



**TUGAS AKHIR – SS141501**

**PEMODELAN KEKAMBUHAN PASIEN KANKER  
SERVIKS DI RSUD dr. SOETOMO SURABAYA  
MENGUNAKAN REGRESI *COX EXTENDED***

**TANNASSIA WINDA ADHARINA  
NRP 1313 100 088**

**Dosen Pembimbing  
Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D**

**PROGRAM STUDI SARJANA  
DEPARTEMEN STATISTIKA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER  
SURABAYA 2017**



**TUGAS AKHIR – SS141501**

**PEMODELAN KEKAMBUHAN PASIEN KANKER  
SERVIKS DI RSUD dr. SOETOMO SURABAYA  
MENGUNAKAN REGRESI *COX EXTENDED***

**TANNASSIA WINDA ADHARINA  
NRP 1313 100 088**

**Dosen Pembimbing  
Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D**

**PROGRAM STUDI SARJANA  
DEPARTEMEN STATISTIKA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER  
SURABAYA 2017**



**FINAL PROJECT – SS141501**

**MODELLING OF CERVICAL CANCER RELAPSE  
DATA AT dr. SOETOMO HOSPITAL SURABAYA  
USING EXTENDED COX REGRESSION**

**TANNASSIA WINDA ADHARINA  
NRP 1313 100 088**

**Supervisor  
SantiWulanPurnami, M.Si, Ph.D**

**UNDERGRADUATE PROGRAMME  
DEPARTMENT OF STATISTICS  
FACULTY OF MATHEMATICS AND NATURAL SCIENCES  
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER  
SURABAYA 2017**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**PEMODELAN KEKAMBUHAN PASIEN  
KANKER SERVIKS DI RSUD dr. SOETOMO  
SURABAYA MENGGUNAKAN REGRESI COX  
EXTENDED**

**TUGAS AKHIR**

Diajukan Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat  
Memperoleh Gelar Sarjana Sains  
pada

Program Studi Sarjana Departemen Statistika  
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Institut Teknologi Sepuluh Nopember

Oleh :

**Tannassia Winda Adharina**  
NRP. 1313 100 088

Disetujui oleh Pembimbing:  
Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D  
NIP. 19720923 199803 2 001



Mengetahui,  
Kepala Departemen



**Dr. Suhartono**  
NIP. 19710929 199512 1 001

**SURABAYA, JULI 2017**

**PEMODELAN KEKAMBUHAN PASIEN KANKER  
SERVIKS DI RSUD dr. SOETOMO SURABAYA  
MENGGUNAKAN REGRESI COX EXTENDED**

**Nama Mahasiswa** : Tannassia Winda Adharina  
**NRP** : 1313 100 088  
**Departemen** : Statistika  
**Dosen Pembimbing** : Santi Wulan Purnami, M.Si, PhD

**Abstrak**

*Kanker leher rahim atau lebih sering disebut kanker serviks merupakan kanker yang tumbuh di dalam leher rahim/serviks yang terdapat didalam organ bagian reproduksi pada tubuh wanita. Penyakit ini menyebabkan kematian dan lebih dari 85% terjadi di negara berkembang di seluruh dunia. Analisis survival merupakan salah satu metode yang dapat digunakan untuk menganalisis data berdasarkan waktu. Pada penelitian ini membahas mengenai kekambuhan pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya menggunakan pemodelan regresi Cox Extended. Berdasarkan hasil analisis, probabilitas pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo selama dua tahun penelitian yang tidak mengalami kambuh pertama kali dibawah 50%. Pasien kanker serviks cenderung mengalami kambuh setelah dua bulan pertama. Variabel yang tidak memenuhi asumsi proportional hazard adalah status operasi. Variabel yang signifikan mempengaruhi kekambuhan pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo adalah status operasi Model terbaik berdasarkan kriteria AIC terkecil adalah pemodelan regresi cox extended menggunakan fungsi waktu. Laju kekambuhan pasien kanker serviks yang melakukan tindakan operasi memiliki laju kekambuhan yang berbeda-beda karena bergantung waktu.*

***Kata Kunci : Analisis Survival, Hazard Ratio, Kanker Serviks, Regresi Cox Extended.***

# **MODELLING OF CERVICAL CANCER RELAPSE DATA AT dr. SOETOMO HOSPITAL SURABAYA USING EXTENDED COX REGRESSION**

**Name of Student** : Tannassia Winda Adharina  
**NRP** : 1313 100 088  
**Department** : Statistics  
**Supervisor** : Santi Wulan Purnami M.Si, PhD

## **Abstract**

*Cervical cancer is one of cancers that grow in reproduction of woman. This cancer causes death and more than 85% cervical cancer occurs in developing countries. Survival analysis is one of the methods that can be used to analyzing survival time. This research will be discussed about modelling of cervical cancer relapse data at dr. Soetomo Hospital Surabaya using cox extended regression. Based on the analysis, the probability of cervical cancer relapse patients in dr. Soetomo Hospital Surabaya for two years is less than 50%. Cervical cancer patients tend to relapse after two months later. The variable of surgery status does not satisfy the proportional hazard assumption. Variables that significantly affect 2-years survival of cervical cancer patients in dr. Soetomo is surgery status. The best model based on the smallest value of AIC is modeling extended cox regression using time function. Hazard ratio for cervical cancer relapse patient that do surgery is difference because variable of surgery status depends on time.*

**Keywords** : *Cervical Cancer, Hazard Ratio, Survival Analysis, Extended Cox Regression*

## KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik serta hidayah-Nya. Alhamdulillah atas ridho dan rahmat Allah SWT sehingga penulisan laporan Tugas Akhir yang berjudul **“Pemodelan Kekambuhan Pasien Kanker Serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya Menggunakan Regresi Cox Extended”** dapat diselesaikan dengan tepat waktu. Penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada :

1. Bapak Dr. Suhartono selaku Ketua Jurusan Statistika FMIPA ITS yang telah banyak membantu untuk sarana dan prasarana hingga selesainya Tugas Akhir.
2. Bapak Dr. Sutikno, S.Si, M.Si selaku Ketua Program Studi S1 Statistika ITS dan selaku dosen wali penulis yang telah memfasilitasi dan memberi pengarahan serta wawasan seputar akademik.
3. Ibu Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan penulis selama penyusunan Tugas Akhir.
4. Bapak Dr.rer.pol. Dedy Dwi Prastyo dan bapak Dr. Bambang Wijanarko Otok, S.Si, M.Si selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan kritik dan saran kepada penulis demi perbaikan Tugas Akhir ini.
5. Bapak, Mama, kedua kakak, keluarga serta teman-teman penulis yang selalu memberikan dukungan dan doa setiap saat kepada penulis.

Semoga laporan Tugas Akhir ini mampu memberi informasi pengetahuan dan wawasan yang bermanfaat bagi semua pihak dan pembaca. Penulis mengharapkan kritik dan saran untuk perbaikan laporan Tugas Akhir ini.

Surabaya, Juli 2017

Penulis

# DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>TITLE PAGE</b> .....	iii
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	v
<b>ABSTRAK</b> .....	vii
<b>ABSTRACT</b> .....	ix
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	xi
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xiii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xv
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xvii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xix
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
1.5 Batasan Penelitian .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
2.1 Analisis <i>Survival</i> .....	5
2.2 Pengujian Kaplan-Meier dan Log-Rank .....	6
2.3 Fungsi Kepadatan Peluang .....	8
2.4 Fungsi <i>Survival</i> dan Fungsi Hazard .....	9
2.5 Model Cox Proportional Hazard .....	11
2.6 Pengujian Asumsi Proportional Hazard .....	14
2.7 Model Cox Extended .....	16
2.8 Pengujian Signifikansi Parameter .....	19
2.9 Kanker Serviks .....	20
2.10 Kekambuhan Kanker Serviks .....	20
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	25
3.1 Sumber Data.....	25
3.2 Kerangka Konsep.....	25
3.3 Variabel Penelitian .....	27
3.4 Langkah Analisis.....	29
<b>BAB IV ANALISIS DAN PEMBAHASAN</b> .....	33



4.1	Karakteristik Pasien Berdasarkan Faktor yang Mempengaruhi Kekambuhan Kanker Serviks. ....	33
4.2	Kurva Survival Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank.....	37
4.3	Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> dengan Metode Grafik .....	47
4.4	Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> dengan Metode <i>Goodness Of Fit</i> .....	52
4.5	Pengujian Asumsi dengan Metode Variabel Time Dependent .....	53
4.6	Pembentukan Model <i>Cox Extended</i> dengan Fungsi Waktu .....	54
4.7	Pembentukan Model <i>Cox Extended</i> dengan Fungsi <i>Heaviside</i> .....	56
4.8	Pemilihan Model Cox Terbaik .....	59
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....		61
5.1	Kesimpulan .....	61
5.2	Saran.....	61
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....		63
<b>LAMPIRAN</b> .....		65
<b>BIODATA PENULIS</b> .....		93

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
<b>Gambar 2. 1</b> Ilustrasi Kurva Survival Kaplan-Meier.....	7
<b>Gambar 2. 2</b> Plot Versus Expected dan Plot Survival $-\ln(-\ln[S(t)])$ .....	14
<b>Gambar 2. 3</b> Fungsi Heaviside.....	18
<b>Gambar 3. 1</b> Kerangka Konsep Penelitian.....	25
<b>Gambar 3.2</b> Diagram Alir Penelitian.....	31
<b>Gambar 4. 2</b> Kurva Kaplan-Meier Faktor Usia.....	38
<b>Gambar 4. 3</b> Kurva Kaplan-Meier Faktor Kemoterapi.....	40
<b>Gambar 4. 4</b> Kurva Kaplan-Meier Faktor Komplikasi.....	41
<b>Gambar 4. 5</b> Kurva Kaplan-Meier Faktor Penyakit Penyerta..	43
<b>Gambar 4. 6</b> Kurva Kaplan-Meier Faktor Status Anemia.....	45
<b>Gambar 4. 7</b> Kurva Kaplan-Meier Faktor Status Operasi.....	46
<b>Gambar 4. 8</b> Plot $\ln[-\ln S^{\wedge}(t)]$ Faktor Usia.....	48
<b>Gambar 4. 9</b> Plot $\ln[-\ln S^{\wedge}(t)]$ Faktor Kemoterapi.....	49
<b>Gambar 4. 10</b> Plot $\ln[-\ln S^{\wedge}(t)]$ Faktor Komplikasi.....	49
<b>Gambar 4. 11</b> Plot $\ln[-\ln S^{\wedge}(t)]$ Faktor Penyakit Penyerta.....	50
<b>Gambar 4. 12</b> Plot $\ln[-\ln S^{\wedge}(t)]$ Faktor Status Anemia.....	51
<b>Gambar 4. 13</b> Plot $\ln[-\ln S^{\wedge}(t)]$ Faktor Status Operasi.....	51

## DAFTAR TABEL

	Halaman
<b>Tabel 3.1</b> Variabel Prediktor Penelitian .....	28
<b>Tabel 3.2</b> Bentuk Struktur Data .....	29
<b>Tabel 4. 1</b> Status Kambuh Terhadap Variabel Usia.....	33
<b>Tabel 4. 2</b> Status Kambuh Terhadap Variabel Kemoterapi .....	34
<b>Tabel 4. 3</b> Status Kambuh Terhadap Variabel Komplikasi .....	35
<b>Tabel 4. 4</b> Status Kambuh Terhadap Variabel Penyakit Penyerta .....	35
<b>Tabel 4. 5</b> Status Kambuh Terhadap Variabel Status Anemia.....	36
<b>Tabel 4. 6</b> Status Kambuh Terhadap Variabel Status Operasi.....	36
<b>Tabel 4. 7</b> Uji Log-Rank Faktor Usia .....	39
<b>Tabel 4. 8</b> Uji Log-Rank Faktor Kemoterapi.....	40
<b>Tabel 4. 9</b> Uji Log-Rank Faktor Komplikasi .....	42
<b>Tabel 4. 10</b> Uji Log-Rank Faktor Penyakit Penyerta.....	44
<b>Tabel 4. 11</b> Uji Log-Rank Faktor Status Anemia .....	45
<b>Tabel 4. 12</b> Uji Log-Rank Faktor Status Operasi.....	47
<b>Tabel 4. 13</b> Uji Asumsi <i>Proportional Hazard</i> Metode <i>Goodness Of Fit</i> .....	52
<b>Tabel 4. 14</b> Uji Asumsi <i>Proportional Hazard</i> Metode Variabel <i>Time Dependent</i> .....	53
<b>Tabel 4. 15</b> Estimasi Parameter Model <i>Cox Extended</i> dengan Fungsi Waktu.....	54
<b>Tabel 4. 16</b> Estimasi Parameter Model <i>Cox Extended</i> dengan Fungsi Waktu Variabel yang Signifikan.....	55
<b>Tabel 4. 17</b> Hazard Ratio Status Operasi Pasien Kanker Serviks .....	56
<b>Tabel 4. 18</b> Estimasi Parameter Model <i>Cox Extended</i> dengan Fungsi <i>Heaviside</i> .....	57
<b>Tabel 4. 19</b> Estimasi Parameter Model <i>Cox Extended</i> dengan Fungsi <i>Heaviside</i> Variabel yang Signifikan .....	58
<b>Tabel 4. 20</b> Hazard Ratio Model <i>Cox Extended</i> dengan Fungsi <i>Heaviside</i> .....	58
<b>Tabel 4. 21</b> Nilai AIC Model <i>Cox Extended</i> dengan Fungsi Waktu dan Fungsi <i>Heaviside</i> .....	59

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
<b>Lampiran 1.</b> Data Waktu Survival Pasien Kanker Serviks di RSUD dr.Soetomo Surabaya. ....	65
<b>Lampiran 2.</b> Syntax SAS yang Digunakan untuk Membuat Kurva Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank. ....	66
<b>Lampiran 3.</b> Syntax SAS Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> Secara Grafik .....	68
<b>Lampiran 4.</b> Syntax SAS Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> Menggunakan <i>Goodness of Fit</i> . ....	71
<b>Lampiran 5.</b> Syntax SAS Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> Menggunakan Variabel <i>Time Dependent</i> . ....	72
<b>Lampiran 6.</b> Syntax SAS Regresi <i>Cox Extended</i> .....	74
<b>Lampiran 7.</b> Output SAS Uji Log-Rank.....	75
<b>Lampiran 8.</b> Output Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> Menggunakan Metode <i>Goodness Of Fit</i> .....	81
<b>Lampiran 9.</b> Output Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> Menggunakan Variabel <i>Time Dependent</i> .....	82
<b>Lampiran 10.</b> Output Model <i>Cox Extended</i> Menggunakan Fungsi Waktu (Seluruh Variabel).....	84
<b>Lampiran 11.</b> Output Model <i>Cox Extended</i> Menggunakan Fungsi <i>Heaviside</i> (Seluruh Variabel).....	85
<b>Lampiran 12.</b> Model <i>Cox Extended</i> Hanya Variabel Signifikan .....	86
<b>Lampiran 13.</b> Output Model <i>Cox Extended</i> berbagai Fungsi Waktu.....	88
<b>Lampiran 14.</b> Kode Etik Penelitian Kesehatan .....	91
<b>Lampiran 15.</b> Surat Pernyataan Data Sekunder .....	92

*(Halaman ini sengaja dikosongkan)*

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Kanker serviks merupakan salah satu penyakit kanker yang cukup sering diderita oleh wanita di Indonesia. Kasus kanker yang terletak di leher rahim tersebut menempati peringkat teratas didunia yang menyebabkan kematian wanita dan lebih dari 85% terjadi di Negara berkembang. Sebanyak 270.000 wanita meninggal dunia setiap tahunnya karena menderita kanker serviks (WHO, 2013). Di Indonesia kanker serviks menempati urutan pertama diantara tumor yang lain (Prawiroharjo, 2010). Menurut Yayasan Kanker Indonesia (2013) sebanyak 20 hingga 25 wanita di Indonesia meninggal karena menderita kanker serviks tersebut. Jika tidak dilakukan pencegahan angka tersebut diperkirakan akan terus meningkat sebesar 25% dalam kurun waktu 10 tahun (Rasjidi, 2012).

Kurangnya kesadaran wanita di Indonesia melakukan pencegahan salah satunya adalah lesi pre kanker yaitu dengan melakukan pendeteksian kanker pada stadium dini menjadi penyebab tingginya angka kematian pada pasien kanker serviks (Dwipoyono, 2009). Perlunya mendeteksi kanker pada stadium dini merupakan cara yang cukup efektif karena sebesar 85% mampu mengurangi angka kematian dan angka kejadian yang disebabkan oleh kanker serviks (Yayasan Kanker Indonesia, 2013). International Agency for Research on Cancer (2005) menilai suatu Negara dianggap telah berhasil dalam menangani kasus kanker serviks apabila Negara tersebut mampu meningkatkan probabilitas ketahanan hidup pasien yang mengalami kanker serviks. Para ahli kedokteran juga menggunakan angka probabilitas ketahanan hidup pasien kanker serviks setelah didiagnosis positif mengidap kanker serviks untuk mengetahui ketahanan hidup pasien. Menurut American Cancer Society (2014) menyebutkan bahwa 87% adalah probabilitas ketahanan hidup pasien selama satu tahun. Salah satu faktor utama

penyebab kanker serviks adalah virus HPV (Human Papilloma Virus) yaitu merupakan virus yang menular melalui hubungan seks dan dapat menginfeksi bagian sel di permukaan kulit seperti misalnya kulit yang melapisi alat kelamin. Virus HPV terdiri dari beberapa golongan yang beresiko tinggi terhadap kanker serviks. Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks berdasarkan penelitian yang telah dilakukan yaitu usia sebagai faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup pasien, stadium kanker serviks sebagai faktor yang berhubungan dengan ketahanan hidup pasien (Gayatri, 2002). Menurut Sirait, Ryadina dan Sihombing (2004) mengatakan bahwa stadium dan kelengkapan pengobatan berpengaruh signifikan terhadap ketahanan hidup, anemia dan kelengkapan pengobatan juga sebagai faktor yang berpengaruh terhadap ketahanan hidup pasien (Wijayanti, 2014) dan komplikasi menurut Inayati (2015) merupakan faktor yang berpengaruh terhadap ketahanan hidup pasien kanker serviks. Rumah Sakit dr. Soetomo Surabaya merupakan rumah sakit yang digunakan sebagai rujukan di wilayah Jawa Timur, dan sekitar sepuluh pasien yang datang didiagnosis mengalami kanker serviks setiap harinya (Jawa Pos National Network, 2014).

Analisis *Survival* merupakan salah satu metode yang dapat digunakan untuk menganalisis kekambuhan pasien kanker serviks berdasarkan waktu hingga terjadinya *event*. Pengolahan data *survival* biasanya menggunakan asumsi *cox proportional hazard* dimana suatu individu akan mengalami kejadian pada suatu waktu tertentu dinyatakan dengan *hazard rate* (Aini, 2011). Metode yang dapat digunakan untuk menyelesaikan permasalahan tersebut adalah analisis regresi yang memperhatikan pola hubungan antara variabel respon dengan variabel prediktor. Model *cox proportional hazard* merupakan salah satu dari model regresi semiparametrik yang memiliki asumsi dimana nilai *hazard ratio* adalah konstan. *Hazard ratio* menurut Aini (2011) sebagai pengaruh yang dapat dilihat berupa perbandingan dari dua objek dengan kondisi berbeda. Waktu

seringkali menyebabkan perubahan pada hazard ratio, sehingga perlu dilakukan pemenuhan asumsi *cox proportional hazard*. Apabila asumsi tidak terpenuhi maka dilakukan modifikasi pada model *cox* tersebut tanpa melibatkan variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Salah satu metode yang sering digunakan peneliti pada permasalahan tersebut adalah dengan menggunakan Regresi *Cox Stratifikasi* atau Regresi *Cox Extended* untuk mengatasi variabel bebas yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*.

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan analisis *survival* dengan menggunakan model *cox stratifikasi* oleh Inayati (2015) tentang ketahanan hidup pasien pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya diperoleh faktor yang mempengaruhi adalah stadium kanker serviks yang bergantung pada waktu. Selanjutnya penelitian juga dilakukan oleh Afifah (2016) dengan memodelkan ketahanan hidup pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya menggunakan regresi *Cox Extended* diperoleh faktor penyebabnya adalah stadium IV dan jenis pengobatan seperti kemoterapi dan transfusi PRC. Berdasarkan uraian diatas maka pada penelitian ini ingin dilakukan analisis regresi *Cox Extended* pada pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya untuk memodelkan kekambuhan pasien selama dua tahun yaitu dimulai dari tanggal 1 Januari 2015 hingga 29 November 2016. Analisis ini digunakan berdasarkan pengujian asumsi *cox proportional hazard* pada setiap variabel data selama dua tahun tersebut terdapat variabel yang tidak memenuhi asumsi tersebut.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berikut merupakan rumusan masalah berdasarkan latar belakang.

