

ANALISIS KESTABILAN MODEL MATEMATIKA PADA PENYEBARAN KANKER SERVIKS MENGGUNAKAN KRITERIA *ROUTH-HURWITZ*

Hasnawati¹, R. Rationingsih² dan J. W. Puspita³

^{1,2,3}Program Studi Matematika Jurusan Matematika FMIPA Universitas Tadulako

Jalan Soekarno-Hatta Km. 09 Tondo, Palu 94118, Indonesia.

¹putrihasna68@gmail.com, ²ratianingsih@yahoo.com, ³juni.wpuspita@yahoo.com

ABSTRACT

Cervical cancer is one of chronic disease that attacks the reproductive organs of female, especially at the lower part of the uterus. The disease is caused by Human Papilloma Virus (HPV). A mathematical model became one of the solution to describe the spread of cervical cancer. In this study a mathematical model are construct based on the susceptible, infected, recovered (*SIR*) model which introduced by Kermack and McKendrick. In this study, the female population, are divided into 5 sub populations, namely susceptible sub population (*S*), population that has been vaccinated (*S_T*), infected sub population (*I*), recovered sub population (*R*) and cervical cancer patients (*K*). The mathematical model of the spread of cervical cancer is represented into linear differential equations system that being analyzed the stability at the critical point using criteria of *Routh-Hurwitz*. We obtain one critical point that represents the existence of each sub population, namely endemic critical point. Existence and the stability of the critical point can be guaranteed in this study. This indicates that the cervical cancer persist in the population.

Keywords : Cervical Cancer, Criteria Of Routh-Harwitz, Mathematical Model, Stability

ABSTRAK

Kanker serviks atau kanker mulut rahim merupakan salah satu penyakit kronis yang menyerang bagian organ reproduksi wanita, tepatnya di daerah bagian bawah rahim. Penyakit ini disebabkan oleh *Human Papilloma Virus* (HPV). Model matematika menjadi salah satu solusi untuk menggambarkan penyebaran penyakit kanker serviks. Model matematika yang dibangun dalam penelitian ini merupakan model epidemi *Susceptible, Infected, Recovered* (*SIR*) yang dikembangkan oleh Kermack and McKendrick. Populasi wanita dibagi menjadi 5 sub populasi, yaitu sub populasi yang rentan terhadap penyakit kanker serviks (*S*), sub populasi yang diberi vaksin (*S_T*), sub populasi yang terinfeksi (*I*), sub populasi yang sembuh dari penyakit (*R*) dan sub populasi yang menderita kanker serviks (*K*). Model matematika penyebaran kanker serviks direpresentasikan ke dalam sistem persamaan diferensial linear yang dianalisa kestabilannya di titik kritis dengan menggunakan Kriteria *Routh-Hurwitz*. Dari sistem persamaan diferensial tersebut, diperoleh 1 titik kritis yang menggambarkan eksistensi setiap sub populasi yang disebut titik kritis endemik. Eksistensi dan kestabilan dari titik kritis tersebut dapat dijamin. Hal ini mengindikasikan bahwa penyakit kanker serviks akan menetap di dalam populasi.

Kata Kunci : Kanker Serviks, Kriteria Routh-Hurwitz, Model Matematika, Kestabilan

I. PENDAHULUAN

Kanker serviks (kanker mulut rahim) merupakan kanker terbanyak kedua yang diderita wanita di seluruh dunia dan 80% dari data ini berasal dari negara berkembang termasuk Indonesia (Depkes R.I., 2008). Dari sini terlihat bahwa kanker serviks rentan menyerang wanita pada umur-umur produktif.

