



TESIS - SS142501

**PENDEKATAN BAYESIAN PADA PEMODELAN
SURVIVAL COX STRATIFIKASI
(Studi Kasus: Pasien Kanker Serviks
di RSUD Dr. Soetomo Surabaya)**

MUDHI'AFATURROCHMAH SILVIANA PUTRI

NRP.1314 201 016

DOSEN PEMBIMBING

Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D

Santi Puteri Rahayu, M.Si, Ph.D

PROGRAM MAGISTER

JURUSAN STATISTIKA

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER

SURABAYA

2016



TESIS - SS142501

**BAYESIAN APPROACH IN SURVIVAL COX
STRATIFIED MODELING**
(Case Study: Cervical Cancer Patients
at the Dr. Soetomo Hospital Surabaya)

MUDHI'AFATURROCHMAH SILVIANA PUTRI

NRP.1314 201 016

SUPERVISOR

Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D

Santi Puteri Rahayu, M.Si, Ph.D

PROGRAM OF MAGISTER

DEPARTMENT OF STATISTICS

FACULTY OF MATHEMATICS AND NATURAL SCIENCES

INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER

SURABAYA

2016

**PENDEKATAN BAYESIAN PADA PEMODELAN SURVIVAL
COX STRATIFIKASI**

(Studi Kasus : Pasien Kanker Serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya)

Tesis disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar

Magister Sains (M.Si)

Di

Institut Teknologi Sepuluh Nopember

Oleh :

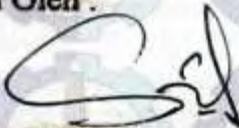
MUDHI'AFATURROCHMAH SILVIANA PUTRI

NRP. 1314 201 016

Tanggal Ujian : 22 Juli 2016

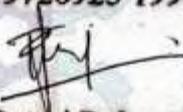
Periode Wisuda : September 2016

Disetujui Oleh :


1. **Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D**

NIP: 19720923 199803 2 001

(Pembimbing I)


2. **Santi Puteri Rahayu, M.Si, Ph.D**

NIP: 19750115 199903 2 003

(Pembimbing II)


3. **Dr. Drs. Agus Subarsono, MS**

NIP: 19580823 198403 1 003

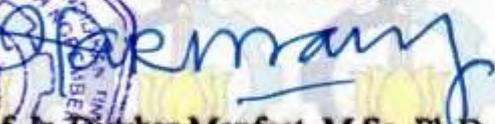
(Penguji)


4. **Dr. Sutikno, M.Si**

NIP: 19710313 199702 1 001

(Penguji)

Direktur Program Pascasarjana


Prof. Ir. Djauhar Manfaat, M.Sc, Ph.D

NIP 19601202 198701 1 001



**PENDEKATAN BAYESIAN PADA PEMODELAN
SURVIVAL COX STRATIFIKASI
(Studi Kasus: Pasien Kanker Serviks di RSUD Dr. Soetomo
Surabaya)**

Nama Mahasiswa : Mudhi'afaturrochmah Silviana Putri
NRP : 1314201016
Pembimbing : Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D
: Santi Puteri Rahayu, M.Si, Ph.D

ABSTRAK

Kanker serviks adalah penyakit ginekologi yang memiliki tingkat keganasan dan disebabkan oleh Human Papilloma Virus (HPV). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik dari pasien kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo dan untuk mengetahui model terbaik antara bayesian cox stratifikasi dengan prior noninformatif dan prior informatif serta model dari cox stratifikasi tanpa pendekatan bayesian. Penelitian ini menggunakan data pasien kanker serviks rawat inap di RSUD Dr. Soetomo pada tahun 2014. Analisis dilakukan pada faktor-faktor yang diduga mempengaruhi peluang hidup pasien kanker serviks, diantaranya faktor usia, stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi, dan status anemia. Berdasarkan dari satu tahun penelitian dengan jumlah pasien sebanyak 746 pasien terdapat 36 pasien meninggal dan 710 pasien yang bertahan. Kurva Kaplan Meier menunjukkan bahwa probabilitas ketahanan hidup penderita kanker serviks pada jangka waktu satu tahun masih tinggi, yaitu diatas 0,75. Berdasarkan uji Log Rank diketahui bahwa pada variabel usia tidak ada perbedaan peluang bertahan hidup antara pasien usia dewasa (24-45 tahun) dengan usia lansia (usia 46 tahun keatas), sedangkan pada variabel stadium terdapat perbedaan probabilitas bertahan hidup selama satu tahun antara pasien stadium 0 sampai stadium 4, pada variabel jenis pengobatan terdapat perbedaan probabilitas bertahan hidup pada pasien yang menggunakan pengobatan kemoterapi, transfuse PRC, dan kombinasi keduanya. Probabilitas bertahan hidup selama satu tahun pada pasien dengan kanker serviks sebagai penyakit utama berbeda dengan pasien kanker serviks sebagai penyakit penyerta. Pasien dengan komplikasi memiliki peluang hidup lebih rendah daripada pasien tanpa komplikasi dalam rentang waktu satu tahun pengamatan. Pasien dengan anemia memiliki peluang hidup lebih rendah daripada pasien tanpa anemia dalam waktu pengamatan satu tahun. Analisis dengan menggunakan cox stratifikasi terhadap variabel stadium yang menunjukkan bahwa hanya variabel komplikasi yang berpengaruh signifikan terhadap model. Selanjutnya dilakukan pendekatan menggunakan pendekatan bayesian dengan prior noninformatif dan informatif. Perbandingan antara cox stratifikasi dengan bayesian cox stratifikasi diketahui bahwa model bayesian lebih baik. Pada pendekatan bayesian dengan dua prior yang berbeda didapatkan hasil yang sama. Hal ini disebabkan karena periode data yang singkat.

Kata Kunci : Bayesian survival, cox stratifikasi, *noninformative prior*, *informative prior*, kanker serviks

**BAYESIAN APPROACH IN SURVIVAL COX
STRATIFIED MODELING**
(Case Study: Cervical Cancer Patients at The Dr. Soetomo
Hospital)

Name of Student : Mudhi'afaturrochmah Silviana Putri
NRP : 1314201016
Supervisor : Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D
: Santi Puteri Rahayu, M.Si, Ph.D

ABSTRACT

Cervical cancer is a gynecology disease that causes by *Human Papillomavirus* (HPV) has different malignancy. The purposes of this research are to find out the characteristic of cervical cancer patients in Dr. Soetomo General Hospital and also find out the best model between Bayesian Cox stratification with non-informative priors and informative prior also Cox stratification model without Bayesian approach. This research is using inpatient treatment data of cervical cancer patients on Dr. Soetomo General Hospital in 2014. The analysis was looking at some factors that could increase cervical cancer patients' chance of surviving, including age, stage, type of treatment, another patients' coexist disease, complication, and anemia status. According to a year research with 746 patients, there are 36 patients could not be survived and the rest of 710 patients could be survived. Kaplan-Meier curve indicates that the survival probability of cervical cancer patient in a year still high which is more than 0, 75. According to Log Rank test, there are known that age variable between adult (24-45 years old) and elder (more than 46 years old) have no difference in chance of survival, although, on stage variable the chance of survival between early-stage patients and terminal stage patients is different, the treatment variable has given different chance of survival for patients that using chemotherapy, transfuse PRC, and both of them. The chances of survival between cervical cancer as a main disease and as a coexisting disease are different. According to a year research, patients with complication have a smaller chance of surviving than the patients without it. Patients who having an anemia also have smaller chances of surviving than patients who do not having it. The Cox stratification analysis that used on stage variable showed that complication is the only variable which has a significant influence on the model. After that, the Bayesian prior non-informative and informative approach is used. A comparison between Bayesian Cox stratification and Cox stratification is known that Bayesian model better. On Bayesian approaches that use two different priors, there is having the same results. A short period of data is the cause.

Keywords: Bayesian survival, Stratification Cox, non-informative prior, informative prior, cervical cancer

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
ABSTRAK	iii
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.5 Batasan Masalah	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Analisis Survival	7
2.2 Kurva Survival Kaplan Meier	13
2.3 Uji Perbedaan Antar Kelompok Data Survival	13
2.4 Model Hazard Proportional	14
2.4.1 Asumsi Proportional Hazard	14
2.4.2 Uji Distribusi Data	16
2.4.2 Penaksiran Parameter pada Model Cox Proportional Hazard	16
2.5 Regresi Cox Stratifikasi	19
2.6 Estimasi Parameter Model regresi Cox Stratifikasi	20
2.7 Pendekatan Bayesian	25
2.7.1 Distribusi Prior	26
2.7.2 <i>Markov Chain Monte Carlo</i> (MCMC)	28
2.8 Kriteria Keباikan Model.....	29

2.9 Kanker Serviks	30
BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN	
3.1 Kajian Teori	35
3.2 Contoh Kasus	36
3.3 Langkah Analisis	38
3.4 Tahapan Penelitian	40
BAB 4 ANALISIS DAN PEMBAHASAN	
4.1 Estimasi Parameter Bayesian Cox Survival	41
4.2 Karakteristik Pasien Kanker Serviks	42
4.3 Kurva Survival Kaplan Meier dan Uji Log Rank	46
4.4 Pengujian Asumsi Proportional Hazard	53
4.5 Pembentukan Model Regresi Cox Stratifikasi	54
4.6 Hazard Ratio	57
4.7 Bayesian Cox Stratifikasi	58
4.7.1 Prior Noninformatif	58
4.7.2 Prior Informatif	59
4.8 Perbandingan Performansi	60
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan	63
5.2 Saran	64
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Variabel Dependen Penelitian	37
Tabel 3.2 Variabel Independen Penelitian	37
Tabel 3.3 Struktur Data Penelitian	38
Tabel 4.1 Statistika Deskriptif	42
Tabel 4.2 Hasil Uji Log Rank Tiap Variabel	52
Tabel 4.3 Uji <i>Goodness Of Fit</i>	54
Tabel 4.4 Hasil Pengujian Interaksi	54
Tabel 4.5 Hasil Pengujian Cox Stratifikasi Tanpa Interaksi	55
Tabel 4.6 <i>Hazard Ratio</i> Model Cox Stratifikasi	57
Tabel 4.7 Hasil Pengujian Bayesian Cox Stratifikasi Prior Noninformatif	58
Tabel 4.8 Metode <i>Backward</i> Bayesian Cox Stratifikasi Prior Noninformatif ...	59
Tabel 4.9 Hasil Pengujian Bayesian Cox Stratifikasi Prior Informatif	59
Tabel 4.10 Metode <i>Backward</i> Bayesian Cox Stratifikasi Prior Informatif	60
Tabel 4.11 Perbandingan Nilai Kriteria Model	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Ilustrasi Data Sensor Kanan	7
Gambar 2.2 Ilustrasi Data Sensor Kiri	8
Gambar 2.3 Ilustrasi Data Sensor Interval	8
Gambar 2.4 Ilustrasi $S(t)$ Secara Teori	10
Gambar 2.5 Ilustrasi $S(t)$ Pada Penerapan	10
Gambar 2.6 Ilustrasi Kurva Survival Kaplan Meier	13
Gambar 2.7 Organ Kewanitaan	31
Gambar 3.1 Tahapan Penelitian Analisis Bayesian Cox Stratifikasi	40
Gambar 4.1 Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Pengobatan	43
Gambar 4.2 Karakteristik Pasien Berdasarkan Penyakit Penyerta	44
Gambar 4.3 Karakteristik Pasien Berdasarkan Komplikasi	45
Gambar 4.4 Komplikasi Terhadap Stadium Pasien Meniggal	45
Gambar 4.5 Karakteristik Pasien Berdasarkan Status Anemia	46
Gambar 4.6 Kurva Kaplan Meier Pasien Kanker Serviks	47
Gambar 4.7 Kurva Kaplan Meier Faktor Usia	48
Gambar 4.8 Kurva Kaplan Meier Faktor Stadium	48
Gambar 4.9 Kurva Kaplan Meier Faktor Jenis Pengobatan	49
Gambar 4.10 Kurva Kaplan Meier Faktor Penyakit Penyerta	50
Gambar 4.11 Kurva Kaplan Meier Faktor Komplikasi	51
Gambar 4.12 Kurva Kaplan Meier Faktor Status Anemia	52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Data Waktu <i>Survival</i> Penderita Kanker Serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya beserta enam faktor yang diduga memengaruhinya	67
Lampiran 2 Syntax SAS Kaplan Meier untuk data keseluruhan dan setiap variabel	68
Lampiran 3 Syntax SAS Plot $\ln[-\ln S(t)]$	69
Lampiran 4 Syntax SAS Asumsi <i>Proportional Hazard Goodness of Fit</i>	71
Lampiran 5 Syntax SAS Pemodelan Cox Stratifikasi Tanpa Interaksi	72
Lampiran 6 Syantax SAS Pemodelan Cox Stratifikasi dengan Interaksi	73
Lampiran 7 Syntax SAS Pengujian Interaksi Model Cox Stratifikasi	74
Lampiran 8 Syntax SAS Bayesian Cox Proporsional Prior NonInformatif	75
Lampiran 9 Syntax SAS Bayesian Cox Proporsional Prior Informatif	76
Lampiran 10 Output SAS Uji <i>Log Rank</i>	77
Lampiran 11 Output Uji Asumsi PH	79
Lampiran 12 Output SAS Pengujian Proportional Hazard	82
Lampiran 13 Output SAS Uji Cox Stratifikasi Tanpa Interaksi	83
Lampiran 14 Output SAS Uji Cox Stratifikasi Dengan Interaksi	85
Lampiran 15 Output SAS Uji Interaksi Cox Stratifikasi	87
Lampiran 16 Output Bayesian Cox Stratifikasi Prior Noninformatif	88
Lampiran 17 Output Bayesian Cox Stratifikasi Prior Informatif	89

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Analisis survival merupakan analisis statistika khusus yang membantu menganalisis suatu kasus yang tidak dapat diselesaikan dengan analisis statistika umum. Analisis survival digunakan ketika kasus berkaitan dengan adanya waktu hingga terjadi peristiwa (*event*) tertentu. *Event* dalam analisis survival dapat berupa timbulnya penyakit, kambuhnya penyakit, kesembuhan, kematian, atau sesuatu yang menarik untuk diamati pada objek tertentu (Kleinbaum dan Klein, 2012).

Pada analisis survival diperlukan suatu model yang memberi gambaran tentang ketahanan tersebut, beberapa model yang dikenal diantaranya model *proportional hazard* yang meliputi model cox. Regresi cox atau *cox proportional hazard* merupakan pemodelan yang sangat umum digunakan. Regresi cox bersifat semiparametrik karena tidak ada asumsi yang mendasari distribusi peluang waktu survival. Asumsi yang dibutuhkan hanya *proportional hazard* yaitu bahwa fungsi hazard suatu individu terhadap fungsi hazard individu yang lain adalah proportional.

Apabila asumsi *proportional hazard* tidak terpenuhi, berarti komponen linier yang membentuk model dalam berbagai waktu tidak sesuai, akibatnya pemodelan regresi cox tidak tepat (Kleinbaum dan Klein, 2012). Jika asumsi tidak terpenuhi berarti komponen linier dari model berubah-ubah tergantung waktu dan dikatakan *non proportional hazard* yaitu mengeluarkan variabel bebas yang tidak memenuhi asumsi dari model, menggunakan cox stratifikasi, dan menggunakan *cox extended*.

Pemodelan data dikenal dengan dua pendekatan yaitu pendekatan klasik (*classical approach*) dan pendekatan bayesian (*bayesian approach*). Keunggulan pendekatan bayesian diantaranya mampu menyelesaikan masalah yang tidak dapat diselesaikan secara analitis dan mampu menawarkan kemungkinan yang kaya dengan inferensia serta mengeksplor perbedaan –perbedaan interpretasi data terhadap kriteria kerja rior. Pada proses pemodelannya menggunakan estimasi bayesian dengan bantuan *Markov Chain Monte Carlo* (MCMC) berdasarkan

algoritma Gibbs sampling. Pada penelitian ini akan dilakukan studi kasus pada pasien kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Kanker serviks menempati peringkat ketiga sebagai kanker yang paling sering diderita oleh wanita diseluruh dunia dan yang paling sering kedua dinegara berkembang, dimana 83% kasus terjadi (Jemal, *et al*, 2011). Kanker serviks merupakan penyakit ginekologik yang memiliki tingkat keganasan yang tinggi dan disebabkan oleh *Human Papiloma Virus* (HPV). HPV ditularkan melalui hubungan seksual, dan infeksi terjadi pada 75% wanita yang telah berhubungan seksual. Kanker serviks berkaitan dengan perilaku seksual dan reproduksi, seperti berhubungan seksual pada usia muda, berganti-ganti pasangan dalam berhubungan seksual, infeksi beberapa jenis virus, merokok, serta tingkat kebersihan individu yang rendah (Fitriana dan Ambarini, 2012).

Berdasarkan American Cancer Society (2014) infeksi dan perkembangan dari kanker serviks mungkin dipengaruhi oleh banyak faktor, termasuk rendahnya system imun, tingginya jumlah persalinan hidup, dan merokok. Penggunaan alat kontrasepsi jangka panjang juga berpengaruh pada tingginya resiko kanker serviks.

Kanker serviks cenderung terjadi pada usia pertengahan. Di Indonesia serviks merupakan jenis kanker paling banyak menyerang wanita usia produktif. Pada usia 30-50 tahun perempuan yang sudah kontak seksual akan beresiko tinggi terkena kanker serviks. Usia tersebut merupakan puncak usia produktif perempuan sehingga akan menyebabkan gangguan kualitas hidup secara fisik, kejiwaan, dan kesehatan seksual (Fitriana dan Ambarini, 2012).

Angka kematian yang tinggi akibat penyakit kanker menimbulkan perkembangan inovasi di bidang aktuaria, *engineering* dan biostatistik yaitu munculnya *survival analysis* yang digunakan untuk memodelkan data survival. Melva (2008) melakukan penelitian untuk mengetahui factor-faktor yang mempengaruhi kejadian kanker leher rahim pada penderita yang datang berobat di RSUP H. Adam Malik Medan tahun 2008. Berdasarkan analisis dengan uji *Chi-Square* diketahui bahwa factor yang mempengaruhi adalah usia pertama berhubungan seks, paritas, ganti pasangan, dan infeksi kelamin. Sedangkan berdasarkan hasil analisis multivaariat melalui uji regresi logistic anda

menunjukkan factor yang berpengaruh adalah usia pertama melakukan hubungan seks dan infeksi kelamin.

Kasus kanker serviks pernah dianalisis oleh Sari (2011) dengan menggunakan regresi *cox proportional hazard* pada analisis *survival* dan identifikasi faktor resiko. Metode Kaplan-Meier digunakan untuk mengestimasi probabilitas *survival* penderita kanker serviks tersebut. Hasil menunjukkan bahwa probabilitas *survival* 1 tahun penderita kanker serviks sebesar 56,8% setelah mendapat pengobatan. Penelitian ini juga menggunakan regresi *cox* sebagai model yang menggambarkan besar resiko seorang penderita kanker serviks berdasarkan faktor yang mempengaruhi *survival* tersebut. Berdasarkan model diperoleh penderita dalam keadaan stadium lanjut memiliki resiko kematian 11,442 kali lebih besar dibandingkan dalam kondisi stadium dini. Serta penderita yang menderita penyakit lain memiliki resiko kematian 0,114 kali lebih besar dibanding dengan penderita yang tidak menderita penyakit lain.

Sirait, Soetiarto, dan Oemiati (2003) melakukan analisis *survival* pada penderita kanker serviks di rumah sakit kanker Dharmais Jakarta. Analisis Kaplan meier digunakan untuk menentukan factor yang mempengaruhi. Hasil menunjukkan bahwa probabilitas *survival* 5 tahun penderita kanker serviks yang mengunjungi rumah sakit Kanker Dharmais pada tahun 1996 sebesar 0,435 atau 40,3% dengan median 1208 hari.

Inayati dan Purnami (2015) melakukan penelitian tentang analisis *survival* nonparametrik pada pasien kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo dengan menggunakan metode Kaplan Meier dan *log rank*. Berdasarkan pada hasil analisis Kaplan Meier diketahui bahwa peluang hidup pasien kanker serviks masih tinggi yaitu berada di antara 0,75 – 1. Berdasarkan dari hasil uji *log rank* diketahui bahwa terdapat perbedaan kurva *survival* pada variabel stadium, jenis pengobatan, dan komplikasi. Hasil dari analisis *cox* stratifikasi diketahui bahwa hanya variabel komplikasi yang signifikan terhadap model.

