\theta P}{(1+P)^2} - k_P M & 0 & -k_P P \\ 0 & 0 & 0 & \frac{2\theta P}{(1+P)^2} & -k - k_C M & -k_C C \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix}$$

Karena ada dua titik tetap, sehingga analisis kestabilan titik tetap juga dilakukan pada kedua titik tetap tersebut.

a. Kestabilan Titik Tetap Bebas dari Penyakit Kanker dari Model Matematika Penyebaran Penyakit Kanker Serviks dengan Pengobatan Kemoterapi

Guna melihat kestabilan pada titik tetap bebas dari penyebaran penyakit kanker serviks dengan pengobatan kemoterapi dibutuhkan nilai eigen. Titik tetap bebas dari penyebaran penyakit kanker serviks dengan pengobatan kemoterapi adalah

$$P_0 = (S^*, 0, 0, 0, 0, 0)$$

Selanjutnya akan dilakukan analisis kestabilan dari titik ekuilibrium (titik tetap) yang bebas dari penyakit $(S^*, 0, 0, 0, 0, 0)$. Maka substitusikan $P_0 = (S^*, 0, 0, 0, 0, 0)$ ke matriks Jacobi.

$$J_{(P_0)} = \begin{bmatrix} r - 2r & -r & -\alpha & 0 & 0 & -k_S \\ 0 & -a - \delta & \alpha & 0 & 0 & 0 \\ 0 & n & -c & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \delta p & 0 & b & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -k & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix}$$

$$\leftrightarrow |\lambda I - J_{(P_0)}|$$

Misalkan λ adalah nilai eigen dari matriks Jacobi maka berlaku:

$\det(\lambda I - J_{(P_0)}) = 0$ atau $|\lambda I - J_{(P_0)}| = 0$, maka

$$\begin{bmatrix} \lambda - r - 2r & r & \alpha & 0 & 0 & k_S \\ 0 & \lambda + a + \delta & -\alpha & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -n & \lambda + c & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\delta p & 0 & \lambda - b & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda + k & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda + \gamma \end{bmatrix} = 0$$

$$(\lambda - r - 2r)(\lambda + a + \delta)(\lambda + c)(\lambda - b)(\lambda + k)(\lambda + \gamma) = 0$$

$$(\lambda - 3r) = 0, \text{ berarti } \lambda - 3r = 0 \text{ jika } 3r > 0 \text{ maka } \lambda_1 < 0$$

$$(\lambda + a + \delta) = 0, \text{ karena } (a + \delta) > 0 \text{ dan } \lambda_2 = -(a + \delta), \text{ maka } \lambda_2 < 0$$

$$(\lambda + c) = 0, \text{ karena } (\lambda + c) > 0 \text{ dan } \lambda_3 = -c, \text{ maka } \lambda_3 < 0$$

$$(\lambda - b) = 0, \text{ berarti } \lambda - (a_2 - d_2) = 0 \text{ jika } d_2 - a_2 > 0 \text{ maka } \lambda_4 < 0$$

$$(\lambda + k) = 0, \text{ karena } (\lambda + k) > 0 \text{ dan } \lambda_5 = -k, \text{ maka } \lambda_5 < 0$$

$$(\lambda + \gamma) = 0, \text{ karena } (\lambda + \gamma) > 0 \text{ dan } \lambda_6 = -\gamma, \text{ maka } \lambda_6 < 0$$

Karena semua nilai eigen bernilai negative maka model penyebaran penyakit kanker serviks dengan pengobatan kemoterapi pada kesetimbangan P_0 adalah stabil asimtotis.

b. Kestabilan Titik Tetap dengan Pengaruh Penyebaran Kanker dari Model Matematika Penyebaran Penyakit Kanker Serviks dengan Pengobatan Kemoterapi

Titik tetap akan dikatakan stabil apabila semua nilai eigen dari matriks Jacobi pada titik tetap endemic penyebaran penyakit kanker serviks dengan pengobatan kemoterapi bernilai negatif. Titik tetap endemic penyebaran penyakit kanker serviks dengan pengobatan kemoterapi adalah $P_1 = (S^*, I^*, V^*, P^*, C^*, M^*)$ dimana



$$S^* = \frac{\alpha\beta_2 I}{r} + \frac{k_S\beta_1}{r}$$

$$I^* = \frac{a + \delta + k_I\beta_1 - \alpha\beta_2\beta_3}{\alpha\beta_2\beta_4}$$

$$V^* = \beta_2$$

$$P^* = \beta_2\beta_5$$

$$C^* = \frac{\theta p_i^2}{(k + k_C\beta_1)(1 + p_i^2)}$$

$$V^* = \beta_2$$

$$M^* = \beta_1$$

Untuk mempermudah analisis maka misalkan:

$$u_1 = r - 2Sr - rI - \alpha V - k_S\beta_1,$$

$$u_2 = rS,$$

$$u_3 = \alpha S,$$

$$u_4 = k_S S,$$

$$u_5 = \alpha V,$$

$$u_6 = a + \delta + k_I\beta_1,$$

$$u_7 = k_I I,$$

$$u_8 = \delta p$$

$$u_9 = b - \frac{2\theta p_i}{(1 + p_i^2)^2} - k_P\beta_1$$

$$u_{10} = k_P P$$

$$u_{11} = \frac{2\theta p_i}{(1 + p_i^2)^2}$$

$$u_{12} = k + k_C\beta_1$$

$$u_{13} = k_C C$$

Sehingga diperoleh:

$$J_{(P_1)} = \begin{bmatrix} u_1 & -u_2 & -u_3 & 0 & 0 & -u_4 \\ u_5 & -u_6 & u_3 & 0 & 0 & -u_7 \\ 0 & n & -c & 0 & 0 & 0 \\ 0 & u_8 & 0 & u_9 & 0 & -u_{10} \\ 0 & 0 & 0 & u_{11} & -u_{12} & -u_{13} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix}$$