Kanker serviks dimulai ketika sel-sel yang sehat mengalami perubahan pada DNA, kemudian mengubah sel normal menjadi sel abnormal. Sel yang sehat akan tumbuh dan berkembang biak pada kecepatan tertentu, sedangkan sel kanker tumbuh dan berkembang biak tanpa terkendali. Jumlah sel abnormal yang terus bertambah akan membentuk tumor. Sel kanker yang muncul kemudian menyerang jaringan di sekitarnya. Faktor risiko yang menyebabkan wanita terkena kanker serviks adalah *Human Papillomavirus* (HPV). HPV merupakan virus yang menginfeksi kulit (epidermis) dan membran mukosa manusia, seperti mukosa oral. HPV tidak pernah menginfeksi mukosa saluran cerna. HPV pada umumnya tersebar melalui hubungan seksual. Setelah memulai hubungan seksual, diperkirakan terdapat 33% wanita akan terinfeksi HPV. HPV yang bertipe 16, 18 merupakan penyebab terjadinya kanker serviks. Namun, beberapa jenis HPV tidak menimbulkan gejala yang jelas dan infeksi bisa hilang tanpa penanganan medis (Sukardja, 2000).

Pencegahan primer HPV dapat dilakukan dengan memberi penjelasan mengenai hubungan seksual yang sehat, memiliki pasangan tetap dan vaksinasi sedini mungkin. Pencegahan sekunder HPV dapat dilakukan dengan pemeriksaan *pap smear* setiap tahun. Saat ini kanker serviks dapat dicegah dengan pemberian vaksin HPV. Vaksin dapat membantu memberikan perlindungan terhadap beberapa tipe HPV yang menyebabkan kanker serviks. Vaksinasi HPV yang saat ini telah dikembangkan merupakan vaksin kapsid L, yang merupakan upaya pencegahan terjadinya infeksi HPV risiko tinggi.

Kajian secara ilmiah terhadap peristiwa penyebaran penyakit kanker serviks perlu dilakukan, salah satunya melalui pendekatan model matematika. Model penyebaran penyakit kanker serviks yang dikonstruksi menghasilkan persamaan model yang menggambarkan penyebaran penyakit kanker serviks pada populasi wanita rentan terhadap penyakit (*susceptible*), populasi wanita yang terinfeksi penyakit (*infected*) dan populasi wanita yang sembuh dari penyakit (*recovered*). Model tersebut merupakan model *Susceptible-Infected-Recovered* (SIR) yang dikembangkan oleh Kermack dan McKendrick.

II. METODE PENELITIAN

Pada penelitian ini, model matematika penyebaran kanker serviks direpresentasikan ke dalam sistem persamaan diferensial linear. Selanjutnya analisis kestabilan dilakukan disekitar titik kritis dengan menentukan nilai eigen dari akar-akar polinomialnya.

Jika A adalah matriks yang berukuran $n \times n$, maka vektor tak nol \bar{x} pada R^n disebut vector eigen dari A , dan jika $A\bar{x}$ adalah suatu kelipatan skalar dari \bar{x} , maka

$$A\bar{x} = \lambda\bar{x}$$

untuk suatu skalar λ . Skalar λ disebut nilai eigen dari A yang bersesuaian dengan vektor eigen \bar{x} . Sedangkan determinan $(\lambda I - A)$ merupakan polinomial λ yang disebut polinomial karakteristik $P(\lambda)$ (Anton, H. 1998). Nilai eigen dapat diperoleh dengan menyelesaikan persamaan berikut :

$$P(\lambda) = \det(\lambda I - A) = 0 \quad \dots\dots\dots (1)$$

Kriteria kestabilan digolongkan berdasarkan nilai eigen yang dideskripsikan oleh jenis lintasan dari sistem, jika lintasan menuju pusat maka sistem stabil, sedangkan jika lintasannya menjauhi pusat maka sistem tidak stabil. Sistem akan stabil jika kedua nilai eigen dari matriks berukuran $n \times n$ berupa bilangan riil negatif atau bagian riil bernilai negatif. Jika salah satu atau kedua nilai eigen berupa bilangan riil positif atau bagian riil bernilai positif maka sistem tidak stabil. Apabila nilai eigen dari persamaan (1) tidak dapat ditentukan secara langsung, maka kriteria *Routh-Hurwitz* dapat diterapkan. Kriteria *Routh-Hurwitz* adalah suatu metode untuk menunjukkan kestabilan sistem dengan memperhatikan koefisien dari persamaan karakteristik tanpa menghitung akar-akar karakteristiknya secara langsung.