Analisis dengan menggunakan *cox* stratifikasi 2 variabel dilakukan oleh Mustika dan Purnami (2016). Analisis juga dilakukan pada *cox* stratifikasi 1 variabel. Hasil analisis mengungkapkan bahwa model *cox* stratifikasi lebih baik dengan menggunakan 2 variabel, diketahui dari nilai AIC yang lebih kecil.

Pemodelan data dikenal terdapat dua pendekatan, yaitu pendekatan klasik dan pendekatan bayesian. Pendekatan klasik memandang parameter bernilai tetap. Pendekatan bayesian memandang parameter sebagai variabel random yang memiliki distribusi (distribusi prior). Keunggulan dari analisis bayesian adalah mampu menyelesaikan masalah yang tidak dapat diselesaikan secara analitis. Estimasi parameter model menggunakan metode *Markov Chain Monte Carlo* (MCMC) dengan algoritma Gibbs sampling. Dengan menggunakan *Markov Chain Monte Carlo* (MCMC) membuat keputusan untuk setiap ukuran sampel tanpa perlu perhitungan asimtotik (Ibrahim, 2001). Wong, Lam, dan Lo (2005) melakukan penelitian dengan judul *Bayesian Analysis of Clustered Interval-censored Data*. Penelitian menggunakan data kluster multilevel sensor interval dari sebuah uji klinis untuk menyelidiki efektivitas *silver diamine fluoride* dan *sodium fluoride varnish* dalam penarikan karies dentin aktif pada anak pra-sekolah di Cina.

Analisis bayesian dengan *noninformative prior* pernah dilakukan oleh Iswari, Sumarjaya, dan Srinadi (2014) dengan judul analisis regresi bayes linier sederhana dengan prior noninformatif. Penelitian ini dilakukan dengan membangkitkan data dari distribusi normal. Yang menghasilkan nilai *confident interval* yang hampir sama dengan nilai sebenarnya dari parameter.

Muchtaroh dan Purnami (2016) melakukan perbandingan antara model *cox proportional hazard* dengan bayesian *cox proportional hazard*. Berdasarkan hasil analisis diketahui bahwa model dengan bayesian lebih baik dari pada hanya *cox proportional hazard* saja.

Pada tahun 2009 dilakukan penelitian oleh Omurlu, dkk tentang perbandingan analisis bayesian survival dengan *cox* regresi pada data simulasi dan data kanker payudara dan dihasilkan bahwa hasil analisis bayesian survival lebih baik daripada *cox* regresi saat subjektif data mempertimbangkan opini ahli dan pengetahuan tentang parameter. Analisis bayesian survival lebih dipilih saat tersedianya *informative prior*, pada kasus *noninformative prior* akan lebih dipilih menggunakan *cox* regresi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan dari penelitian yang telah dilakukan sebelumnya yang menyatakan bahwa analisa dengan metode bayesian *cox proportional hazard* lebih baik daripada *cox proportional hazard*. Maka pada penelitian ini ingin dikaji model bayesian *cox* stratifikasi serta aplikasinya pada kasus kanker serviks.

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan dari permasalahan diatas, maka tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Mengkaji estimasi parameter dari model *cox* stratifikasi.
2. Mendapatkan model regresi *cox* stratifikasi dan bayesian *cox* stratifikasi dengan menggunakan prior informatif dan noninformatif.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan pada penelitian ini adalah mengembangkan wawasan keilmuan dan pengetahuan mengenai regresi *cox*, khususnya untuk kasus *non proportional hazard* menggunakan *cox* stratifikasi dan dengan pendekatan bayesian. Serta adanya informasi tentang faktor-faktor apa saja yang secara signifikan berpengaruh pada ketahanan hidup pasien kanker serviks. Secara medis dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam perawatan pasien kanker serviks.

1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut

1. Data yang digunakan pada penelitian kali ini adalah data rekam medik penderita kanker serviks yang melakukan rawat inap di RSUD Dr. Soetomo sepanjang tahun 2014 dengan enam faktor yang dianggap mempengaruhi ketahanan penderita kanker serviks.
2. Tipe sensor yang digunakan adalah sensor kanan.
3. Hanya difokuskan pada analisis dengan *noninformative prior* dan *informative prior*.

(Halaman sengaja dikosongkan)

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Pada Bab 2 dijelaskan teori-teori tentang analisis survival, cox stratifikasi, bayesian, dan kanker serviks.

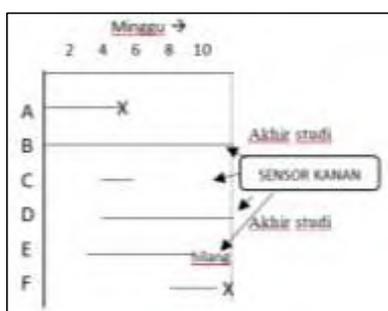
2.1 Analisis Survival

Menurut Kleinbaum & Klein (2012) secara umum analisis survival adalah kumpulan prosedur analisis statistika dimana akan menghasilkan variable waktu hingga terjadinya *event*. Waktu yang dimaksud adalah tahun, bulan, minggu, atau hari dari mulainya tindak lanjut terhadap pasien sampai *event* itu terjadi, atau juga bisa diartikan sebagai usia pasien saat *event* pertama terjadi. *Event* yang dimaksud adalah kejadian yang mungkin menimpa pasien, seperti kematian, sembuh, kambuh, atau kejadian lainnya.

Pada analisis survival perlu dipahami kunci dari permasalahan dalam analisis, yaitu data tersensor. Data tersensor muncul saat didapatkan beberapa informasi tentang waktu survival pasien tapi tidak diketahui waktu survivalnya secara pasti. Menurut Kleinbaum & Klein (2012) penyebab terjadinya data tersensor adalah:

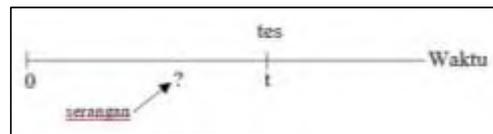
1. Pasien yang tidak terjadi *event* sampai pada akhir waktu penelitian
2. Pasien yang tidak melanjutkan pengobatan selama waktu penelitian
3. Pasien yang meninggal karena penyebab lainnya

Terdapat 3 jenis sensor data, sensor kanan, sensor kiri, dan sensor interval. Sensor kanan merupakan situasi saat waktu survival yang sebenarnya memiliki nilai yang sama atau lebih besar dari nilai survival time dalam observasi.



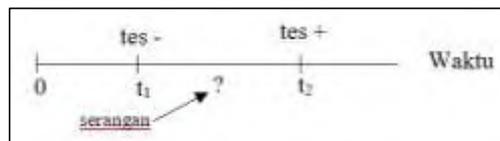
Gambar 2.1 Ilustrasi data sensor kanan

Pada sensor kanan, nilai survival sebenarnya dari pasien menjadi tidak lengkap pada sisi kanan selama penelitian. Ini terjadi pada pasien yang tidak melanjutkan pengobatan atau pasien yang meninggal selama penelitian berlangsung.



Gambar 2.2 Ilustrasi data sensor kiri

Sensor kiri terjadi saat nilai waktu survival yang sebenarnya lebih kecil atau sama dengan nilai waktu survival pada observasi. Ini terjadi pada saat pasien melakukan test pada penyakit tertentu (t), saat hasil pemeriksaan menyatakan positif, maka mulai pada waktu t akan dinyatakan sebagai *event*. Namun tidak diketahui secara pasti waktu awal pasien menderita penyakit tersebut. Dengan kata lain, jika pasien tersensor kiri pada waktu t , maka dapat diketahui bahwa telah terjadi *event* antara waktu 0 dan t namun tidak diketahui waktu pastinya.



Gambar 2.3 Ilustrasi data sensor interval

Data tersensor interval merupakan gabungan dari tersensor kanan dan kiri. Pada sensor interval, waktu survival yang sebenarnya (namun tidak teramati) berada diantara interval waktu yang diketahui. Berdasarkan ilustrasi dapat dijelaskan bahwa pasien memiliki 2 waktu tes, dimana tes pertama menyatakan negative (t_1) dan positif (t_2) pada tes kedua. Pada kasus seperti ini, maka waktu survival sebenarnya dari pasien terjadi setelah t_1 namun sebelum t_2 dengan kata lain dapat disebutkan bahwa pasien merupakan sensor interval pada waktu interval (t_1, t_2). Sensor kanan dan sensor interval cukup umum terjadi pada penelitian medis, dan sensor kiri sangat jarang terjadi.

Jika terdapat n subjek dalam penelitian yang berhubungan dengan pasien ke- i adalah waktu survival t_i dan waktu sensor c_i . Waktu survival (t_i) diasumsikan independen, identic, dan berdistribusi dengan fungsi densitas $f(t)$ dan fungsi survival $S(t)$. Waktu survival (t_i) dari pasien hanya bisa di obesrvasi jika $t_i \leq c_i$. Data pada kerangka ini dapat di wakili oleh n pasang variable random (y_i, v_i) , dimana (Ibrahim, 2001):

$$y_i = \min(t_i, c_i) \quad (2.1)$$

Dan

$$v_i = \begin{cases} 1, & \text{jika } t_i \leq c_i \\ 0, & \text{jika } t_i > c_i \end{cases} \quad (2.2)$$

Sehingga fungsi *likelihood* untuk $(\beta, h_0(\cdot))$ pada data sensor kanan pada subyek sebanyak n diberikan sebagai berikut

$$\begin{aligned} L(\beta, h_0(t) | D) &\propto \prod_{i=1}^n [h_0(y_i) \exp(\eta_i)]^{v_i} \left(S_0(y_i)^{\exp(\eta_i)} \right) \\ &= \prod_{i=1}^n [h_0(y_i) \exp(\eta_i)]^{v_i} \exp \left\{ -\sum_{i=1}^n \exp(\eta_i) H_0(y_i) \right\} \end{aligned} \quad (2.3)$$

Dimana $D = (n, \mathbf{y}, X, \mathbf{v})$, $\mathbf{y} = (y_1, y_2, \dots, y_n)'$, $\mathbf{v} = (v_1, v_2, \dots, v_n)'$, $\eta_i = \mathbf{x}_i' \beta$ adalah predictor linier untuk subjek i , \mathbf{x}_i adalah vector kovariat $p \times 1$ dari subjek i , X adalah matriks covariat $n \times p$, dan $S_0(t)$ merupakan dasar dari fungsi survival, yang mana dihubungkan dengan $h_0(\cdot)$ oleh $S_0(t) = \exp \left(-\int_0^t h_0(u) du \right) = \exp(-H_0(t))$.

Fungsi Survival dan Fungsi Hazard

Fungsi survival ($S(t)$) memberikan peluang bahwa pasien akan bertahan lebih lama dari waktu tertentu t , sehingga $S(t)$ memberikan peluang bahwa variable random T (variable random untuk waktu survival pasien) melebihi dari waktu t yang ditentukan dapat dinyatakan dengan persamaan sebagai berikut :

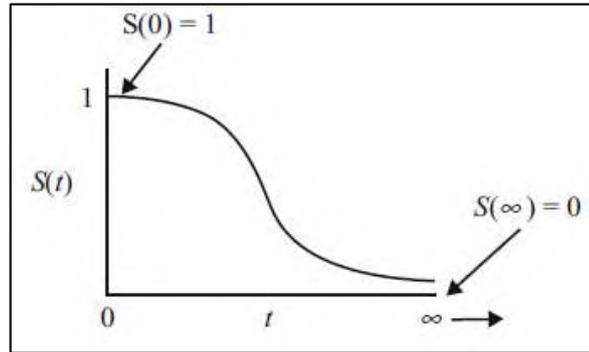
$$S(t) = P(T > t) = 1 - P(T \leq t) \quad (2.4)$$

Dengan fungsi kepadatan peluang dinyatakan sebagai berikut:

$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t} \quad (2.5)$$

Fungsi distribusi kumulatif dinyatakan sebagai berikut.

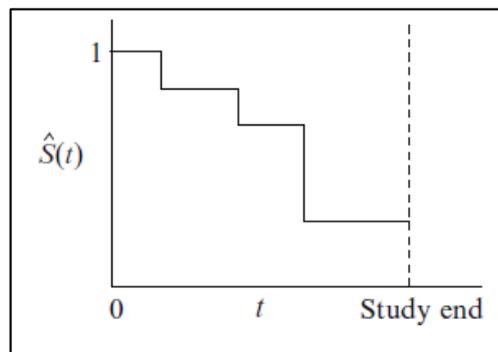
$$F(t) = P(T \leq t) = \int_0^t f(t)dt \quad (2.6)$$



Gambar 2.4 Ilustrasi $S(t)$ secara teori

Secara teori, saat t berada pada rentang 0 sampai tak terhingga, fungsi survival akan membentuk kurva seperti pada Gambar 2.4. Seperti pada gambar tersebut, saat t merupakan identitas dari sumbu-x, maka semua fungsi survival mengikuti karakteristik sebagai berikut :

1. Tidak meningkat, pada saat nilai t meningkat maka kurva akan turun.
2. Pada waktu $t = 0$, $S(t) = S(0) = 1$. Pada saat mulai penelitian, karena belum ada yang mengalami *event* maka peluang dari bertahan pada waktu 0 adalah satu.
3. Pada waktu $t = \infty$, $S(t) = S(\infty) = 0$. Secara teori jika periode penelitian meningkat tanpa batas, pada akhirnya tidak ada pasien yang bertahan. Maka kurva survival pada akhirnya harus jatuh ke nilai nol.



Gambar 2.5 Ilustrasi $S(t)$ pada penerapannya

Saat menggunakan data yang sebenarnya, sering terbentuk grafik seperti pada Gambar 2.5 diatas. Terjadi karena periode penelitian terbatas maka memungkinkan kegagalan (kematian) terjadi karena adanya penyebab lain (*competing risk*). Hal ini memungkinkan bahwa tidak ada pasien yang mendapatkan *event*.

Fungsi *hazard* ($h(t)$) memberikan potensi seketika per satuan waktu untuk terjadinya *event*, mengingat bahwa pasien telah bertahan sampai waktu t . Berbeda dengan fungsi survival yang berfokus pada tidak terjadinya kegagalan, fungsi *hazard* berfokus pada terjadinya kegagalan pada saat muncul *event*. Fungsi *hazard* dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \right\} \quad (2.7)$$

Hubungan antara fungsi survival dan fungsi *hazard* dapat dicari dengan menggunakan teori probabilitas bersyarat $P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)}$ sebagai berikut.

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

Jika $F(t) = 1 - S(t)$, maka $f(t) = \frac{d(F(t))}{dt} = \frac{d(1 - S(t))}{dt}$ sehingga diperoleh

nilai $h(t)$ sebagai berikut.

$$h(t) = \frac{\left(\frac{d(1 - S(t))}{dt} \right)}{S(t)}$$

$$= \frac{\left(\frac{-d(S(t))}{dt} \right)}{S(t)}$$

$$-h(t)dt = \frac{1}{S(t)} d(S(t))$$

Dengan mengintegrasikan kedua ruas fungsi tersebut, maka diperoleh.

$$-\int_0^t h(t)dt = \int_0^t \frac{1}{S(t)} d(S(t))$$

$$= \ln S(t) \Big|_0^t$$

$$= \ln S(t) - \ln S(0)$$

$$= \ln S(t)$$

Sehingga hubungan antara fungsi survival dan fungsi *hazard* dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$H(t) = -\ln S(t) \tag{2.8}$$

Hazard Ratio

Dalam analisis survival, pengukuran terhadap efek yang diperoleh disebut dengan hazard ratio. Seperti pada model logistik, hazard ratio dinyatakan dalam sebuah eksponensial dari satu atau lebih koefisien regresi dalam model (Kleinbaum & Klein, 2012). Hazard ratio memiliki interpretasi yang sama dengan odds ratio. Saat nilai hazard ratio = 1, berarti tidak memiliki efek. Untuk rumusnya dapat dinotasikan sebagai berikut:

$$\frac{h(t; x_1, \beta)}{h(t; x_0, \beta)} = \frac{g(x_1; \beta)}{g(x_0; \beta)} \tag{2.9}$$

Karena fungsi hazard adalah positif, maka dimasukkan fungsi log yaitu:

$$\log(g(x; \beta)) = x^T \beta = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k \tag{2.10}$$

$$g(x; \beta) = \exp(x^T \beta) \tag{2.11}$$

Maka hazard ratio adalah:

$$\exp\left((x_1^T - x_0^T) \beta\right) \tag{2.12}$$

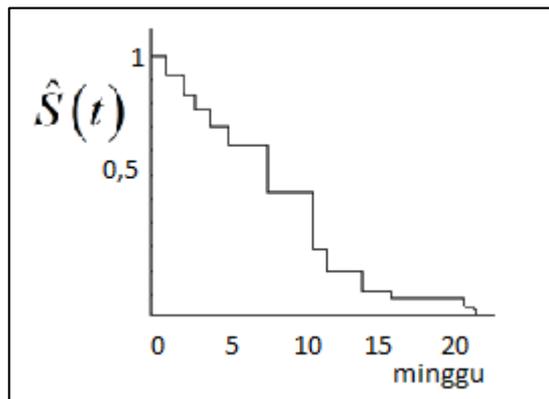
2.2 Kurva Survival Kaplan Meier

Menurut Kleinbaum & Klein (2012), analisis Kaplan Meier digunakan untuk menaksir fungsi *survival*. Apabila probabilitas dari Kaplan Meier adalah $s(t_{(j)})$ maka persamaan umumnya adalah sebagai berikut:

$$\hat{S}(t_{(j)}) = \hat{S}(t_{(j-1)}) \times \Pr(T > t_{(j)} | T \geq t_{(j)}) \quad (2.13)$$

$$\hat{S}(t_{(j-1)}) = \prod_{i=1}^{j-1} \Pr(T > t_{(i)} | T \geq t_{(i)}) \quad (2.14)$$

Berdasarkan hasil estimasi fungsi *survival* pada persamaan (2.13), 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 2.6 Ilustrasi Kurva *Survival* Kaplan Meier

2.3 Uji Perbedaan Antar Kelompok Data Survival

Uji *log rank* digunakan untuk menguji apakah secara statistik terdapat perbedaan pada kurva *survival* Kaplan-Meier antara dua kelompok data atau lebih. Uji *log rank* membandingkan jumlah kejadian hasil observasi pada masing-masing kelompok data dengan nilai ekspektasinya (Kleinbaum dan Klein, 2012). Hipotesis yang digunakan pada uji *log rank* untuk dua atau lebih kelompok adalah sebagai berikut:

H_0 : tidak ada perbedaan pada kurva survival antara grup yang berbeda

H_1 : minimal ada satu perbedaan pada kurva survival antara grup yang berbeda.