1. Bagaimana kurva *survival* pada pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya dan perbedaan kurva tersebut berdasarkan faktor usia, kemoterapi, komplikasi, penyakit penyerta, status anemiadan status operasi menggunakan uji Log-Rank?



2. Bagaimana model kekambuhan pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya dengan menggunakan metode regresi *Cox Extended*?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Membuat kurva *survival* pada pasien kanker serviks dan menguji perbedaan kurva tersebut berdasarkan faktor usia, kemoterapi, komplikasi, penyakit penyerta, status anemiadan status operasi di RSUD dr. Soetomo menggunakan uji Log-Rank.
2. Mampu memodelkan kekambuhan pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya menggunakan regresi *Cox Extended*.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dalam penelitian kali ini adalah sebagai berikut.

1. Memberikan manfaat bagi mahasiswa untuk menambah pengetahuan mengenai analisis *survival* pada model regresi *Cox Extended*.
2. Dapat memberikan informasi kepada Rumah Sakit terkait faktor-faktor yang mempengaruhi kekambuhan pasien kanker serviks berdasarkan analisis *survival*.

### 1.5 Batasan Masalah

1. Data penelitian yang digunakan merupakan data rekam medis pasien kanker serviks yang melakukan rawat inap di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Soetomo Surabaya dalam selang waktu penelitian selama dua tahun yaitu dimulai pada tanggal 1 Januari 2015 hingga berakhirnya penelitian yaitu tanggal 29 November 2016.
2. Waktu *survival* yang digunakan adalah saat awal pasien menjalani rawat inap hingga pertama kali kambuh dan kekambuhan setelahnya diabaikan.
3. Pada penelitian menggunakan data tersensor kanan.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Analisis Survival**

Analisis *survival* telah menjadi metode yang penting untuk menganalisis data mengenai waktu antar kejadian (time to event data) atau menganalisis data yang berhubungan dengan waktu. Kejadian didalam analisis *survival* dibagi menjadi dua kejadian dimana kejadian tersebut ditentukan oleh peneliti. Kejadian pertama yaitu (failure event) merupakan kejadian seperti kegagalan, kematian, kambuhnya suatu penyakit, respon dari suatu percobaan, atau peristiwa lain yang dipilih. Selain failure event pada analisis *survival* juga terdapat kejadian positif seperti kelahiran, kelulusan sekolah, kesembuhan dari suatu penyakit (Kleinbaum & Klein, 2012). Analisis *survival* secara umum memiliki tiga tujuan yaitu

- a. Mengestimasi dan menginterpretasikan *survivor function* dan/atau *hazard function* dari data *survival*.
- b. Membandingkan *survivor function* dan/atau *hazard function*.
- c. Mengetahui pengaruh dari variabel prediktor terhadap waktu *survival*.

Pada analisis *Survival* sering ditemukan istilah penyensoran. Penyensoran terjadi apabila data tidak dapat diamati secara lengkap karena individu selama penelitian hilang atau mengundurkan diri atau sampai akhir penelitian subjek tersebut belum mengalami kejadian tertentu, sedangkan data yang tidak tersensor dapat diamati secara lengkap sampai penelitian berakhir. Menurut Kleinbaum & Klein (2012) penyensoran berguna apabila peneliti tidak mengetahui waktu *survival* pada suatu pengamatan. Secara umum adanya data tersensor dikarenakan tiga hal berikut

- a. Hingga penelitian berakhir tidak terdapat kejadian yang dialami oleh individu yang sedang diamati.

- b. Selama penelitian berlangsung individu hilang dari pengamatan (*lost to follow up*).
- c. Selama penelitian terdapat individu yang meninggal dikarenakan oleh sebab yang lain (*withdrawn*).

Menurut Kleinbaum & Klein (2012) terdapat tiga kategori penyensoran di dalam analisis *survival* yaitu :

**a. Sensor Kanan (*Right Censored*)**

Data tersensor yang terjadi dikarenakan objek pengamatan belum mengalami kejadian hingga penelitian berakhir, sedangkan waktu awal dari individu dapat diamati secara penuh. Misalkan pada saat penelitian berlangsung terdapat individu yang pindah ke negara lain dan tidak dapat diamati lagi (*lost to follow up*) atau individu tersebut *withdrawn*. Individu ini memiliki waktu *survival* tersensor kanan karena memiliki beberapa alasan.

**b. Sensor Kiri (*Left Censored*)**

Data tersensor kiri terjadi dikarenakan peneliti tidak mengetahui awal pasti kejadian pada individu saat penelitian sudah dimulai. Sehingga nilai waktu *survival* kurang dari sama dengan waktu penelitian.

**c. Sensor Interval (*Interval Censored*)**

Sensor interval adalah sensor yang waktu *survival* berada dalam suatu selang tertentu atau diantara dua waktu pengamatan. Pada pengamatan pertama belum terjadi *event* pada individu dan pada pengamatan berikutnya dengan selang waktu tertentu telah terjadi *event* pada individu tersebut sehingga tidak tahu kapan persisnya *event* terjadi.

## 2.2 Kurva Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank

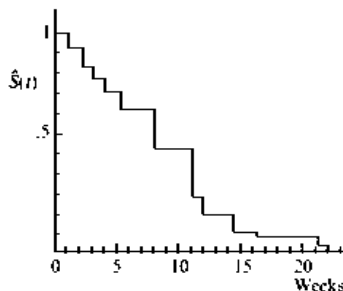
Menurut Kleinbaum & Klein (2012), analisis Kaplan-Meier digunakan untuk menaksir fungsi *survival*. Apabila probabilitas dari Kaplan-Meier adalah  $\hat{S}(t_{(j)})$  maka perasamaan umumnya adalah sebagai berikut.

$$\widehat{S}(t_{(j)}) = \widehat{S}(t_{(j-1)}) \times \widehat{P}_r(T > t_{(j)} | T \geq t_{(j)}) \quad (2.1)$$

dimana

$$\widehat{S}(t_{(j-1)}) = \prod_{i=1}^{j-1} \widehat{P}_r(T > t_{(i)} | T \geq t_{(i)}) \quad (2.2)$$

Berdasarkan hasil estimasi fungsi *survival* pada persamaan (2.2), dapat dibentuk kurva *survival* Kaplan-Meier yaitu suatu kurva yang menggambarkan hubungan antara estimasi fungsi *survival* dengan waktu *survival*. Berikut merupakan ilustrasi dari kurva *survival* Kaplan-Meier.



Gambar 2. 1 Ilustrasi Kurva Survival Kaplan-Meier

Selain mengetahui kurva Kaplan-Meier untuk membandingkan kurva *survival* dalam kelompok yang berbeda terdapat pula uji Uji Log-Rank yang merupakan uji statistik nonparametrik dan sesuai digunakan ketika data tidak simetris yaitu data miring ke kanan (Kleinbaum & Klein, 2012). Selain itu uji log rank dapat mengetahui efisiensi dari suatu perawatan baru dan dibandingkan dengan perawatan yang lama apabila yang diukur adalah waktu hingga terdapat kejadian.

Berikut ini adalah hipotesis yang digunakan dalam pengujian Log-Rank.

$H_0$ : Tidak terdapat perbedaan pada kurva *survival* antara kelompok yang berbeda

$H_1$ : Terdapat perbedaan pada kurva *survival* antara kelompok yang berbeda

Statistik uji:

$$X^2_{hitung} = \sum_{i=1}^G \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \quad (2.3)$$

Selanjutnya berikut adalah nilai hasil dari pengurangan *observed value* dengan *expected value*

$$O_i - E_i = \sum_{f=1}^h \sum_{i=1}^G (m_{if} - e_{if}) \quad (2.4)$$

$$e_{if} = \left( \left( \frac{n_{if}}{\sum_{f=1}^h \sum_{i=1}^G n_{if}} \right) \left( \sum_{f=1}^h \sum_{i=1}^G m_{if} \right) \right) \quad (2.5)$$

Daerah Kritis :

Tolak  $H_0$  apabila  $X^2_{hitung} > X^2_{(\alpha(i-1))}$  atau  $p\text{-value} < \alpha = 0,05$

Keterangan:

$O_i$  : nilai observasi individu kelompok ke-i

$E_i$  : nilai ekspektasi individu kelompok ke-i

$m_{if}$  : jumlah objek yang gagal pada kelompok ke-i dan waktu ke-t

$n_{if}$  : jumlah objek yang masih bertahan pada kelompok ke-i dan waktu ke-t

$e_{if}$  : nilai ekspektasi pada kelompok ke-i dan waktu ke-t

$n$  : banyaknya observasi

$G$  : banyaknya kelompok

$f$  : *failure event* (1, 2, ..., h)

$i$  : 1, 2, ..., G

### 2.3 Fungsi Kepadatan Peluang

Dalam analisis *survival* terdapat *survivor function* dimana fungsi tersebut berawal dari fungsi kepadatan peluang. Peluang suatu individu mati atau gagal dalam interval waktu  $t$  sampai  $t + \Delta t$  Fungsi kepadatan peluang dinotasikan dengan  $f(t)$  dan dirumuskan sebagai berikut

$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left[ \frac{P(t < T < (t + \Delta t))}{\Delta t} \right] = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left[ \frac{P(F < (t + \Delta t) - F(t))}{\Delta t} \right] \quad (2.6)$$

Misalkan  $T$  adalah variabel random bukan negatif pada interval  $[0, \infty)$  yang menunjukkan waktu hidup pada suatu populasi dan  $f(t)$  merupakan fungsikepadatan peluang dari  $s$  maka fungsi distribusi kumulatif  $F(t)$  sebagai berikut

$$F(t) = P(T \leq t) = \int_0^t f(x) dx \quad (2.7)$$

## 2.4 Fungsi Survival dan Fungsi Hazard

Jika  $T$  merupakan variabel random tidak negatif pada interval  $[0, \infty)$  yang menunjukkan waktu individu sampai mengalami kejadian pada populasi  $f(t)$  merupakan fungsi kepadatan peluang dari  $t$  maka peluang suatu individu tidak mengalami kejadian sampai waktu  $t$  dinyatakan dengan fungsi *survival*  $S(t)$ .

$$S(t) = P(T > t) = \int_0^t f(x) dx \quad (2.8)$$

Dari definisi fungsi distribusi kumulatif dari  $T$ , fungsi *survival* dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$\begin{aligned} S(t) &= P(T > t) = 1 - P(T \leq t) = 1 - F(t) \\ S(t) &= 1 - F(t) \end{aligned} \quad (2.9)$$

Hubungan kepadatan peluang, fungsi distribusi kumulatif dari  $T$  dengan fungsi *survival* yaitu

$$f(t) = F'(t) = -S'(t) \quad (2.10)$$

Peluang kejadian  $A$  dengan syarat  $B$  dinyatakan dengan lambang  $P(A|B)$ , sehingga dapat diperoleh hubungan antara fungsi *survival* dan fungsi hazard yang dinyatakan sebagai berikut

$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)} \quad (2.11)$$

Misalkan  $T$  variabel random non negatif pada interval  $[0, \infty)$  yang menunjukkan waktu individu sampai mengalami kejadian pada suatu populasi, maka peluang bahwa individu mengalami kejadian dinyatakan dengan fungsi hazard  $h(t)$ . Berdasarkan teori peluang bersyarat diperoleh fungsi hazard dan fungsi *survival* sebagai berikut

$$\begin{aligned} h(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t \cap T \geq t)}{P(T \geq t)\Delta t} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{S(t) \cdot \Delta t} \\ &= \frac{1}{S(t)} \cdot \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t} \\ &= \frac{1}{S(t)} \cdot \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(T < t + \Delta t) - P(T < t)}{\Delta t} \\ &= \frac{1}{S(t)} \cdot \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t} = \frac{f(t)}{S(t)} \end{aligned} \quad (2.12)$$

Dari hasil substitusi persamaan diatas dapat diperoleh fungsi hazard sebagai berikut

$$\begin{aligned} h(t) &= \frac{S'(t)}{S(t)} = h(t) = \frac{\left(\frac{d(1-S(t))}{dt}\right)}{S(t)} \\ &= \frac{\left(\frac{-d(S(t))}{dt}\right)}{S(t)} \end{aligned} \quad (2.13)$$

Sehingga berdasarkan persamaan diatas diperoleh,

$$\begin{aligned} -h(x)dx &= \frac{1}{S(t)} d(S(t)) \\ -\int_0^t h(x)dx &= \int_0^t \frac{1}{S(t)} d(S(t)) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 &= \ln S(t) \Big|_0^t \\
 &= \ln S(t) - \ln S(0) = \ln S(t)
 \end{aligned} \tag{2.14}$$

Dari persamaan diatas didapatkan fungsi *hazard* maka fungsi kumulatif *hazard* dinyatakan dengan  $H(t)$ .

$$H(t) = - \int_0^t h(x) dx \tag{2.15}$$

Sehingga rumus berikut ini adalah hubungan antara *hazard function* dan *survival function*

$$H(t) = - \ln S(t) \tag{2.16}$$

## 2.5 Model Cox Proportional Hazard

Pada analisis *survival* model *Cox Proportional Hazard* merupakan model yang paling sering digunakan untuk mengetahui hubungan terjadinya event dengan waktu (Kleinbaum & Klein, 2012). Hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat dapat diketahui dengan melihat fungsi hazardnya. Berikut ini merupakan persamaan dari model *Cox Proportional Hazard*

$$h(t, \mathbf{x}) = h_0(t) \exp \sum_{k=1}^p \beta_k x_k ; \mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_p) \tag{2.17}$$

Dimana  $h_0(t)$  adalah baseline fungsi *hazard* dan  $\mathbf{x}$  merupakan variabel yang tidak bergantung pada waktu. Model *cox proportional hazard* pada persamaan diatas dapat dilihat nilai *hazard* dari satu individu bergantung pada waktu yang dibuktikan dengan  $\exp \sum_{k=1}^p \beta_k x_k$  yang dipengaruhi oleh variabel  $\mathbf{x}$ . Oleh sebab itu diperlukan metode seperti regresi *Cox Stratified* dan regresi *Cox Extended* untuk memodelkan nilai *hazard ratio*. Kedua metode tersebut merupakan model semiparametrik karena tidak memerlukan informasi distribusi waktu *survival*. Misalkan terdapat individu A dan B maka *hazard ratio*-nya adalah sebagai berikut



$$\begin{aligned}
\widehat{HR} &= \frac{\widehat{h}_A(t, \mathbf{x}^*)}{\widehat{h}_B(t, \mathbf{x})} = \frac{\widehat{h}_0(t) \exp(\sum_{k=1}^p \widehat{\beta}_k x_k^*)}{\widehat{h}_0(t) \exp(\sum_{k=1}^p \widehat{\beta}_k x_k)} \\
&= \exp\left(\sum_{k=1}^p \widehat{\beta}_k x_k^* - \sum_{k=1}^p \widehat{\beta}_k x_k\right) \\
\widehat{HR} &= \exp\left(\sum_{k=1}^p \widehat{\beta}_k (x_k^* - x_k)\right) \tag{2.18}
\end{aligned}$$

Keterangan :

$\mathbf{x}^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_p^*)$  : himpunan variabel prediktor untuk individu A.

$\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_p)$  : himpunan variabel prediktor untuk individu B.

Dari persamaan diatas variabel  $\mathbf{x}$  akan memenuhi asumsi *proportional hazard* apabila nilai *hazard ratio* konstan.

Selanjutnya dilakukan estimasi parameter model *cox proportional hazard* dengan memaksimumkan fungsi parsial *likelihood* menggunakan *Maximum Partial Likelihood Estimation (MPLE)*. Misal data terdiri dari  $n$  pengamatan waktu *survival* yaitu  $t_1, t_2, \dots, t_n$  dan  $d_j$  adalah status *event* pada individu ke- $j$  dengan nilai

$$d_j = \begin{cases} 0 & ; \text{individu ke } - j \text{ tersensor} \\ 1 & ; \text{lainnya} \end{cases}$$

Sehingga dapat diketahui fungsi parsial *likelihood* dari *cox proportional hazard* adalah sebagai berikut

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{j=1}^n \left( \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{(j)})}{\sum_{f \in R(t_{(j)})} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_f)} \right)^{d_j} \tag{2.19}$$

Dari fungsi *partial likelihood* langkah selanjutnya adalah memaksimumkan fungsi turunan pertama  $\ln L(\boldsymbol{\beta})$  dengan metode Newton-Raphson (Collet, 2003). Langkah pertama metode Newton-Raphson adalah menentukan estimasi awal parameter  $\hat{\boldsymbol{\beta}}_0 = [\beta_{00} \beta_{10} \dots \beta_{p0}]$  dengan  $p$  adalah banyaknya parameter yang

akan diestimasi dimisalkan iterasi pada saat  $s = 0$ . Selanjutnya adalah membentuk vektor *gradient* dengan persamaan sebagai berikut

$$g^T(\hat{\boldsymbol{\beta}}_{(s)})_p = \left[ \frac{\partial \ln L(.)}{\partial \beta_1}, \frac{\partial \ln L(.)}{\partial \beta_2}, \frac{\partial \ln L(.)}{\partial \beta_3}, \dots, \frac{\partial \ln L(.)}{\partial \beta_p} \right]_{\beta = \hat{\beta}_{(s)}} \quad (2.20)$$

Setelah membentuk vektor gradient maka dapat diperoleh bentuk matriks *hessian* dengan elemennya sebagai berikut

$$\mathbf{H}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_{(s)})_{p \times p} = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 \ln L(.)}{\partial \beta_1^2} & \frac{\partial^2 \ln L(.)}{\partial \beta_1 \partial \beta_2} & \dots & \frac{\partial^2 \ln L(.)}{\partial \beta_1 \partial \beta_p} \\ \frac{\partial^2 \ln L(.)}{\partial \beta_2^2} & \dots & \dots & \dots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 \ln L(.)}{\partial \beta_p^2} & \dots & \dots & \dots \end{bmatrix}_{\beta = \hat{\beta}_{(s)}} \quad (2.21)$$

Selanjutnya adalah melakukan iterasi pada saat  $s = 0$  maka persamaannya menjadi  $\hat{\boldsymbol{\beta}}_{(s+1)} = \hat{\boldsymbol{\beta}}_{(s)} - \mathbf{H}_s^{-1}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_{(s)})g_s(\hat{\boldsymbol{\beta}}_{(s)})$  dengan  $\varepsilon$  merupakan bilangan yang sangat kecil maka iterasi akan berhenti saat  $\|\hat{\boldsymbol{\beta}}_{(s+1)} - \hat{\boldsymbol{\beta}}_{(s)}\| \leq \varepsilon$ .

Dalam model *Cox proportional hazard*, terdapat  $k$  variabel prediktor  $x_1, x_2, \dots, x_p$  dan taksiran koefisien dari variabel tersebut adalah  $\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2, \dots, \hat{\beta}_p$ . Berikut ini merupakan taksiran *hazard function* individu- $j$ .

$$\hat{h}_j(t) = \hat{h}_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}'\mathbf{x}_{(j)}) \quad (2.22)$$

*Maximum likelihood* digunakan untuk mengestimasi fungsi *baseline* sehingga seorang individu dapat ditaksir dengan estimasi berikut ini

$$\hat{h}_0(t) = 1 - \xi_t \quad (2.23)$$

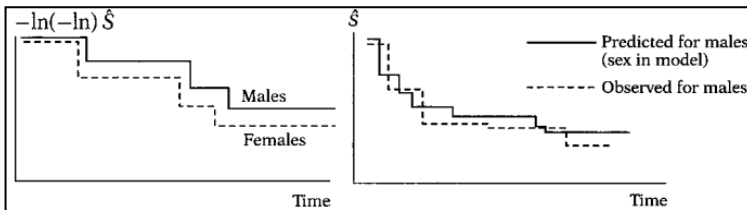
$$\text{Dimana } \xi_j = \left( 1 - \frac{\exp(\beta' x_{(j)})}{\sum_{f \in R(t_{(j)})} \exp(\beta' x_f)} \right)^{\exp(-\beta' x_{(j)})}$$

## 2.6 Pengujian Asumsi Proportional Hazard

Menurut Kleinbaum & Klein (2012) asumsi proportional hazard merupakan suatu kondisi dimana nilai *hazard ratio* bersifat konstan. Terdapat tiga metode untuk memenuhi asumsi cox proportional hazard yaitu sebagai berikut.

### 1. Grafik

Grafik yang digunakan dalam pengujian asumsi PH yaitu plot kurva Kaplan-Meier pengamatan (*observed*) dan prediksi (*expected*) dari model Cox PH dan plot  $-\ln(-\ln S(t))$  terhadap waktu *survival*. Berikut ini adalah gambar plot *observed versus expected* dan plot *survival* -  $\ln(-\ln S(t))$ .