Tabel 1 : Tabel *Routh-Hurwitz*

λ^n	a_0	a_2	a_4	...
λ^{n-1}	a_1	a_3	a_5	...
λ^{n-2}	b_1	b_2	b_3	...
λ^{n-3}	c_1	c_2	c_3	...
\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	...

dimana nilai b_i, c_i, \dots didefinisikan sebagai berikut :

$$b_1 = \frac{a_1 a_2 - a_0 a_3}{a_1}, \dots, b_n = \frac{a_1 a_{2n} - a_0 a_{2n+1}}{a_1} \text{ dan } c_1 = \frac{b_1 a_3 - b_2 a_1}{b_1}, \dots, c_n = \frac{b_1 a_{2n+1} - a_1 b_{n+1}}{b_1}$$

Misalkan diberikan polinomial karakteristik sebagai berikut :

$$P(\lambda) = a_0 \lambda^n + a_1 \lambda^{n-1} + a_2 \lambda^{n-2} + a_3 \lambda^{n-3} + \dots + a_n \quad \dots\dots\dots (2)$$

Kriteria kestabilan *Routh-Hurwitz* menyatakan bahwa jika semua elemen-elemen pada kolom pertama tabel 1 mempunyai tanda positif maka nilai eigen dari persamaan (2) stabil (Subiantoro A. 2013).

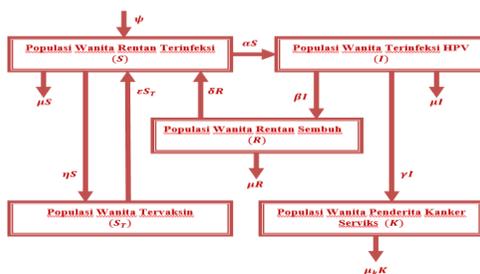
III. HASIL DAN PEMBAHASAN

III.1. Model Matematika Penyebaran Kanker Serviks

Dalam membangun model, populasi dibagi menjadi beberapa sub populasi, yaitu populasi wanita rentan terhadap kanker serviks (S), populasi wanita terinfeksi (I), populasi wanita sembuh (R), populasi wanita yang diberi vaksin (S_T) dan populasi penderita kanker serviks (K).

Populasi S akan bertambah karena kelahiran konstan sebanyak ψ dan berkurang karena kematian alami sebanyak μS . Populasi manusia rentan yang melakukan vaksinasi selanjutnya akan berpindah ke kelompok S_T . Setelah berakhirnya masa vaksin, populasi manusia yang diberi vaksin dapat memasuki kelompok rentan kembali sebanyak εS_T . Populasi I akan bertambah karena adanya populasi yang terinfeksi sehingga populasi rentan terhadap kanker serviks akan berpindah ke populasi terinfeksi sebanyak αS yang secara bersamaan menyebabkan populasi S berkurang. Populasi I juga akan berkurang karena kematian alami sebanyak μI . Populasi R bertambah karena adanya populasi sembuh setelah pengobatan, sehingga populasi terinfeksi akan berpindah menjadi populasi sembuh sebanyak βI dan akan berkurang karena kematian sebesar μR . Pada populasi sembuh, sebagian populasi akan kembali rentan sebanyak δR yang menyebabkan populasi S bertambah. Populasi terinfeksi HPV yang tidak sembuh akan masuk ke kelompok populasi K sebanyak γI yang juga mengakibatkan populasi I berkurang. Populasi K juga akan berkurang karena adanya kematian yang disebabkan oleh kanker serviks yang tidak terkontrol sebesar $\mu_k K$.

