

## INTISARI

### PEMODELAN MATEMATIKA PROGNOISIS KANKER SERVIKS TINGKAT SEL DENGAN PENGELOMPOKAN UMUR

Oleh

EMINUGROHO RATNA SARI

19/450315/SPA/00697

Penyebab utama kasus kanker serviks berkaitan erat dengan infeksi *Human Papillomavirus* (HPV). Kanker serviks dapat dicegah melalui beberapa usaha seperti papsmear, inspeksi visual asam asetat, inspeksi visual lugoliodin, tes DNA HPV. Walaupun beberapa langkah pencegahan telah tersedia, namun tingkat kematian akibat kanker serviks masih tinggi. Hasil penelitian medis baik yang bersifat preventif maupun kuratif mendorong pengobatan dan pengurangan risiko akibat kanker serviks. Pengobatan kanker yang memanfaatkan sistem imun tubuh sehingga lebih spesifik dalam menargetkan sel kanker adalah dengan imunoterapi. Proses imunoterapi erat kaitannya dengan stimulasi produksi sel T sebagai sel imun yang ada di dalam tubuh. Sel T melalui memorinya mampu mengenal sel yang terinfeksi HPV dan menginfiltrasi berdasarkan fase yang dialami oleh sel. Berdasarkan fakta bahwa HPV menginfeksi sel pada umur tertentu, maka pada disertasi ini dikembangkan model matematika pada tingkat sel untuk kanker serviks berdasarkan kelompok umur dengan dan tanpa imunoterapi. Populasi dibagi menjadi sel rentan, sel terinfeksi HPV, sel pre kanker dan sel kanker serviks yang bergantung oleh umur sel dan waktu. Model matematika berbentuk sistem persamaan diferensial parsial nonlinear orde satu. Pada tahap pertama, pembahasan dilakukan untuk model tanpa imunoterapi yang meliputi penentuan kondisi *steady state*, nilai bilangan reproduksi dasar, analisis kestabilan, dan eksistensi bifurkasi. Pembahasan dilanjutkan untuk model dengan imunoterapi. Di dalam sistem imun tubuh, sel T berperan sebagai pengontrol respon ketidaknormalan sel. Oleh karena adanya fluktuasi interaksi antara sel T dan sel pre kanker, sehingga pada model, suku imunoterapi direpresentasikan dengan suku periodik dengan amplitudo kecil. Secara umum diperoleh dua tipe kondisi *steady state* yaitu bebas penyakit dan endemik. Dari hasil penelitian diperoleh bahwa tingkat infeksi terhadap sel rentan mempengaruhi nilai bilangan reproduksi dasar. Jika nilai bilangan reproduksi dasar kurang dari satu, maka solusi bebas penyakit stabil asimtotik lokal dan global. Kondisi ini diinterpretasikan sebagai *clearance*. Jika nilai bilangan reproduksi dasar lebih dari satu, maka solusi bebas penyakit menjadi tidak stabil, sementara solusi endemik stabil asimtotik



lokal, artinya populasi sel pre kanker dan sel kanker masih ada di dalam jaringan serviks. Secara khusus, jika pemberian imunoterapi dilakukan pada fase awal siklus sel, maka pertumbuhan sel pre kanker dapat direduksi. Sejalan dengan menurunnya pertumbuhan sel pre kanker, pertumbuhan sel kanker juga mengalami penurunan setelah diberikan imunoterapi.

**Kata-kata kunci:** model kelompok umur, kanker serviks, bilangan reproduksi dasar, imunoterapi.

## ABSTRACT

### MATHEMATICAL MODELING OF CERVICAL CANCER PROGNOSIS AT THE CELLULAR LEVEL WITH AGE-STRUCTURED

By

EMINUGROHO RATNA SARI

19/450315/SPA/00697

The leading cause of cervical cancer cases is closely related to *Human Papillomavirus* (HPV) infection. Several techniques are used to prevent cervical cancer, including a pap smear, acetic acid visual inspection, lugol iodine visual inspection, and HPV DNA test. Even though several preventive measures are available, the death rate of cervical cancer is still high. The medical research results, both preventive and curative, encourage the treatment and reduction of the risk of cervical cancer. Immunotherapy is a cancer treatment that utilizes the body's immune system to target cancer cells. The immunotherapy process is closely related to stimulating the production of T-cells as immune cells in the body. T cells recognize and infiltrate HPV-infected cells based on their phase. Due to the fact that HPV infects cells at a certain age, in this study, we developed a mathematical model at the cellular level of cervical cancer based on age-structured with and without immunotherapy. The population is divided into susceptible, HPV-infected, precancerous, and cervical cancer cells. Each subpopulation depends on cell age and time. Thus, the mathematical model formed a first-order nonlinear partial differential equations system. In the first step, the discussion is carried out for the model without immunotherapy, including determining steady state conditions, basic reproduction number, stability analysis, and bifurcation existence. The discussion continues for models with immunotherapy. T-cells control the response to cell abnormalities in the body's immune system. Due to fluctuations in interactions between T-cells and precancerous cells, the immunotherapy term is represented by a periodic term with a small amplitude in the model. Generally, two types of steady state conditions are obtained, i.e., disease-free and endemic. The research results show that the infection rate of susceptible cells affects the value of the basic reproduction number. If the value of the basic reproduction number is less than one, then the disease-free solution is asymptotically stable locally and globally. This condition is interpreted as *clearance*. If the basic reproduction number value is more than one, then the disease-free solution becomes unstable. At the same time, the endemic solution is locally asymptotically stable, meaning that populations of precancerous cells and cancer cells still exist



in the cervical tissue. Specifically, if immunotherapy is given in the early phase of the cell cycle, the growth of precancerous cells can be reduced. In line with the decrease in the growth of precancerous cells, the growth of cancer cells also decreases.

**Keywords:** age-structured model, cervical cancer, basic reproduction number, immunotherapy.