**Gambar 2. 2** Plot Versus Expected dan Plot Survival -  $\ln(-\ln[S(t)])$

Pada gambar (a), asumsi PH terpenuhi apabila garis antar kategori sejajar sedangkan untuk gambar (b) asumsi PH terpenuhi apabila kurva *survival* pengamatan (*observed*) dan prediksi (*expected*) berdekatan (hampir berhimpit).

### 2. Uji Goodness of Fit

*Pengujian goodness of fit* sering digunakan untuk uji asumsi PH dengan menggunakan pendekatan statistik. Berikut ini adalah langkah-langkah pengujian asumsi PH dengan uji *goodness of fit* (GOF).

- a. Mendapatkan residual *schoenfeld* menggunakan model *Cox Proportional Hazard* untuk setiap variabel prediktor. Residual *schoenfeld* ada pada setiap variabel prediktor pada model dan kejadian yang dialami oleh suatu objek.

- b. Membuat variabel *rank* waktu *survival* yang telah diurutkan berdasarkan waktu *survival* mulai dari individu yang mengalami *event* pertama kali.
- c. Melakukan pengujian korelasi antara variabel residual *schoenfeld* dan *rank* waktu *survival*.

Residual *schoenfeld* dari variabel prediktor ke- $k$  dari individu yang mengalami *event* pada waktu  $t_{(j)}$  dapat dirumuskan sebagai berikut

$$PR_{kj} = x_{kj} - E\langle x_{kj} | R(t_{(j)}) \rangle \quad (2.24)$$

$$\text{Dimana } E\langle x_{kj} | R(t_{(j)}) \rangle = \frac{\sum_{l \in R(t_{(j)})} x_{kl} \exp(\beta' x_l)}{\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp(\beta' x_l)}$$

Keterangan

$PR_{kj}$  : residual *schoenfeld* untuk variabel ke- $k$  individu yang mengalami *event* pada waktu  $t_{(j)}$ .

$x_{kj}$  : nilai dari variabel prediktor ke- $k$  dari individu yang mengalami *event* pada waktu  $t_{(j)}$ .

$E\langle x_{kj} | R(t_{(j)}) \rangle$  : *conditional expectation*  $x_{kj}$  jika diketahui  $R_{t(j)}$

Selanjutnya adalah melakukan pengujian antara residual *schoenfeld* dengan *rank* waktu *survival* untuk setiap variabel digunakan koefisien korelasi pearson sebagai berikut

$$r_{RT, PR_k} = \frac{\sum_{j=1}^n (PR_{kj} - \overline{PR}_{kj})(RT_j - \overline{RT}_j)}{\sqrt{\sum_{j=1}^n (PR_{kj} - \overline{PR}_{kj})^2} \sqrt{\sum_{j=1}^n (RT_j - \overline{RT}_j)^2}} \quad (2.25)$$

Hipotesis :

$$H_0 : \rho = 0$$

$$H_1 : \rho \neq 0$$

Statistik Uji:

$$t_{hit} = \frac{r_{RT, PR_k} \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2_{RT, PR_k}}} \quad (2.26)$$

Tolak  $H_0$  jika  $|t_{hit}| > t_{\alpha/2, n-2}$  atau  $p$ -value kurang dari  $\alpha$ .

### 3. Variabel Time Dependent

Variabel *time dependent* pada *survival* menggunakan fungsi waktu dengan hipotesis sebagai berikut

Hipotesis :

$$H_0 : \delta_1 = \delta_2 = \dots = \delta_q = 0$$

$$H_1 : \text{minimal terdapat satu } \delta_m \neq 0; \quad m = 1, 2, 3, \dots, q$$

Koefisien regresi dari  $m$  variabel prediktor yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* diwakili oleh  $\delta_m$ . Sehingga statistik uji yang digunakan menggunakan *likelihood ratio* sebagai berikut

$$LR = -2 \ln L_{PH \text{ model}} - (-2 \ln L_{ext.cox \text{ model}}) \sim X_p^2 \quad (2.27)$$

## 2.7 Model Cox Extended

Jika terdapat variabel prediktor yang bergantung pada waktu sehingga asumsi *proportional hazard* tidak dipenuhi maka dapat menggunakan metode regresi *Cox Extended*. Definisi variabel yang nilainya bisa berubah setiap saat merupakan variabel yang bergantung terhadap waktu (Kleinbaum & Klein, 2012). Jika terdapat salah satu variabel yang nilainya berubah dari waktu ke waktu maka asumsi *proportional hazard* tidak terpenuhi. Apabila terdapat  $q$  variabel prediktor yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*, maka sebanyak  $q$  variabel yang harus dilakukan untuk membentuk model *extended Cox* yaitu sebagai berikut

$$h(t, \mathbf{x}(t)) = h_0(t) \exp \left[ \sum_{k=1}^p \beta_k x_k + \sum_{m=1}^q \delta_m x_m g_m(t) \right] \quad (2.28)$$

*Hazard ratio* pada *Cox Extended model* tidak memerlukan terpenuhinya asumsi *proportional hazard*. Rumus untuk *hazard ratio* adalah sebagai berikut

$$\widehat{HR}(t) = \frac{\widehat{h}(t, \mathbf{x}^*(t))}{\widehat{h}(t, \mathbf{x}(t))}$$

$$\widehat{HR}(t) = \exp \left[ \sum_{k=1}^p \widehat{\beta}_k [x_k^* - x_k] + \sum_{m=1}^q \delta_m [x_m^*(t) - x_m(t)] \right] \quad (2.29)$$

Menurut Collet (2003) persamaan yang digunakan untuk menaksir parameter pada *extended Cox model* menggunakan *maximum partial likelihood estimation* adalah sebagai berikut

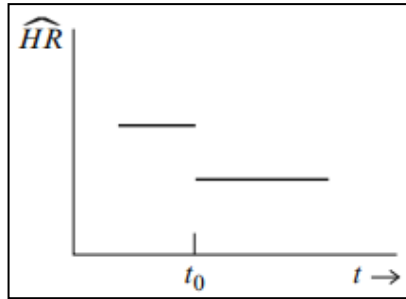
$$\ln L(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{j=1}^n d_j \left\{ \boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_j(t_j) - \ln \sum_{f \in R(t_{(j)})} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_f(t_j)) \right\} \quad (2.30)$$

Selanjutnya memaksimumkan persamaan diatas dengan menggunakan metode *Newton-Raphson* untuk mendapatkan taksiran parameter model *Cox Extended*. Sehingga dapat mengestimasi model *Cox Extended* pada nilai *hazard function* yaitu sebagai berikut

$$\widehat{h}_0(t) = -\ln \widehat{s}_0(t) = \sum_{j=1}^n \frac{d_j}{\sum_{f \in R(t_{(j)})} \exp\{\widehat{\boldsymbol{\beta}}' \mathbf{x}_f(t)\}} \quad (2.31)$$

Dimana  $j = 1, 2, \dots, n$  merupakan individu yang diamati dan  $\mathbf{x}_f(t)$  adalah vektor yang berisi variabel prediktor pada individu ke- $j$  pada waktu  $t_j$ .

Pada pemodelan regresi *Cox Extended* terdapat fungsi *heaviside* atau fungsi tangga yang digunakan apabila nilai *hazard ratio* bernilai konstan pada interval tertentu namun berbeda antar selang waktu atau berubah pada waktu tertentu (Aini, 2011). Berikut ini merupakan salah satu contoh bentuk fungsi tangga atau fungsi *Heaviside* (Kleinbaum & Klein, 2012)



**Gambar 2. 3** Fungsi Heaviside

Fungsi *Heaviside* seperti pada gambar diatas memiliki nilai *hazard ratio* yang konstan dalam interval waktu yang berbeda. Pada model pertama memiliki pengaruh kuat sedangkan pada model kedua memiliki pengaruh yang kecil namun kedua model memiliki nilai *hazard ratio* yang konstan. Satu fungsi *Heaviside* didalam model *cox extended* memiliki persamaan sebagai berikut

$$h(t, \mathbf{x}(t)) = h_0(t) \exp \left[ \sum_{k=1}^p \beta_k x_k + \sum_{m=1}^q \delta_m x_m g_m(t) \right] \quad (2.32)$$

Dengan fungsi *heaviside*-nya adalah sebagai berikut

$$g_m(t) = \begin{cases} 1 & ; t \geq t_0 \\ 0 & ; t < t_0 \end{cases}$$

Apabila  $t \geq t_0$  maka  $g_m(t) = 1$  sehingga  $x_m \times g_m(t) = x_m$  namun jika  $t < t_0$  maka  $g_m(t) = 0$  sehingga  $x_m \times g_m(t) = 0$  sehingga model dan *hazard ratio* untuk kedua interval tersebut adalah sebagai berikut

a. Pada interval  $t \geq t_0$

- Model

$$h(t, \mathbf{x}(t)) = h_0(t) \exp \left[ \sum_{k=1}^p \beta_k x_k + \sum_{m=1}^q \delta_m x_m g_m(t) \right] \quad (2.33)$$

- Hazard Ratio

$$\widehat{HR} = \exp[\widehat{\beta} + \widehat{\delta}] \quad (2.34)$$

b. Pada interval  $t < t_0$

- Model

$$h(t, \mathbf{x}(t)) = h_0(t) \exp \left[ \sum_{k=1}^p \beta_k x_k \right] \quad (2.35)$$

- Hazard Ratio

$$\widehat{HR} = \exp[\widehat{\beta}] \quad (2.36)$$

## 2.8 Pengujian Signifikansi Parameter

Pengujian signifikansi parameter digunakan untuk mengetahui apakah variabel yang terdapat dalam model signifikan membentuk model. Pengujian signifikansi parameter dilakukan setelah mendapatkan model. Pengujian signifikansi parameter terdiri atas uji serentak dan uji parsial (Lee, 1997).

a. Uji Serentak

Uji signifikansi parameter secara serentak menggunakan uji *likelihood ratio* yaitu sebagai berikut

Hipotesis :

$$H_0 : \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_p = 0$$

$$H_1 : \text{minimal terdapat satu } \beta_k \neq 0, k = 1, 2, \dots, p$$

Statistik uji :

$$G^2 = -2 \ln \frac{L(\widehat{\omega})}{L(\widehat{\Omega})} \quad (2.37)$$

Daerah Kritis :

Tolak  $H_0$  jika jika  $G^2_{hit} > \chi^2_{\alpha, p}$

Dimana

$$L(\widehat{\Omega}) = \prod_{j=1}^n \left( \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{(j)})}{\sum_{f \in R(t_{(j)})} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_f)} \right)^{d_j} \quad (2.38)$$

$$L(\widehat{\omega}) = \prod_{j=1}^n \frac{n_j - m_j}{n_j} \quad (2.39)$$

Keterangan



- $L(\hat{\omega})$  : nilai *likelihood* untuk model tanpa variabel prediktor  
 $L(\hat{\Omega})$  : nilai *likelihood* untuk model dengan variabel prediktor  
 $n_j$  : jumlah subjek yang beresiko gagal sebelum waktu  $t_{(j)}$   
 $d_j$  : status *event* pada individu ke  $j$   
 $m_j$  : jumlah *event* pada waktu  $t_{(j)}$

b. Uji Parsial

Secara parsial hipotesis uji signifikansi parameter adalah sebagai berikut

Hipotesis :

$$H_0 : \beta_k = 0$$

$$H_1 : \beta_k \neq 0$$

Statistik uji yang digunakan adalah

$$W^2 = \frac{(\hat{\beta}_k)^2}{(SE(\hat{\beta}_k))^2} \sim \chi^2_{\alpha,1} \quad (2.40)$$

Dimana  $SE(\hat{\beta}_k)$  didapatkan dari akar matriks informasi Fisher's yang dirumuskan sebagai berikut

$$\begin{aligned}
 I(\hat{\beta}_k) &= H^{-1}(\hat{\beta}_k) \\
 \widehat{var}(\hat{\beta}_k) &= -I(\hat{\beta}_k) \\
 SE(\hat{\beta}_k) &= \sqrt{\widehat{var}(\hat{\beta}_k)}
 \end{aligned} \quad (2.41)$$

Daerah Kritis:

Tolak  $H_0$  jika  $W^2_{hit} > \chi^2_{\alpha,1}$  atau nilai *p-value*  $> \alpha$

## 2.9 Kanker Serviks

Kanker leher rahim atau lebih sering disebut kanker serviks merupakan kanker yang tumbuh di dalam leher rahim/serviks yang terdapat didalam organ bagian reproduksi pada tubuh wanita. Kanker serviks menempati urutan ketiga setelah kanker ovarium dan kanker endometrium (American Cancer Society,2013). Beberapa Negara berkembang kanker serviks adalah penyakit yang paling mematikan kedua, dengan kematian setiap tahunnya sebesar 270.000 kasus kanker serviks di seluruh dunia (WHO, 2013). Kurangnya kesadaran wanita di Indonesia

melakukan pencegahan salah satunya adalah lesi pre kanker yaitu dengan melakukan pendeteksian kanker pada stadium dini menjadi penyebab tingginya angka kematian pada pasien kanker serviks (Dwipoyono, 2009). Para ahli kedokteran juga menggunakan angka probabilitas ketahanan hidup pasien kanker serviks setelah didiagnosis positif mengidap kanker serviks untuk mengetahui ketahanan hidup pasien. International Agency for Research on Cancer (2005) menilai suatu Negara dianggap telah berhasil dalam menangani kasus kanker serviks apabila Negara tersebut mampu meningkatkan probabilitas ketahanan hidup pasien yang mengalami kanker serviks. Menurut *American Cancer Society* (2013) terdapat beberapa faktor yang dapat meningkatkan kasus kanker serviks pada wanita yaitu adalah sebagai berikut

1. HPV atau *Human Papilloma Virus*

HPV (*Human Papilloma Virus*) merupakan virus yang menular melalui hubungan seks dan dapat menginfeksi bagian sel di permukaan kulit. Seperti kulit yang melapisi alat kelamin, anus, mulut atau tenggorokan. HPV menyebabkan munculnya kutil dipermukaan kulit seperti di alat kelamin pria ataupun wanita. Beberapa jenis HPV terdapat jenis yang beresiko tinggi dan rendah. Jenis HPV yang beresiko tinggi seperti HPV 16 dan HPV 18 merupakan salah satu penyebab utama kanker serviks.

2. Merokok

Perokok aktif maupun pasif yang terbiasa menghirup asap rokok dapat mempengaruhi organ tubuh bagian dalam. Zat berbahaya dalam asap rokok tersebut terserap melalui paru-paru dan menyebar ke seluruh tubuh. Wanita perokok memiliki resiko terkena kanker 2 kali lebih daripada wanita yang bukan perokok karena merokok dapat membuat sistem kekebalan tubuh berkurang untuk melawan virus HPV.

3. HIV (*Human Immunodeficiency Virus*)

*Human Immunodeficiency Virus* merupakan virus penyebab penyakit AIDS yang merusak sistem kekebalan tubuh manusia.

Hal ini tentu berhubungan dengan kemungkinan wanita yang terinfeksi virus HIV akan beresiko terkena kanker leher rahim,

#### 4. Kontrasepsi

Sebuah penelitian telah menemukan fakta bahwa wanita yang pernah memasang alat kontrasepsi didalam rahim seperti IUD akan memiliki resiko terkena kanker serviks lebih tinggi. Apabila seorang wanita tertarik untuk memasang alat kontrasepsi sebaiknya harus didiskusikan terlebih dahulu untuk mengetahui manfaat serta resikonya.

#### 5. Banyaknya jumlah kehamilan

Seorang wanita yang pernah memiliki lebih dari 3 kehamilan dapat meningkatkan resiko yang menyebabkan tumbuhnya kanker serviks. Selain itu wanita pada masa kehamilan terdapat perubahan hormonal yang mungkin dapat menyebabkan wanita lebih rentan terinfeksi virus HPV karena pada saat masa kehamilan biasanya sistem kekebalan tubuhnya rendah.

#### 6. Riwayat Keluarga

Jika ibu atau saudara perempuan menderita kanker leher rahim maka terdapat kemungkinan anaknya lebih mudah 2 sampai 3 kali terserang kanker serviks, karena kanker serviks dapat diturunkan didalam keluarga itu sendiri. Kondisi ini membuat beberapa wanita didalam suatu keluarga kurang mampu melawan infeksi HPV daripada yang lain.

#### 7. Kemiskinan

Faktor kemiskinan juga dapat meningkatkan resiko untuk kanker serviks. Beberapa wanita yang berpenghasilan rendah tidak mampu memiliki perawatan kesehatan yang memadai untuk mendeteksi pra-kanker.

Pada penelitian sebelumnya dilakukan penelitian ketahanan hidup pasien kanker serviks diperoleh bahwa stadium dan kelengkapan pengobatan berpengaruh terhadap ketahanan hidup pasien kanker serviks (Sirait, Ryadina, & Sihombing, 2004). Penelitian selanjutnya dilakukan oleh Inayati (2015) terdapat beberapa faktor yang digunakan dalam penelitiannya yaitu usia, stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi, dan

status anemia. Faktor yang berpengaruh secara signifikan dalam ketahanan hidup pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya adalah komplikasi yaitu sebesar 82% . Sedangkan penelitian dilanjutkan oleh Afifah (2016) yang menyimpulkan bahwa ketahanan hidup pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya dipengaruhi oleh faktor stadium IV dan jenis pengobatan seperti Kemoterapi atau Transfusi PRC.

## **2.10 Kekambuhan Kanker Serviks**

Menurut Andrijono (2007) kekambuhan kanker serviks terbagi menjadi 3 jenis yaitu sebagai berikut

### **a. Kekambuhan Lokal**

Kekambuhan ini dikarenakan pasien pasca melakukan pembedahan atau radoterapi. Salah satu pilihan pada kekambuhan lokal adalah pembedahan histerektomi pada pengobatan menggunakan radioterapi. Pembedahan ini perlu dilakukan dengan hati-hati karena dapat menyebabkan resiko komplikasi sebesar 41% sehingga pemilihan pasien sangat menentukan. Kemampuan pasien bertahan setelah melakukan pembedahan adalah sebesar 44% .

### **b. Kekambuhan Sentral**

Kejadian kekambuhan ini terjadi pada 5 tahun pertama sebesar 6.8% pada 10 tahun sebesar 7.8% dan pada 20 tahun sebesar 9.6%. Kekambuhan ini dapat diterapi dengan pembedahan eksenterasi atau terapi radiasi. Sekitar 70% pasien yang melakukan pembedahan eksenterasi diperoleh 9% angka mortalitas dan 44% angka morbiditas dengan waktu survival 5 tahun sebesar 23%.

### **c. Kekambuhan Regional**

Kekambuhan ini meliputi berdasarkan organ genital pada dinding panggul. Kekambuhan regional pasca pasien melakukan pembedahan dapat diterapi dengan radioterapi.

*(Halaman ini sengaja dikosongkan)*

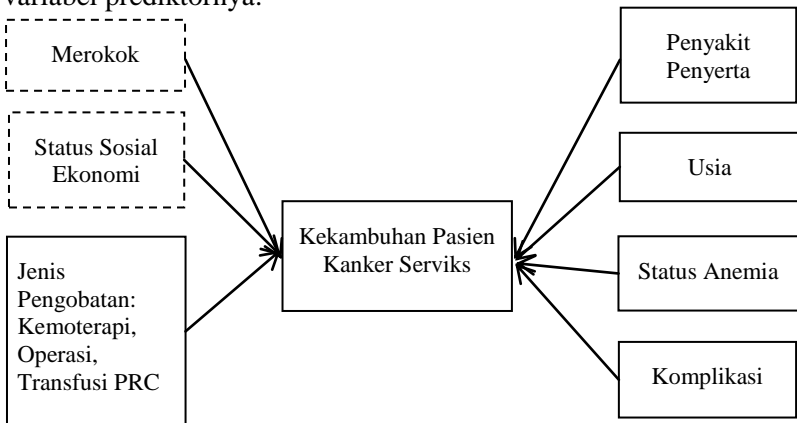
## BAB III METODOLOGI PENELITIAN

### 3.1 Sumber Data

Pada penelitian ini sumber data yang digunakan adalah data sekunder berupa data rekam medis pasien kanker serviks di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Soetomo Surabaya selama dua tahun yaitu dimulai dari tanggal 1 Januari 2015 hingga 29 November 2016 mengenai faktor-faktor apa saja yang mempengaruhi kekambuhan pada pasien kanker serviks dengan event yang digunakan adalah saat pasien datang kembali untuk menjalani rawat inap atau kambuh di RSUD dr. Soetomo Surabaya.