Perpindahan antar populasi selanjutnya digambarkan dalam diagram kompartemen penyebaran penyakit kanker serviks pada Gambar 1



Gambar 1 : Diagram Kompartemen Penyebaran Kanker Serviks.

Model penyebaran penyakit kanker serviks dapat direpresentasikan ke dalam sistem persamaan diferensial sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \psi + \delta R + \varepsilon S_T - \eta S - \alpha S - \mu S \\
 \frac{dS_T}{dt} &= \eta S - \varepsilon S_T \\
 \frac{dI}{dt} &= \alpha S - \beta I - \gamma I - \mu I \\
 \frac{dR}{dt} &= \beta I - \delta R - \mu R \\
 \frac{dK}{dt} &= \gamma I - \mu_k K
 \end{aligned}
 \tag{3}$$

Selanjutnya sistem persamaan diferensial tersebut akan dianalisis kestabilannya di sekitar titik kritis.

III.2. ANALISIS KESTABILAN MODEL

III.2.1. Menentukan Titik Kritis

Model penyebaran kanker serviks pada persamaan (1) akan ditentukan titik kritisnya dengan meninjau sistem pada keadaan stagnan, yaitu :

$$\frac{dS}{dt} = 0, \frac{dS_T}{dt} = 0, \frac{dI}{dt} = 0, \frac{dR}{dt} = 0, \frac{dK}{dt} = 0.$$

Sehingga titik yang diperoleh yaitu titik kritis endemik yang diekpresikan sebagai

$$T_e(S^*, S_T^*, I^*, R^*, K^*) = \left(\frac{(\beta + \gamma + \mu)\psi(\delta + \mu)}{(\delta + \mu)(\beta + \gamma + \mu)(\alpha + \mu) - \delta\beta\alpha}, \frac{(\eta(\beta + \gamma + \mu)\psi(\delta + \mu))}{\varepsilon((\delta + \mu)(\beta + \gamma + \mu)(\alpha + \mu) - \delta\beta\alpha)}, \right. \\
 \left. \frac{(\alpha\psi(\delta + \mu))}{(\delta + \mu)(\beta + \gamma + \mu)(\alpha + \mu) - \delta\beta\alpha}, \frac{(\psi\beta\alpha)}{(\delta + \mu)(\beta + \gamma + \mu)(\alpha + \mu) - \delta\beta\alpha}, \frac{(\alpha\gamma\psi(\delta + \mu))}{(\delta + \mu)(\beta + \gamma + \mu)(\alpha + \mu) - \delta\beta\alpha} \right).$$

Eksistensi dari titik tersebut dapat dijamin karena semua sub populasinya ada dan bernilai positif.

III.2.2. Kestabilan Titik Kritis

Kestabilan titik kritis setelah ditranslasi ke titik (0,0,0,0,0) dalam koordinat baru ditentukan berdasarkan nilai eigen yang diperoleh dari $\det(A - \lambda I) = 0$ berikut :

$$\det \begin{bmatrix}
 -\eta - \alpha - \mu - \lambda & \varepsilon & 0 & \delta & 0 \\
 \eta & -\varepsilon - \lambda & 0 & 0 & 0 \\
 \alpha & 0 & -\beta - \gamma - \mu - \lambda & 0 & 0 \\
 0 & 0 & \beta & -\delta - \mu - \lambda & 0 \\
 0 & 0 & \gamma & 0 & -\mu_k - \lambda
 \end{bmatrix} = 0$$

diperoleh persamaan karakteristik dalam bentuk λ sebagai berikut :

$$-(\lambda + \mu_k)(a_0\lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + a_4) = 0 \tag{3}$$

dimana:

$$a_0 = 1$$

$$a_1 = \alpha + \beta + \varepsilon + 3\mu + \eta + \delta + \gamma$$

$$a_2 = \eta(\delta + \beta + \gamma) + \alpha(\gamma + \beta) + \varepsilon(\beta + \delta + \alpha + \gamma) + \delta(\alpha + \gamma + \beta) + 2(\alpha + \eta + \beta + \delta + \gamma)\mu + 3(\mu + \varepsilon)\mu$$

$$a_3 = \alpha\varepsilon(\delta + \beta + \gamma) + 2(\alpha + \delta + \gamma + \beta)\varepsilon\mu + 3\mu^2\varepsilon + \beta(\eta\mu + \varepsilon\delta + \eta\delta + \alpha\mu + \mu\delta) + \delta(\alpha\mu + \eta\mu + \alpha\gamma + \mu\gamma + \varepsilon\gamma + \eta\gamma) + \gamma\mu(\eta + \alpha) + \mu(\beta + \delta + \eta + \alpha + \gamma + \mu)\mu$$

$$a_4 = \mu\varepsilon(\mu\delta + \gamma\mu + \mu\beta + \alpha\mu) + \mu^3\varepsilon + \gamma\varepsilon(\alpha\mu + \mu\delta + \alpha\delta) + \varepsilon(\alpha\beta + \alpha\delta + \beta\delta)$$

Persamaan (3) memberikan 1 nilai eigen negatif, yaitu $\lambda_1 = -\mu_k$, sedangkan 4 nilai eigen lainnya sulit ditentukan, sehingga akan ditunjukkan polinomial orde 4 dalam λ menggunakan *Kriteria Routh – Hurwitz*.

Karena $a_0 = 1$, syarat agar nilai eigen dari persamaan (3) bernilai negatif atau mempunyai bagian real yang bernilai negatif adalah semua suku pada kolom pertama tabel *Routh-Hurwitz* harus bertanda positif. Karena $a_0 > 0$, $a_1 > 0$ dan $a_4 > 0$, maka akan ditunjukkan syarat lain juga terpenuhi, yaitu $b_1 > 0$ dan $c_1 > 0$.

Akan ditunjukkan bahwa $b_1 > 0$. Karena $a_1 > 0$, harus diperiksa apakah $a_1 a_2 > a_0 a_3$.
 $a_1 a_2 - a_0 a_3 = \alpha + \beta + \varepsilon + \delta + 3\mu + \eta + 3\mu^2 + \alpha\varepsilon + 3\mu\varepsilon + \eta\beta + \varepsilon\beta + 2\alpha\mu + \alpha\beta + 2\eta\mu + 2\mu\beta + \alpha\gamma + 2\mu\gamma + \varepsilon\gamma + \eta\gamma + \delta\beta + \delta\alpha + \varepsilon\delta + 2\mu\delta + \gamma\delta + \alpha\gamma\mu + 2\mu\varepsilon\gamma + \alpha\varepsilon\gamma + 2\mu\varepsilon\beta + 2\alpha\varepsilon\mu + \alpha\varepsilon\delta + 2\mu\varepsilon\delta + \varepsilon\beta\delta + \alpha\varepsilon\beta + \eta\beta\mu + \alpha\beta\mu + \alpha\mu\delta + \eta\beta\delta + \mu\beta\delta + \eta\mu\delta + \eta\gamma\mu + \mu\gamma\delta + \alpha\gamma\delta + \varepsilon\gamma\delta + 3\mu^2\varepsilon + \mu^2\beta + \mu^2\delta + \eta\mu^2 + \alpha\mu^2 + \mu^2\gamma + \mu^3 > 0$. Karena semua parameter dalam persamaan (3) bernilai positif maka dipenuhi $a_1 a_2 > a_0 a_3$ yang mengakibatkan $b_1 > 0$.

Selanjutnya akan ditunjukkan bahwa $c_1 > 0$. Karena $b_1 > 0$, harus diperiksa apakah $b_1 a_3 > a_1 a_4$.