Statistik uji pada uji *log rank* adalah:

$$X^2 \approx \sum_{i=1}^G \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \quad (2.15)$$

Dimana

$$O_i - E_i = \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^G (m_{ij} - e_{ij}) \text{ dan } e_{ij} = \left(\frac{n_{ij}}{\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^G m_{ij}} \right) \left(\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^G m_{ij} \right)$$

Keterangan:

O_i : nilai observasi individu grup ke- i

E_i : nilai ekspektasi individu grup ke- i

m_{ij} : jumlah subyek yang gagal dalam grup ke- i pada waktu $t_{(j)}$

n_{ij} : jumlah subyek yang beresiko gagal seketika pada grup ke- i sebelum waktu $t_{(j)}$

e_{ij} : nilai ekspektasi dalam grup ke- i pada waktu $t_{(j)}$

G : banyak grup

2.4 Model Hazard Proportional

Jika resiko *failure* pada waktu tertentu bergantung pada nilai $x_1, x_2, x_3, \dots, x_p$ dari p variable predictor $X_1, X_2, X_3, \dots, X_p$, maka nilai variable tersebut diasumsikan telah tercatat sebagai *time origin*. Misalkan $h_0(t)$ sebagai fungsi hazard untuk setiap obyek dengan nilai dari semua variable predictor X adalah nol, maka fungsi $h_0(t)$ dikatakan sebagai fungsi *baseline hazard*. Model hazard proporsional adalah sebagai berikut :

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_p x_p) \quad (2.16)$$

2.4.1 Asumsi *Proportional Hazard*

Model dasar untuk data *survival* adalah model *cox proportional hazard* yang diusulkan oleh Cox dan juga dikenal sebagai regresi *cox* (Cox & Oakes, 1972). Dalam model *cox proportional hazard* terdapat asumsi yang harus dipenuhi yaitu

asumsi *proportional hazard*. Asumsi *proportional hazard* dapat diartikan sebagai suatu keadaan dimana *hazard ratio* bersifat konstan terhadap waktu.

a. Pendekatan Grafik

Salah satu cara untuk menguji asumsi *proportional hazard* adalah dengan membandingkan kurva estimasi $\ln(-\ln S(t))$ antar kategori dari variabel yang diteliti. Kurva yang sejajar antar kategori dan tidak berpotongan mengindikasikan terpenuhinya asumsi *proportional hazard* (Kleinbaum dan Klein, 2012).

b. Uji *Goodness Of Fit*

Pemeriksaan asumsi *proportional hazard* menggunakan pendekatan grafik akan subjektif. Kleinbaum dan Klein (2012) merekomendasikan untuk menggunakan metode grafik dan uji statistik dalam memeriksa asumsi tersebut. Untuk pemeriksaan asumsi menggunakan uji statistik, Grambsch dan Therneau (1994) memodifikasi metode residual yang diperkenalkan oleh Schoenfeld pada tahun 1982. Asumsi *proportional hazard* pada suatu kovariat dianggap terpenuhi jika residual Schoenfeld pada kovariat tersebut tidak tergantung pada waktu survival. Langkah-langkah pengujian asumsi *proportional hazard* ini adalah:

1. Memperoleh residual *Schoenfeld* dari hasil meregresikan data waktu survival dengan variabel prediktornya.
2. Mengurutkan waktu survival dari yang terkecil hingga terbesar.
3. Menghitung korelasi antara variabel residual *Schoenfeld* dan waktu survival yang telah diurutkan.
4. Menguji korelasi antara residual *Schoenfeld* dan waktu survival yang telah diurutkan dengan hipotesis. Berikut adalah hipotesis untuk menentukan apakah ada korelasi antara residual *Schoenfeld* dan waktu survival.

Dengan hipotesis sebagai berikut:

$$H_0 : \rho = 0$$

$$H_1 : \rho \neq 0$$

Statistik Uji :

$$t_{hit} = \frac{r_{RT,PR_k} \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r_{RT,PR_k}^2}} \quad (2.17)$$

Tolak H_0 jika $|t_{hit}| > \frac{t_{\infty}}{2}, n-2$ atau p-value kurang dari α , yang berarti terdapat korelasi antara residual *Schoenfeld* dengan *rank* waktu survival.

2.4.2 Uji Distribusi Data

Ada beberapa metode yang digunakan untuk menguji distribusi dari data. Pada penelitian ini akan digunakan uji *Kolmogorov Smirnov* dengan uji hipotesis sebagai berikut:

H_0 : Data X adalah variabel random independen yang berdistribusi sesuai dengan distribusi dugaan

H_1 : Data X adalah variabel random independen yang tidak berdistribusi sesuai dengan distribusi dugaan

Statistik uji *Kolmogorov-Smirnov* adalah sebagai berikut:

$$D_n = \sup_t \left\{ \left| F_n(t) - \hat{F}(t) \right| \right\}$$

$F_n(t)$ adalah fungsi step kontinu kanan, jika T_1, T_2, \dots, T_n adalah order statistic dari variable random independen yang berdistribusi sesuai dugaan, $\hat{F}(t)$, dan distribusi empirisnya didefinisikan sebagai berikut:

$$F_n(t_i) = \frac{\text{banyaknya data } T_i < t_i}{n} \quad \text{untuk } i = 1, 2, \dots, k < n$$

H_0 ditolak jika $D_n > d_n$. Dimana d_n adalah nilai dari table *Kolmogorov-Smirnov*.

2.4.3 Penaksiran Parameter pada Model Cox *Proportional Hazard*

Terdapat dua komponen pada model Cox *proportional hazard* yaitu parameter regresi β dan fungsi *baseline hazard* $h_0(t)$. Umumnya, formulasi fungsi *likelihood* didasarkan pada distribusi dari variabel responnya. Pada regresi Cox tidak dibutuhkan asumsi distribusi pada waktu *survival* sehingga fungsi *likelihood* berdasarkan distribusi variabel respon tidak bisa digunakan. Regresi Cox menggunakan *partial likelihood* dalam penaksiran parameternya. Disebut *partial likelihood* karena formula *likelihood* yang digunakan hanya mempertimbangkan peluang subjek yang telah mengalami kejadian saja (Kleinbaum dan Klein, 2012).

Andersen dan Gill (1982) telah membuktikan bahwa estimasi parameter regresi Cox mempunyai sifat konsisten dan normal asimtotik. Dengan kata lain, estimasinya akan mendekati *unbiased* dan distribusi sampelnya akan mendekati normal pada ukuran sampel yang besar. Parameter β_j pada model Cox *Proportional Hazard* akan diestimasi dengan menggunakan metode *Maximum Partial Likelihood Estimation (MPLE)*.

Pendugaan β_j dengan metode *MPLE* adalah nilai ketika fungsi *partial likelihood* maksimum. Misal data untuk n individu yang terdiri dari r waktu kejadian yang tidak tersensor dan $n-r$ individu tersensor kanan, diurutkan menjadi $t_1 < t_2 < \dots < t_j \dots < t_n$ dengan t_j merupakan urutan waktu kejadian ke- j . Diasumsikan hanya terdapat satu individu yang mengalami *event* pada tiap waktu kegagalan, jadi tidak terjadi *ties* pada data. *Ties* adalah keadaan dimana terdapat dua individu atau lebih yang mengalami kejadian gagal pada waktu yang sama. Hal lain yang perlu dipertimbangkan adalah peluang *event* suatu individu pada waktu kegagalan t_j , dengan syarat t_j menjadi salah satu yang diamati dari r waktu kegagalan t_1, t_2, \dots, t_r . Jika vektor variabel bebas dari individu yang gagal pada waktu t_j , Dinotasikan dengan \mathbf{x}_j , maka peluangnya menjadi sebagai berikut. $P[\text{individu dengan variabel } \mathbf{x}_j \text{ mengalami event pada } t_j \mid \text{satu event pada } t_j]$. Misalkan kejadian A adalah individu dengan variabel \mathbf{x}_j mengalami *event* pada saat t_j dan kejadian B adalah semua *event* pada saat t_j , maka

$$\begin{aligned}
 P(A|B) &= \frac{P(A \cap B)}{P(B)} \\
 &= \frac{P[\text{individu dengan variabel } \mathbf{x}_j \text{ mengalami event pada } t_j]}{P[\text{semua event pada } t_j]} \quad (2.18)
 \end{aligned}$$

Pembilang pada persamaan (2.18) adalah bentuk sederhana dari risiko kematian pada waktu t_j individu dengan variabel \mathbf{x}_j . Jika pembilang tersebut merupakan individu ke- i yang mengalami *event* pada saat t_j , maka fungsi hazard ini dapat ditulis menjadi $h_i(t_j)$. Penyebut pecahan pada persamaan (2.18) adalah penjumlahan dari peluang *event* pada waktu t_j (dinotasikan $h_i(t_j)$) dari semua individu yang mempunyai risiko *event* pada waktu t_j . $R(t_j)$ adalah himpunan

individu yang berisiko pada waktu t_j yang terdiri dari individu-individu yang bertahan hidup hingga t_j . Peluang dalam persamaan (2.18) menjadi $\frac{h_i(t_j)}{\sum_{i \in R(t_j)} h_i(t_j)}$,

sehingga diperoleh

$$\begin{aligned}
 P(A|B) &= \frac{h_i(t_j)}{\sum_{i \in R(t_j)} h_i(t_j)} \\
 P(A|B) &= \frac{h_0(t) \exp\left(\sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij}\right)}{\sum_{i \in R(t_j)} h_0(t) \exp\left(\sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij}\right)} \\
 &= \frac{h_0(t) \exp\left(\sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij}\right)}{h_0(t) \sum_{i \in R(t_j)} \exp\left(\sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij}\right)} \\
 P(A|B) &= \frac{\exp\left(\sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij}\right)}{\sum_{i \in R(t_j)} \exp\left(\sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij}\right)} \tag{2.19}
 \end{aligned}$$

Berdasarkan hasil peluang bersyarat diatas, diperoleh fungsi *partial likelihood* sebagai berikut:

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^r \frac{\exp\left(\sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij}\right)}{\sum_{i \in R(t_j)} \exp\left(\sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij}\right)} \tag{2.20}$$

Setelah mendapatkan fungsi *partial likelihood*, langkah selanjutnya adalah memaksimalkan turunan pertama fungsi $\ln L(\boldsymbol{\beta})$. Karena estimasi parameter yang diperoleh implisit, maka digunakan metode iterasi numerik, yaitu metode Newton-Rhaphson (Collet, 1994). Jika $\mathbf{g}(\boldsymbol{\beta})$ adalah vektor berukuran $p \times 1$ yang merupakan turunan pertama fungsi $\ln L(\boldsymbol{\beta})$ terhadap parameter $\boldsymbol{\beta}$. $\mathbf{H}(\boldsymbol{\beta})$ adalah matrik hessian

berukuran $p \times p$ yang berisi turunan kedua dari fungsi $\ln L(\boldsymbol{\beta})$, maka estimasi parameter pada iterasi ke $(m+1)$ adalah sebagai berikut.

$$\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(m+1)} = \hat{\boldsymbol{\beta}}^{(m)} - \mathbf{H}^{-1}(\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(m)}) g(\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(m)}) \quad (2.21)$$

Sebagai awalan $\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(0)} = \mathbf{0}$ iterasi akan berhenti jika $\|\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(m+1)} - \hat{\boldsymbol{\beta}}^{(m)}\| \leq \varepsilon$, dimana ε merupakan suatu bilangan yang sangat kecil.

2.5 Regresi Cox Stratifikasi

Regresi Cox didasarkan pada beberapa asumsi. Salah satunya adalah asumsi *proportional hazard*. Asumsi *proportional hazard* menyatakan bahwa *hazard ratio* untuk dua subjek dari kelompok yang berbeda hanya tergantung pada nilai kovariat dan tidak tergantung dengan waktu. Dengan kata lain, *hazard ratio* konstan sepanjang waktu yang berarti bahwa efek dari kovariat pada *hazard level* adalah sama untuk semua waktu. Hosmer dan Lemeshow (2008) menyatakan pentingnya asumsi ini dan menyarankan beberapa model jika *hazard ratio* tidak konstan sepanjang waktu untuk beberapa kovariat.

Model *stratified Cox* merupakan perluasan dari model *Cox proportional hazard* untuk mengatasi variabel bebas yang tidak memenuhi asumsi proporsional hazard. Asumsi *proportional hazard* menyatakan bahwa rasio fungsi hazard dari dua individu konstan dari waktu ke waktu atau ekuivalen dengan pernyataan bahwa fungsi hazard suatu individu terhadap fungsi hazard individu lain adalah proporsional. Modifikasi dilakukan dengan menstratifikasi variabel independen yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Variabel independen yang memenuhi asumsi *proportional hazard* masuk dalam model, sedangkan variabel independen yang tidak memenuhi asumsi tidak masuk dalam model dan menjadi variabel stratifikasi Z^* (Kleinbaum & Klein, 2012).

Langkah pertama untuk membentuk model regresi *stratified Cox* adalah menguji interaksi pada model. Untuk menguji ada tidaknya interaksi pada model *stratified Cox* digunakan uji *likelihood ratio* (LR) yaitu dengan membandingkan statistik log *likelihood* untuk model interaksi dan model tanpa interaksi (Kleinbaum & Klein, 2012). Hipotesis dari uji *likelihood ratio* (LR) adalah sebagai berikut.

H₀: tidak ada interaksi antara variabel stratifikasi dengan variabel independen yang masuk dalam model

H₁: terdapat interaksi antara variabel stratifikasi dengan variabel independen yang masuk dalam model

Statistik Uji :

$$LR = -2 \ln L_R - (-2 \ln L_F) \sim \chi^2_{p(k^*-1)} \quad (2.22)$$

Dimana

R = model tanpa interaksi

F = model dengan interaksi

Tolak H₀ jika $LR > \chi^2_{p(k^*-1)}$ atau p-value $< \alpha$

Bentuk umum fungsi hazard dari model *stratified* Cox tanpa interaksi adalah sebagai berikut (Kleinbaum dan Klein, 2012):

$$h_s(t, X) = h_{0s}(t) \exp[\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k] \quad (2.23)$$

Dengan:

s = strata yang didefinisikan dari Z^* , $s = 1, 2, \dots, m^*$

$h_{0s}(t)$ = fungsi dasar hazard untuk setiap strata

$\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$ = parameter regresi

2.6 Estimasi Parameter Model Regresi Cox Stratifikasi

Model cox stratifikasi merupakan perluasan dari model cox *proportional hazard* yang digunakan untuk mengatasi variabel bebas yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Dalam model cox stratifikasi diasumsikan terdapat sebanyak p variabel bebas. Sebanyak k variabel bebas diantaranya memenuhi asumsi *proportional hazard* (PH) dinotasikan X_1, X_2, \dots, X_k dengan $k < p$. Variabel bebas yang tidak memenuhi asumsi PH sebanyak m yang diperoleh dari $p - k = m$ yaitu $X_{k+1}, X_{k+2}, \dots, X_p$ yang dinotasikan Z_1, Z_2, \dots, Z_m .

$$X_{k+1} \rightarrow Z_1; X_{k+2} \rightarrow Z_2; \dots; X_p \rightarrow Z_m$$

Variabel yang tidak memenuhi asumsi PH Z_i dengan $i = 1, \dots, m$ dikeluarkan dari model cox untuk dilakukan stratifikasi terhadap model tersebut sehingga diperoleh variabel stratifikasi Z^* . Variabel bebas yang memenuhi asumsi PH akan masuk kedalam model cox stratifikasi. Variabel bebas yang dikeluarkan dari model akan tetap memiliki peran. Dengan melakukan stratifikasi variabel akan terlihat kontribusi masing-masing variabel bebas dalam strata yang berbeda.

Menurut Kleinbaum dan Klein (2012) bentuk umum fungsi hazard dari model cox stratifikasi adalah sebagai berikut:

$$h_s(t, X) = h_{0s}(t) \exp[\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k] \quad (2.24)$$

Dengan

s = strata yang didefinisikan dari Z^* , $s=1, 2, \dots, m^*$

$h_{0s}(t)$ = fungsi dasar hazard untuk setiap strata

$\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$ = parameter regresi

Strata didefinisikan sebagai kategori yang berbeda dari variabel stratifikasi Z^* dan m^* merupakan banyaknya strata. Dalam model cox stratifikasi fungsi dasar hazard $h_{0s}(t)$ berbeda untuk setiap strata. Parameter regresi $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$ untuk model ini sama untuk setiap strata sehingga perkiraan rasio hazard sama untuk masing-masing strata.

Estimasi parameter pada model cox stratifikasi menggunakan metode *Maximum Stratified Partial Likelihood Estimation*. Dalam model cox stratifikasi akan ditentukan peluang *event* suatu individu ke i pada strata ke s pada waktu kegagalan t_{si} . Jika k variabel bebas individu mengalami *event* pada waktu t_{si} , dinotasikan dengan $x_{(si)}$ maka peluangnya menjadi sebagai berikut.

$P[\text{individu dengan variabel } x_{(si)} \text{ mengalami event pada saat } t_{si} \mid \text{satu event pada } t_{si}]$

Misalkan kejadian A adalah individu dengan variabel $x_{(si)}$ mengalami *event* pada saat t_{si} dan kejadian B adalah semua *event* pada t_{si} maka

$$\begin{aligned} P(A|B) &= \frac{P(A \cap B)}{P(B)} \\ &= \frac{P[\text{individu dengan variabel } x_{(si)} \text{ mengalami event saat } t_{si}]}{P[\text{semua event saat } t_{si}]} \end{aligned} \quad (2.25)$$

Pada persamaan (2.25) diatas, pembilang merupakan bentuk sederhana dari risiko kematian untuk individu dengan variabel $x_{(si)}$ saat t_{si} yang merupakan fungsi hazard yang dinotasikan $h(t_{si})$. Peyebut pecahan pada persamaan (2.25) merupakan jumlahan peluang kematian atau fungsi hazard pada waktu t_{si} dari semua individu yang memiliki resiko kematian pada waktu t_{si} . $R(t_{si})$ adalah himpunan individu yang beresiko pada waktu t_{si} , yang terdiri dari individu individu yang bertahan hidup hingga t_{si} . Peluang dalam persamaan (2.25) pada strata s menjadi

$$\begin{aligned}
 P(A|B) &= \frac{h_{0s}(t_{si}) \exp[\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{si}]}{\sum_{j \in R(t_{si})} h_{0s}(t_{si}) \exp[\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{sj}]} \\
 &= \frac{h_{0s}(t_{si}) \exp[\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{si}]}{h_{0s}(t_{si}) \sum_{j \in R(t_{si})} \exp[\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{sj}]} \\
 &= \frac{\exp[\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{si}]}{\sum_{j \in R(t_{si})} \exp[\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{sj}]} \tag{2.26}
 \end{aligned}$$

Dengan menggunakan hasil peluang bersyarat pada persamaan (2.26) maka diperoleh fungsi *partial likelihood* untuk setiap strata (*subscript s* yang mengindikasikan strata) sebagai berikut:

$$L_s(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^{ns} \frac{\exp[\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{(si)}]}{\sum_{j \in R(t_{si})} \exp[\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{(sj)}]} \tag{2.27}$$

Estimasi parameter regresi $\boldsymbol{\beta}^T = [\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k]$ dapat diperoleh dengan cara mengalikan bersama fungsi *partial likelihood* dari setiap strata, dimana masing-masing fungsi *partial likelihood* dari setiap strata berasal dari fungsi hazard yang sesuai.

$$\begin{aligned}
 L_p(\boldsymbol{\beta}) &= \prod_{s=1}^{m^*} L_s(\boldsymbol{\beta}) \\
 &= L_1(\boldsymbol{\beta}) \times L_2(\boldsymbol{\beta}) \times \dots \times L_{m^*}(\boldsymbol{\beta}) \tag{2.28}
 \end{aligned}$$

Kemudian diperoleh bentuk fungsi *log partial likelihood* stratifikasi sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\ln L_p(\boldsymbol{\beta}) &= \ln L_1(\boldsymbol{\beta}) \times \ln L_2(\boldsymbol{\beta}) \times \dots \times \ln L_{m^*}(\boldsymbol{\beta}) \\ &= \ln \left(\prod_{s=1}^{m^*} L_s(\boldsymbol{\beta}) \right)\end{aligned}\quad (2.29)$$

$$\begin{aligned}\ln L_p(\boldsymbol{\beta}) &= \ln \left[\prod_{s=1}^{m^*} \left(\prod_{i=1}^{n_s} \frac{\exp \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{(si)}}{\sum_{j \in R(t_{si})} \exp [\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{(sj)}]} \right) \right] \\ &= \sum_{s=1}^{m^*} \left[\ln \left(\prod_{i=1}^{n_s} \frac{\exp \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{(si)}}{\sum_{j \in R(t_{si})} \exp [\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{(sj)}]} \right) \right] \\ \ln L_p(\boldsymbol{\beta}) &= \sum_{s=1}^{m^*} \left[\sum_{i=1}^{n_s} \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x} - \ln \left(\sum_{j \in R(t_{si})} \exp [\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{(sj)}] \right) \right]\end{aligned}\quad (2.30)$$

Untuk mendapatkan estimasi parameter regresi $\boldsymbol{\beta}^T = [\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k]$ dengan memaksimalkan fungsi *partial likelihood* yaitu dengan menyelesaikan turunan logaritma fungsi *partial likelihood* terhadap β_g sama dengan nol seperti pada persamaan berikut:

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial \beta_g} \ln L_p(\boldsymbol{\beta}) &= 0 \\ \frac{\partial}{\partial \beta_g} \sum_{s=1}^{m^*} \left[\sum_{i=1}^{n_s} \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x} - \ln \left(\sum_{j \in R(t_{si})} \exp [\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{(sj)}] \right) \right] &= 0\end{aligned}\quad (2.31)$$