### 3.2 Kerangka Konsep

Menurut National Cancer Institute (2014) kanker serviks dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu usia, stadium klinik, kondisi umum pasien sebelum pengobatan, jenis pengobatan dan penyebaran kanker serviks didalam tubuh. Berikut merupakan kerangka konsep yang digunakan pada penelitian ini untuk menggambarkan hubungan antara variabel respon dengan variabel prediktornya.



**Gambar 3. 1** Kerangka Konsep Penelitian

Berdasarkan kerangka konsep penelitian diatas pasien yang mengidap kanker serviks dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu usia, jenis pengobatan pasien, komplikasi, penyakit penyerta dan status anemia. Menurut penelitian dari sudut pandang medis hubungan antar variabel pada gambar 2.3 yang dapat ditunjukkan sebagai berikut:

1. Menurut Diananda (2007) terdapat salah satu faktor yang mempengaruhi seseorang mengidap kanker serviks yaitu usia, usia pertama kali berhubungan seks dan status sosial ekonomi. Wanita yang berusia lebih dari 35 tahun dimana semakin tua usia seseorang maka akan lebih tinggi resikonya. Seseorang yang telah menikah terlalu dini dibawah usia 20 tahun juga akan beresiko 10-12 kali lebih besar terkena kanker serviks karena sel-sel yang terdapat didalam rahim masih terlalu rentan.
2. Adapun gejala yang dirasakan oleh pasien kanker serviks yaitu Anemia. Anemia merupakan keadaan di mana masa eritrosit dan atau masa hemoglobin yang beredar tidak memenuhi fungsinya untuk menyediakan oksigen bagi jaringan tubuh dan wajah pasien biasanya akan lebih pucat karena terjadi pendarahan dalam waktu yang lama. (Handayani & Haribowo, 2008).
3. Menurut Iskandar (2007) pasien kanker juga akan merasakan komplikasi yang sering terjadi yaitu infeksi, namun infeksi ini biasanya terdapat pada pengidap kanker stadium lanjut. Infeksi terjadi akibat kekurangan protein dan zat gizi lainnya (mengingat umumnya nafsu makan pasien kanker menurun) serta penekanan sistem imun yang sering terjadi setelah pengobatan.
4. Salah satu pengobatan yang biasa dilakukan oleh pasien adalah dengan melakukan tindakan operasi atau kemoterapi. Pengobatan tumor dengan memberikan obat pembasmi sel kanker (disebut sitostatika) yang diminum ataupun yang diinfuskan ke pembuluh darah adalah sebagai bentuk kemoterapi. Sehingga obat kemoterapi mampu menyebar ke

seluruh jaringan tubuh, dapat membasmi sel-sel kanker yang sudah menyebar luas di seluruh tubuh. Efek sampingnya biasanya lebih berat namun penyebaran obat kemoterapi lebih luas, maka menghilangkan sel kanker juga luas (Hendry, 2007).

### 3.3 Variabel Penelitian

Variabel penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah terdiri atas variabel dependen dan variabel independen. Kekambuhan pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya sebagai variabel dependen atau *survival time* ( $T$ ) dan status tersensor pasien yang menunjukkan kejadian gagal pada saat penelitian berlangsung ( $d$ ). Skema *survival* pada penelitian kali ini adalah sebagai berikut.

- a. Kejadian yang diteliti adalah kondisi pada saat pasien kanker serviks selama menjalani rawat inap kembali atau kambuh di RSUD dr. Soetomo Surabaya
- b. Skala pengukuran yang digunakan adalah dalam satuan hari
- c. Tipe sensor pada penelitian ini adalah sensor kanan dimana kondisi pasien dinyatakan meninggal atau pindah pengobatan hingga penelitian berakhir yaitu hingga tanggal 29 November 2016.

Adapun beberapa variabel yang digunakan pada penelitian ini antara lain adalah sebagai berikut.



**Tabel 3.1** Variabel Prediktor Penelitian

No	Variabel	Nama Variabel	Keterangan	Skala
1	T	Waktu <i>Survival</i>	Waktu Pasien kanker Serviks menjalani perawatan hingga dinyatakan kambuh atau meninggal atau berhenti/pindah pengobatan selama penelitian berlangsung	Rasio
2	d	Status Pasien	0 = Pasien kanker serviks pindah pengobatan atau meninggal( <i>tersensor</i> ) 1 = Pasien datang kembali menjalani rawat inap/kambuh( <i>event</i> )	Nominal
3	X <sub>1</sub>	Usia	Usia pasien kanker serviks	Rasio
4	X <sub>2</sub>	Kemoterapi	0 = Tidak 1 = Ya	Nominal
5	X <sub>3</sub>	Komplikasi	0 = Tidak 1 = Ya	Nominal
6	X <sub>4</sub>	Penyakit Penyerta	0 = Tidak (Sebagai penyakit utama) 1 = Ya (Sebagai penyakit penyerta)	Nominal
7	X <sub>5</sub>	Status Anemia	0 = Tidak 1 = Ya	Nominal
8	X <sub>6</sub>	Status Operasi	0 = Tidak 1 = Ya	Nominal

Selanjutnya merupakan bentuk struktur data pada penelitian yaitu sebagai berikut

Tabel 3.2 Bentuk Struktur Data

Pasien	$T$	$d$	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$X_4$	$X_5$	$X_6$
1	$T_1$	$d_1$	$X_{11}$	$X_{12}$	$X_{13}$	$X_{14}$	$X_{15}$	$X_{16}$
2	$T_2$	$d_2$	$X_{21}$	$X_{22}$	$X_{23}$	$X_{24}$	$X_{25}$	$X_{26}$
3	$T_3$	$d_3$	$X_{31}$	$X_{32}$	$X_{33}$	$X_{34}$	$X_{35}$	$X_{36}$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
j	$T_j$	$d_j$	$X_{j1}$	$X_{j2}$	$X_{j3}$	$X_{j4}$	$X_{j5}$	$X_{j6}$

Keterangan :

$T_1$  = Waktu *survival* pasien ke-j

$d_1$  = Status pasien ke-j

$X_{j1}$  = Usia pasien ke-j

$X_{j2}$  = Pasien menjalani kemoterapi pasien ke-j

$X_{j3}$  = Pasien mengalami komplikasi ke-j

$X_{j4}$  = Penyakit penyerta pasien ke-j

$X_{j5}$  = Status anemia pasien ke-j

$X_{j6}$  = Pasien menjalani operasi ke-j

### 3.4 Langkah Analisis

Berdasarkan tinjauan pustaka yang telah dibahas mengenai analisis *survival* dan *Cox Proportional Hazard* secara umum, maka akan dijelaskan proses untuk mendapatkan model regresi *Cox Extended*. Langkah-langkah dalam pemodelan regresi *cox extended* pada penelitian ini adalah sebagai berikut.

#### 1. Identifikasi Data

Proses identifikasi data dalam analisis *survival* sangat penting, dimana waktu *survival* serta variabel bebas dan terikat yang akan digunakan dalam penelitian ini ditentukan diawal proses analisis.

#### 2. Mendapatkan kurva *survival* pasien kanker serviks

Kurva *survival* pasien kanker serviks berdasarkan faktor-faktor yang diduga mempengaruhi kekambuhan pasien kanker serviks seperti faktor usia, kemoterapi, komplikasi, penyakit

penyerta, status anemia dan status operasi menggunakan kurva Kaplan-Meier.

### 3. Menguji perbedaan kurva *survival*

Membedakan kurva *survival* pasien kanker serviks yang berasal dari kelompok berbeda berdasarkan faktor usia, kemoterapi, komplikasi, penyakit penyerta, status anemia dan status operasi menggunakan uji Log-Rank.

### 4. Pengujian asumsi *cox proportional hazard*

Melakukan pengujian dengan menggunakan tiga pendekatan yaitu grafik, goodness of fit dan variabel dependent time.

### 5. Memodelkan kekambuhan Pasien Kanker Serviks

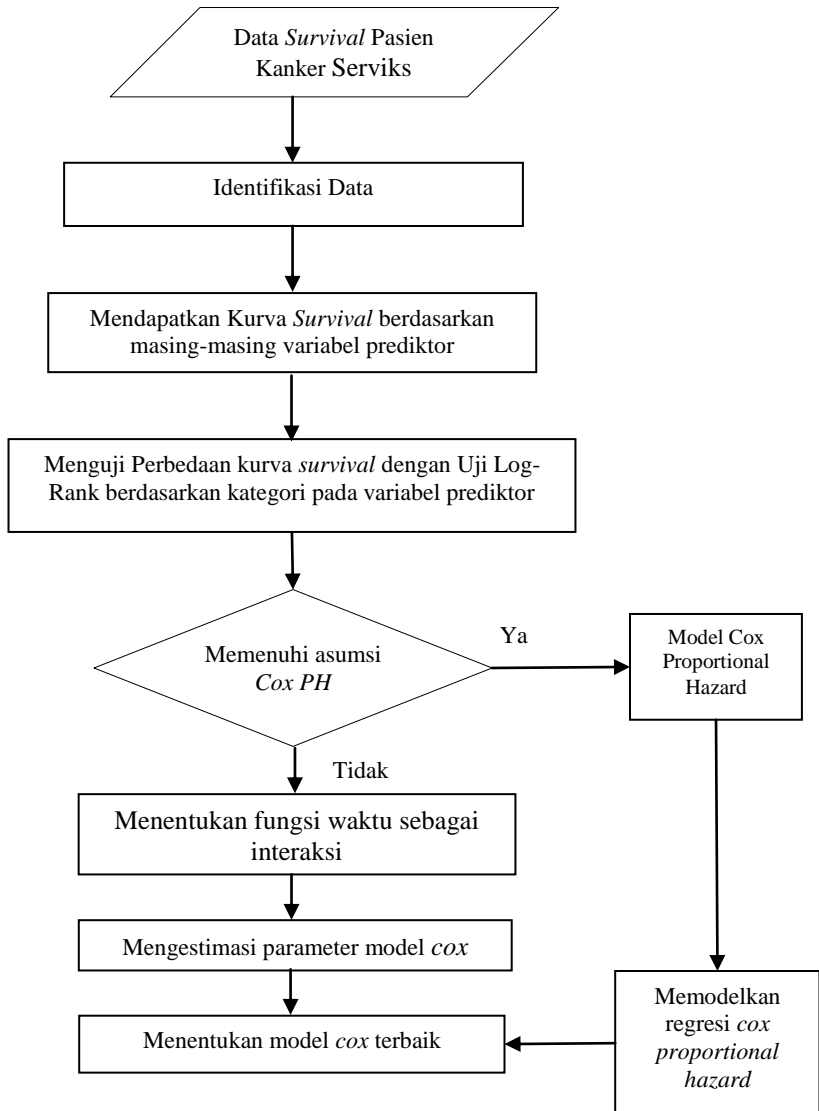
Pemodelan kekambuhan pasien kanker serviks dapat dilakukan dengan menggunakan regresi *Cox Extended* dengan tahapan sebagai berikut

- a. Mengidentifikasi variabel prediktor yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* dan memasukkan variabel tersebut ke dalam model *cox extended*.
- b. Mendapatkan fungsi waktu atau fungsi *Heaviside* sebagai interaksi dalam membentuk model regresi *cox extended* pada kekambuhan pasien kanker serviks.
- c. Menentukan variabel yang signifikan berpengaruh terhadap kekambuhan pasien kanker serviks berdasarkan estimasi model.
- d. Menghitung hazard ratio dari setiap variabel prediktor yang telah signifikan / berpengaruh terhadap kekambuhan pasien kanker serviks.
- e. Pemilihan Model Terbaik untuk memodelkan kekambuhan pasien kanker serviks dengan kriteria AIC terkecil.

### 6. Interpretasi Model Cox

Menjelaskan serta menyimpulkan hasil dari model terbaik yang digunakan dalam Regresi *cox extended* pada kekambuhan pasien kanker serviks.

Berikut merupakan *flowchart* yang digunakan sebagai tahapan analisis pada penelitian ini



**Gambar 3.2** Diagram Alir Penelitian

*(Halaman ini sengaja dikosongkan)*

## BAB IV ANALISIS DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Karakteristik Pasien Berdasarkan Faktor yang Mempengaruhi Kekambuhan Kanker Serviks.

Karakteristik pada pasien kanker serviks menggunakan *Crosstab* umumnya menyajikan data dalam bentuk tabulasi yang terdiri dari kolom dan baris. Pada penelitian ini ingin diketahui hubungan secara deskriptif variabel yang diduga mempengaruhi kekambuhan pasien kanker serviks. Berikut merupakan hasil dari *Crosstab* antar status kambuh dengan variabel lainnya.

#### 1. *Crosstab* Status Kambuh Terhadap Variabel Usia

Usia pasien kanker serviks dikelompokkan menjadi usia muda yaitu dibawah 30 tahun dan usia dewasa yaitu usia diatas 30 tahun. Hasil dari *crosstab* antar status kambuh terhadap variabel usia ditunjukkan oleh tabel berikut ini

**Tabel 4.1** Status Kambuh Terhadap Variabel Usia

Status	Usia		Total
	Muda	Dewasa	
Tersensor	34 (2.81%)	507 (41.90%)	541 (44.71%)
Kambuh	37 (3.06%)	632 (52.23%)	669 (55.29%)
Total	71 (5.87%)	1139 (94.13%)	1210 (100%)

Dari hasil tabel *crosstab* diatas dapat diketahui bahwa status kambuh pasien kanker serviks terhadap faktor usia dengan hasil terbanyak selama dua tahun adalah pasien yang mengalami *event* kambuh dimana mayoritas dengan presentase diatas 50% dari 1210 pasien atau sebanyak 632 pasien berusia dewasa atau berusia diatas 30 tahun.

#### 2. *Crosstab* Status Kambuh Terhadap Variabel Kemoterapi

Setelah mengetahui hasil *crosstab* dari status kambuh terhadap variabel usia, salah satu faktor yang diduga mempengaruhi kekambuhan adalah kemoterapi. Berikut merupakan hasil *crosstab* dari status kambuh terhadap variabel kemoterapi.

**Tabel 4. 2** Status Kambuh Terhadap Variabel Kemoterapi

Status	Kemoterapi		Total
	Tidak	Ya	
Tersensor	388 (32.07%)	153 (12.64%)	541 (44.71%)
Kambuh	347 (28.68%)	322 (26.61%)	669 (55.29%)
Total	735 (60.74%)	475 (39.26%)	1210 (100%)

Berdasarkan tabel tabulasi silang diatas secara deskriptif dapat diketahui bahwa hubungan antara status kambuh terhadap variabel kemoterapi tertinggi adalah pasien dengan status tersensor yang artinya presentase sebesar 32,07% pasien dari 1210 pasien di RSUD dr. Soetomo Surabaya selama dua tahun penelitian tidak melakukan tindakan kemoterapi dalam pengobatannya.

### 3. *Crosstab* Status Kambuh Terhadap Variabel Komplikasi

Berdasarkan tabel 4.3 dibawah ditunjukkan hasil dari *crosstab* antara status kambuh terhadap variabel komplikasi. Secara deskriptif tabel tersebut mampu menjelaskan bahwa pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya dengan presentase sebesar 42,89% atau sebanyak 659 pasien yang tidak mengalami komplikasi sehingga secara umum pasien tersebut tidak datang kembali untuk melakukan rawat inap atau tersensor. Sedangkan pasien yang kambuh dan mengalami komplikasi memiliki presentase yang paling kecil yaitu dengan presentase sebesar 0,83% dari 1210 pasien hal ini menunjukkan

probabilitas pasien kanker serviks yang mengalami komplikasi dan kemudian kambuh lebih rendah daripada pasien yang tidak mengalami komplikasi.

**Tabel 4. 3** Status Kambuh Terhadap Variabel Komplikasi

Status	Komplikasi		Total
	Tidak	Ya	
Tersensor	519 (42.89%)	22 (1.82%)	541 (44.71%)
Kambuh	659 (54.46%)	10 (0.83%)	669 (55.29%)
Total	1178 (97.36%)	32 (2.64%)	1210 100%

4. *Crosstab* Status Kambuh Terhadap Variabel Penyakit Penyerta  
Berikut merupakan *crosstab* antara status kambuh terhadap variabel penyakit penyerta.

**Tabel 4. 4** Status Kambuh Terhadap Variabel Penyakit Penyerta

Status	Penyakit Penyerta		Total
	Tidak	Ya	
Tersensor	374 (30.91%)	167 (13.80%)	541 (44.71%)
Kambuh	491 (40.58%)	178 (14.71%)	669 (55.29%)
Total	865 (71.49%)	345 (28.51%)	1210 (100%)

Tabel 4.4 diatas menjelaskan bahwa presentase pasien kanker serviks tertinggi yaitu sebesar 40,58% pasien dari 1210 pasien selama dua tahun di RSUD dr. Soetomo Surabaya



umumnya mengalami kambuh dan pasien tersebut menderita kanker serviks sebagai penyakit utama.

#### 5. *Crosstab*Status Kambuh Terhadap Variabel Status Anemia

Berikut ditunjukkan tabel 4.5 hasil dari *crosstab*antara status kambuh terhadap status anemia. Berdasarkan tabel tersebut diketahui bahwa rata-rata pasien yang mengalami kambuh memiliki presentase sebesar 45,46% dari 1210 pasien tidak mengalami kekurangan darah atau anemia dan sebesar 9,83% dari 1210 pasien di RSUD dr. Soetomo Surabaya yang kambuh pertama kali mengalami anemia.

**Tabel 4. 5**Status Kambuh Terhadap Variabel Status Anemia

Status	Status Anemia		Total
	Tidak	Ya	
Tersensor	436 (36.03%)	105 (8.68%)	541 (44.71%)
Kambuh	550 (45.46%)	119 (9.83%)	669 (55.29%)
Total	986 (81.49%)	224 (18.51%)	1210 (100%)

#### 6. *Crosstab*Status Kambuh Terhadap Variabel Status Operasi

**Tabel 4. 6**Status Kambuh Terhadap Variabel Status Operasi

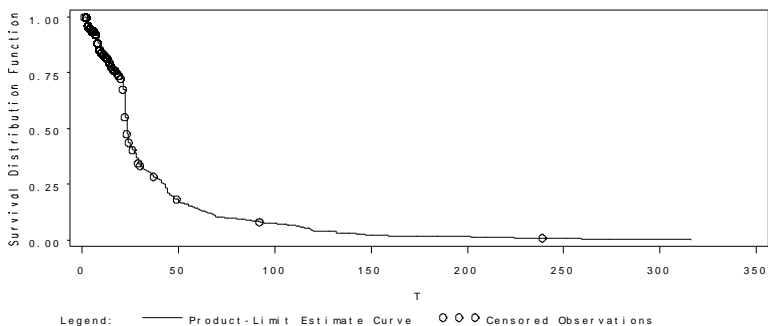
Status	Status Operasi		Total
	Tidak	Ya	
Tersensor	485 (40.08%)	55 (4.55%)	541 (44.71%)
Kambuh	650 (53.72%)	19 (1.57%)	669 (55.29%)
Total	1135 (93.80%)	75 (6.20%)	1210 (100%)

Tabel hasil dari *crosstab* antara status kambuh terhadap status operasi diatas dapat diketahui bahwa sebesar 53,72% pasien yang mengalami kambuh rata-rata tidak melakukan tindakan operasi dan presentase terkecil yaitu 1,57% dari 1210 pasien melakukan tindakan operasi mengalami kambuh pertama kali. Sehingga diduga variabel status operasi berpengaruh terhadap kekambuhan pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya.

## 4.2 Kurva Survival Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank

Kurva survival Kaplan-Meier yaitu suatu kurva yang menggambarkan hubungan antara estimasi fungsi survival dengan waktu survival pasien kanker serviks yang kambuh pertama kali selama dua tahun berdasarkan enam faktor yang diduga berpengaruh terhadap kekambuhan pasien kanker serviks. Enam faktor diantaranya adalah usia, kemoterapi, komplikasi, penyakit penyerta, status anemia dan status operasi. Setelah mengetahui kurva survival maka langkah selanjutnya adalah melakukan pengujian Log-Rank untuk mengetahui perbedaan antara kurva survival dari faktor yang berbeda.