$b_1 a_3 - a_1 a_4 = \alpha\gamma\mu + 2\mu\varepsilon\gamma + \alpha\varepsilon\gamma + 2\mu\varepsilon\beta + 2\alpha\varepsilon\mu + \alpha\varepsilon\delta + 2\mu\varepsilon\delta + \varepsilon\beta\delta + \alpha\varepsilon\beta + \eta\beta\mu + \alpha\beta\mu + \alpha\mu\delta + \eta\beta\delta + \mu\beta\delta + \eta\mu\delta + \eta\gamma\mu + \mu\gamma\delta + \alpha\gamma\delta + \eta\gamma\delta + \varepsilon\gamma\delta + 3\mu^2\varepsilon + \mu^2\beta + \mu^2\delta + \eta\mu^2 + \alpha\mu^2 + \mu^2\gamma + \mu^3 + \alpha + \beta + \varepsilon + \delta + 3\mu + \eta + \alpha\varepsilon\gamma\mu + \mu\varepsilon\gamma\delta + \alpha\varepsilon\beta\mu + \alpha\varepsilon\mu\delta + \mu\varepsilon\beta\delta + \alpha\varepsilon\gamma\delta + \mu^2\varepsilon\gamma + \mu^2\varepsilon\beta + \alpha\varepsilon\mu^2 + \mu^3\varepsilon + \gamma\mu^2\varepsilon\delta > 0$. Karena semua parameter dalam persamaan (3) bernilai positif maka dipenuhi $b_1 a_3 > a_1 a_4$ yang mengakibatkan $c_1 > 0$.

Karena a_0, a_1, a_4, b_1 dan c_1 bernilai positif, maka syarat kestabilan *Routh-Hurwitz* terpenuhi, yaitu semua elemen-elemen kolom pertama pada tabel *Routh-Hurwitz* mempunyai tanda positif. Dapat disimpulkan bahwa titik kritis yang diekspresikan sebagai $T_e = (S, S_T, I, R, K)$ adalah stabil.

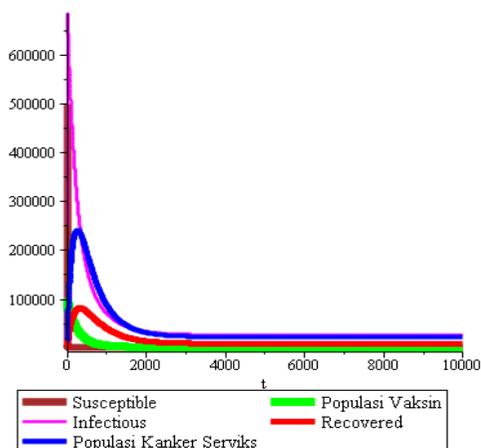
III.3. Simulasi

Dalam penelitian ini dilakukan simulasi model yang bertujuan untuk melihat penyebaran penyakit kanker serviks. Simulasi dilakukan dengan memberikan nilai parameter pada model untuk menjelaskan kondisi penyebaran penyakit yang akan ditampilkan dalam bentuk kurva. Nilai parameter yang digunakan dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2 : Nilai Parameter

Parameter	Nilai	Satuan	Sumber
ψ	100	Orang	Asumsi
α	0,31	-	Shernita L. Lee
β	0,001	-	Asumsi

γ	0,0035	-	Shernita L. Lee
δ	0,003	-	Asumsi
ε	$\frac{1}{240} = 0,0042$	Orang/hari	$\frac{1}{\text{waktu vaksin bertahan}}$
η	$\frac{1}{60} = 0,017$	Orang/hari	$\frac{1}{\text{waktu pemberian vaksin}}$
μ	$\frac{1}{65.365} = 0,0000421$	Orang/hari	$\frac{1}{\text{life time}}$
μ_k	0,0043	-	Shernita L. Lee



Gambar 2 : Kurva Penyebaran Kanker Serviks terhadap Waktu pada Kondisi Endemik.