Dengan $g = 1, 2, \dots, k$

Estimasi parameter pada model cox stratifikasi dengan metode *Maximum Partial Likelihood Estimation* (MPLE) dengan mencari solusi dari:

$$a. \frac{\partial}{\partial \beta_1} \ln L_p(\boldsymbol{\beta}) = \frac{\partial}{\partial \beta_1} \ln \left(\prod_{i=1}^{n_1} \frac{\exp[\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{(si)}]}{\sum_{j \in R(t_{si})} \exp[\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{(sj)}]} \right) = 0$$

$$\Leftrightarrow \frac{\partial}{\partial \beta_1} \left[\sum_{i=1}^{n_1} \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x} - \ln \left(\sum_{j \in R(t_{si})} \exp[\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{(sj)}] \right) \right] = 0$$

$$b. \frac{\partial}{\partial \beta_2} \ln L_p(\boldsymbol{\beta}) = \frac{\partial}{\partial \beta_2} \ln \left(\prod_{i=1}^{n_2} \frac{\exp[\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{(si)}]}{\sum_{j \in R(t_{si})} \exp[\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{(sj)}]} \right) = 0$$

$$\Leftrightarrow \frac{\partial}{\partial \beta_2} \left[\sum_{i=1}^{n_2} \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x} - \ln \left(\sum_{j \in R(t_{si})} \exp[\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{(sj)}] \right) \right] = 0$$

Secara umum diperoleh,

$$\frac{\partial}{\partial \beta_g} \ln L_s(\boldsymbol{\beta}) = \frac{\partial}{\partial \beta} \ln \left(\prod_{i=1}^{n_s} \frac{\exp[\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{(si)}]}{\sum_{j \in R(t_{si})} \exp[\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{(sj)}]} \right) = 0$$

$$\Leftrightarrow \frac{\partial}{\partial \beta_g} \left[\sum_{i=1}^{n_s} \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x} - \ln \left(\sum_{j \in R(t_{si})} \exp[\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{(sj)}] \right) \right] = 0 \quad (2.32)$$

Persamaan (2.28) diatas dapat diselesaikan secara numeric menggunakan metode Newton Rhapson. Turunan kedua persamaan dari fungsi log *partial likelihood* model cox stratifikasi pada persamaan (2.26) adalah sebagai berikut:

$$\frac{\partial^2}{\partial \boldsymbol{\beta} \partial \boldsymbol{\beta}^T} \ln L_p(\boldsymbol{\beta}) = \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\beta}} \left(\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\beta}} \ln L_p(\boldsymbol{\beta}) \right)$$

$$\frac{\partial^2}{\partial \boldsymbol{\beta}^2} \ln L_p(\boldsymbol{\beta}) = \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\beta}} \left[\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\beta}} \sum_{s=1}^m \sum_{i=1}^{n_s} \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{(sj)} - \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\beta}} \sum_{s=1}^m \ln \left(\sum_{j \in R(t_{si})} \exp[\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{(sj)}] \right) \right] \quad (2.33)$$

Misalkan $L_p(\boldsymbol{\beta})$ merupakan fungsi *partial likelihood* k dimensi dengan vektor $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k)^t$. Misalkan $\mathbf{U}(\boldsymbol{\beta})$ merupakan vector ukuran p diperoleh dari turunan parsial pertama $\ln L_p(\boldsymbol{\beta})$.

$$\mathbf{U}(\boldsymbol{\beta}) = [U_1(\boldsymbol{\beta}), U_2(\boldsymbol{\beta}), \dots, U_k(\boldsymbol{\beta})]^t \quad (2.34)$$

Dimana $U_j(\boldsymbol{\beta}) = \frac{\partial \ln L_p(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_j}$, $j = 1, 2, \dots, k$.

Misalkan $\mathbf{I}(\boldsymbol{\beta})$ adalah matriks Hessian berukuran $k \times k$ dari turunan parsial kedua $\ln L_p(\boldsymbol{\beta})$ yaitu

$$\mathbf{I}(\boldsymbol{\beta}) = (\mathbf{I}_{ij}(\boldsymbol{\beta})) \text{ dengan } i, j = 1, 2, \dots, k \quad (2.35)$$

Dengan $\mathbf{I}_{ij}(\boldsymbol{\beta}) = \frac{\partial^2 \ln L_p(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_i \partial \beta_j}$, sehingga diperoleh matriks Hessian sebagai berikut

$$\mathbf{I}(\boldsymbol{\beta}) = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 \ln L_p(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_1^2} & \frac{\partial^2 \ln L_p(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_1 \partial \beta_2} & \dots & \frac{\partial^2 \ln L_p(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_1 \partial \beta_k} \\ \frac{\partial^2 \ln L_p(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_2 \partial \beta_1} & \frac{\partial^2 \ln L_p(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_2^2} & \dots & \frac{\partial^2 \ln L_p(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_2 \partial \beta_k} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 \ln L_p(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_k \partial \beta_1} & \frac{\partial^2 \ln L_p(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_k \partial \beta_2} & \dots & \frac{\partial^2 \ln L_p(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_k^2} \end{bmatrix}$$

Langkah iterasi pada metode Newton Raphson sebagai berikut

1. menetapkan nilai awal : $\hat{\boldsymbol{\beta}}_0 = \mathbf{0}$
2. menghitung $\hat{\boldsymbol{\beta}}_1 = \hat{\boldsymbol{\beta}}_0 - \mathbf{I}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_0)^{-1} U(\hat{\boldsymbol{\beta}}_0)$
3. Iterasi dilakukan hingga memperoleh nilai yang konvergen : $\hat{\boldsymbol{\beta}}_{c+1} \cong \hat{\boldsymbol{\beta}}_c$

Perkiraan varians dari perkiraan maksimum *partial likelihood* $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ merupakan invers dari persamaan (2.31) yaitu:

$$\hat{V}ar(\hat{\boldsymbol{\beta}}) = \mathbf{I}(\hat{\boldsymbol{\beta}})^{-1} \quad (2.36)$$

Untuk perkiraan standar deviasi dari $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ sebagai berikut,

$$SE(\hat{\boldsymbol{\beta}}) = \sqrt{\hat{V}ar(\hat{\boldsymbol{\beta}})} \quad (2.37)$$

2.7 Pendekatan Bayesian

Metode bayesian menawarkan pendekatan alternative dimana parameter diperlakukan sebagai variable random dan menetapkan probabilitas sebagai derajat kepercayaan. Dengan begitu maka probabilitas dari *event* adalah sejauh mana keyakinan bahwa *event* tersebut adalah benar (SAS,2006). Pada dasarnya, analisis

bayesian menghasilkan kesimpulan berdasarkan perpaduan antara informasi baru dari sebuah studi (data yang diamati) dan pengetahuan sebelumnya atau bukti eksternal dari sumber independen (*prior*) (Wong, Lam, and Lo,2005).

Dengan menentukan model probabilitas untuk data yang diamati, \mathbf{D} , diberikan set parameter yang tidak diketahui, θ (perhatian pada jumlah yang tidak diketahui), dan diasumsikan bahwa θ random dengan distribusi prior $\pi(\theta)$ berasal dari bukti eksternal, yang membuat dugaan bayesian mengenai θ melalui distribusi posterior $\pi(\theta|\mathbf{D})$ (perbaikan distribusi dari θ berdasar dari data yang diobservasi dan prior), berdasarkan pada teorema bayes (Bayes, 1763). Distribusi posterior dari θ diberikan sebagai berikut :

$$\pi(\theta|\mathbf{D}) = \frac{L(\theta|\mathbf{D})\pi(\theta)}{\int_{\Theta} L(\theta|\mathbf{D})\pi(\theta)d\theta} \quad (2.38)$$

Dimana Θ dinotasikan sebagai *parameter space* dari θ . Berdasarkan persamaan (2.9) sudah jelas bahwa $\pi(\theta|\mathbf{D})$ sebanding dengan *likelihood* dikalikan dengan prior,

$$\pi(\theta|\mathbf{D}) \propto L(\theta|\mathbf{D})\pi(\theta)$$

Dan dengan demikian melibatkan kontribusi dari data yang diamati melalui $L(\theta|\mathbf{D})$, dan kontribusi dari informasi prior diukur melalui $\pi(\theta)$. Kuantitas $m(\mathbf{D}) = \int_{\Theta} L(\theta|\mathbf{D})\pi(\theta)d\theta$ adalah normalisasi konstan dari $\pi(\theta|\mathbf{D})$, dan sering disebut distribusi marginal dari data atau distribusi prediksi prior.

2.7.1 Distribusi Prior

Distribusi prior dari parameter merupakan distribusi probabilitas yang menggambarkan ketidaktentuan dari parameter sebelum data diperiksa. Ada beberapa tipe distribusi prior yang dikenal dalam metode bayesian :

1. *Conjugate prior VS non conjugate prior* (Gelman *et al*, 1995). Adalah prior yang terkait dengan pola model *likelihood* dari data.

2. *Proper prior VS improper prior (Jeffreys prior)*. Yaitu prior yang terkait dengan pemberian bobot/densitas di setiap titik apakah terdistribusi secara *uniform* atau tidak
3. *Informative prior VS non-informative prior*. Yaitu prior yang terkait dengan diketahui atau belum diketahuinya pola/frekuensi distribusi dari data.
4. *Pseudo prior* (Carlin and Chib, 1995) menjabarkan prior yang terkait dengan pemberian nilai yang disetarakan dengan hasil elaborasi dari pendapat kaum *frequentist*.

Analisis bayesian digunakan untuk *noninformative prior* (objektif) dan *informative prior* (subjektif). *Informative prior* diperoleh dari penelitian sebelumnya atau pendapat ahli dan tidak di dominasi oleh *likelihood*. *Informative prior* mengacu pada pemberian parameter dari distribusi prior yang telah dipilih baik distribusi prior konjugat atau tidak, pemberian nilai parameter pada distribusi prior ini akan sangat mempengaruhi bentuk distribusi posterior yang akan didapatkan pada informasi data yang diperoleh. Pilihan paling populer pada *informative prior* untuk β adalah prior normal (Ibrahim, 2001).

Terkadang tidak terdapat informasi tentang model parameter dan disebut sebagai *noninformative prior*. *Noninformative prior* memiliki sedikit dampak pada distribusi posterior β dan dapat menyebabkan posterior yang tidak benar. Walaupun *noninformative prior* sangat populer dalam beberapa aplikasi, tidak selalu mudah untuk menyusunnya. Pilihan paling populer pada *informative prior* untuk β adalah prior uniform (Ibrahim, 2001). Salah satu pendekatan dari *noninformatif prior* adalah metode Jeffrey's. Metode jeffery's merupakan metode untuk pilihan *noninformative prior*. Metode untuk menentukan $P(\theta)$ yang harus mendapatkan hasil yang setara jika diterapkan pada parameter yang ditransformasi. Data dengan asumsi distribusi normal, memiliki *likelihood* data dinyatakan oleh:

$$L(\mu, \sigma^2) \propto \left(\frac{1}{\sigma}\right)^n \exp \sum_{i=1}^n \left\{ -\frac{1}{2\sigma^2} [y_i - \mu]^2 \right\} \quad (2.39)$$

Berdasarkan aturan Jeffereys, dari *likelihood* (2.39), dapat dibentuk prior noninformatif sebagai berikut:

$$\pi(\mu, \sigma^2) = \frac{1}{\sigma^2} \quad (2.40)$$

Dari *likelihood* data pada persamaan (2.39) dan *prior* noninformatif pada persamaan (2.40) dibentuk distribusi posterior, yaitu:

$$\begin{aligned}\pi(\mu, \sigma^2 | y_i) &\propto \frac{1}{\sigma^2} \left(\frac{1}{\alpha}\right)^n \exp\left[\sum_{i=1}^n \left\{-\frac{1}{2\sigma^2} [y_i - \mu]^2\right\}\right] \\ &= \frac{1}{\sigma^{n+2}} \exp\left[-\frac{1}{2\sigma^2} \left\{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 + n(\bar{y} - \mu)^2\right\}\right] \\ &= \frac{1}{\sigma^{n+2}} \exp\left[-\frac{1}{2\sigma^2} \left\{(n-1)s^2 + n(\bar{y} - \mu)^2\right\}\right]\end{aligned}$$

Dengan

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2$$

2.7.2 Markov Chain Monte Carlo (MCMC)

Metode *Markov Chain Monte Carlo* (MCMC) merupakan metode simulasi umum untuk pengambilan sampel dari distribusi posterior. Pada model yang kompleks, densitas posterior bisa terlalu sulit untuk bekerja secara langsung. Dengan metode MCMC akan mungkin membentuk sampel dari densitas posterior dan menggunakan sampel untuk perkiraan harapan dari kuantitas. Ada beberapa teknik yang tersedia untuk integrasi numerik, dan sebagian besar metode yang ada sangat berhubungan dengan ide yang ada pada integral Monte Carlo yaitu sebuah teknik integrasi yang dapat dilakukan untuk memperoleh sebuah nilai harapan (*expectation*). Dalam bentuk yang sederhana dapat dituliskan:

$$\int_a^b f(x)p(x)dx \cong \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n f(x_i) \quad (2.41)$$

dimana nilai x_1, x_2, \dots, x_n dapat diperoleh secara bebas pada kepadatan $p(x)$ dalam interval (a,b) dalam bentuk yang paling sederhana dapat menggunakan distribusi uniform (a,b) .

Pada analisis bayesian, penggunaan MCMC dapat mempermudah analisisnya, sehingga keputusan yang diambil dari hasil analisis akan dapat dilakukan dengan cepat dan tepat. Ada dua kemudahan yang diperoleh dari penggunaan metode MCMC pada analisis bayesian. Pertama, metode MCMC dapat menyederhanakan bentuk integral yang kompleks dengan dimensi besar menjadi

bentuk integral yang sederhana dengan satu dimensi. Kedua, dengan menggunakan metode MCMC, estimasi densitas data dapat diketahui dengan cara membangkitkan suatu rantai markov yang berurutan sebanyak N.

Gibbs sampling merupakan algoritma MCMC yang mencakup iteratif sampling dari tiap distribusi bersyarat, dimana parameter β dipartisi menjadi beberapa bagian, $\beta = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)$ dan distribusi posterior *full conditional* adalah $p(\beta_1 | x, \beta_2, \dots, \beta_p), \dots, p(\beta_p | x, \beta_1, \dots, \beta_{p-1})$ atau secara sederhana dapat ditulis $\beta^{(1)}, \beta^{(2)}, \dots, \beta^{(p)}$ (Congdon, 2003). Langkah-langkah Gibbs sampling adalah sebagai berikut:

1. Mengambil nilai $m=0$ dan menentukan nilai initial dari

$$\beta_0 = \{\beta_1^{(0)}, \beta_2^{(0)}, \dots, \beta_p^{(0)}\}$$

2. Membangkitkan tiap komponen dari

$$\beta^{(m+1)} = \{\beta_1^{(m+1)}, \beta_2^{(m+1)}, \dots, \beta_p^{(m+1)}\}$$

Dimana

Nilai $\beta_1^{(m+1)}$ berasal dari $p(\beta_1 | x, \beta_2^{(m)}, \dots, \beta_p^{(m)})$

Nilai $\beta_2^{(m+1)}$ berasal dari $p(\beta_2 | x, \beta_2^{(m+1)}, \beta_3^{(m)}, \dots, \beta_p^{(m)})$

⋮

Nilai $\beta_p^{(m+1)}$ berasal dari $p(\beta_p | x, \beta_1^{(m+1)}, \beta_2^{(m+1)}, \dots, \beta_p^{(m+1)})$

3. Mengambil nilai $m_1 = m + 1, m_2 = m + 2, \dots, m_x = m + x$ dan ulangi langkah 1 dan 2
4. Anggap $\{\beta^{(1)}, \beta^{(2)}, \dots, \beta^{(x)}\}$ sebagai sampel untuk analisis posterior
5. Membuat plot distribusi posterior
6. Mendapatkan mean, median, deviasi standar dari distribusi posterior

2.7 Kriteria Keباikan Model

Kriteria kebaikan model yang digunakan untuk model cox stratifikasi adalah *Akaike Information Criterion* (AIC). Nilai AIC yang lebih kecil menunjukkan model yang lebih baik.

$$AIC = -2\log L(\hat{\theta}) + 2p \quad (2.42)$$

$L(\hat{\theta})$ adalah estimasi nilai maksimum *likelihood* dan p adalah jumlah parameter yang akan dilakukan estimasi. Kebaikan model yang digunakan dalam bayesian cox stratifikasi adalah Deviance Information Criterion (DIC)

$$DIC = -2\log L(\bar{\theta}) + 2pD \quad (2.43)$$

$L(\bar{\theta})$ merupakan fungsi *likelihood* dengan $\bar{\theta}$ merupakan nilai rata-rata distribusi posterior dan pD merupakan nilai efektif dari suatu parameter.

Terdapat kendala bahwa AIC dan DIC hanya dapat digunakan untuk menentukan kriteria model berdasarkan metode, sehingga diperlukan kriteria kebaikan model yang ekuivalen pada kedua model tersebut. Menurut Allison (2010) kriteria kebaikan model yang ekuivalen adalah BIC (*Bayesian Information Criterion*) dan SBC (*Schwarz't Bayesian Criterion*). Berikut adalah rumus dalam menentukan nilai BIC.

$$BIC = -2\log L(\bar{\theta}) + p \log n \quad (2.44)$$

Berikut persamaan untuk menentukan nilai SBC.

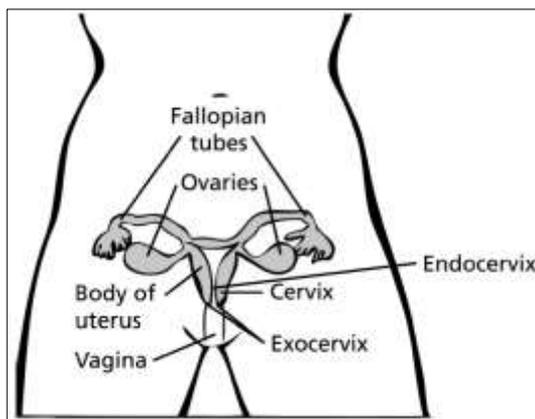
$$SBC = -2\log L(\hat{\theta}) + p \log \left(\sum_j f_j \Delta_j \right) \quad (2.45)$$

Ketika distribusi posterior suatu parameter telah *steady state* pada kondisi tertentu, maka *mean* dari distribusi posterior dapat digunakan sebagai estimasi parameter. Dengan kata lain menunjukkan bahwa $BIC \approx SBC$. Pemilihan model signifikan dilakukan dengan metode *enter* dan *backward*. Pemeriksaan perlu dilakukan untuk mengetahui kriteria kebaikan model yaitu dengan memperhatikan nilai residual yang paling minimum (Ibrahim, 2001).

2.8 Kanker Serviks

Kanker serviks dimulai dari sel yang melapisi serviks. Serviks adalah bagian bawah dari uterus (rahim). Badan (bagian atas) dari uterus merupakan tempat dimana janin berkembang. Serviks terhubung dengan badan uterus ke vagina (jalur lahir). Bagian dari serviks yang terdekat dengan badan uterus disebut *endocervix*.

Bagian yang dekat dengan vagina adalah *exocervix* (atau *exocervix*). Dua tipe utama dari sel yang melapisi serviks adalah sel *squamous* (pada *exocervix*) dan sel *glandular* (pada *endocervix*). Tempat dari kedua jenis sel ini bertemu disebut zona transformasi. Lokasi pasti dari zona transformasi bisa berubah tergantung dari usia dan riwayat melahirkan. Umumnya kanker serviks dimulai dari sel di zona transformasi.



Gambar 2.7 Organ kewanitaan (American 2014)

Sel tidak begitu saja berubah menjadi kanker. Sel-sel normal pada serviks secara bertahap dari pra-kanker berubah menjadi kanker. Kanker serviks berawal ketika sel normal pada permukaan serviks berubah dan berkembang secara tidak terkendali membentuk massa yang disebut sebagai tumor. Tumor bisa menjadi kanker atau jinak. Tumor yang berbahaya bisa menyebar ke bagian tubuh yang lain, sedangkan tumor jinak tidak bisa menyebar. Dokter menggunakan beberapa ukuran untuk menjelaskan perubahan pra-kanker, termasuk *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN), *squamous intraepithelial lesion* (SIL), dan *dysplasia* yang dapat dideteksi dengan tes *pap smear*.