Berikut ini merupakan kurva survival kekambuhan pasien kanker serviks dua tahun yang ditunjukkan pada gambar



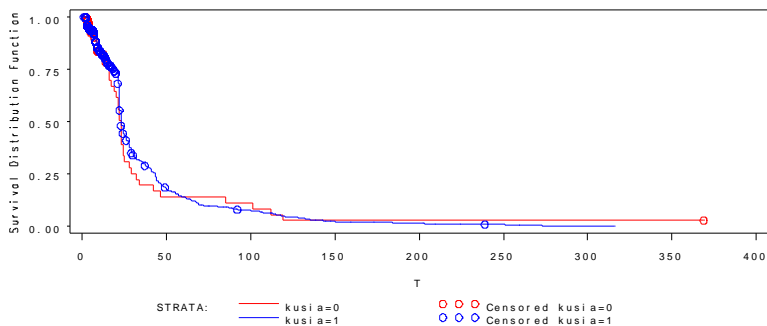
**Gambar 4. 1** Kurva Survival Kaplan-Meier Pasien Kanker Serviks

Pada gambar diatas menunjukkan bahwa probabilitas pasien kanker serviks tidak mengalami kekambuhan turun cepat pada hari ke 40 dan kemudian menurundengan probabilitas dibawah 0,5 hingga penelitian berakhir. Berdasarkan hasil tersebut maka faktor yang diduga memengaruhi kekambuhan kanker serviks selama 2 bulan pertama probabilitas pasien kanker serviks tidak kambuh cenderung menurun namun setelah dua bulan berikutnya pasien kanker serviks cenderung stabil. Kurva survival dari kekambuhan pasien kanker serviks selama dua tahun relatif rendah yaitu dibawah 50%.

Selanjutnya adalah menggambarkan kurva survival Kaplan-Meier dan uji Log-Rank untuk faktor usia, kemoterapi, komplikasi, penyakit penyerta, status anemia dan status operasi dari kelompok yang berbeda.

#### a. Faktor Usia Pasien Kanker Serviks

Usia wanita diatas 35 tahun atau semakin tua usia seseorang biasanya akan lebih beresiko menderita kanker serviks. Kurva *survival* Kaplan-Meier pasien kanker serviks berdasarkan usia ditunjukan pada Gambar 4.2 berikut ini



**Gambar 4. 2** Kurva Kaplan-Meier Faktor Usia

Berdasarkan kurva gambar diatas warna merah menunjukkan kurva survival pasien kanker serviks dalam kelompok usia muda sedangkan warna biru masuk kedalam

kelompok usia dewasa. Kedua kurva dalam kelompok yang berbeda tersebut berhimpit dari awal hingga penelitian berakhir. Sehingga pasien kanker serviks usia muda dengan usia dewasa relatif memiliki probabilitas kambuh yang sama yaitu dibawah 50%.

Dari kurva survival tersebut untuk memperkuat kesimpulan pasien kanker usia muda dengan usia dewasa dapat dilakukan uji Log-Rank dengan hasil tabel berikut ini

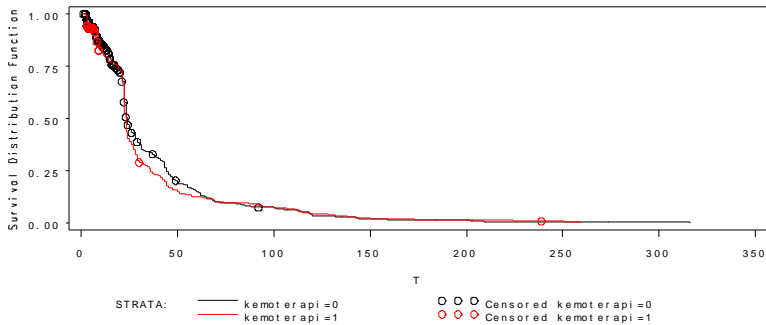
**Tabel 4. 7** Uji Log-Rank Faktor Usia

<b>Log-Rank</b>	<b>df</b>	<b>p-Value</b>
0,0461	1	0,83

Tabel diatas menunjukkan hasil dari uji Log-Rank untuk faktor usia dengan nilai uji Log-Rank sebesar 0,0461 dan nilai *p-value* sebesar 0,83.  $H_0$  memiliki arti bahwa tidak terdapat perbedaan kurva survival pasien kanker serviks antara usia muda dengan usia dewasa, sedangkan  $H_1$  memiliki arti bahwa terdapat perbedaan kurva survival pasien kanker serviks antara usia muda dengan usia dewasa. Apabila  $\alpha$  yang digunakan sebesar 0,05 maka keputusan yang diperoleh adalah gagal tolak  $H_0$  yang artinya tidak terdapat perbedaan kurva survival antara pasien usia muda dengan pasien usia dewasa. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pasien kanker serviks usia muda dengan pasien kanker serviks usia dewasa memiliki probabilitas untuk kambuh pertama kali cenderung sama.

#### **b. Faktor Kemoterapi Pasien Kanker Serviks**

Salah satu faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks adalah kemoterapi. Faktor kemoterapi dibagi menjadi 2 kelompok yaitu pasien yang tidak melakukan kemoterapi dan pasien yang melakukan kemoterapi. Kurva *survival* Kaplan-Meier pasien kanker serviks berdasarkan kemoterapi ditunjukkan pada gambar berikut



**Gambar 4. 3** Kurva Kaplan-Meier Faktor Kemoterapi

Warna hitam menunjukkan kurva survival pasien kanker serviks dalam kategori tidak melakukan kemoterapi sedangkan warna merah masuk kedalam kategori pasien yang melakukan kemoterapi. Kedua kurva dalam kelompok yang berbeda tersebut berhimpit dari awal hingga penelitian berakhir. Sehingga pasien kanker serviks yang melakukan kemoterapi maupun tidak melakukan kemoterapi relatif memiliki probabilitas kambuh yang sama yaitu dibawah 50%.

Kesimpulan dari kurva tersebut dapat diperkuat dengan melakukan uji Log-Rank untuk mengetahui perbedaan dari kedua kelompok tersebut pada tabel berikut ini.

**Tabel 4. 8** Uji Log-Rank Faktor Kemoterapi

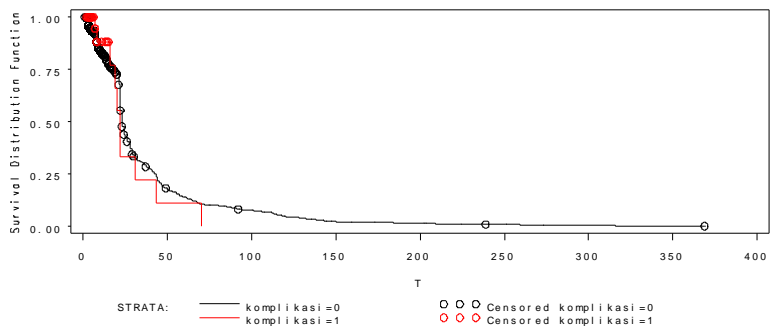
Log-Rank	df	<i>p-Value</i>
1,4001	1	0,2367

Berdasarkan tabel diatas hasil dari uji Log-Rank menunjukkan bahwa untuk faktor kemoterapi memiliki nilai uji Log-Rank sebesar 1,4001 dan *p-value* sebesar 0,2367. Pada pengujian ini  $H_0$  memiliki arti bahwa tidak terdapat perbedaan kurva survival pasien kanker serviks pasien yang melakukan kemoterapi dengan pasien kanker serviks yang tidak melakukan kemoterapi, sedangkan  $H_1$  memiliki arti bahwa terdapat

perbedaan kurva survival pasien kanker serviks yang melakukan kemoterapi dengan yang tidak melakukan kemoterapi. Apabila  $\alpha$  yang digunakan sebesar 0,05 maka keputusan yang diperoleh adalah gagal tolak  $H_0$  yang artinya tidak terdapat perbedaan kurva survival antara pasien kanker serviks yang melakukan tindakan kemoterapi dengan yang tidak melakukan kemotrapi. Sehingga kesimpulan yang dapat diperoleh adalah pasien kanker serviks yang melakukan kemoterapi dengan yang tidak melakukan kemoterapi memiliki probabilitas kambuh yang sama.

### c. Faktor Komplikasi Pasien Kanker Serviks

Komplikasi yang dialami pasien kanker serviks merupakan salah satu faktor yang diduga mempengaruhi kekambuhan pasien kanker serviks. Kategori pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya dibedakan menjadi 2 yaitu pasien tidak mengalami komplikasi dan pasien yang mengalami komplikasi. Kurva *survival* Kaplan-Meier untuk setiap kelompok pasien berdasarkan komplikasi yang dialami pasien kanker serviks ditunjukkan pada gambar berikut



**Gambar 4. 4** Kurva Kaplan-Meier Faktor Komplikasi

Dari gambar di atas dapat dilihat kurva pasien kanker serviks berwarna hitam yang tidak mengalami

komplikasimemiliki probabilitas untuk kambuh selama dua tahun berhimpit dengan kurvapasiens dengan kanker serviks yang mengalami komplikasi yang berwarna merah, dimana kedua kelompok tersebut masih memiliki probabilitas kambuh yang cenderung sama yaitu di bawah 50%.

Ada tidaknya perbedaan kurva *survival* untuk kelompok pasien kanker serviks yang mengalami komplikasi dan kelompok pasien kanker serviks yang tidak mengalami komplikasi ditunjukkan pada tabel berikut ini.

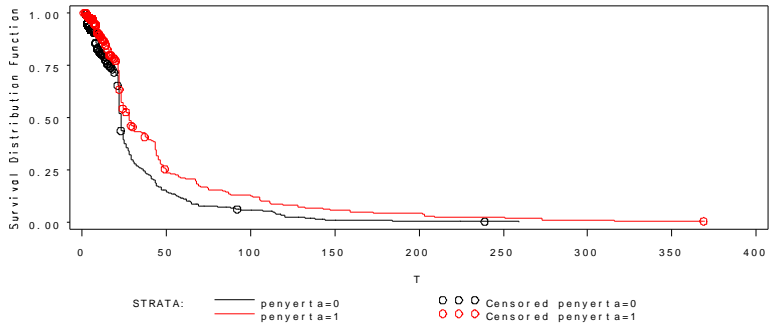
**Tabel 4. 9** Uji Log-Rank Faktor Komplikasi

<b>Log-Rank</b>	<b>df</b>	<b><i>p-Value</i></b>
0,1439	1	0,7045

Berdasarkan tabel di atas diketahui nilai uji Log-Rank sebesar 0,1439 dengan *p-value* 0,7045. Pada uji Log-Rank  $H_0$  memiliki arti bahwa tidak terdapat perbedaan kurva survival pasien kanker serviks yang mengalami komplikasi dengan pasien yang tidak mengalami komplikasi, sedangkan  $H_1$  memiliki arti bahwa terdapat perbedaan kurva survival pasien kanker serviks yang mengalami komplikasi dengan pasien yang tidak mengalami komplikasi. Dengan menggunakan  $\alpha$  sebesar 0,05 maka didapatkan keputusan gagal tolak  $H_0$ . Sehingga kesimpulan dapat diperkuat bahwa tidak terdapat perbedaan antara kurva *survival* kelompok pasien kanker serviks yang mengalami komplikasi dengan kelompok pasien kanker serviks yang tidak mengalami komplikasi memiliki probabilitas untuk kambuh cenderung sama.

#### **d. Faktor Penyakit Penyerta Pasien Kanker Serviks**

Seseorang yang menderita kanker serviks umumnya juga mengidap penyakit lain. Berikut merupakan bentuk kurva Kaplan-Meier berdasarkan penyakit penyerta pasien kanker serviks.



**Gambar 4. 5** Kurva Kaplan-Meier Faktor Penyakit Penyerta

Kelompok pasien kanker serviks untuk penyakit penyerta dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok pasien yang mengidap kanker serviks sebagai penyakit utama yang ditunjukkan dengan kurva berwarna merah dan kelompok pasien yang mengidap kanker serviks sebagai penyakit penyerta ditunjukkan dengan warna hitam. Dari kurva Kaplan-meier diatas dapat diketahui bahwa pasien yang mengidap kanker serviks sebagai penyakit penyertayang ditunjukkan dengan plot berwarna merah memiliki probabilitas untuk tidak mengalami kambuh pertama kali selama dua tahun lebih tinggi daripada pasien yang mengidap kanker serviks sebagai penyakit utama. Namun pada kurva kedua kelompok tersebut masih memiliki probabilitas di bawah 50%. Selain itu, setelah dua bulan pertama pasien kanker serviks sebagai penyakit utama cenderung mengalami penurunan kondisi apabila dibandingkan dengan pasien dengan kanker serviks sebagai penyakit penyerta.

Pasien kanker serviks sebagai penyakit penyerta selama dua tahun memiliki probabilitas untuk kambuh yang lebih rendah hal ini tidak sesuai dengan kondisi nyata dalam medis. Pasien dengan kanker serviks sebagai penyakit penyerta umumnya memiliki resiko lebih tinggi untuk kambuh daripada



pasien dengan kanker serviks sebagai penyakit utama. Selanjutnya dapat dilakukan uji Log-Rank untuk mengetahui perbedaan antara kedua kelompok tersebut.

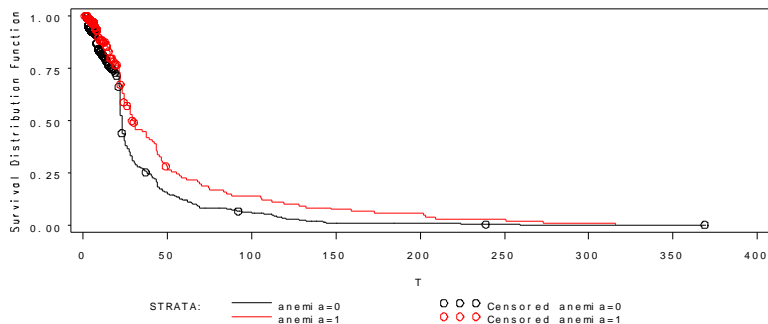
**Tabel 4. 10** Uji Log-Rank Faktor Penyakit Penyerta

<b>Log-Rank</b>	<b>df</b>	<b><i>p-Value</i></b>
21,1359	1	<0,0001

Tabel diatas merupakan hasil uji Log-Rank berdasarkan kelompok kanker serviks berdasarkan penyakit penyerta. Nilai uji Log-Rank yang diperoleh sebesar 21,1359 dengan *p-value* <0.0001. Pada keputusan  $H_0$  memiliki arti bahwa tidak terdapat perbedaan kurva survival pasien kanker serviks yang mengidap kanker serviks sebagai penyakit utama dengan pasien yang mengidap kanker serviks sebagai penyakit penyerta, sedangkan  $H_1$  memiliki arti bahwa terdapat perbedaan kurva survival pasien kanker serviks yang mengidap kanker serviks sebagai penyakit utama dengan pasien yang mengidap kanker serviks sebagai penyakit penyerta. Nilai  $\alpha$  yang digunakan sebesar 0,05 maka keputusan yang dihasilkan adalah tolak  $H_0$  sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan antara kurva survival pasien dengan kanker serviks sebagai penyakit utama dan pasien dengan kanker serviks sebagai penyakit penyerta.

#### **e. Faktor Status Anemia Pasien Kanker Serviks**

Pada pasien kanker serviks biasanya sering mengalami anemia atau kekurangan darah. Kurva survival Kaplan-Meier berdasarkan status anemia yang berwarna merah menunjukkan pasien mengalami anemia dan warna hitam menunjukkan pasien tidak mengalami anemia kedua kelompok tersebut dijelaskan pada gambar berikut ini.



**Gambar 4. 6** Kurva Kaplan-Meier Faktor Status Anemia

Gambar tersebut dapat dilihat bahwa probabilitas pasien kanker serviks yang mengalami anemia memiliki probabilitas yang lebih tinggi untuk tidak mengalami kambuh pertama kali dari pada pasien kanker serviks yang tidak mengalami anemia. Kurva tersebut tidak sesuai didalam medis bahwa pasien kanker serviks yang mengalami anemia memiliki resiko lebih tinggi untuk kambuh daripada pasien kanker serviks yang tidak mengalami anemia. Probabilitas kedua kelompok masih sama yaitu dibawah 50% hingga akhir pengamatan. Kesimpulan yang dapat diperoleh adalah pasien kanker serviks yang mengalami anemia memiliki probabilitas tidak kambuh yang lebih besar jika dibandingkan pasien kanker serviks yang tidak mengalami anemia.

Selanjutnya melakukan pengujian Log-Rank untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan pada kurva survival antara pasien yang mengalami anemia dengan yang tidak mengalami anemia yang ditunjukkan oleh tabel berikut.

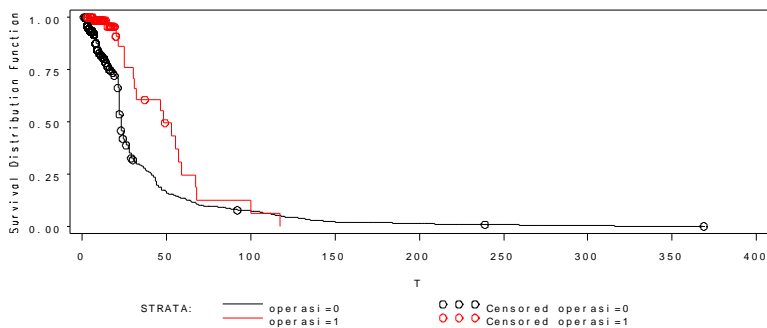
**Tabel 4. 11** Uji Log-Rank Faktor Status Anemia

<b>Log-Rank</b>	<b>Df</b>	<b>p-Value</b>
17.2930	1	<0,0001

Berdasarkan tabel di atas dapat diketahui nilai uji Log-Rank sebesar 17,293 dengan  $p$ -value sebesar  $<0,0001$ . Pada uji Log-Rank  $H_0$  memiliki arti bahwa tidak terdapat perbedaan kurva survival pasien kanker serviks yang mengalami anemia dengan pasien yang tidak mengalami anemia, sedangkan  $H_1$  memiliki arti bahwa terdapat perbedaan kurva survival pasien kanker serviks yang mengalami anemia dengan pasien yang tidak mengalami anemia. Apabila menggunakan  $\alpha$  sebesar 0,05 dapat diperoleh keputusan tolak  $H_0$  yang berarti terdapat perbedaan kurva survival antara kelompok pasien kanker serviks yang memiliki anemia dan kelompok pasien kanker serviks yang tidak memiliki anemia.

#### f. Faktor Status Operasi Pasien Kanker Serviks

Tindakan operasi yang dilakukan pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya menjadi salah satu faktor yang diduga mempengaruhi kekambuhan pasien kanker serviks. Berikut merupakan kurva Kaplan-Meier untuk setiap kelompok pasien kanker serviks berdasarkan faktor operasi pasien.



**Gambar 4. 7** Kurva Kaplan-Meier Faktor Status Operasi

. Pada faktor status operasi ini dibagi menjadi dua kelompok yaitu kurva survival dengan warna merah menunjukkan pasien kanker serviks melakukan tindakan operasi

sedangkan warna hitam menunjukkan pasien tidak melakukan tindakan operasi. Berdasarkan faktor operasi menunjukkan bahwa pasien yang melakukan tindakan operasi memiliki probabilitas tidak kambuh yang lebih besar daripada pasien yang tidak melakukan operasi. Probabilitas tidak kambuh pada pasien yang melakukan operasi diatas 0,5 namun setelahnya menurun hingga penelitian berakhir. Sedangkan probabilitas pasien yang tidak melakukan operasi dibawah 0,5 artinya setelah bulan kedua pasien kanker serviks yang tidak melakukan operasi cenderung lebih beresiko untuk mengalami penurunan kondisi.

Perbedaan atau tidak adanya perbedaan dari kurva survivalkedua kelompok pasien kanker serviks berdasarkan faktor operasi, digunakan uji Log-Rank. Hasil uji Log-Rankditunjukkan pada tabel sebagai berikut

**Tabel 4. 12** Uji Log-Rank Faktor Status Operasi

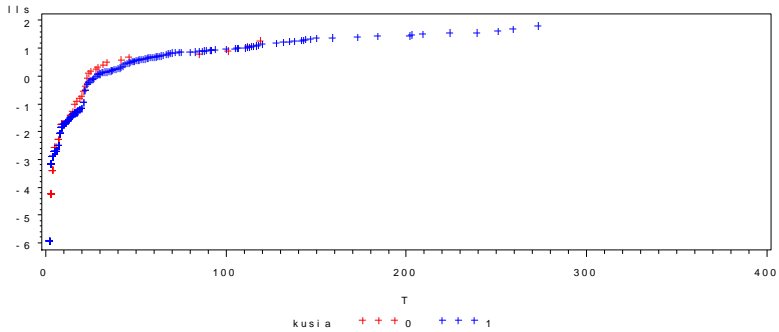
<b>Log-Rank</b>	<b>df</b>	<b>p-Value</b>
10,7729	1	0,001

Berdasarkan tabel diatas dapat diketahui hasil uji Log-Rank kelompok kanker serviks dari faktor operasi. Pada uji Log-Rank  $H_0$  memiliki arti bahwa tidak terdapat perbedaan kurva survival pasien kanker serviks yang melakukan tindakan operasi dengan pasien yang tidak melakukan operasi, sedangkan  $H_1$  memiliki arti bahwa terdapat perbedaan kurva survival pasien kanker serviks yang tindakan operasi dengan pasien yang tidak melakukan operasi. Nilai uji Log-Rank yang diperoleh sebesar 10,7729 dengan  $p\text{-value} < 0.0001$ . Nilai  $\alpha$  yang digunakan sebesar 0,05 maka keputusan yang dihasilkan adalah tolak  $H_0$  sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan antara kurva survival pasien kanker serviks yang melakukan operasi dengan pasien kanker serviks yang tidak melakukan operasi.