Karena λ merupakan nilai eigen pada matriks Jacobi, maka:

$\text{Det}(\lambda I - J_{(P_1)}) = 0$ atau $|\lambda I - J_{(P_1)}| = 0$, sehingga:

$$|\lambda I - J_{(P_1)}| = \begin{bmatrix} \lambda - u_1 & u_2 & u_3 & 0 & 0 & u_4 \\ -u_5 & \lambda + u_6 & -u_3 & 0 & 0 & u_7 \\ 0 & -n & \lambda + c & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -u_8 & 0 & \lambda - u_9 & 0 & u_{10} \\ 0 & 0 & 0 & -u_{11} & \lambda + u_{12} & u_{13} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda + \gamma \end{bmatrix}$$

$$(\lambda - u_1)(\lambda + u_6)(\lambda + c)(\lambda - u_9)(\lambda + u_{12})(\lambda + \gamma) = 0$$

$(\lambda - u_1) = 0$, berarti $(\lambda - (r - 2Sr - rI - \alpha V - k_S M)) = 0$ karena jika nilai $(r - 2Sr + rI - \alpha V - k_S M) < 0$ maka nilai $\lambda_1 < 0$

$(\lambda + u_6) = 0$, karena $(\lambda + u_6) > 0$ dan $\lambda_2 = -u_6$, maka $\lambda_2 < 0$

$(\lambda + c) = 0$, karena $(\lambda + c) > 0$ maka $\lambda_3 < 0$

$(\lambda - u_9) = 0$, berarti $(\lambda - (b - \frac{2\theta p_i}{(1 + p_i^2)^2} - k_P\beta_1))$ karena jika nilai $b - \frac{2\theta p_i}{(1 + p_i^2)^2} - k_P\beta_1 < 0$ maka

nilai $\lambda_4 < 0$

$(\lambda + u_{12}) = 0$, karena $(\lambda + u_{12}) > 0$ dan $\lambda_6 = -u_{12}$ maka $\lambda_5 < 0$

$(\lambda + \gamma) = 0$, karena $(\lambda + \gamma) > 0$ dan $\lambda_6 = -\gamma$ maka $\lambda_6 < 0$

Sehingga titik tetap P_1 bersifat stabil asimtotis.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dan pembahasan yang sudah dilakukan dapat disimpulkan sebagai berikut:

- 1) Model matematika penyebaran penyakit kanker serviks dengan pengobatan kemoterapi dapat disimpulkan sebagai berikut:

$$\frac{dS}{dt} = rS \left(1 - \frac{S+1}{N}\right) - \alpha SV - k_S MS$$

$$\frac{dI}{dt} = \alpha SV + a_1 I - d_1 I - \delta I - k_I MI$$

$$\frac{dV}{dt} = n_1 d_1 I - d_4 V$$

$$\begin{aligned}\frac{dP}{dt} &= \delta I + a_2 P - d_2 P - \frac{\theta P^2}{K^2 + P^2} - k_p MP \\ \frac{dC}{dt} &= \frac{\theta P^2}{K^2 + P^2} + a_3 C - d_3 C - k_c MC \\ \frac{dM}{dt} &= -\gamma M + v_M\end{aligned}$$

- 2) Dari hasil analisis didapatkan dua titik tetap yaitu titik tetap bebas dari penyakit $P_0 = (S^*, 0, 0, 0, 0)$ dan titik tetap endemic $P_1 = (S^*, I^*, P^*, C^*, V^*, M^*)$.
- 3) Interpretasi dari model matematika penyebaran penyakit kanker serviks dengan pengobatan kemoterapi adalah bahwa dengan adanya pengobatan kemoterapi cukup efektif untuk membunuh sel-sel yang terinfeksi, sel pra-kanker, dan sel kanker sebagai sel-sel yang abnormal, walaupun dengan pengobatan kemoterapi ini bisa menyebabkan terbunuhnya sel-sel yang normal.

REFERENSI

- [1] Nurwijaya, Hartati dkk. 2010. *Cegah dan Deteksi Kanker Serviks*. PT Elex Media Komputindo: Jakarta.
- [2] Rasjidi, Imam & Henri Sulistiyanto. 2007. *Vaksin Human Papilloma Virus dan Eradikasi Kanker Mulut Rahim*. CV.Sagung Seto: Jakarta.
- [3] Setiawati, Dewi. 2014. *Human Papilloma Virus dan Kanker Serviks*. Al-Shihah: Public Health Science Journal.
- [4] Rose, P. G., Bundy, B. N., Watkins, E. B., Thigpen, J. T., Deppe, G., Maiman, M. A., ... & Insalaco, S. (1999). Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *New England Journal of Medicine*, 340(15), 1144-1153.
- [5] Rosha, Media. 2013. *Pemodelan Matematika*. Padang: UNP.
- [6] Murtono, dkk. 2019. *Mathematical Model of Cervical Cancer Treatment Using Chemotherapy Drug*. *Biology, Medicine & Natural Product Chemistry*, 8(1):11-15.