Kanker serviks terdiri dari dua tipe *squamous cell carcinoma* dan *adenocarcinoma*. Sekitar 80% - 90% dari kanker serviks adalah *squamous cell carcinoma*. Kanker ini terbentuk dari sel-sel yang berada di *exocervix*. Tipe kanker lainnya yaitu *adenocarcinoma*, yang terbentuk dari kelenjar sel.

Kanker serviks dan pra kanker serviks disebabkan oleh virus *human papilloma* (HPV). HPV merupakan kumpulan lebih dari 150 virus yang saling berkaitan. Tipe HPV yang berbeda menyebabkan kerusakan (kutil) pada bagian

tubuh yang berbeda. Tipe HPV dengan resiko rendah (kanker serviks) adalah HPV 6 dan HPV 11, karena tipe tersebut jarang dikaitkan dengan kanker serviks.

Tipe HPV resiko tinggi yang terkait kuat dengan terjadinya kanker termasuk kanker pada serviks, vulva, serta vagina pada wanita, dan kanker penis pada pria, kanker anus dan kanker mulut pada pria dan wanita disebabkan oleh HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33, dan HPV 45, serta beberapa lainnya. Tipe ini memungkinkan tidak terlihatnya perubahan keadaan pra-kanker menjadi kanker. Dua tipe HPV yang menyebabkan kanker serviks adalah HPV 16 dan 18.

Mebutuhkan waktu 15-20 tahun untuk terbentuknya kanker serviks pada tubuh wanita dengan system imun yang normal. Namun hanya dibutuhkan waktu 5-10 tahun untuk terbentuknya kanker serviks pada wanita dengan system imun yang lemah.

Menurut WHO, pemeriksaan untuk melihat adanya pra-kanker perlu dilakukan pada setiap wanita usia 30-49 tahun paling tidak sekali seumur hidup. Sebagai bentuk pencegahan, vaksinasi HPV sangat dianjurkan untuk diberikan pada anak-anak (perempuan) pada usia 9-13 tahun, sebelum memasuki usia seksual aktif. Wanita dengan aktifitas seksual yang aktif, perlu rutin melakukan pemeriksaan terhadap sel-sel serviks yang tidak normal dan lesi pra-kanker sejak usia 30 tahun.

Beberapa cara deteksi dini kanker serviks adalah melalui:

1. Pemeriksaan IVA (Inspeksi Visual dengan Asam Asetat) merupakan metode inspeksi yang sangat sederhana, murah, nyaman, praktis, dan mudah. Pemeriksaan ini mendeteksi kanker serviks dengan mengoleskan larutan asam asetat 3% - 5% pada serviks sebelum melakukan inspeksi visual. Penilaian serviks dilakukan setelah beberapa menit pasca pengolesan larutan asam asetan dengan menggunakan penerangan yang layak. Serviks normal akan terlihat merah muda pada bagian ekroserviks dan kemerahan di bagian endoserviks. Serviks yang mengalami lesi prakanker akan terlihat putih (*aceriwhite*) di sekitar porsio serviks.
2. Pemeriksaan *papsmear* yang merupakan pemeriksaan sitologi untuk mendeteksi kanker serviks.

3. Kolposkopi merupakan pemeriksaan dengan menggunakan mikroskop binokuler dengan sumber cahaya yang terang untuk memperbesar gambaran visual serviks.
4. Pemeriksaan DNA HPV dilakukan dengan pengambilan sampel dengan menggunakan lidi atau sikat. Tes ini lebih berguna bila dikombinasikan dengan pemeriksaan sitologi.

Pengendalian kanker serviks dengan pencegahan dapat dilakukan dengan cara menekankan perilaku hidup sehat untuk mengurangi atau menghindari faktor resiko seperti kawin muda, pasangan seksual ganda dan lain-lain. Selain itu juga pencegahan primer dapat dilakukan dengan imunisasi HPV pada kelompok masyarakat. Pencegahan sekunder kanker serviks dilakukan dengan deteksi dini dan skrining kanker serviks yang bertujuan untuk menemukan kasus-kasus kanker serviks secara dini sehingga kemungkinan penyembuhan dapat ditingkatkan. Perkembangan kanker serviks memerlukan waktu yang lama. Dari pra-invasif ke invasif memerlukan waktu sekitar 10 tahun atau lebih. Pemeriksaan sitologi merupakan metode sederhana dan sensitive untuk mendeteksi karsinoma pra-invasif. Bila diobati dengan baik, karsinoma pra-invasif mempunyai tingkat penyembuhan mendekati 100%. Diagnosa kasus pada fase invasif hanya memiliki tingkat ketahanan sekitar 35%. Program skrining dengan pemeriksaan sitologi dikenal dengan Pap smear test dan telah dilakukan di Negara-negara maju. Pencegahan dengan pap smear terbukti mampu menurunkan tingkat kematian akibat kanker serviks 50-60% dalam kurun waktu 20 tahun.

Upaya pengobatan kanker serviks juga bisa dilakukan. Kemungkinan keberhasilan terapi kanker serviks stadium I adalah 85%, stadium II 60%, stadium III 40%. Pengobatan kanker serviks tergantung stadium penyakit. Pada stadium IB-IIA dapat dilakukan pembedahan, radiasi (penyinaran) dan juga kemoterapi. Bentuk pembedahan dapat berupa bedah laser, total histerektomi, radikal histerektomi dan lainnya.

Tabel 2.1 Tingkatan stadium pada kanker serviks

Stadium	Deskripsi
I	Karsinoma masih terbatas di serviks (penyebaran ke <i>korpus uteri</i> diabaikan)
IA	Serangan kanker ke stroma hanya dapat dikenali secara mikroskopik. Invasi terbatas pada invasi stroma diukur dengan kedalaman maksimum 5mm dan tidak lebih luas dari 7mm IA ₁ : invasi dari stroma terukur memiliki kedalaman ≤ 3 mm dan luas ≤ 7 mm IA ₂ : invasi dari stroma terukur memiliki kedalaman > 3 mm dan < 5 mm serta luas ≤ 7 mm
IB	Secara klinis, lesi terbatas pada serviks. IB ₁ : ukuran lesi tidak lebih dari 4 cm IB ₂ : ukuran lesi > 4 cm
II	Karsinoma melebar ke uterus, namun tidak menyebar di atas dinding pelvik atau ke sepertiga bagian dari vagina.
IIA	Keterlibatan sampai 2/3 bagian atas vagina. Belum melibatkan parametrium. IIA ₁ : klinis terlihat lesi ≤ 4 cm IIA ₂ : klinis terlihat lesi > 4 cm
IIB	Keterlibatan parametrium jelas tapi tidak ke dinding samping panggul
III	Karsinoma telah menyebar ke dinding samping panggul. Pada pemeriksaa rektal, tidak ada “ruang bebas kanker” antar tumor dan dinding samping panggul. Tumor melibatkan sepertiga bagian bawah vagina. Kasus dengan hidronefrosis atau gangguan fungsi ginjal dimasukkan dalam stadium ini, kecuali kelainan ginjal dapat dibuktikan oleh sebab lain.
IIIA	Keterlibatan 1/3 bawah vagina dan infiltrasi parametrium belum mencapai dinding panggul
IIIB	Perluasan sampai dinding panggul atau adanya hidronefrosis atau gangguan fungsi ginjal
IV	Keterlibatan mukosa kandung kemih atau mukosa rektum
IVA	Menyebar ke organ-organ yang berdekatan dengan panggul
IVB	Menyebar ke organ-organ yang lebih jauh

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

Berikut ini dijabarkan langkah-langkah yang akan dilakukan dalam penelitian ini meliputi kajian teori dan aplikasi model cox stratifikasi dan bayesian cox stratifikasi.

3.1 Kajian Teori

Berdasarkan tujuan penelitian yang telah disebutkan di atas, maka langkah analisis yang pertama adalah melakukan kajian teoritis dari regresi cox stratifikasi dan dengan pendekatan bayesian.

Estimasi Parameter Bayesian Cox Survival

Estimasi parameter model survival dalam penelitian ini mengkaji parameter analisis bayesian survival menggunakan MCMC dan Gibbs sampling dengan langkah-langkah sebagai berikut:

1. Menentukan fungsi probabilitas dari waktu ketahanan hidup penderita kanker serviks. Misalkan waktu ketahanan hidup penderita kanker serviks mengikuti distribusi normal, maka bentuk distribusinya adalah:

$$f(x_i | \mu, \sigma^2) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{-\frac{1}{2\sigma^2}(x_i - \mu)^2}$$

Dimana x merupakan peubah acak kontinyu.

2. Menentukan fungsi likelihood dari waktu survival.

$$\begin{aligned} L(x_1, x_2, \dots, x_n | \mu, \sigma^2) &= \prod_{i=1}^n f(x_i | \mu, \sigma^2) \\ &= \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{-\frac{1}{2\sigma^2}(x_i - \mu)^2} \\ &= \left(\frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \right)^n e^{-\frac{1}{2\sigma^2} \sum_{i=1}^n (x_i - \mu)^2} \end{aligned}$$

3. Menentukan distribusi prior.

Pada penelitian kali ini akan menggunakan distribusi normal. Sehingga fungsi padat probabilitas bersama yang diperoleh adalah:

$$f(x_1, x_2, \dots, x_n, \mu) = f(x_1, x_2, \dots, x_n | \mu) f(\mu) \\ = \left(\frac{1}{(2\pi)^{\frac{n}{2}} \sigma^n} \exp \left[-\left(\frac{1}{2} \right) \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i - \mu}{\sigma} \right)^2 \right] \right) \left(\frac{1}{\sigma_0 \sqrt{2\pi}} e^{-\left(\frac{1}{2} \right) \left[\frac{\mu - \mu_0}{\sigma_0} \right]^2} \right)$$

Sehingga distribusi posteriornya

$$f(\mu | x_1, x_2, \dots, x_n) = \frac{f(x_1, x_2, \dots, x_n, \mu)}{g(x_1, x_2, \dots, x_n)} \\ = \frac{1}{\sqrt{2\pi} \sigma^*} \exp \left[-\left(\frac{1}{2} \right) \left[\frac{\mu - \mu^*}{\sigma^*} \right]^2 \right]$$

4. Mencari fungsi posterior dengan MCMC dan Gibbs Sampling

Gibbs sampling adalah algoritma MCMC yang mencakup iterative sampling dari tiap distribusi bersyarat, dimana parameter β dipartisi menjadi beberapa bagian, $\beta = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)$ dan distribusi posterior *full conditional* adalah $p(\beta_1 | x, \beta_2, \dots, \beta_p), \dots, p(\beta_p | x, \beta_1, \dots, \beta_{p-1})$ atau secara sederhana dapat ditulis $\beta^{(1)}, \beta^{(2)}, \dots, \beta^{(p)}$ (Congdon, 2003).

5. Membentuk fungsi survival dari hasil taksiran parameter

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p) \quad \text{dimana nilai } \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$$

diperoleh dari posterior proses MCMC yang telah konvergen. Kejadian konvergen ketika nilai $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$ stabil berada disekitar nilai tertentu saja.

3.2 Contoh Kasus

Data yang digunakan pada penelitian merupakan data sekunder yang diambil dari penelitian Kurnia Dwi Inayati dengan judul “Analisis *Survival* pada Pasien Kanker Serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya Menggunakan Model Cox Stratifikasi”. Data merupakan rekam medis pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya mulai dari Januari 2014 sampai Desember 2014. Data mengenai waktu *survival* dan faktor-faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks berjumlah 746 pasien dengan

rincian 710 pasien masih bertahan hidup dan 36 pasien meninggal. Variabel dependen yang digunakan pada penelitian ini dapat dijelaskan melalui Tabel 3.1 sebagai berikut

Tabel 3.1 Variabel Dependen Penelitian

Variabel	Nama Variabel	Deskripsi	Skala
T	Waktu Survival	Waktu pasien kanker serviks menjalani perawatan hingga dinyatakan meninggal atau berhenti/pindah saat penelitian berlangsung	Rasio
D	Status Penderita	1 : Pasien kanker serviks meninggal 0 : Pasien kanker serviks tidak meninggal	Nominal

Ketentuan dari waktu survival (T) adalah sebagai berikut.

1. Waktu awal (*time origin*) adalah waktu ketika penderita awal masuk di RSUD Dr. Soetomo Surabaya untuk rawat inap karena kanker serviks.
2. Kegagalan (*failure event*) adalah kondisi saat pasien penderita kanker serviks dinyatakan meninggal.
3. Satuan pengukuran penelitian ini adalah dalam satuan hari.

Terdapat enam faktor variabel independen yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup seorang penderita kanker serviks sebagai berikut.

Tabel 3.2 Variabel Independen Penelitian

I	Nama Variabel	Deskripsi	Skala
X_1	Usia	Usia dari pasien	Rasio
X_2	Stadium	0 = Stadium 0 1 = Stadium I (IA dan IB) 2 = Stadium II (IIA dan IIB) 3 = Stadium III (IIIA dan IIIB) 4 = Stadium IV (IVA dan IVB)	Ordinal
X_3	Jenis Pengobatan	1 = Kemoterapi 2 = Transfusi PRC 3 = Operasi 4 = Kemoterapi + transfuse PRC	Nominal
X_4	Penyakit penyerta	0 = Tidak (Sebagai penyakit utama) 1 = Ya (sebagai penyakit penyerta)	Nominal
X_5	Komplikasi	0 = Tidak ada komplikasi 1 = ada komplikasi	Nominal
X_6	Status Anemia	0 = tidak menderita anemia 1 = menderita anemia	Nominal

Struktur data yang digunakan dalam penelitian kali ini adalah sebagai berikut

Tabel 3.3 Struktur Data Penelitian

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								
i	T_i	d_i	X_{i1}	X_{i2}	X_{i3}	X_{i4}	X_{i5}	X_{i6}

Keterangan:

i = 1,2,3,...,746

T_i = Waktu *survival* untuk pasien ke- i

d_i = status pasien ke- i

X_{i1} = Usia pasien ke- i

X_{i2} = Stadium pasien ke- i

X_{i3} = Jenis pengobatan pasien ke- i

X_{i4} = Penyakit peserta pasien ke- i

X_{i5} = Komplikasi pada pasien ke- i

X_{i6} = Status anemia pada pasien ke- i

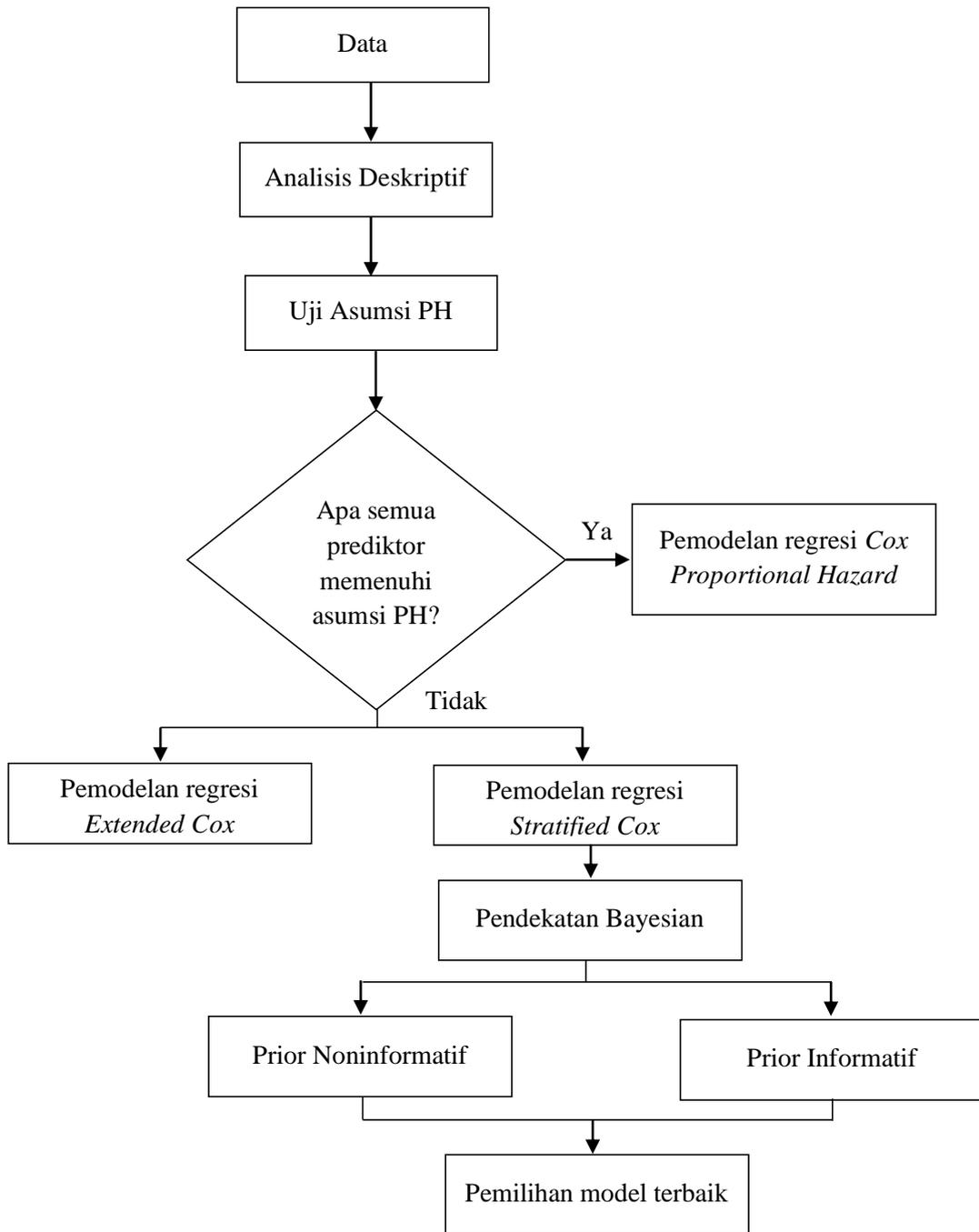
3.3 Langkah Analisis

Merujuk dari penelitian yang dilakukan oleh Omurlu, Ozdamar, dan Ture (2009), maka langkah analisis yang akan digunakan adalah sebagai berikut:

1. Menggambarkan kurva *survival* pasien kanker serviks berdasarkan stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi, dan status anemia dengan analisis Kaplan Meier.
2. Memeriksa asumsi *proportional hazard* pada faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks.
 - a. Membuat plot $\ln[-\ln S(t)]$ terhadap waktu *survival* (T) untuk setiap variabel independen yang berskala nominal yaitu stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi, dan status anemia.
 - b. Melakukan uji *goodness of fit*.
3. Membentuk model regresi Cox dengan asumsi *proportional hazard* yang tidak terpenuhi (Cox Stratifikasi) dengan langkah-langkah sebagai berikut:

- a. Membentuk strata dari variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* yaitu variabel stadium.
 - b. Menguji interaksi antara variabel strata dengan variabel yang masuk ke dalam model.
 - c. Membentuk model regresi cox stratifikasi dari hasil estimasi parameter.
 - d. Uji serentak dengan menggunakan uji *Likelihood Ratio*.
 - e. Uji parsial untuk mengetahui variabel yang signifikan mempengaruhi stadium.
4. Menentukan estimasi parameter dengan menggunakan metode bayesian dengan langkah sebagai berikut.
 - a. Menentukan distribusi *prior* untuk setiap parameter dari model.
 - b. Menentukan distribusi posterior yaitu proporsional terhadap *likelihood* dikalikan dengan *prior* dari parameter model.
 - c. Membangkitkan variabel acak dari distribusi marginal dengan menggunakan Gibbs sampling.
 - d. Estimasi parameter model cox stratifikasi dengan Markov Chain Monte Carlo (MCMC).
 - e. Melakukan uji signifikansi terhadap estimasi yang diperoleh.
 5. Melakukan analisis bayesian survival *Informative prior* menggunakan SAS 9.4.

3.4 Tahapan Penelitian



Gambar 3.1 Tahapan Penelitian Analisis Bayesian Cox Stratifikasi

BAB IV

ANALISIS DAN PEMBAHASAN

Berikut ini dilakukan analisis pendekatan bayesian pada model cox, karakteristik pasien kanker serviks, kurva Kaplan Meier, uji Log Rank, dan perbandingan performansi model cox stratifikasi dan pendekatan bayesian.