### **4.3 Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* dengan Metode Grafik**

Setiap faktor yang diduga mempengaruhi kekambuhan pasien kanker serviks dilakukan pengujian asumsi *proportional hazard* menggunakan metode grafik dengan plot  $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ . Bentuk plot tersebut untuk setiap faktor ditunjukkan pada gambar berikut ini.

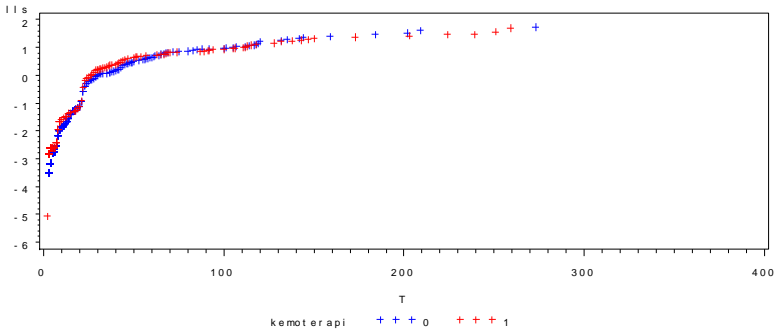
a. Faktor Usia



**Gambar 4. 8** Plot  $\ln[-\ln \hat{S}(t)]$  Faktor Usia

Plot  $\ln(-\ln \hat{S}(t))$  diatas merupakan pasien kanker serviks berdasarkan faktor usia pasien. Warna merah menunjukkan pasien kanker serviks yang berusia muda sedangkan warna biru menunjukkan pasien kanker serviks yang berusia dewasa. Plot merah dan biru terlihat sejajar dan saling berhimpit, sehingga mengindikasikan bahwa laju terjadinya kekambuhan pada pasien kanker serviks cenderung konstan atau sehingga secara visual asumsi *proportional hazard* terpenuhi atau pada faktor usia tidak bergantung waktu.

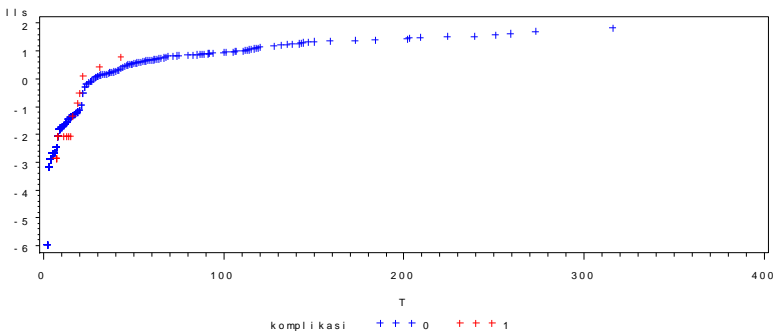
b. Faktor Kemoterapi



**Gambar 4. 9**Plot  $\ln[-\ln\hat{S}(t)]$  Faktor Kemoterapi

Pada plot diatas warna merah menunjukkan pasien kanker serviks melakukan kemoterapi dan warna biru menunjukkan pasien tidak melakukan kemoterapi. Kedua plot tersebut tampak saling berhimpit dan laju kekambuhan pasien kanker serviks cenderung konstan sehingga mengindikasikan bahwa secara visual asumsi *proportional hazard* terpenuhi pada faktor kemoterapi.

### c. Faktor Komplikasi

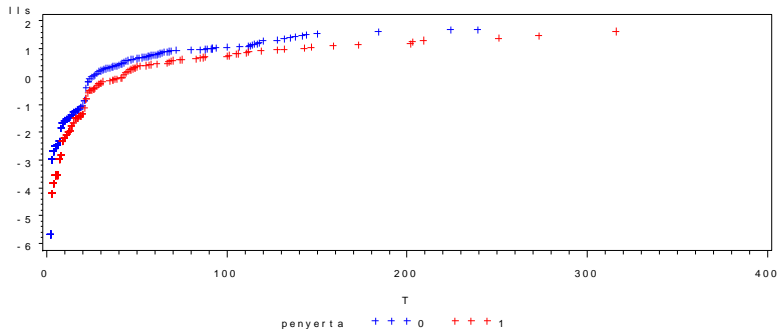


**Gambar 4. 10**Plot  $\ln[-\ln\hat{S}(t)]$  Faktor Komplikasi

Pengujian asumsi *proportional hazard* menggunakan plot  $\ln(-\ln\hat{S}(t))$  pada faktor yang diduga mempengaruhi

kekambuhan pasien kanker serviks yaitu faktor komplikasi. Warna biru diatas menunjukkan pasien tidak mengalami komplikasi sedangkan warna merah menunjukkan pasien mengalami komplikasi. Berdasarkan gambar diatas kedua plot tersebut tampak saling berhimpit namuntidak dapat dapat diketahui secara lebih lanjut karena data yang sedikit sehingga secara visual faktor komplikasi telah memenuhi asumsi *proportional hazard*.

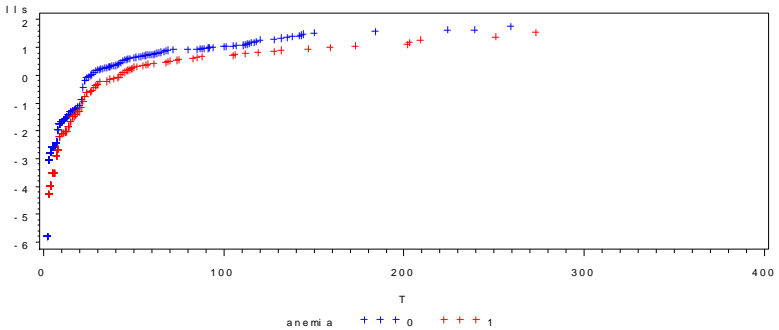
#### d. Faktor Penyakit Penyerta



**Gambar 4. 11**Plot  $\ln[-\ln S(t)]$  Faktor Penyakit Penyerta

Berdasarkan faktor penyakit penyerta warna merah menunjukkan pasien kanker serviks sebagai penyakit penyerta dan warna biru menunjukkan pasien kanker serviks sebagai penyakit utama. Dari gambar tersebut terlihat bahwa plot dari kedua kelompok tersebut saling berhimpit dari awal hingga akhir penelitian. Sehingga mengindikasikan bahwa laju kekambuhan dari kedua kelompok pasien kanker serviks konstan dan tidak bergantung waktu sehingga secara visual asumsi *proportional hazard* pada faktor penyakit penyerta telah terpenuhi.

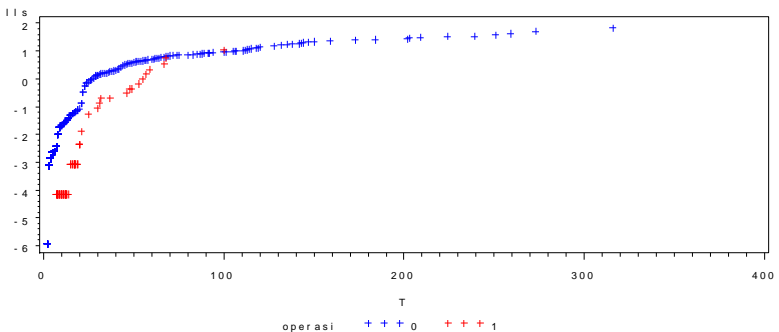
#### e. Faktor Status Anemia



**Gambar 4. 12**Plot  $\ln[-\ln\hat{S}(t)]$  Faktor Status Anemia

Gambar di atas merupakan plot  $\ln(-\ln\hat{S}(t))$  pasien kanker serviks berdasarkan status anemia pasien. Berdasarkan gambar di atas dapat dilihat plot terlihat sejajar dan berhimpit. Hal ini mengindikasikan bahwa faktor status anemia yang dialami pasien kanker serviks memenuhi asumsi *proportional hazard*, yang artinya faktor anemia terhadap laju terjadinya kekambuhan pada pasien kanker serviks tidak bergantung waktu

#### f. Faktor Status Operasi



**Gambar 4. 13**Plot  $\ln[-\ln\hat{S}(t)]$  Faktor Status Operasi

Secara visual, dapat dilihat plot  $\ln(-\ln\hat{S}(t))$  pasien kanker serviks saling sejajar titik awal. Namun selanjutnya plot pasien



kanker serviks berdasarkan faktor status operasi tidak terlalu terlihat apakah sejajar atau tidak karena sedikitnya data. Sehingga tidak dapat disimpulkan secara visual pada faktor status operasi dalam memenuhi asumsi *proportional hazard*.

#### 4.4 Pengujian Asumsi Proportional Hazard dengan Metode *Goodness Of Fit*

Pengujian asumsi dengan metode *goodness of fit* merupakan pendekatan yang digunakan untuk memperkuat keputusan pemenuhan asumsi setelah menggunakan metode grafik. Setiap faktor yang diduga mempengaruhi kekambuhan pasien kanker serviks pada metode ini akan dihasilkan *p-value* sehingga mampu memperkuat asumsi jika dibandingkan dengan metode grafik. Korelasi yang tinggi antara faktor yang diduga mempengaruhi kekambuhan pasien kanker serviks dengan waktu survival akan menyebabkan laju kekambuhan pasien kanker serviks tidak konstan atau faktor tersebut bergantung waktu. Berikut merupakan tabel *goodness of fit* untuk setiap faktor yang diduga mempengaruhi kekambuhan pasien kanker serviks.

**Tabel 4. 13** Uji Asumsi *Proportional Hazard* Metode *Goodness Of Fit*

Variabel	Korelasi	<i>p-Value</i>	Keputusan
Usia	0,07009	0,0700	Gagal Tolak $H_0$
Kemoterapi	-0,05845	0,1310	Gagal Tolak $H_0$
Komplikasi	0,03459	0,3717	Gagal Tolak $H_0$
Penyakit Penyerta	0,03450	0,3729	Gagal Tolak $H_0$
Status Anemia	0,02840	0,4633	Gagal Tolak $H_0$
Status Operasi	0,13923	0,0003	Tolak $H_0$

Berdasarkan tabel diatas dapat diketahui bahwa pada faktor status operasi memiliki nilai korelasi yang tinggi dengan waktu survival. Jika  $\alpha$  yang digunakan sebesar 0,05 keputusan yang diperoleh adalah tolak  $H_0$  sehingga dapat disimpulkan bahwa variabel status operasi tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Pada kasus ini metode regresi *Cox Proportional Hazard* tidak dapat digunakan karena terdapat salah satu faktor yang tidak

memenuhi asumsi *proportional hazard* yang menunjukkan bahwa status operasi pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya memiliki probabilitas untuk kambuh yang bergantung pada waktu.

#### 4.5 Pengujian Asumsi dengan Metode Variabel Time Dependent

Pengujian asumsi *proportional hazard* juga dapat dilakukan dengan metode selain grafik dan *goodness of fit*. Metode variabel *time dependent* merupakan salah satu metode yang menginteraksikan setiap faktor yang diduga mempengaruhi kekambuhan pasien kanker serviks dengan fungsi waktu  $\ln(T)$ . Sehingga jika terdapat salah satu variabel interaksi tersebut signifikan maka tidak memenuhi asumsi *cox proportional hazard*. Hasil pengujian asumsi *cox proportional hazard* menggunakan variabel *time dependent* dapat dilihat pada tabel berikut ini

**Tabel 4. 14** Uji Asumsi Proportional Hazard Metode Variabel *Time Dependent*

Variabel	$W^2$	<i>p-Value</i>	Keputusan
Usia	2,3553	0,1249	Gagal Tolak $H_0$
Kemoterapi	3,4464	0,0634	Gagal Tolak $H_0$
Komplikasi	2,2819	0,1309	Gagal Tolak $H_0$
Penyakit Penyerta	1,6453	0,1996	Gagal Tolak $H_0$
Status Anemia	0,9433	0,3314	Gagal Tolak $H_0$
Status Operasi	12,7613	0,0004	Tolak $H_0$

Berdasarkan tabel diatas merupakan hasil dari uji asumsi *proportional hazard* menggunakan variabel *time dependent*. Fungsi waktu yang digunakan adalah  $\ln(T)$ , jika  $\alpha$  yang digunakan sebesar 0,05 maka faktor status operasi pasien kanker serviks memiliki keputusan tolak  $H_0$  sehingga variabel tersebut tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Hasil pengujian asumsi menggunakan variabel *time dependent* mampu memperkuat hasil dari pengujian asumsi menggunakan *goodness of fit* sehingga dapat disimpulkan bahwa faktor status operasi tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* dan dalam penelitian

ini tidak dapat menggunakan metode regresi *cox proportional hazard*.

#### 4.6 Pembentukan Model *Cox Extended* dengan Fungsi Waktu

Metode alternatif jika asumsi *proportional hazard* tidak terpenuhi adalah menggunakan regresi *cox extended*. Variabel status operasi yang diduga mempengaruhi kekambuhan pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* sehingga perlu diinteraksikan terhadap waktu. Interaksi dapat dilakukan dengan dua cara yaitu dengan fungsi waktu dan fungsi *heaviside*. Berikut merupakan estimasi parameter model *cox extended* jika fungsi waktu yang digunakan adalah berupa fungsi waktu  $\ln(T)$ .

**Tabel 4. 15**Estimasi Parameter Model Cox Extended dengan Fungsi Waktu

Variabel	Estimasi Parameter	$W^2$	$p$ -Value
Usia	0,004	0,819	0,365
Kemoterapi	0,018	0,051	0,821
Komplikasi	0,304	0,842	0,359
Penyakit Penyerta	-0,201	2,305	0,129
Status Anemia	-0,258	2,745	0,098
Status Operasi	-5,017	13,958	0,0002
Status Operasi $\times\ln(T)$	1,307	12,761	0,0004
<b>Likelihood Ratio</b>		51,743	<0,0001

Sehingga model yang didapatkan berdasarkan tabel diatas adalah sebagai berikut

$$\begin{aligned} \hat{h}(t, \mathbf{x}(t)) = \hat{h}_0(t) \exp[ & 0,004 \text{ Usia} + 0,018 \text{ Kemoterapi} \\ & + 0,304 \text{ Komplikasi} - 0,201 \text{ Penyakit Penyerta} \\ & - 0,258 \text{ Status Anemia} - 5,017 \text{ Status Operasi} \\ & + 1,307(\text{Status Operasi} \times \ln(T))] \end{aligned}$$

Dengan menggunakan  $\alpha$  sebesar 0,05 pengujian serentak terhadap model menghasilkan keputusan tolak  $H_0$  hal ini

dikarenakan *p-value* yang kurang dari 0,0001. Sehingga didalam model minimal terdapat satu faktor yang signifikan berpengaruh terhadap kekambuhan pasien kanker serviks. Setelah melakukan pengujian serentak maka selanjutnya adalah melakukan pengujian secara parsial untuk mengetahui variabel yang signifikan terhadap kekambuhan pasien kanker serviks.

Uji parsial yang digunakan adalah menggunakan uji *chi-square*. Berdasarkan tabel variabel yang memiliki *p-value* kurang dari  $\alpha$  sebesar 0,05 adalah variabel status operasi dan status operasi $\times\ln(T)$ . Sehingga kedua faktor tersebut berpengaruh signifikan terhadap kekambuhan pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya. Selanjutnya adalah mengeluarkan variabel yang tidak signifikan dari model dan melakukan estimasi parameter model *cox extended* yang telah signifikan dengan interaksi fungsi waktu.

**Tabel 4. 16**Estimasi Parameter Model Cox Extended dengan Fungsi Waktu Variabel yang Signifikan

Variabel	Estimasi Parameter	$W^2$	<i>p-Value</i>
Status Operasi	-5,222	14,534	0,0001
Status Operasi $\times\ln(T)$	1,363	13,339	0,0003
<b><i>Likelihood Ratio</i></b>		29,359	<0,0001

Dari tabel diatas dapat dibentuk model baru berdasarkan variabel yang signifikan mempengaruhi kekambuhan pasien kanker serviks yaitu sebagai berikut.

$$\hat{h}(t, x(t)) = \hat{h}_0(t) \exp[-5,222 \text{ Status Operasi} + 1,363(\text{Status Operasi} \times \ln(T))]$$

Variabel yang signifikan terhadap kekambuhan pasien kanker serviks selama dua tahun adalah status operasi jika menggunakan  $\alpha$  sebesar 0,05. Variabel- variabel tersebut dapat diketahui seberapa besar berpengaruh terhadap kekambuhan pasien kanker serviks dengan menghitung nilai *hazard ratio* dari

setiap variabel. Nilai *hazard ratio* dapat diketahui dengan permisalan waktu karena variabel status operasi berubah-ubah dan bergantung pada waktu. Permisalan waktu survival yang digunakan berdasarkan pasien yang paling cepat mengalami kambuh, pasien yang paling lama mengalami kambuh dan pasien yang memiliki lama hari rata-rata mengalami kambuh. Berikut merupakan nilai *hazard ratio* berdasarkan variabel status operasi pada waktu-waktu tertentu.

**Tabel 4. 17** Hazard Ratio Status Operasi Pasien Kanker Serviks

<b>Waktu (Hari)</b>	<b>Hazard Ratio (<math>\widehat{HR}</math>)</b>
7	0,076
46	0,996
117	3,556

Dari tabel diatas dapat dilihat bahwa semakin lama pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya tidak mengalami kambuh setelah melakukan tindakan operasimakasemakin besar laju kekambuhan pertama kali pasienkanker serviks. Berdasarkan tabel pasien yang telah melakukan tindakan operasi dan mampu bertahan selama 7 hari memiliki laju untuk kambuh pertama kali selama dua tahun sebesar 0,076 kali lebih kecil daripada pasien yang tidak melakukan operasi. Sedangkan pasien yang tidak mengalami kambuh selama 117 hari setelah melakukan operasimemiliki laju kekambuhan sebesar 3,556 kali lebih besar daripada yang tidak melakukan tindakan operasi. Hal tersebut disebabkan oleh keberhasilan tindakan operasi yang dilakukan pada pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya sehingga mampu bertahan untuk tidak mengalami kambuh.

#### **4.7 Pembentukan Model *Cox Extended* dengan Fungsi *Heaviside***

Pembentukan model *cox extended* selain dengan fungsi waktu adalah dengan menggunakan fungsi *heaviside* untuk mengetahui nilai dari *hazard ratio* pada interval waktu yang berbeda. Berdasarkan bentuk kurva survival Kaplan-Meier dari

faktor status operasi kelompok pasien kanker serviks turun cepat hingga hari ke 40, namun setelahnya kurva turun landai hingga akhir penelitian. *Hazard ratio* sebelum hari ke-40 dicurigai berbeda dengan *hazard ratio* setelah hari ke-40 sehingga digunakan fungsi *heaviside* sebagai berikut

$$g(t) = \begin{cases} 1 & \text{jika } T < 40 \text{ hari} \\ 0 & \text{jika } T \geq 40 \text{ hari} \end{cases}$$

Berikut merupakan tabel estimasi parameter dan pengujian model *cox extended* kekambuhan pasien kanker serviks menggunakan fungsi *heaviside*.

**Tabel 4. 18**Estimasi Parameter Model Cox Extended dengan Fungsi *Heaviside*

Variabel	Estimasi Parameter	$W^2$	<i>p-value</i>
Usia	0,004	0,947	0,330
Kemoterapi	0,015	0,045	0,831
Komplikasi	0,299	0,821	0,364
Penyakit Penyerta	-0,201	2,319	0,127
Status Anemia	-0,250	2,811	0,093
Status Operasi	0,230	0,478	0,489
Status Operasi× $g(t)$	-1,453	9,511	0,002
<b><i>Likelihood Ratio</i></b>		44,591	<0,0001

Model *cox extended* kekambuhan pasien kanker serviks dengan fungsi *heaviside* adalah sebagai berikut

$$\hat{h}(t, \mathbf{x}(t)) = \hat{h}_0(t) \exp[0,004 \text{ Usia} + 0,015 \text{ Kemoterapi} + 0,299 \text{ Komplikasi} - 0,201 \text{ Penyakit Penyerta} - 0,250 \text{ Status Anemia} + 0,230 \text{ Status Operasi} - 0,230 (\text{Status Operasi} \times g(t))]$$

Pengujian serentak jika menggunakan  $\alpha$  sebesar 0,05 menghasilkan keputusan tolak  $H_0$  karena *p-value* kurang dari 0,0001 yang artinya minimal terdapat satu variabel yang berpengaruh signifikan terhadap kekambuhan pasien kanker

serviks. Sehingga perlu dilakukan uji secara parsial untuk mengetahui variabel mana saja yang berpengaruh signifikan terhadap kekambuhan pasien kanker serviks. Dari tabel tersebut dapat diketahui bahwa variabel yang berpengaruh signifikan terhadap kekambuhan pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya adalah status operasi  $\times g(t)$ . Selanjutnya dilakukan pembentukan model baru *cox extended* yang melibatkan variabel yang telah signifikan yaitu sebagai berikut.