Gambar 2 memperlihatkan bahwa banyaknya populasi rentan mengalami penurunan hingga mencapai 21911 pada hari ke 10 karena adanya perpindahan dari populasi rentan terhadap kanker serviks ke populasi tervaksin HPV. Hal ini mengakibatkan populasi tervaksin meningkat menjadi 96911 orang pada hari ke 11. Selanjutnya populasi rentan mengalami penurunan hingga mencapai 525770 orang pada hari ke 3500 akibat adanya kematian secara alami. Perpindahan populasi rentan terhadap kanker menjadi populasi terinfeksi mengakibatkan populasi rentan berkurang mencapai 1584 orang pada hari ke 3528 selanjutnya stagnan tetapi penurunannya tidak terlalu besar. Jumlah populasi tervaksin kemudian mengalami penurunan hingga mencapai 96028 orang pada hari ke 21 dan terus menurun sampai mencapai stagnan karena telah berakhirnya masa vaksin, sehingga kelompok populasi ini berpindah menjadi populasi rentan. Populasi terinfeksi meningkat menjadi 251584 orang pada hari ke 129 karena adanya perpindahan populasi dari populasi rentan ke populasi terinfeksi dan selanjutnya menurun akibat kematian alami sehingga jumlah populasi berkurang menjadi 251496 orang pada hari ke 130. Sebaliknya, karena penanganan terhadap infeksi

buruk, populasi terinfeksi akan berpindah ke populasi penderita kanker serviks sebanyak 6906 orang pada hari ke 8706 untuk kemudian stagnan sampai hari ke 10000. Pencegahan infeksi dengan tepat dan kekebalan sistem imun yang baik pada populasi terinfeksi akan menjadikan populasi sembuh, sehingga populasi ini bertambah hingga mencapai 80910 orang pada hari ke 222. Kemudian terjadi penurunan pada populasi terinfeksi sebanyak 80410 orang pada hari ke 2873. Pada hari ke 445 populasi sembuh mengalami penurunan hingga jumlah populasi menjadi 79908 orang karena adanya kematian secara alami dan populasi ini juga akan mengalami penurunan karena adanya populasi kembali menjadi rentan sebanyak 9768 orang pada hari ke 4267. Populasi penderita kanker mengalami peningkatan sebanyak 21906 orang pada hari ke 293. Populasi ini juga mengalami penurunan karena penderita kanker mengalami kematian mencapai 768 orang pada hari ke 358 untuk selanjutnya stagnan sampai hari ke 10000.

IV. KESIMPULAN

Penelitian ini telah mengkonstruksi model matematika penyebaran penyakit kanker serviks yang direpresentasikan ke dalam Sistem Persamaan Diferensial (SPD). Dari SPD tersebut, diperoleh 1 titik kritis endemik yang dapat dijamin eksistensi dan kestabilannya. Hal ini mengindikasikan bahwa penyakit kanker serviks akan menetap di dalam populasi.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Anton, H, *Aljabar Linear Elementer*, Erlangga, 1998, Jakarta.
- [2] Depkes R.I, *Profil Kesehatan Indonesia*, 2008, Jakarta. <http://depkes.go.id>
- [3] Kermack, W, and Mc Kendrick, A, G, *A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics*, 1927, Royal Society, 115: 700-721.
- [4] Luknanto, D, *Model Matematika*, Universitas Gadjah Mada, 2003, Yogyakarta.
- [5] Sukardja, *Onkologi Klinik*, Airlangga University Press, 2000, Surabaya.
- [6] Wahab, W, and Subiantoro, A, *Fundamental of Control System Stability Criterion Routh-Hurwitz*, <http://staff.ui.ac.id/internal/130702176/material/Lecture5-StabilityCriterion-Routh-HurwitzTest20Oct08.pdf> , 2013, (diakses pada tanggal 09 Februari 2015).