4.1 Estimasi Parameter Bayesian Cox Survival

Menunjukkan data observasi n pasien dari $D_{obs} = \{x_i(a_i, a_{r_i}]; i = 1, 2, \dots, n\}$ dimana waktu survival y_i untuk pasien ke- i yang diketahui berada pada $(a_i, a_{r_i}]$ dan $a_i < a_{r_i}$ merupakan dua dari grid poin (a_1, a_2, \dots, a_J) tapi tidak harus berturut-turut, dan x_i merupakan covariat untuk subjek ke- i . Jika $D = \{y_i, x_i, i = 1, 2, \dots, n\}$ menunjukkan data komplit, dan $\theta = (\beta', \lambda')$, dimana $\beta = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_J)'$.

Distribusi dari data $(y_i | x_i, \theta)$ adalah eksponensial dan *likelihood* diberikan sebagai berikut:

$$L(\theta | D) \propto \prod_{k=1}^J \left[\lambda_k^{d_k} \exp \left\{ -\lambda_k \sum_{j \in R_k} \exp(x_j \beta_k) \Delta_{jk} \right\} \exp \left(\sum_{j \in R_k} x_j \beta_k \right) \right]$$

Dimana R_k merupakan himpunan pasien beresiko di a_{k-1} , $\Delta_{jk} = \min(y_j, a_k) - a_{k-1}$, D_k merupakan himpunan pasien yang gagal pada $I_k = (a_{k-1}, a_k]$ dan d_k merupakan jumlah pasien di D_k . Menggunakan metode Gibbs untuk sampling distribusi posterior dari θ .

$$(\lambda_k | \lambda^{(-k)}, \beta, D) \sim \zeta \left(\eta_k + d_k, \gamma_k + \sum_{j \in R_k} \exp(x_j \beta_k) \Delta_{jk} \right)$$

$$\pi(\beta_k | \beta^{(-k)}, \lambda, D) \propto \phi(\beta_k | \mu_k, \sigma_k^2) \exp \left(-\lambda_k \sum_{j \in R_k} \exp(x_j \beta_k) \Delta_{jk} \right)$$

Dimana $\phi(\cdot | \mu_k, \sigma_k^2)$ adalah fungsi densitas dari $N(\mu_k, \sigma_k^2)$,

$$\mu_k = \frac{\left(\sum_{j \in D_k} x_j \right) \omega_k^2 \omega_{k-1}^2 + \beta_{k-1} \omega_k^2 + \beta_{k+1} \omega_{k-1}^2}{\omega_k^2 + \omega_{k-1}^2}$$

$$\sigma_k^2 = \frac{\omega_k^2 \omega_{k-1}^2}{\omega_k^2 + \omega_{k-1}^2}$$

Untuk $k=1, 2, \dots, J$, dan $\beta_{J+1} = 0$. Untuk memperoleh model cox, maka β_k setara dengan β . Distribusi dari $[y_i | \theta, D_{obs}]$ merupakan bagian yang terpotong dari eksponensial dengan parameter $\exp(x_i \beta_k) \lambda_k$ diberikan sebagai berikut

$$f(y_i | \theta, D_{obs}) = \left[1 - \exp \left\{ - \sum_{l=l_i+1}^{r_i} \lambda_l \exp(x_i \beta_l) \tilde{\Delta}_l \right\} \right]^{-1} \lambda_k \exp(x_i \beta_k) \\ \times \exp \left\{ - \sum_{l=l_i+1}^{k-1} \lambda_l \exp(x_i \beta_l) \tilde{\Delta}_l - \lambda_k \exp(x_i \beta_k) (y_i - a_{k-1}) \right\}$$

Untuk $y_i \in I_k, l_i + 1 \leq k \leq r_i$ dan $\tilde{\Delta}_l = a_l - a_{l-1}$.

4.2 Karakteristik Pasien Kanker Serviks

Analisis statistika deskriptif dilakukan untuk mengetahui karakteristik pasien. Analisis dilakukan pada variabel dependen dan independen secara visual dan tabulasi silang.

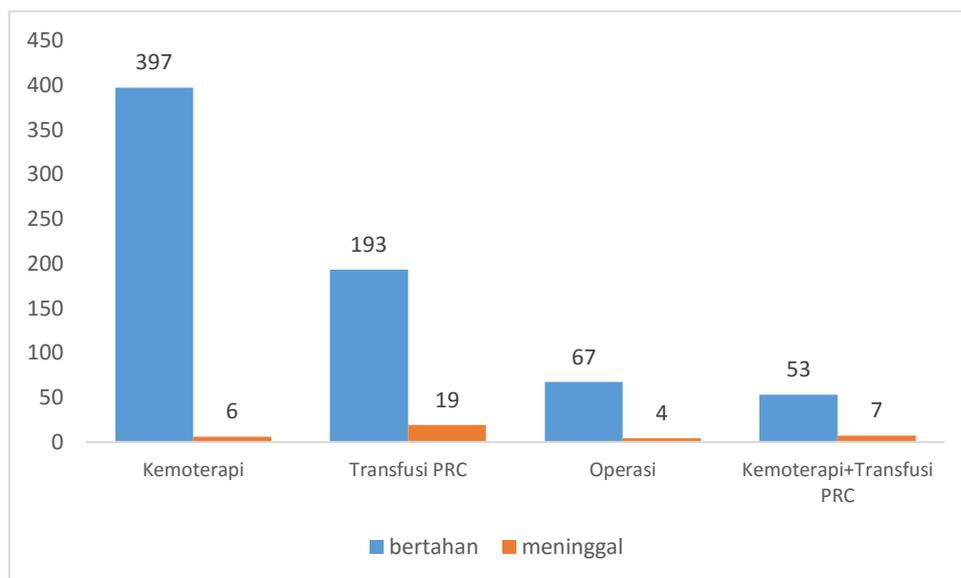
Tabel 4.1 Statistika Deskriptif

Variabel	D	Stadium	N	Mean	Minimu m	Maximu m	Modus
Waktu Survival (T)	Tidak Meningga 1	0	13	24.3	2	226	7
		1	26	15.54	2	58	9
		2	205	51.61	1	331	3
		3	459	48.89	1	324	3
		4	7	73	2	243	*
	Meningga 1	0	1	5	5	5	*
		1	0	0	0	0	*
		2	1	18	18	18	*
		3	19	40.8	1	151	14
		4	15	8.8	1	43	2

Berdasarkan Tabel 4.1 diatas diketahui bahwa terdapat 13 pasien bertahan selama perawatan dan berada pada stadium 0 dengan rata-rata waktu survival 24

hari. Terdapat 26 pasien bertahan selama perawatan dan berada pada stadium 1 dengan rata-rata waktu survival 16 hari. Terdapat 205 pasien bertahan selama perawatan dan berada pada stadium 2 dengan rata-rata waktu survival 52 hari. Jumlah terbanyak yaitu 459 pasien bertahan selama perawatan dan berada pada stadium 3 dengan rata-rata waktu survival 49 hari. Jumlah terkecil yaitu 7 pasien bertahan selama perawatan dan berada pada stadium 4 dengan rata-rata waktu survival 73 hari.

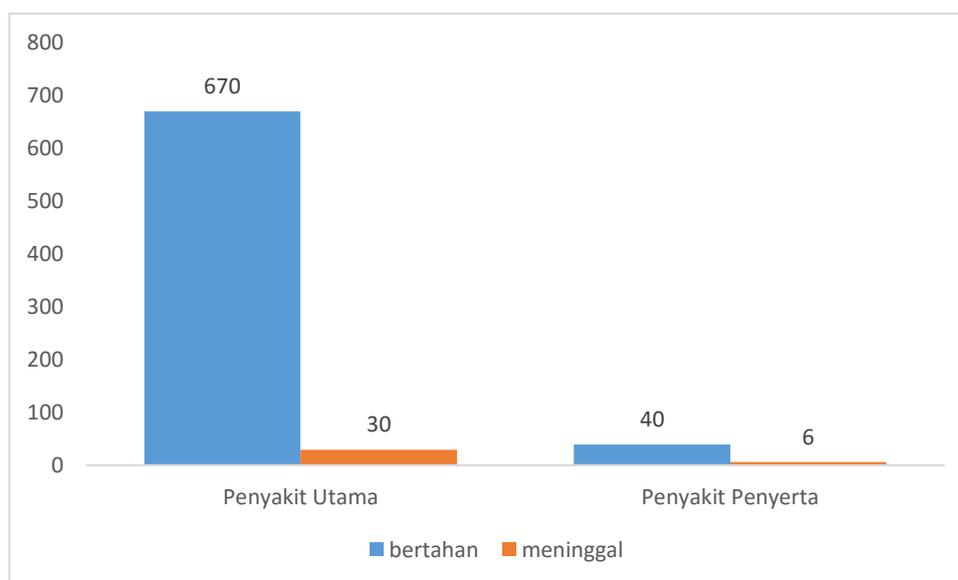
Sampai pada akhir penelitian, terdapat satu pasien yang meninggal pada stadium 0 dengan waktu survival 5 hari. Terdapat satu pasien meninggal pada stadium 2 dengan rata-rata waktu survival 18 hari. Terdapat 19 pasien meninggal pada stadium 3 dengan rata-rata waktu survival 41 hari. Terdapat 15 pasien meninggal pada stadium 4 dengan rata-rata waktu survival 9 hari.



Gambar 4.1 Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Pengobatan

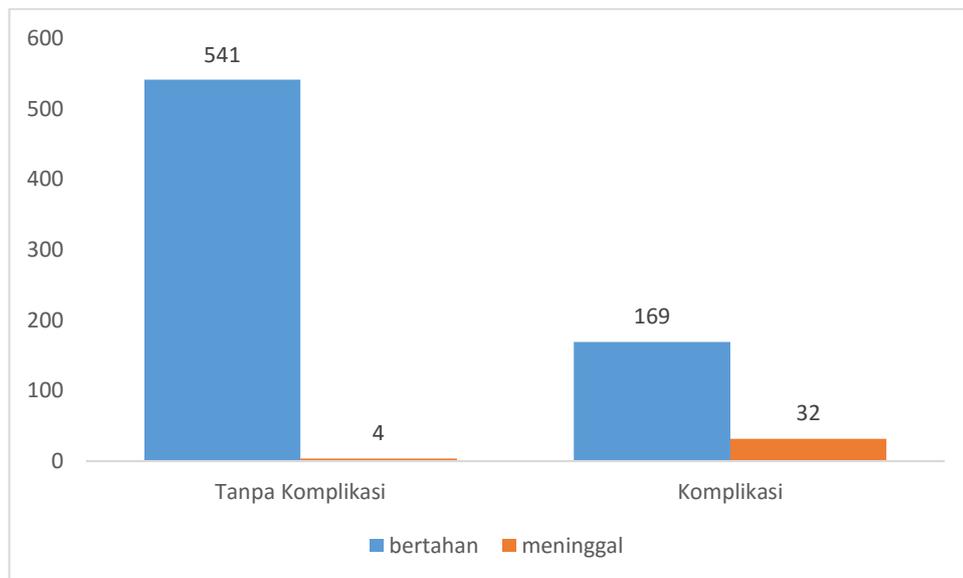
Jenis pengobatan yang dijalani oleh pasien kanker serviks adalah berdasarkan keputusan dokter atau tenaga medis yang dilihat dari kondisi pasien sebelum menjalani pengobatan. Berdasarkan dari Gambar 4.1 diketahui bahwa sebesar 397 (56%) pasien yang bertahan hidup menggunakan metode kemoterapi sebagai pengobatan. Terdapat 193 (27%) pasien yang bertahan hidup menggunakan metode transfusi PRC sebagai pengobatan.

Pada Gambar 4.1 terlihat bahwa 19 (53%) pasien yang meninggal memilih metode transfusi PRC sebagai pengobatan. Sebanyak 7 (19%) pasien yang meninggal menggunakan gabungan metode kemoterapi dan transfusi PRC sebagai metode pengobatan.



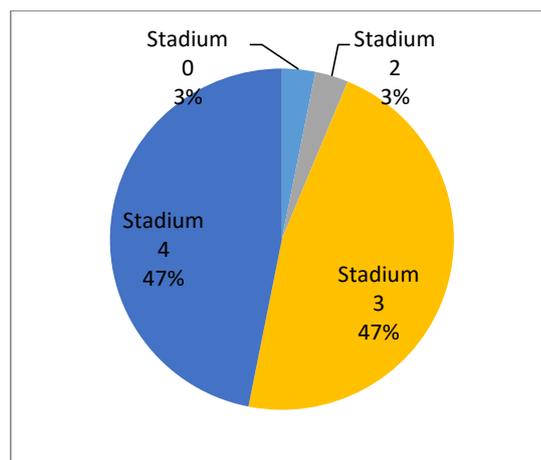
Gambar 4.2 Karakteristik Pasien Berdasarkan Penyakit Penyerta

Penyakit lain yang bisa menyebabkan kanker serviks adalah penyakit yang masih dalam jenis tumor ginekologi yaitu tumor yang menyerang sistem reproduksi wanita. Pada Gambar 4.2 terlihat bahwa sebesar 670 (94%) pasien yang bertahan hidup tidak memiliki penyakit penyerta. Yang artinya bahwa kanker serviks merupakan penyakit utama. Dan sebesar 40 (6%) memiliki penyakit penyerta. Pada Gambar 4.2 diketahui bahwa pada 40 (83%) pasien yang meninggal tidak memiliki penyakit penyerta dan sebesar 6 (17%) pasien memiliki penyakit penyerta.



Gambar 4.3 Karakteristik Pasien Berdasarkan Komplikasi

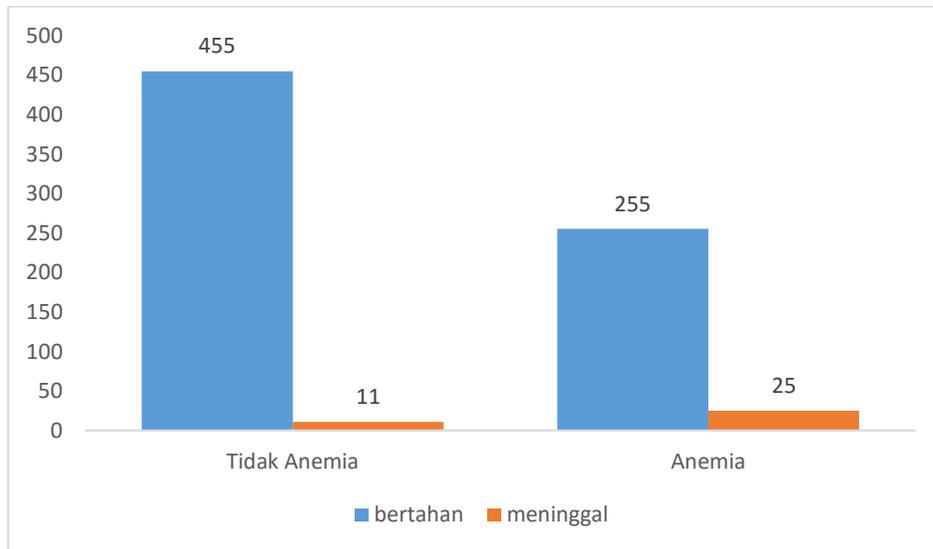
Pada Gambar 4.3 terlihat kondisi pasien kanker serviks baik yang masih bertahan hidup atau yang sudah meninggal. Sebanyak 541 (76%) pasien yang masih bertahan hidup tidak mengalami komplikasi. Berbeda dengan pasien yang meninggal, sebesar 169 (89%) pasien mengalami komplikasi. Secara deskriptif dapat disimpulkan bahwa pasien yang mengalami komplikasi memiliki peluang hidup yang lebih kecil.



Gambar 4.4 Komplikasi Terhadap Stadium Pasien Meninggal

Pada Gambar 4.4 diketahui bahwa pasien yang meninggal dengan komplikasi berada pada stadium 3 dan stadium 4. Tidak ditemukan komplikasi pada

pasien meninggal pada stadium 1. Ditemukan komplikasi pada pasien meninggal pada stadium 0 dan stadium 2 namun dengan angka yang relatif kecil yaitu 3%.



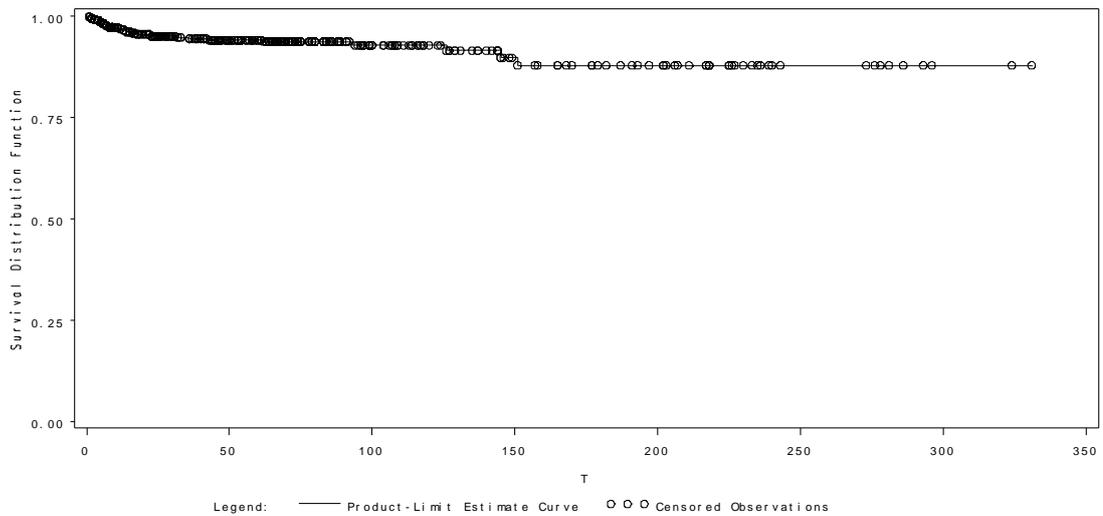
Gambar 4.5 Karakteristik Pasien Berdasarkan Status Anemia

Terjadinya anemia pada penderita kanker dapat disebabkan karena aktivitas sistem imun tubuh dan sistem inflamasi yang ditandai dengan peningkatan beberapa pertanda sistem imun. Terdapat 455 (64%) pasien yang bertahan hidup tidak mengalami anemia dan sisanya 255 (36%) pasien mengalami anemia. Berbeda dengan kondisi pasien meninggal, sebanyak 25 (69%) pasien mengalami anemia dan 11 (31%) pasien tidak dalam kondisi anemia. Efek langsung anemia pada penderita kanker serviks yaitu terjadinya pendarahan akut ataupun kronis.

4.3 Kurva Survival Kaplan Meier dan Uji Log Rank

Kurva survival Kaplan Meier digunakan untuk menggambarkan probabilitas penderita kanker serviks dapat bertahan selama 1 tahun. Kurva Kaplan Meier juga dilakukan pada tiap variabel untuk melihat probabilitas bertahan hidup berdasarkan indikator dari masing-masing variabel.

Kurva survival Kaplan Meier secara keseluruhan untuk mengetahui gambaran karakteristik secara umum diberikan pada Gambar 4.4 berikut.

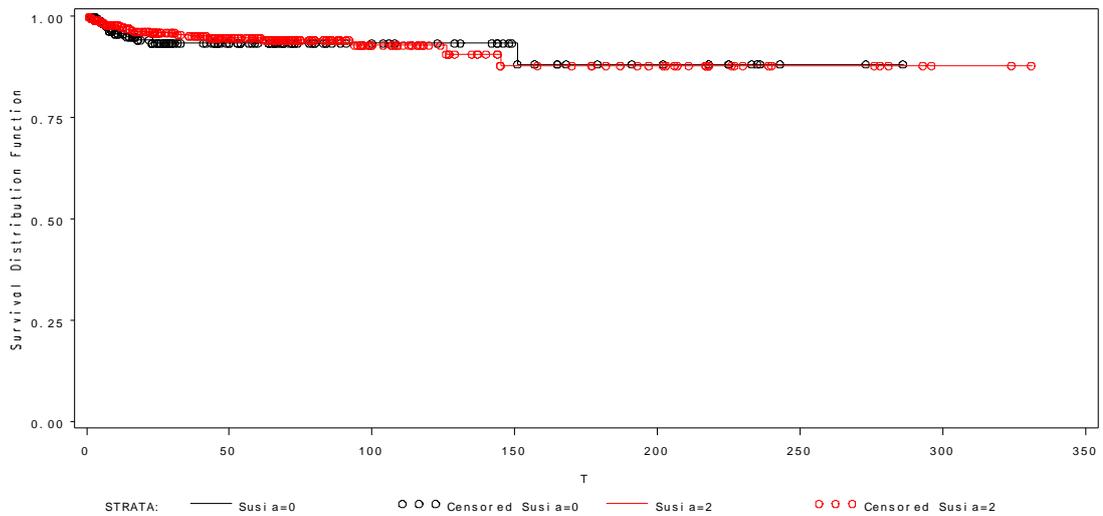


Gambar 4.6 Kurva Kaplan Meier Pasien Kanker Serviks

Gambar 4.6 menunjukkan bahwa kurva turun lambat yang disebabkan karena adanya data tersensor. Probabilitas ketahanan hidup penderita kanker serviks masih tinggi, yaitu diatas 0,75. Gambar diatas merupakan gambaran karakteristik kurva survival secara umum. Selajutnya akan dijelaskan karakteristik kurva survival berdasarkan faktor-faktor yang diduga mempengaruhi dan dilanjutkan dengan uji Log Rank.