**Tabel 4. 19**Estimasi Parameter Model Cox Extended dengan Fungsi *Heaviside* Variabel yang Signifikan

Variabel	Estimasi Parameter	$W^2$	<i>p-Value</i>
Status Operasi $\times g(t)$	-1,251	13,826	0,0002
<b><i>Likelihood Ratio</i></b>		21,353	<0,000

Berikut merupakan model *cox extended* baru yang terdiri atas variabel yang signifikan mempengaruhi kekambuhan pasien kanker serviks

$$\hat{h}(t, x(t)) = \hat{h}_0(t) \exp[-1,251(\text{StatusOperasi} \times g(t))]$$

Faktor status operasi berdasarkan tabel diatas telah berpengaruh signifikan terhadap kekambuhan pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya. Pengaruh dari setiap variabel tersebut dapat diketahui dengan menghitung nilai dari *hazard ratio* dari variabel yang signifikan ditunjukkan pada tabel berikut.

**Tabel 4. 20**Hazard Ratio Model Cox Extended dengan Fungsi *Heaviside*

Variabel	<b><i>Hazard Ratio (HR)</i></b>
Status Operasi $\times g(t)$	0,286

Berdasarkan tabel diatas diketahui bahwa pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya selama dua tahun yang melakukan tindakan operasi sebelum hari ke-40 memiliki laju

untuk mengalami kambuh 0,286 lebih kecil daripada yang tidak melakukan tindakan operasi.

#### 4.8 Pemilihan Model Cox Terbaik

Setelah mendapatkan model *cox extended* dari data kekambuhan pasien kanker serviks dengan menggunakan fungsi waktu dan fungsi *heaviside* maka selanjutnya adalah mengetahui model terbaik dari kedua fungsi tersebut. Berikut merupakan perbandingan model terbaik berdasarkan kriteria AIC.

**Tabel 4. 21** Nilai AIC Model *Cox Extended* dengan Fungsi Waktu dan Fungsi *Heaviside*

<b>Model Cox Extended</b>	<b>Nilai AIC</b>
Fungsi Waktu	7533,342
Fungsi <i>Heaviside</i>	7539,347

Model dari *cox extended* terbaik dilihat berdasarkan kriteria nilai AIC terkecil. Berdasarkan tabel diatas nilai AIC pada model *cox extended* menggunakan fungsi waktu lebih kecil daripada model *cox extended* menggunakan fungsi *heaviside*. Sehingga kesimpulan model terbaik yang dapat digunakan untuk memodelkan kekambuhan pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya adalah model *cox extended* menggunakan fungsi waktu.



*(Halaman ini sengaja dikosongkan)*

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berikut adalah kesimpulan yang didapat berdasarkan hasil analisis menggunakan data kekambuhan pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya.

1. Kurva survival Kaplan-Meier dari keenam faktor yang diduga mempengaruhi kekambuhan pasien kanker serviks menunjukkan bahwa probabilitas pasien kanker serviks mengalami tidak kambuh pertama kali selama 2 tahun cenderung rendah yaitu dibawah 50% pada dua bulan pertama dan dilanjutkan dengan probabilitas pasien yang cenderung mengalami kambuh pada dua bulan pertama.
2. Variabel status operasi tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* sehingga metode yang digunakan untuk memodelkan kekambuhan pasien kanker serviks adalah metode regresi *cox extended*. Model *cox extended* terbaik yaitu dengan menggunakan fungsi waktu yang diketahui berdasarkan kriteria nilai AIC terkecil. Variabel yang signifikan berpengaruh terhadap model adalah status operasi. Pasien kanker serviks yang melakukan tindakan operasi memiliki laju untuk mengalami kambuh yang berbeda-beda karena bergantung pada waktu.

#### **5.2 Saran**

Terdapat beberapa yang dapat disarankan untuk penelitian selanjutnya berdasarkan hasil analisis dan kesimpulan adalah sebagai berikut.

1. Pada penelitian selanjutnya lebih baik menggunakan variabel stadium dan variabel penting lainnya karena diduga faktor tersebut berpengaruh terhadap pemodelan kekambuhan pasien kanker serviks.
2. Waktu penelitian sebaiknya diperpanjang karena analisis mengenai kanker akan lebih efektif jika dilakukan penelitian selama 5 tahun.

3. Meminimalkan kesalahan interpretasi terhadap data pasien kanker serviks dengan melakukan diskusi kepada pihak medis.

## DAFTAR PUSTAKA

- Afifah, A. (2016). *Regresi Cox Extended untuk Memodelkan Ketahanan hidup Pasien Kanker Serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya*. Surabaya: TA ITS.
- Aini, I. (2011). *Extended Cox Model untuk Time Independent Covariate yang Tidak Memenuhi Asumsi Proportional Hazard*. Skripsi Universitas Indonesia.
- American Cancer Society. (2013). *Cancer Facts in Medical Research*. Atlanta: American Cancer Society.
- American Cancer Society. (2014). *Cancer Facts in Medical Research*. Atlanta: American Cancer Society.
- Andrijono. (2007). *Kanker Serviks*. Divisi Onkologi, Dep.Obstetri-Gineologi FKUI
- Collet, D. (2003). *Modelling Survival Data in Medical Research Second Edition*. London: Chapman & Hall/CRC.
- Diananda, R. (2007). *Mengenal Seluk Beluk Kanker*. Yogyakarta: Katahati.
- Dwipayono, B. (2009). *National Cancer Center: Kebijakan Pengendalian Kanker Serviks di Indonesia*. In Indonesia Journal of Cancer.
- Gayatri, D. (2002). *Hubungan Stadium dengan Ketahanan hidup 5 tahun Pasien Kanker Serviks di RSUPN Cipto Mangun Kusumo dan RSK Dharmais*. Jakarta: Tesis UI.
- Handayani, W., & Haribowo, A. (2008). *Hematologi*. Salemba Medika: Jakarta.
- Hendry, D. (2007). *Penuntun Pelayanan Pendidikan Penelitian Bagian Obstetri Ginekologi*. Jakarta: FKUI.
- Inayati, K. (2015). *Analisis Survival pada Pasien Kanker Serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya Menggunakan Model Cox Stratifikasi*. Surabaya: Tugas Akhir ITS.
- International Agency for Research on Cancer. (2015). *IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol 10: Cervix Cancer Screening*. France: IARC Press.
- Iskandar, J. (2007). *Kanker*. Jakarta: PT. Bhuana Ilmu Populer.

- Jawa Pos National Network. (2014). *Sehari 10 Pasien Baru Kanker Serviks*. [Online]: <http://www.jpnn.com/read/2014/10/11/262921/Sehari,-10-Pasien-Baru-Kanker-Serviks->.
- Kleinbaum, D. G., & Klein, M. (2012). *Survival Analysis A Self Learning Text Third Edition*. New York: Springer.
- Lawless, J. (2007). *The Statistical Analysis of Recurrent Event*. USA: Springer Science+ Business Media.Inc.
- Lee, C. (1997). *Applied Survival Analysis*. New York: John Wiley&Sons.Inc.
- National Cancer Institute. (2014). *General Information About Cervical Cancer*. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/cervical/Patient/page1>: (diakses pada tanggal 21 Maret 2017).
- Prawiroharjo, S. (2010). *Ilmu Kandungan*. Jakarta: EGC.
- Sirait, A. M., Ryadina, W., & Sihombing, M. (2004). *Survival Kanker Serviks di RS dr. Kariadi Semarang*. Jurnal Kedokteran Media Medika Indonesiana FK UNDIP.
- Suwiyoga. (2010). *Beberapa Masalah Pap Smear sebagai Alat Diagnosis Dini Kanker Serviks di Indonesia*. Bali: Jurnal Universitas Udayana.
- WHO (World Health Organization). (2013). *Human Papillomavirus (HPV) and Cervical Cancer*. s.l: World Health Organization.
- Wijayanti, R. (2014). *Perbandingan Analisis Regresi Cox dan Analisis Survival Bayesian pada Ketahanan hidup Kanker Serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya*. Surabaya: Tesis ITS.
- Yayasan Kanker Indonesia. (2013). *Press Release Training of Trainers Pap Tes dan IVA Serviks*.

## LAMPIRAN

**Lampiran 1.** Data Waktu Survival Pasien Kanker Serviks di RSUD dr.Soetomo Surabaya dan enam faktor yang diduga berpengaruh terhadap kekambuhan.

ID	T	d	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>
1	28	1	50	1	0	0	0	0
2	10	0	31	0	0	1	1	0
3	5	0	49	0	0	1	1	0
4	5	0	47	0	1	0	1	0
5	7	1	47	1	0	0	0	0
6	6	0	55	0	0	1	1	0
7	20	1	72	1	0	1	0	0
8	29	1	61	1	0	0	0	0
9	41	1	52	1	0	0	0	0
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
1210	4	0	52	0	0	0	0	0

Keterangan Data :

T : Waktu *Survival*

d : Status Sensor (0 = tersensor dan 1 = kambuh)

X<sub>1</sub> : Usia

X<sub>2</sub> : Kemoterapi (0 = Tidak, 1 = Ya).

X<sub>3</sub> : Komplikasi (0 = Tidak, 1 = Ya).

X<sub>4</sub> : Penyakit Penyerta (0 = Penyakit Utama, 1 = Penyakit Penyerta).

X<sub>5</sub> : Status Anemia (0 = Tidak, 1 = Ya).

X<sub>6</sub> : Status Operasi (0 = Tidak, 1 = Ya).

**Lampiran 2.** Syntax SAS yang Digunakan untuk Membuat Kurva Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank.

1. Membuat Kurva *Kaplan Meier* dan Uji *Log Rank* Seluruh Faktor.

```
proc lifetest data=WORK.TAKANKER method=KM plots=(s);
time T*d(0);
run;
```

2. Membuat Kurva *Kaplan Meier* dan Uji *Log Rank* Koding Variabel Usia.

```
proc lifetest data=WORK.TAKANKER method=KM plots=(s,||s);
time T*d(0);
strata kusia;
run;
```

3. Membuat Kurva *Kaplan Meier* dan Uji *Log Rank* Koding Variabel Kemoterapi.

```
proc lifetest data=WORK.TAKANKER method=KM plots=(s,||s);
time T*d(0);
strata kemoterapi;
run;
```

4. Membuat Kurva *Kaplan Meier* dan Uji *Log Rank* Koding Variabel Komplikasi.

```
proc lifetest data=WORK.TAKANKER method=KM plots=(s,||s);
time T*d(0);
strata komplikasi;
run;
```

5. Membuat Kurva *Kaplan Meier* dan Uji *Log Rank* Koding Variabel Penyakit Penyerta.

```
proc lifetest data=WORK.TAKANKER method=KM plots=(s,||s);
time T*d(0);
strata penyerta;
run;
```

6. Membuat Kurva *Kaplan Meier* dan Uji *Log Rank* Koding Variabel Status Anemia.

```
proc lifetest data=WORK.TAKANKER method=KM plots=(s,lis);  
time T*d(0);  
strata anemia;  
run;
```

7. Membuat Kurva Kaplan *Meier* dan Uji *Log Rank* Koding Variabel Status Operasi.

```
proc lifetest data=WORK.TAKANKER method=KM plots=(s,lis);  
time T*d(0);  
strata operasi;  
run;
```



### Lampiran 3. Syntax SAS Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* Secara Grafik

#### 1. Faktor Usia.

```
proc lifetest data=work.TAKANKER method=KM outsurv=asumsigraf;  
time T*d(0);  
strata kusia;  
run;  
data datata;  
set asumsigraf;  
lls=log(-log(survival));  
run;  
symbol1 color=red;  
symbol2 color=blue;  
proc gplot data=datata;  
plot lls*T=kusia;  
run;
```

#### 2. Faktor Kemoterapi.

```
proc lifetest data=work.TAKANKER method=KM outsurv=asumsigraf;  
time T*d(0);  
strata kemoterapi;  
run;  
data datata;  
set asumsigraf;  
lls=log(-log(survival));  
run;  
symbol1 color=blue;  
symbol2 color=red;  
proc gplot data=datata;  
plot lls*T=kemoterapi;  
run;
```

#### 3. Faktor Komplikasi.

```

proc lifetest data=work.TAKANKER method=KM outsurv=asumsigraf;
time T*d(0);
strata komplikasi;
run;
data datata;
set asumsigraf;
lls=log(-log(survival));
run;
symbol1 color=blue;
symbol2 color=red;
proc gplot data=datata;

```

#### 4. Faktor Penyerta.

```

proc lifetest data=work.TAKANKER method=KM outsurv=asumsigraf;
time T*d(0);
strata penyerta;
run;
data datata;
set asumsigraf;
lls=log(-log(survival));
run;
symbol1 color=blue;
symbol2 color=red;
proc gplot data=datata;
plot lls*T=penyerta;
run;

```

#### 5. Faktor Status Anemia.

```

proc      lifetest      data=work.TAKANKER      method=KM
outsurv=asumsigraf;
time T*d(0);
strata anemia;
run;
data datata;
set asumsigraf;
lls=log(-log(survival));
run;
symbol1 color=blue;
symbol2 color=red;
proc gplot data=datata;

```

## 6. Faktor Status Operasi.

```
proc lifetest data=work.TAKANKER method=KM outsurv=asumsigraf;  
time T*d(0);  
strata operasi;  
run;  
data datata;  
set asumsigraf;  
lls=log(-log(survival));  
run;  
symbol1 color=blue;  
symbol2 color=red;  
proc gplot data=datata;
```

**Lampiran 4.** Syntax SAS Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* Menggunakan *Goodness of Fit*.

```
proc tphreg data=work.TAKANKER;
class kemoterapi komplikasi penyerta anemia operasi /ref=first;
model T*d(0)=usia kemoterapi komplikasi penyerta anemia operasi;
output out=resid ressch=Rusia Rkemoterapi Rkomplikasi Rpenyerta Ranemia
Roperasi;
run;
proc print data=resid; run;
data events;
set resid;
if d=1;
run;
proc rank data=events out=ranked ties=mean;
var T;
ranks timerank;
run;
proc print data=ranked;run;
proc corr data=ranked nosimple;
var Rusia Rkemoterapi Rkomplikasi Rpenyerta Ranemia Roperasi;
with timerank;
```

## Lampiran 5. Syntax SAS Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* Menggunakan Variabel *Time Dependent*.

### 1. Faktor Usia.

```
proc tphreg data=work.TAKANKER;
class kemoterapi komplikasi penyerta anemia operasi/ref=first;
model T*d(0)=usia kemoterapi komplikasi penyerta anemia operasi
logtusia;
logtusia=usia*log(T);
run;
```

### 2. Faktor Kemoterapi.

```
proc tphreg data=work.TAKANKER;
class kemoterapi komplikasi penyerta anemia operasi/ref=first;
model T*d(0)=usia kemoterapi komplikasi penyerta anemia operasi
logtkemoterapi;
logtkemoterapi=kemoterapi*log(T);
run;
```

### 3. Faktor Komplikasi.

```
proc tphreg data=work.TAKANKER;
class kemoterapi komplikasi penyerta anemia operasi/ref=first;
model T*d(0)=usia kemoterapi komplikasi penyerta anemia operasi
logtkomplikasi;
logtkomplikasi=komplikasi*log(T);
run;
```

### 4. Faktor Penyerta.

```
proc tphreg data=work.TAKANKER;
class kemoterapi komplikasi penyerta anemia operasi/ref=first;
model T*d(0)=usia kemoterapi komplikasi penyerta anemia operasi
logtpenyerta;
logtpenyerta=penyerta*log(T);
run;
```

### 5. Faktor Status Anemia.

```
proc tphreg data=work.TAKANKER;  
class kemoterapi komplikasi penyerta anemia operasi/ref=first;  
model T*d(0)=usia kemoterapi komplikasi penyerta anemia operasi  
logtanemia;  
logtanemia=anemia*log(T);  
run;
```

6. **Faktor Status Operasi.**

```
proc tphreg data=work.TAKANKER;  
class kemoterapi komplikasi penyerta anemia operasi/ref=first;  
model T*d(0)=usia kemoterapi komplikasi penyerta anemia operasi  
logtoperasi;  
logtoperasi=operasi*log(T);  
run;
```

**Lampiran 6.** Syntax SAS Regresi *Cox Extended*

## 1. Menggunakan Fungsi Waktu.

```
proc tphreg data=work.TAKANKER;
class kemoterapi komplikasi penyerta anemia operasi/ref=first;
model T*d(0)=usia kemoterapi komplikasi penyerta anemia operasi
logtoperasi;
logtoperasi=operasi*log(T);
run;
```

2. Menggunakan Fungsi *Heaviside*.

```
proc tphreg data=work.TAKANKER;
class kemoterapi komplikasi penyerta anemia operasi/ref=first;
model T*d(0)=usia kemoterapi komplikasi penyerta anemia operasi
HV1 ;
if T<40 then HV1=operasi;else HV1=0;
contrast 'test equality of heaviside' HV1 1;
run;
```

## Lampiran 7. Output SAS Uji Log-Rank

### 1. Output Uji Log-Rank Faktor Usia.

```

The LIFETEST Procedure
Testing Homogeneity of Survival Curves for T over Strata

Rank Statistics

      kusia      Log-Rank  Wilcoxon
      0      1.2084   1367.0
      1     -1.2084  -1367.0

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics

      kusia      0      1
      0    31.6747  -31.6747
      1   -31.6747   31.6747

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics

      kusia      0      1
      0   8776534  -8776534
      1  -8776534   8776534

Test of Equality over Strata

      Pr >
Test  Chi-Square  DF  Chi-Square
Log-Rank  0.0461  1  0.8300
Wilcoxon  0.2129  1  0.6445
-2Log(LR) 0.3729  1  0.5414

```

### 2. Output Uji Log-Rank Faktor Kemoterapi.



The LIFETEST Procedure			
Testing Homogeneity of Survival Curves for T over Strata			
Rank Statistics			
kemoterapi	Log-Rank	Wilcoxon	
0	-14.743	-13426	
1	14.743	13426	
Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics			
kemoterapi		0	1
0	155.243	-155.243	
1	-155.243	155.243	
Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics			
kemoterapi		0	1
0	40737607	-4.074E7	
1	-4.074E7	40737607	
Test of Equality over Strata			
		Pr >	
Test	Chi-Square	DF	Chi-Square
Log-Rank	1.4001	1	0.2367
Wilcoxon	4.4248	1	0.0354
-2Log(LR)	1.8621	1	0.1724

3. Output Uji Log-Rank Faktor Komplikasi.

The LIFETEST Procedure			
Testing Homogeneity of Survival Curves for T over Strata			
Rank Statistics			
komplikasi	Log-Rank	Wilcoxon	
0	-1.0927	747.00	
1	1.0927	-747.00	
Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics			
komplikasi	0		1
0	8.29944	-8.29944	
1	-8.29944	8.29944	
Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics			
komplikasi	0		1
0	3497337	-3497337	
1	-3497337	3497337	
Test of Equality over Strata			
Pr >			
Test	Chi-Square	DF	Chi-Square
Log-Rank	0.1439	1	0.7045
Wilcoxon	0.1596	1	0.6896
-2Log(LR)	0.0022	1	0.9625

4. Output Uji Log-Rank Faktor Penyerta.

The LIFETEST Procedure			
Testing Homogeneity of Survival Curves for T over Strata			
Rank Statistics			
penyerta	Log-Rank	Wilcoxon	
0	54.283	26219	
1	-54.283	-26219	
Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics			
penyerta		0	1
0	139.413	-139.413	
1	-139.413	139.413	
Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics			
penyerta		0	1
0	35411587	-3.541E7	
1	-3.541E7	35411587	
Test of Equality over Strata			
	Pr >		
Test	Chi-Square	DF	Chi-Square
Log-Rank	21.1359	1	<.0001
Wilcoxon	19.4127	1	<.0001
-2Log(LR)	25.9860	1	<.0001