4.2.1 Faktor Usia

Faktor usia merupakan faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks. Kanker serviks biasanya terjadi pada wanita yang telah memasuki usia dewasa (usia 26-45 tahun) hingga lansia (usia 46 tahun keatas). Berikut disajikan kurva survival Kaplan Meier untuk faktor usia.

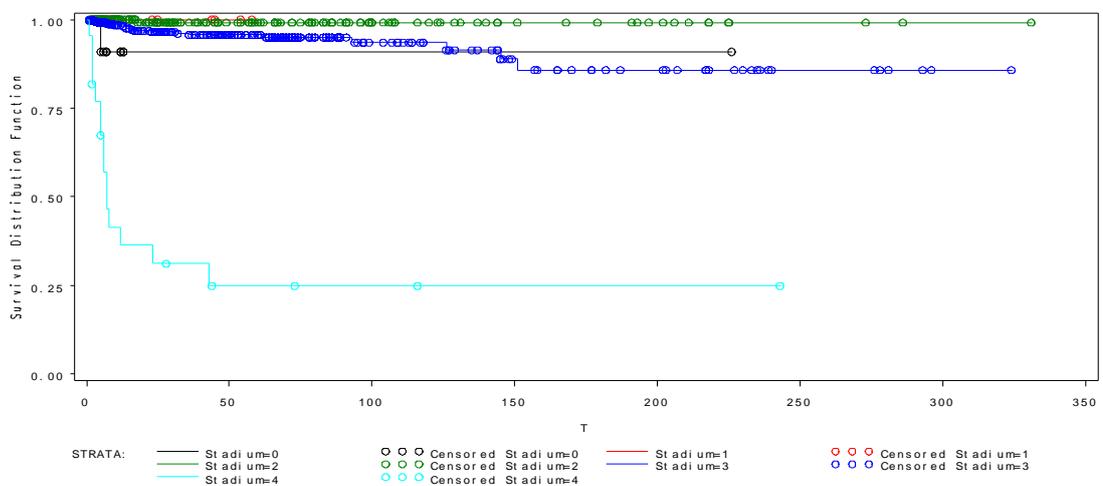


Gambar 4.7 Kurva Kaplan Meier Faktor Usia

Pada gambar diatas terlihat bahwa kurva untuk usia dewasa (garis hitam) dan lansia (garis merah) berhimpit. Sehingga secara visual dapat disimpulkan jika tidak ada perbedaan peluang bertahan hidup dalam rentang satu tahun antara penderita kanker serviks usia dewasa maupun lansia.

4.2.2 Faktor Stadium

Stadium merupakan faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks. Stadium meliputi stadium 0, 1, 2, 3, dan 4. Berikut disajikan kurva survival Kaplan Meier untuk faktor stadium.

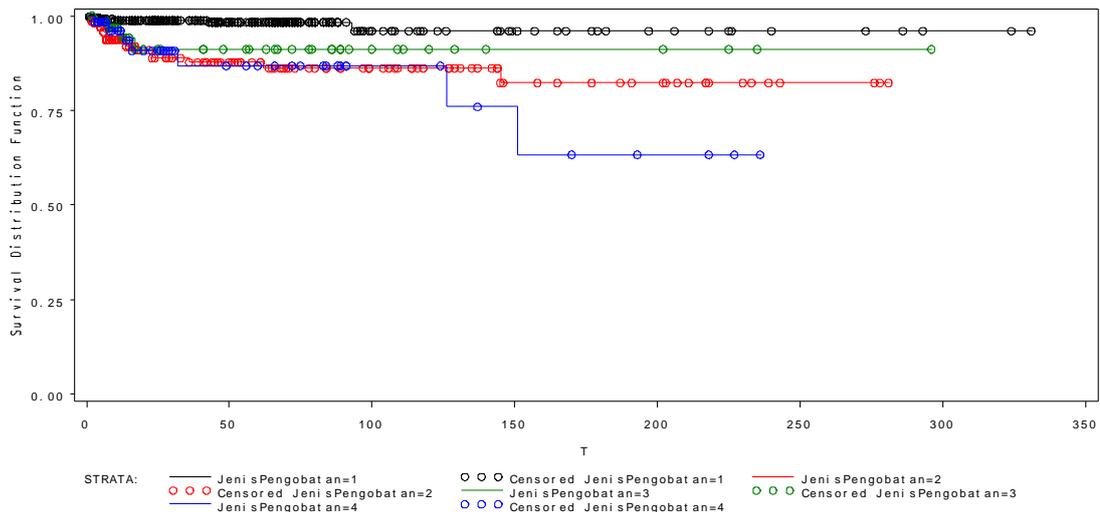


Gambar 4.8 Kurva Kaplan Meier Faktor Stadium

Pada Gambar 4.8 dijelaskan bahwa garis hitam mewakili stadium 0, garis merah untuk stadium 1, garis hijau untuk stadium 2, garis biru tua untuk stadium 3, dan garis biru muda untuk stadium 4. Garis merah yang menunjukkan kondisi pasien stadium 1 terlihat berada pada nilai yang cukup tinggi, sehingga dapat disimpulkan bahwa pada rentang waktu satu tahun peluang bertahan hidup pasien kanker serviks stadium 1 sangat tinggi. Garis biru tua yang menunjukkan peluang bertahan hidup pasien kanker serviks stadium 3 terlihat bahwa memasuki bulan ke-5 mengalami penurunan namun tidak signifikan, sehingga dapat disimpulkan bahwa peluang bertahan hidup pasien kanker serviks stadium 3 selama satu tahun masih cukup tinggi yaitu diatas nilai 0,75. Terlihat pada grafik stadium 4 mengalami turun cepat dalam waktu kurang dari 2 bulan. Dalam kurun waktu tersebut pasien kanker serviks dengan stadium 4 memiliki peluang hidup yang kecil, yaitu 0,25.

4.2.3 Faktor Jenis Pengobatan

Jenis pengobatan meliputi empat kategori yaitu kemoterapi, transfusi PRC, operasi, dan kombinasi antara kemoterapi dan transfusi PRC. Berikut disajikan kurva survival Kaplan Meier untuk faktor jenis pengobatan.

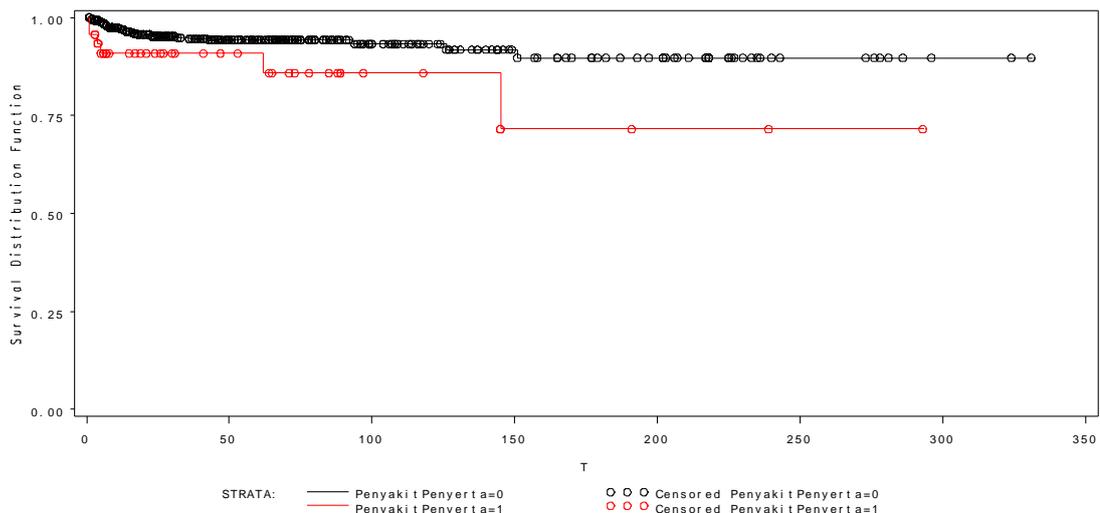


Gambar 4.9 Kurva Kaplan Meier Faktor Jenis Pengobatan

Pada Gambar 4.9 jenis pengobatan dengan kemoterapi (garis hitam) dan operasi (garis hijau) memiliki peluang bertahan hidup yang hampir sama dan cukup tinggi dalam rentang waktu satu tahun penelitian. Untuk jenis pengobatan dengan transfusi PRC (garis merah) memiliki peluang bertahan hidup yang lebih rendah, namun cenderung masih tinggi yaitu diatas 0,75. Sedangkan untuk jenis pengobatan kombinasi antara kemoterapi dan transfusi PRC (garis biru) memiliki peluang bertahan hidup yang paling rendah dalam rentang waktu satu tahun penelitian.

4.2.4 Faktor Penyakit Penyerta

Penyakit penyerta merupakan faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks. Berikut disajikan kurva survival Kaplan Meier untuk faktor penyakit penyerta.

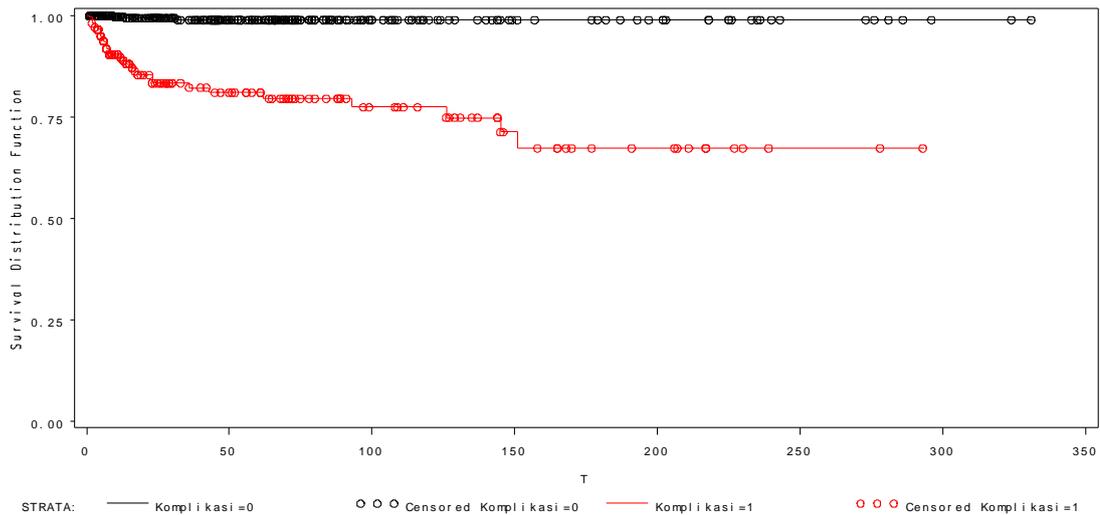


Gambar 4.10 Kurva Kaplan Meier Faktor Penyakit Penyerta

Berdasarkan Gambar 4.10 di atas didapatkan bahwa kanker serviks sebagai penyakit utama (garis hitam) memiliki peluang bertahan hidup yang lebih tinggi daripada pasien dengan kanker serviks sebagai penyakit penyerta selama rentang waktu satu tahun. Indikator kanker serviks sebagai penyakit penyerta (garis merah) memiliki probabilitas bertahan hidup yang lebih rendah. Grafik menurun setelah memasuki bulan ke-5 dan berada di bawah 0,75. Hal ini bisa disebabkan karena pasien memiliki penyakit utama yang mematikan.

4.2.5 Faktor Komplikasi

Komplikasi merupakan faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks. Berikut disajikan kurva survival Kaplan Meier untuk faktor komplikasi.

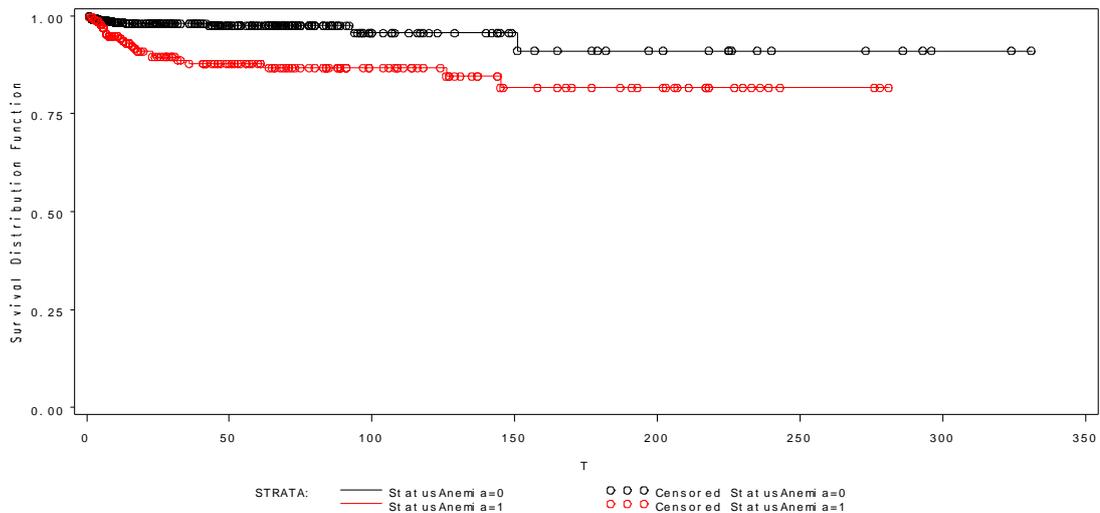


Gambar 4.11 Kurva Kaplan Meier Faktor Komplikasi

Berdasarkan dari Gambar 4.11 diketahui bahwa pada rentang satu tahun penelitian peluang bertahan hidup pasien kanker serviks tanpa komplikasi lebih tinggi daripada pasien kanker serviks dengan komplikasi. Peluang bertahan hidup pasien dengan komplikasi perlahan menurun pada 5 bulan pertama sehingga berada dibawah 0,75. Pasien tanpa komplikasi diketahui bahwa kurva stabil dengan nilai yang tinggi.

4.2.6 Status Anemia

Anemia merupakan faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks. Berikut disajikan kurva survival Kaplan Meier untuk faktor anemia.



Gambar 4.12 Kurva Kaplan Meier Faktor Status Anemia

Berdasarkan kurva di atas dapat diketahui bahwa peluang bertahan hidup pasien kanker serviks dengan anemia (garis merah) tidak jauh berbeda dengan pasien tanpa anemia. Peluang bertahan hidup pasien dengan anemia turun lambat sampai pada bulan ke-5. Peluang bertahan hidup pasien tanpa anemia cenderung stabil pada 5 bulan pertama, kemudian mengalami sedikit penurunan. Namun kedua kelompok tersebut masih memiliki peluang bertahan hidup yang tinggi, yaitu diatas 0,75.

Selanjutnya dilakukan uji log rank pada masing-masing variabel. Uji log rank bertujuan untuk menguji ada tidaknya perbedaan tiap indikator pada variabel dan sebagai penegasan dari kurva Kaplan Meier.

Tabel 4.2 Hasil Uji Log Rank Tiap Variabel

Variabel	Log Rank	p-Value
Usia	0,7672	0,3811
Stadium	287,5962	<0,0001
Jenis Pengobatan	23,5797	<0,0001
Penyakit Penyerta	5,9342	0,0148
Komplikasi	70,1129	<0,0001
Status Anemia	15,7349	<0,0001

Berdasarkan hasil uji log rank di atas diketahui bahwa dengan membandingkan nilai p-value dengan nilai α (0,05) maka variabel usia memiliki nilai p-value lebih besar dari nilai α yang berarti bahwa tidak ada perbedaan peluang

hidup pasien kanker serviks dalam rentang waktu satu tahun antara pasien usia dewasa (26-45 tahun) dan usia lansia (usia 46 tahun ke atas). Pada variabel lainnya diketahui bahwa nilai p-value lebih kecil dari α sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan peluang bertahan hidup pada tiap indikator pada variabel. Hasil analisis log rank sesuai dengan kurva Kaplan Meier.

4.4 Pengujian Asumsi Proportional Hazard

Pengujian asumsi proportional hazard digunakan untuk mengetahui apakah laju terjadinya kematian pada penderita kanker serviks (*hazard ratio*) berdasarkan faktor-faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks. Pada penelitian kali ini digunakan tiga pendekatan dalam pengujian asumsi *proportional hazard* yaitu metode grafik, metode *goodness of fit* dan metode variabel *time dependent*.

Pemeriksaan asumsi *proportional hazard* secara grafis dilakukan dengan membuat plot $\ln[-\ln S(t)]$ terhadap waktu. Jika setiap kategori dari variabel dalam plot $\ln[-\ln S(t)]$ menunjukkan pola yang sejajar, maka variabel yang berkaitan telah memenuhi asumsi *proportional hazard*. Pengujian asumsi PH secara grafis dapat dilihat pada Lampiran.

Pada faktor usia, penyakit penyerta, komplikasi, dan status anemia terlihat bahwa plot terlihat sejajar, sehingga mengindikasikan bahwa laju terjadinya kematian pada penderita kanker serviks cenderung konstan atau dengan kata lain asumsi *proportional hazard* terpenuhi. Pada faktor stadium tidak nampak plot untuk stadium 1 dan 2, karena pasien pada stadium 1 dan 2 tidak ada yang mengalami *event*. Sehingga dapat disimpulkan bahwa faktor stadium tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* yang artinya variabel stadium independen terhadap waktu.

Pada faktor jenis pengobatan terlihat bahwa plot kemoterapi (warna biru), transfusi PRC (warna hijau), dan kombinasi kemoterapi dan transfuse PRC (warna merah) tidak sejajar dan saling berpotongan. Sehingga secara visual diduga tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Karena pengujian secara grafik bersifat subjektif, maka selanjutnya dilakukan pengujian asumsi *proportional hazard* dengan menggunakan metode *goodness of fit*.

Tabel 4.3 Uji Goodness Of Fit

Variabel	Korelasi	p-value	Keputusan
Usia	0,13990	0,4158	Gagal Tolak H ₀
Stadium	0,79618	<0,0001	Tolak H ₀
Jenis Pengobatan	0,08333	0,6290	Gagal Tolak H ₀
Penyakit Penyerta	0,17048	0,3202	Gagal Tolak H ₀
Komplikasi	-0,18946	0,2684	Gagal Tolak H ₀
Status Anemia	-0,12717	0,4599	Gagal Tolak H ₀

Tabel merupakan hasil analisis *goodness of fit* pada variable independen. Menggunakan $\alpha=0,05$ maka dapat diketahui bahwa faktor stadium memiliki nilai p-value lebih kecil dari nilai α sehingga dapat disimpulkan bahwa faktor stadium dependen terhadap waktu, yang artinya semakin lama maka stadium akan meningkat.

4.5 Pembentukan Model Regresi Cox Stratifikasi

Model Cox stratifikasi merupakan modifikasi dari model Cox ketika ada variabel bebas yang tidak memenuhi asumsi proporsional hazard. Modifikasi dilakukan dengan menstratifikasi variabel bebas yang tidak memenuhi asumsi proporsional hazard. Variabel bebas yang diasumsikan memenuhi asumsi proporsional hazard masuk dalam model, sedangkan variabel bebas yang sedang distratifikasi tidak masuk dalam model (Kleinbaum, 2005). Modifikasi dilakukan dengan mengontrol variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* yaitu variabel stadium untuk $\alpha=0,05$.