5. Output Uji Log-Rank Faktor Status Anemia.

The LIFETEST Procedure			
Testing Homogeneity of Survival Curves for T over Strata			
Rank Statistics			
anemia	Log-Rank	Wilcoxon	
0	44.357	19931	
1	-44.357	-19931	
Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics			
anemia		0	1
0	113.780	-113.780	
1	-113.780	113.780	
Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics			
anemia		0	1
0	26934256	-2.693E7	
1	-2.693E7	26934256	
Test of Equality over Strata			
		Pr >	
Test	Chi-Square	DF	Chi-Square
Log-Rank	17.2930	1	<.0001
Wilcoxon	14.7487	1	0.0001
-2Log(LR)	20.1928	1	<.0001

6. Output Uji Log-Rank Faktor Status Operasi.

## The LIFETEST Procedure

Testing Homogeneity of Survival Curves for T over Strata  
Rank Statistics

operasi	Log-Rank	Wilcoxon
0	19.078	13079
1	-19.078	-13079

## Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics

operasi	0	1
0	33.7852	-33.7852
1	-33.7852	33.7852

## Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics

operasi	0	1
0	10278441	-1.028E7
1	-1.028E7	10278441

## Test of Equality over Strata

Test	Pr >		
	Chi-Square	DF	Chi-Square
Log-Rank	10.7729	1	0.0010
Wilcoxon	16.6426	1	<.0001
-2Log(LR)	13.7308	1	0.0002

**Lampiran 8.** Output Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* Menggunakan Metode *Goodness Of Fit*

The CORR Procedure			
1 With Variables: timerank			
6 Variables:	Rusia	Rkemoterapi	Rkomplikasi
	Rpenyerta	Ranemia	Roperasi
Pearson Correlation Coefficients, N = 669			
Prob >  r  under H0: Rho=0			
	Rusia	Rkemoterapi	Rkomplikasi
timerank	0.07009	-0.05845	0.03459
Rank for Variable T	0.0700	0.1310	0.3717
Pearson Correlation Coefficients, N = 669			
Prob >  r  under H0: Rho=0			
	Rpenyerta	Ranemia	Roperasi
timerank	0.03450	0.02840	0.13923
Rank for Variable T	0.3729	0.4633	0.0003

## Lampiran 9. Output Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* Menggunakan Variabel *Time Dependent*

### 1. Faktor Usia.

Analysis of Maximum Likelihood Estimates							
Parameter	DF	Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Ratio	Hazard Variable Label
usia	1	-0.01745	0.01497	1.3576	0.2440	0.983	
kemoterapi	1	1	0.01125	0.07929	0.0201	0.8871	1.011 kemoterapi 1
komplikasi	1	1	0.31330	0.33036	0.8994	0.3430	1.368 komplikasi 1
penyerta	1	1	-0.17947	0.13265	1.8304	0.1761	0.836 penyerta 1
anemia	1	1	-0.29171	0.15632	3.4827	0.0620	0.747 anemia 1
operasi	1	1	-0.72216	0.23754	9.2424	0.0024	0.486 operasi 1
logtusia	1	0.00725	0.00473	2.3553	0.1249	1.007	

### 2. Faktor Kemoterapi.

Analysis of Maximum Likelihood Estimates							
Parameter	DF	Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Ratio	Hazard Variable Label
usia	1	0.00460	0.00438	1.1002	0.2942	1.005	
kemoterapi	1	1	0.48152	0.26355	3.3382	0.0677	1.619 kemoterapi 1
komplikasi	1	1	0.31308	0.33039	0.8980	0.3433	1.368 komplikasi 1
penyerta	1	1	-0.18936	0.13212	2.0541	0.1518	0.827 penyerta 1
anemia	1	1	-0.28063	0.15575	3.2465	0.0716	0.755 anemia 1
operasi	1	1	-0.70024	0.23741	8.6997	0.0032	0.496 operasi 1
logtkemoterapi	1	-0.15179	0.08176	3.4464	0.0634	0.859	

### 3. Faktor Komplikasi.

Analysis of Maximum Likelihood Estimates							
Parameter	DF	Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Ratio	Hazard Variable Label
usia	1	0.00468	0.00439	1.1364	0.2864	1.005	
kemoterapi	1	1	0.00992	0.07940	0.0156	0.9006	1.010 kemoterapi 1
komplikasi	1	1	-1.46966	1.29745	1.2831	0.2573	0.230 komplikasi 1
penyerta	1	1	-0.19345	0.13226	2.1395	0.1436	0.824 penyerta 1
anemia	1	1	-0.27914	0.15628	3.1902	0.0741	0.756 anemia 1
operasi	1	1	-0.70575	0.23731	8.8447	0.0029	0.494 operasi 1
logtkomplikasi	1	0.62661	0.41481	2.2819	0.1309	1.871	

### 4. Faktor Penyerta.

Parameter	DF	Parameter Standard		Hazard Variable		
		Estimate	Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Ratio Label
usia	1	0.00461	0.00439	1.1034	0.2935	1.005
kemoterapi	1 1	0.01272	0.07929	0.0257	0.8725	1.013 kemoterapi 1
komplikasi	1 1	0.31186	0.33068	0.8894	0.3456	1.366 komplikasi 1
penyerta	1 1	-0.57762	0.32531	3.1526	0.0758	0.561 penyerta 1
anemia	1 1	-0.28631	0.15636	3.3528	0.0671	0.751 anemia 1
operasi	1 1	-0.70513	0.23733	8.8275	0.0030	0.494 operasi 1
logtpenyerta	1	0.12341	0.09621	1.6454	0.1996	1.131

## 5. Faktor Status Anemia.

Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	DF	Parameter Standard		Hazard Variable		
		Estimate	Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Ratio Label
usia	1	0.00427	0.00439	0.9455	0.3309	1.004
kemoterapi	1 1	0.01533	0.07924	0.0374	0.8466	1.015 kemoterapi 1
komplikasi	1 1	0.32270	0.33108	0.9500	0.3297	1.381 komplikasi 1
penyerta	1 1	-0.19871	0.13221	2.2591	0.1328	0.820 penyerta 1
anemia	1 1	-0.60729	0.38677	2.4653	0.1164	0.545 anemia 1
operasi	1 1	-0.70774	0.23735	8.8910	0.0029	0.493 operasi 1
logtanemia	1	0.10424	0.10732	0.9433	0.3314	1.110

## 6. Faktor Status Operasi.

Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	DF	Parameter Standard		Hazard Variable		
		Estimate	Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Ratio Label
usia	1	0.00398	0.00440	0.8189	0.3655	1.004
kemoterapi	1 1	0.01790	0.07932	0.0509	0.8215	1.018 kemoterapi 1
komplikasi	1 1	0.30364	0.33081	0.8425	0.3587	1.355 komplikasi 1
penyerta	1 1	-0.20061	0.13214	2.3049	0.1290	0.818 penyerta 1
anemia	1 1	-0.25770	0.15555	2.7448	0.0976	0.773 anemia 1
operasi	1 1	-5.01666	1.34278	13.9580	0.0002	0.007 operasi 1
logtoperasi	1	1.30675	0.36580	12.7613	0.0004	3.694



## Lampiran 10. Output Model *Cox Extended* Menggunakan Fungsi Waktu (Seluruh Variabel)

Model Fit Statistics							
Criterion	Without Covariates	With Covariates					
-2 LOG L	7558.701	7506.957					
AIC	7558.701	7520.957					
SBC	7558.701	7552.498					
The SAS System 19:59 Monday, May 3, 2017 731 The TPHREG Procedure							
Testing Global Null Hypothesis: BETA=0							
Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq				
Likelihood Ratio	51.7433	7	<.0001				
Score	39.0421	7	<.0001				
Wald	36.2440	7	<.0001				
Type 3 Tests							
Effect	DF	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq				
usia	1	0.8189	0.3655				
kemoterapi	1	0.0509	0.8215				
komplikasi	1	0.8425	0.3587				
penyerta	1	2.3049	0.1290				
anemia	1	2.7448	0.0976				
operasi	1	13.9580	0.0002				
logtoperasi	1	12.7613	0.0004				
Analysis of Maximum Likelihood Estimates							
Parameter	DF	Standard Estimate	Error	Hazard Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	Variable Label
usia	1	0.00398	0.00440	0.8189	0.3655	1.004	
kemoterapi	1	0.01790	0.07932	0.0509	0.8215	1.018	kemoterapi 1
komplikasi	1	0.30364	0.33081	0.8425	0.3587	1.355	komplikasi 1
penyerta	1	-0.20061	0.13214	2.3049	0.1290	0.818	penyerta 1
anemia	1	-0.25770	0.15555	2.7448	0.0976	0.773	anemia 1
operasi	1	-5.01666	1.34278	13.9580	0.0002	0.007	operasi 1
logtoperasi	1	1.30675	0.36580	12.7613	0.0004	3.694	

## Lampiran 11. Output Model *Cox Extended* Menggunakan Fungsi *Heaviside* (Seluruh Variabel)

Model Fit Statistics			
Criterion	Without Covariates	With Covariates	
-2 LOG L	7558.701	7514.010	
AIC	7558.701	7528.010	
SBC	7558.701	7559.550	

The SAS System 11:15 Sunday, June 13, 2017 217

The TPHREG Procedure

Testing Global Null Hypothesis: BETA=0

Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
Likelihood Ratio	44.6910	7	<.0001
Score	37.8938	7	<.0001
Wald	35.6267	7	<.0001

Type 3 Tests

Effect	DF	Wald	
		Chi-Square	Pr > ChiSq
usia	1	0.9476	0.3303
kemoterapi	1	0.0450	0.8319
komplikasi	1	0.8216	0.3647
penyerta	1	2.3190	0.1278
anemia	1	2.8113	0.0936
operasi	1	0.4787	0.4890
HV1	1	9.5119	0.0020

Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Hazard Variable			
				Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Ratio Label
usia	1	0.00428	0.00439	0.9476	0.3303	1.004	
kemoterapi	1	0.01684	0.07934	0.0450	0.8319	1.017	kemoterapi 1
komplikasi	1	0.29964	0.33058	0.8216	0.3647	1.349	komplikasi 1
penyerta	1	-0.20128	0.13217	2.3190	0.1278	0.818	penyerta 1
anemia	1	-0.26067	0.15547	2.8113	0.0936	0.771	anemia 1
operasi	1	0.23054	0.33321	0.4787	0.4890	1.259	operasi 1
HV1	1	-1.45324	0.47120	9.5119	0.0020	0.234	

## Lampiran 12. Model *Cox Extended* Hanya Variabel Signifikan

### -Fungsi Waktu

Model Fit Statistics						
Criterion	Without Covariates	With Covariates				
-2 LOG L	7558.701	7529.342				
AIC	7558.701	7533.342				
SBC	7558.701	7542.353				
Testing Global Null Hypothesis: BETA=0						
Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq			
Likelihood Ratio	29.3590	2	<.0001			
Score	17.4421	2	0.0002			
Wald	14.8935	2	0.0006			
Type 3 Tests						
Effect	DF	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq			
operasi	1	14.5340	0.0001			
logtoperasi	1	13.3394	0.0003			
The SAS System 11:15 Sunday, June 13, 2017 203						
The TPHREG Procedure						
Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	DF	Standard Estimate	Error Chi-Square	Hazard Variable Pr > ChiSq	Ratio Label	
operasi	1	-5.22289	1.36999	14.5340	0.0001	0.005 operasi 1
logtoperasi	1	1.36340	0.37330	13.3394	0.0003	3.909

### -Fungsi *Heaviside*

## Model Fit Statistics

Criterion	Without Covariates	With Covariates
-2 LOG L	7558.701	7537.347
AIC	7558.701	7539.347
SBC	7558.701	7543.853

## Testing Global Null Hypothesis: BETA=0

Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
Likelihood Ratio	21.3531	1	<.0001
Score	15.7259	1	<.0001
Wald	13.8263	1	0.0002

## Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Hazard Pr > ChiSq	Ratio
HV1	1	-1.25155	0.33658	13.8263	0.0002	0.286

### Lampiran 13. Output Model *Cox Extended* Berbagai Fungsi Waktu

#### - Fungsi Waktu T

Model Fit Statistics						
Criterion	Without Covariates	With Covariates				
-2 LOG L	7558.701	7508.951				
AIC	7558.701	7522.951				
SBC	7558.701	7554.492				
Testing Global Null Hypothesis: BETA=0						
Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq			
Likelihood Ratio	49.7495	7	<.0001			
Score	43.0229	7	<.0001			
Wald	42.6106	7	<.0001			
The SAS System 03:24 Monday, May 17, 2017 16						
The TPHREG Procedure						
Type 3 Tests						
Wald						
Effect	DF	Chi-Square	Pr > ChiSq			
usia	1	0.8109	0.3679			
kemoterapi	1	0.0538	0.8166			
komplikasi	1	0.8073	0.3689			
penyerta	1	2.2496	0.1337			
anemia	1	2.7344	0.0982			
operasi	1	18.6623	<.0001			
logtoperasi	1	17.7425	<.0001			
Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	DF	Standard Estimate	Error	Chi-Square	Hazard Ratio	Variable
usia	1	0.00396	0.00440	0.8109	0.3679	1.004
kemoterapi	1	0.01840	0.07933	0.0538	0.8166	1.019 kemoterapi
komplikasi	1	0.29710	0.33065	0.8073	0.3689	1.346 komplikasi
penyerta	1	-0.19818	0.13213	2.2496	0.1337	0.820 penyerta
anemia	1	-0.25719	0.15553	2.7344	0.0982	0.773 anemia
operasi	1	-1.76865	0.40941	18.6623	<.0001	0.171 operasi
logtoperasi	1	0.03139	0.00745	17.7425	<.0001	1.032

#### - Fungsi Waktu 1/T

Model Fit Statistics							
Criterion	Without Covariates	With Covariates					
-2 LOG L	7558.701	7510.117					
AIC	7558.701	7524.117					
SBC	7558.701	7555.658					
Testing Global Null Hypothesis: BETA=0							
Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq				
Likelihood Ratio	48.5833	7	<.0001				
Score	35.2922	7	<.0001				
Wald	29.5689	7	0.0001				
The SAS System 03:24 Monday, May 17, 2017 20							
The TPHREG Procedure							
Type 3 Tests							
Wald							
Effect	DF	Chi-Square	Pr > ChiSq				
usia	1	0.8758	0.3494				
kemoterapi	1	0.0414	0.8387				
komplikasi	1	0.8711	0.3507				
penyerta	1	2.2740	0.1316				
anemia	1	2.8751	0.0900				
operasi	1	1.3400	0.2470				
logtoperasi	1	5.3682	0.0205				
Analysis of Maximum Likelihood Estimates							
Parameter	Standard	Hazard		Variable			
Parameter	DF	Estimate	Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Ratio	Label
usia	1	0.00412	0.00440	0.8758	0.3494	1.004	
kemoterapi	1	0.01614	0.07929	0.0414	0.8387	1.016	kemoterapi 1
komplikasi	1	0.30871	0.33077	0.8711	0.3507	1.362	komplikasi 1
penyerta	1	-0.19923	0.13212	2.2740	0.1316	0.819	penyerta 1
anemia	1	-0.26361	0.15546	2.8751	0.0900	0.768	anemia 1
operasi	1	0.52589	0.45431	1.3400	0.2470	1.692	operasi 1
logtoperasi	1	-26.01603	11.22861	5.3682	0.0205	0.000	

- Fungsi Waktu  $\sqrt{T}$

Model Fit Statistics		
	Without	With
Criterion	Covariates	Covariates
-2 LOG L	7558.701	7507.316
AIC	7558.701	7521.316
SBC	7558.701	7552.856

Testing Global Null Hypothesis: BETA=0			
Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
Likelihood Ratio	51.3847	7	<.0001
Score	41.3960	7	<.0001
Wald	40.5059	7	<.0001

The SAS System 03:24 Monday, May 17, 2017 22

The TPHREG Procedure

Type 3 Tests



Effect	DF	Wald	
		Chi-Square	Pr > ChiSq
usia	1	0.8038	0.3700
kemoterapi	1	0.0540	0.8163
komplikasi	1	0.8226	0.3644
penyerta	1	2.2856	0.1306
anemia	1	2.7178	0.0992
operasi	1	18.2852	<.0001
logtoperasi	1	16.5328	<.0001

#### Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Parameter	Standard	Hazard		Variable			
		DF	Estimate	Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Ratio
usia	1	0.00394	0.00440	0.8038	0.3700	1.004	
kemoterapi	1	0.01843	0.07933	0.0540	0.8163	1.019	kemoterapi 1
komplikasi	1	0.29998	0.33075	0.8226	0.3644	1.350	komplikasi 1
penyerta	1	-0.19977	0.13213	2.2856	0.1306	0.819	penyerta 1
anemia	1	-0.25645	0.15556	2.7178	0.0992	0.774	anemia 1
operasi	1	-3.12864	0.73166	18.2852	<.0001	0.044	operasi 1
logtoperasi	1	0.43976	0.10815	16.5328	<.0001	1.552	

## Lampiran 14. Kode Etik Penelitian Kesehatan

F.LITB.003

**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA**

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK  
(" ETHICAL CLEARANCE ")**

570 / Panke.KKE / X / 2016

**KOMITE ETIK RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA  
RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA  
PENELITIAN DENGAN JUDUL :**


**" Analisis Survival dengan Pendekatan Multivariate Adaptive Regression Splines Studi  
Kasus : Pasien Kanker Serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya "**

**PENELITI UTAMA : Rochima Dita Respita**

**PENELITI LAIN : 1. Santi Wulan Purnami, M. Si, Ph. D  
2. Prof. Dr. Drs. I Nyoman Budiantara, M.Si**

**UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN : RSUD Dr. Soetomo Surabaya**

**DINYATAKAN LAIK ETIK**

SURABAYA, 14 OCT 2016  
  
**(Dr. Elizeus Hamidito, dr., Sp.An, KIC,KAP)**  
 NIP. 19511007 197903 1 002



**Lampiran 15. Surat Pernyataan Data Sekunder****SURAT PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini, mahasiswa Departemen Statistika FMIPA ITS:

Nama : Tannassia Winda Adharina  
NRP : 1313100088

menyatakan bahwa data yang digunakan dalam Tugas Akhir/Thesis ini merupakan data sekunder yang diambil dari penelitian/ buku/ Tugas Akhir/ Thesis/ publikasi lainnya yaitu :

Judul : Analisis Survival dengan Pendekatan Multivariate Adaptive Regression Spline Studi Kasus : Pasien Kanker Serviks di RSUD Dr.Soetomo Surabaya

Oleh : Rachima Dita Respita  
Tahun : 2017

Yang merupakan bagian dari penelitian :

Judul : Predicting Survival Of Cervical Cancer Based On Support Vector Machine and Bayesian Survival Analysis

Oleh : Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D  
Tahun : 2017

Keterangan : Rekam Medis Pasien Kanker Serviks Rawat Inap RSUD Dr. Soetomo Surabaya Tahun 2015-2016.

Surat Pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya. Apabila terdapat pemalsuan data maka saya siap menerima sanksi sesuai aturan yang berlaku.

Mengetahui,  
Pembimbing Tugas Akhir



(Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D)  
NIP. 19720923 199803 2 001

Surabaya, 17 Juli 2017  
Mahasiswa



(Tannassia Winda A)  
NRP. 1313100088

## BIODATA PENULIS



Penulis dengan nama lengkap Tannassia Winda Adharina atau yang biasa disapa winda lahir di kota Surabaya 9 Mei 1995. Anak ketiga dari Usman Arief dan Sri Kuswidari. serta adik dari Mukhtar Adi Nugroho dan Nizar Harsya Wardhana. Pendidikan yang telah ditempuh penulis di TK Dharma Wanita ITS pada tahun 1999-2001, SDN Klampis Ngasem I pada tahun 2001-2007, SMPN 30 Surabaya pada tahun 2007-2010, SMAN 20 Surabaya tahun 2010-2013. Pada tahun

2013 penulis kemudian melanjutkan studi S1 di jurusan Statistika ITS. Selama kuliah penulis aktif di berbagai organisasi. Pada tahun pertama penulis aktif sebagai anggota PSM ITS dan pernah sebagai salah satu perwakilan dari PSM ITS untuk mengikuti lomba di Brawijaya Choir Festival yang memperoleh juara 3 tingkat Nasional. Pada tahun kedua penulis bergabung sebagai anggota Staff Departemen Penelitian dan Pengembangan HIMASTA ITS 14/15. Di tahun ketiga perkuliahan penulis masih aktif di HIMASTA ITS 15/16 dan menjabat sebagai Kabiro Departemen Penelitian dan Pengembangan. Selama perkuliahan penulis juga aktif dalam beberapa kepanitiaan yaitu diantaranya sebagai panitia konser Denovo PSM ITS dan sebagai sie kestari Pekan Raya Statistika 2015. Pembaca dapat memberi kritik dan saran dari Tugas Akhir dengan menghubungi penulis di [winda9595@gmail.com](mailto:winda9595@gmail.com) dan juga dapat dihubungi di 082139040724.