Sebelum membentuk model cox stratifikasi terlebih dahulu dilakukan pengujian apakah terdapat interaksi antara variabel stratifikasi yaitu stadium dengan variabel-variabel yang masuk dalam model meliputi usia (X1), jenis pengobatan (X3), penyakit penyerta (X4), komplikasi (X5), dan status anemia (X6).

Tabel 4.4 Hasil Pengujian Interaksi

Model	-2lnL	df	p_value
Tanpa Interaksi	252,126	19	0,95304
Interaksi	242,14		

Berdasarkan Tabel 4.4, ditunjukkan bahwa dengan nilai -2ln L dari model tanpa interaksi sebesar 252,126 dan model dengan interaksi sebesar 242,14 serta derajat bebas 19 diperoleh *p-value* 0,95304. Jika *p-value* dibandingkan dengan nilai

α (0,05), maka artinya tidak ada interaksi antara variabel stadium dengan variabel usia, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi, dan status anemia. Setelah diketahui bahwa tidak ada interaksi pada model berdasarkan hasil pengujian interaksi, langkah selanjutnya adalah membuat model.

Tabel 4.5 Hasil Pengujian Cox Stratifikasi Tanpa Interaksi

Parameter	Parameter Estimate	Chi-Square	P-Value	Keputusan
Usia	0,24624	0,4356	0,5093	Gagal Tolak H_0
JenisPengobatan (2)	1,25284	2,7886	0,0949	Gagal Tolak H_0
JenisPengobatan (3)	1,05437	2,0120	0,1561	Gagal Tolak H_0
JenisPengobatan (4)	2,23779	7,1851	0,0074	Gagal Tolak H_0
PenyakitPenyerta	0,85600	2,9954	0,0835	Gagal Tolak H_0
Komplikasi	2,05354	11,1361	0,0008	Tolak H_0
StatusAnemia	-0,89783	2,4758	0,1156	Gagal Tolak H_0
Likelihood Ratio		40,3279	<0,0001	Tolak H_0

Sehingga didapatkan model regresi cox stratifikasi tanpa interaksi sebagai berikut:

Model Stadium 0:

$$\hat{h}_1(t) = \hat{h}_{01}(t) \exp(0,24624(\text{usia}) + 1,25284(\text{JenisPengobatan}(2)) + 1,05437(\text{JenisPengobatan}(3)) + 2,23779(\text{JenisPengobatan}(4)) + 0,85600(\text{PenyakitPenyerta}) + 2,05354(\text{Komplikasi}) - 0,89783(\text{StatusAnemia}))$$

Model Stadium 1:

$$\hat{h}_2(t) = \hat{h}_{02}(t) \exp(0,24624(\text{usia}) + 1,25284(\text{JenisPengobatan}(2)) + 1,05437(\text{JenisPengobatan}(3)) + 2,23779(\text{JenisPengobatan}(4)) + 0,85600(\text{PenyakitPenyerta}) + 2,05354(\text{Komplikasi}) - 0,89783(\text{StatusAnemia}))$$

Model Stadium 2:

$$\hat{h}_3(t) = \hat{h}_{03}(t) \exp(0,24624(\text{usia}) + 1,25284(\text{JenisPengobatan}(2)) + 1,05437(\text{JenisPengobatan}(3)) + 2,23779(\text{JenisPengobatan}(4)) + 0,85600(\text{PenyakitPenyerta}) + 2,05354(\text{Komplikasi}) - 0,89783(\text{StatusAnemia}))$$

Model Stadium 3:

$$\begin{aligned}\hat{h}_4(t) = \hat{h}_{04}(t) \exp(0,24624(\text{usia}) + 1,25284(\text{JenisPengobatan}(2)) \\ + 1,05437(\text{JenisPengobatan}(3)) + 2,23779(\text{JenisPengobatan}(4)) \\ + 0,85600(\text{PenyakitPenyerta}) + 2,05354(\text{Komplikasi}) - 0,89783(\text{StatusAnemia}))\end{aligned}$$

Model Stadium 4:

$$\begin{aligned}\hat{h}_5(t) = \hat{h}_{05}(t) \exp(0,24624(\text{usia}) + 1,25284(\text{JenisPengobatan}(2)) \\ + 1,05437(\text{JenisPengobatan}(3)) + 2,23779(\text{JenisPengobatan}(4)) \\ + 0,85600(\text{PenyakitPenyerta}) + 2,05354(\text{Komplikasi}) - 0,89783(\text{StatusAnemia}))\end{aligned}$$

Dari lima model stratifikasi yang terbentuk, langkah selanjutnya adalah melakukan uji serentak untuk mengetahui kesesuaian model. Uji serentak dapat dilakukan dengan melihat statistik uji *Likelihood Ratio* yakni sebesar 40,3279, dan diperoleh *p-value* sebesar $<0,0001$. Nilai *p-value* ini akan dibandingkan dengan nilai α yakni sebesar 0,05. Karena *p-value* lebih kecil dari α (0,05) maka uji ini menghasilkan keputusan tolak H_0 . Berdasarkan keputusan ini, sehingga dapat disimpulkan bahwa minimal terdapat satu variabel yang signifikan atau berpengaruh dalam model cox stratifikasi yang terbentuk. Dengan kata lain, model cox stratifikasi telah sesuai digunakan untuk memodelkan data *survival* pasien kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Berdasarkan hasil uji parsial di atas diketahui bahwa variable komplikasi memiliki nilai *p-value* lebih kecil dari 0,05. Sehingga menunjukkan bahwa variabel tersebut berpengaruh signifikan terhadap model. Dengan kata lain, variabel komplikasi berpengaruh signifikan terhadap ketahanan pasien kanker serviks.

4.6 Hazard Ratio

Model cox stratifikasi yang terbentuk merupakan model tanpa interaksi, sehingga hanya memiliki satu nilai *hazard ratio*. Interpretasi model cox stratifikasi dilakukan dengan melihat nilai *hazard ratio* dari setiap variabel yang digunakan dalam pemodelan.

Tabel 4.6 Hazard Ratio Model Cox Stratifikasi

Parameter	Hazard Ratio
Usia	1.279
JenisPengobatan 2	3.5
JenisPengobatan 3	2.87
JenisPengobatan 4	9.373
PenyakitPenyerta	2.354
Komplikasi	7.795
StatusAnemia	0.407

Berdasarkan Tabel 4.6 dapat dilihat bahwa nilai *hazard ratio* untuk usia adalah 1,279. Artinya setiap penambahan satu tahun usia pasien kanker serviks, maka resiko untuk mengalami *event* juga akan meningkat 1,279 kali. Nilai *hazard ratio* untuk jenis pengobatan (2) atau transfuse PRC adalah 3,500 yang artinya jika dibandingkan dengan jenis pengobatan kategori 1 yaitu kemoterapi, pasien yang ditangani dengan transfuse PRC memiliki resiko meninggal sebesar 3,5 kali. Variable jenis pengobatan (3) yaitu operasi memiliki nilai *hazard ratio* sebesar 2,870 yang artinya jika dibandingkan dengan pasien dengan perawatan kemoterapi maka pasien dengan operasi memiliki resiko meninggal sebesar 2,870 kali. Sedangkan nilai *hazard ratio* untuk jenis pengobatan 4 yaitu kombinasi kemoterapi dan transfuse PRC adalah 9,373 yang artinya jika dibandingkan dengan pasien yang menjalani pengobatan hanya kemoterapi maka pasien dengan perawatan kombinasi akan mengalami *event* sebesar 9,373 kali.

Nilai *hazard ratio* untuk variable penyakit penyerta adalah 2,354 yang artinya bahwa resiko pasien dengan kanker serviks sebagai penyakit penyerta adalah untuk meninggal adalah sebesar 2,354 kali disbanding dengan kanker serviks sebagai penyakit utama. Untuk variable yang signifikan, yaitu variable komplikasi memiliki nilai *hazard ratio* sebesar 7,795 yang artinya pasien kanker serviks yang mengalami komplikasi memiliki resiko untuk meninggal 7,795 lebih besar dari pada pasien yang tidak mengalami komplikasi. Nilai *hazard ratio* untuk variable status anemia adalah 0,407 yang artinya resiko pasien anemia untuk mengalami *event* adalah 0,407 kali disbanding pasien yang tidak menderita anemia.

4.7 Bayesian Cox Stratifikasi

Analisis selanjutnya dilakukan analisis bayesian cox stratifikasi dengan menggunakan prior noninformatif dan informatif.

4.7.1 Prior Noninformatif

Selanjutnya dilakukan analisis cox stratifikasi dengan pendekatan bayesian. Dengan menggunakan metode enter pada analisis bayesian cox stratifikasi didapatkan hasil sebagai berikut.

Tabel 4.7 Hasil Pengujian Bayesian Cox Stratifikasi Prior Noninformatif

Parameter	Estimate	Standard Error	95% Confidence Limits	Limits
Usia	0.2462	0.3731	-0.4850	0.9775
JenisPengobatan2	1.2528	0.7502	-0.2176	2.7233
JenisPengobatan3	1.0544	0.7433	-0.4025	2.5113
JenisPengobatan4	2.2378	0.8348	0.6015	3.8740
PenyakitPenyerta	0.8560	0.4946	-0.1134	1.8254
Komplikasi	2.0535	0.6154	0.8474	3.2596
StatusAnemia	-0.8978	0.5706	-2.0162	0.2205

Bayesian cox stratifikasi dengan prior noninformatif dianalisis dengan prior uniform. Dilakukan *burn-in* sebanyak 2000 dan iterasi sebanyak 10000.

Pada Tabel 4.7 diketahui nilai *95% confidence limits* yang menjelaskan pengaruh variabel terhadap laju perbaikan klinis pasien kanker serviks rawat inap di RSUD Dr. Soetomo. Variabel dikatakan signifikan jika nilai *95% confidence limits* tidak melewati nilai 0. Berdasarkan pengujian diatas diketahui bahwa variable jenis pengobatan (4) dan komplikasi memiliki nilai *95% confidence limits* yang tidak melewati 0. Sehingga dapat disimpulkan bahwa variabel jenis pengobatan (4) dan komplikasi signifikan terhadap model.

Selanjutnya dilakukan analisis menggunakan metode backward untuk melihat variabel apa saja yang signifikan mempengaruhi laju perbaikan klinis pasien kanker serviks. Berikut merupakan hasil analisis menggunakan metode backward pada bayesian cox stratifikasi.

Tabel 4.8 Metode Backward Bayesian Cox Stratifikasi Prior Noninformatif

Step	Variabel	DIC
0	Semua Variabel	266,404
1	Usia, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi,	266,619
2	Usia, jenis pengobatan, komplikasi,	266,957
3	Jenis pengobatan, komplikasi	265,181
4	Komplikasi	263,159

Berdasarkan dari analisis metode backward diketahui bahwa dari 5 variabel hanya 1 variabel yang signifikan terhadap model. Berikut adalah model dari bayesian cox stratifikasi prior noninformatif.

$$\hat{h}(t) = \hat{h}_0(t) \exp(2,5689(\text{komplikasi}))$$

4.7.2 Prior Informatif

Analisis selanjutnya menggunakan bayesian dengan prior informative. Dengan menggunakan informasi distribusi prior berdasarkan dari penelitian yang dilakukan oleh Omurlu (2009) yaitu menggunakan distribusi prior normal. Berikut merupakan hasil dari analisis bayesian cox stratifikasi:

Tabel 4.9 Hasil Pengujian Bayesian Cox Stratifikasi Prior Informatif

Parameter	Estimate	Standard Error	95% Confidence Limits	
Usia	0.2462	0.3731	-0.485	0.9775
JenisPengobatan2	1.2528	0.7502	-0.2176	2.7233
JenisPengobatan3	1.0544	0.7433	-0.4025	2.5113
JenisPengobatan4	2.2378	0.8348	0.6015	3.874
PenyakitPenyerta	0.856	0.4946	-0.1134	1.8254
Komplikasi	2.0535	0.6154	0.8474	3.2596
StatusAnemia	-0.8978	0.5706	-2.0162	0.2205

Bayesian cox stratifikasi dengan prior informatif dianalisis dengan prior normal. Dilakukan *burn-in* sebanyak 2000 dan iterasi sebanyak 10000. Berdasarkan Tabel 4.9 estimasi parameter untuk variable usia adalah 0,2462 dengan standard deviasi 0.3731, variable jenis pengobatan (2) 1,2528 dengan standard deviasi 0.7502, variable jenis pengobatan (3) 1,0544 dengan standard deviasi 0,7433, variable jenis pengobatan (4) 2,2378 dengan standard deviasi 0,8348, variable penyakit penyerta 0,8560 dengan standard deviasi 0,4946, variable komplikasi 2,0535 dengan standard deviasi 0,6154, variable status anemia -0,8978 dengan standard deviasi 0,5706. Variable yang signifikan dapat diketahui dari nilai 95% *confidence limit*, apabila tidak melewati nilai 0 maka dapat dikatakan variable signifikan. Berdasarkan Tabel 4.9 diketahui bahwa hanya variable jenis pengobatan (4) dan komplikasi yang signifikan.

Tabel 4.10 Metode Backward Bayesian Cox Stratifikasi Prior Informatif

Step	Variabel	DIC
0	Semua Variabel	266,420
1	Usia, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi,	266,681
2	Usia, jenis pengobatan, komplikasi,	266,973
3	Jenis pengobatan, komplikasi	265,187
4	Komplikasi	263,519

Berikut adalah model dari bayesian cox stratifikasi prior informatif.

$$\hat{h}(t) = \hat{h}_0(t) \exp(2,5520(\text{komplikasi}))$$

4.8 Perbandingan Performansi

Tabel 4.11 menampilkan perbandingan antara performansi model cox stratifikasi, bayesian cox stratifikasi dengan prior noninformatif dan informative. Nilai yang digunakan untuk menilai performansi dari model cox stratifikasi adalah nilai SBC (*Schwarz't Bayesian Criterion*). Nilai yang digunakan untuk menilai performansi dari model bayesian cox stratifikasi adalah nilai BIC (*Bayesian Information Criterion*). Perhitungan sesuai dengan persamaan 2.40 dan 2.41. Hasil perhitungan dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 4.11 Perbandingan Nilai Kriteria Model

Step	Variabel	Cox Stratifikasi	Prior Noninfor	Prior Infor
0	Semua Variabel	277,221	266,594	266,596
1	Usia, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi,	275,882	265,962	265,962
2	Usia, jenis pengobatan, komplikasi,	274,764	265,539	265,543
3	Jenis pengobatan, komplikasi	271,417	262,905	262,905
4	Komplikasi	265,105	264,426	264,426

Berdasarkan Tabel 4.16 dapat diketahui nilai SBC atau BIC dari masing-masing metode. Pada model cox stratifikasi didapatkan bahwa nilai SBC terkecil yaitu pada step 4. Jika dibandingkan nilai SBC dan BIC pada step 4, maka diketahui bahwa nilai dari BIC lebih kecil. Sehingga dapat disimpulkan bahwa model bayesian cox stratifikasi lebih baik daripada model cox stratifikasi.

(Halaman sengaja dikosongkan)

LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Waktu *Survival* Penderita Kanker Serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya beserta enam faktor yang diduga memengaruhinya

No	T	d	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆
1	3	0	59	3	1	0	0	0
2	2	1	48	4	2	0	1	0
3	157	0	43	3	1	0	0	0
4	4	0	55	2	1	0	0	0
5	44	0	56	3	2	0	0	1
6	6	1	34	4	2	0	1	1
7	45	0	71	3	1	0	0	0
.
.
.
743	9	0	44	1	3	0	0	0
744	3	0	54	3	1	0	0	0
745	15	0	50	1	3	0	1	1
746	67	0	47	3	3	0	0	0

Keterangan Data :

T : Waktu *Survival*

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

X₁ : Usia

X₂ : Stadium Kanker Serviks (0 = Stadium 0, 1 = Stadium 1, 2 = Stadium 2, 3 = Stadium 3, 4 = Stadium 4)

X₃ : Jenis Pengobatan (1 = Kemoterapi, 2 = Transfusi PRC, 3 = Operasi, 4 = Kemoterapi sekaligus Transfusi PRC).

X₄ : Penyakit Penyerta (0 = Penyakit Utama, 1 = Penyakit Penyerta).

X₅ : Komplikasi (0 = Tidak ada, 1 = ada)

X₆ : Status Anemia (0 = Tidak Anemia, 1 = Anemia).

Lampiran 2. Syntax SAS Kaplan Meier untuk data keseluruhan dan setiap variabel

```
data kanker;
input T d Usia Stadium JenisPengobatan PenyakitPenyerta Komplikasi StatusAnemia;
datalines;
.
.
. ;
proc lifetest data=kanker method=KM plots=(s);
time T*d(0);
run;
-----
proc lifetest data=kanker method=km plots=(s);
time T*d(0);
strata Stadium;
run;
-----
proc lifetest data=kanker method=km plots=(s);
time T*d(0);
strata JenisPengobatan;
run;
-----
proc lifetest data=kanker method=km plots=(s);
time T*d(0);
strata PenyakitPenyerta;
run;
-----
proc lifetest data=kanker method=km plots=(s);
time T*d(0);
strata Komplikasi;
run;
-----
proc lifetest data=kanker method=km plots=(s);
time T*d(0);
strata StatusAnemia;
run;
```

Lampiran 3. Syntax SAS Plot $\ln[-\ln S(t)]$

```
proc lifetest data=kanker method=km outsurv=dog;
time T*d(0);
strata Usia;
run;
data cat;
set dog;
lls=log(-log(survival));
run;
symbol1 color=blue;
symbol2 color=red;
proc gplot data=cat;
plot lls*T=Usia;
run;
```

```
proc lifetest data=kanker method=km outsurv=dog;
time T*d(0);
strata Stadium;
run;
data cat;
set dog;
lls=log(-log(survival));
run;
symbol1 color=blue;
symbol2 color=yellow;
symbol3 color=green;
symbol4 color=black;
symbol5 color=red;
proc gplot data=cat;
plot lls*T=Stadium;
run;
```

```
proc lifetest data=kanker method=km outsurv=dog;
time T*d(0);
strata JenisPengobatan;
run;
data cat;
set dog;
lls=log(-log(survival));
run;
symbol1 color=blue;
symbol2 color=green;
symbol3 color=black;
symbol4 color=red;
proc gplot data=cat;
plot lls*T=JenisPengobatan;
run;
```

Lampiran 3. Syntax SAS Plot $\ln[-\ln S(t)]$ (Lanjutan)

```
proc lifetest data=kanker method=km outsurv=dog;
time T*d(0);
strata PenyakitPenyerta;
run;
data cat;
set dog;
lls=log(-log(survival));
run;
symbol1 color=blue;
symbol2 color=red;
proc gplot data=cat;
plot lls*T=PenyakitPenyerta;
run;
```

```
proc lifetest data=kanker method=km outsurv=dog;
time T*d(0);
strata Komplikasi;
run;
data cat;
set dog;
lls=log(-log(survival));
run;
symbol1 color=blue;
symbol2 color=red;
proc gplot data=cat;
plot lls*T=Komplikasi;
run;
```

```
proc lifetest data=kanker method=km outsurv=dog;
time T*d(0);
strata StatusAnemia;
run;
data cat;
set dog;
lls=log(-log(survival));
run;
symbol1 color=blue;
symbol2 color=red;
proc gplot data=cat;
plot lls*T=StatusAnemia;
run;
```

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

```
proc phreg data=kanker;
class Stadium JenisPengobatan PenyakitPenyerta
Komplikasi StatusAnemia/ref=first;
model T*d(0)=Usia Stadium JenisPengobatan
PenyakitPenyerta Komplikasi StatusAnemia;
output out=resid ressch=RUsia RStadium
RJenisPengobatan RPenyakitPenyerta RKomplikasi
RStatusAnemia;
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 RStadium RJenisPengobatan
RPenyakitPenyerta RKomplikasi RStatusAnemia;
with timerank;
run;
```

Lampiran 5. Syntax SAS Pemodelan Cox Stratifikasi Tanpa Interaksi

```
proc phreg data=kanker;  
class JenisPengobatan/ref=first;  
model T*d(0)= Usia JenisPengobatan PenyakitPenyerta Komplikasi  
StatusAnemia;  
strata Stadium;  
run;
```

Lampiran 6. Syntax SAS Pemodelan Cox Stratifikasi dengan Interaksi

```
proc phreg data=kanker;  
model T*d(0)=Usia JenisPengobatan PenyakitPenyerta Komplikasi  
StatusAnemia  
S1_U S1_JP S1_PP S1_K S1_SA S2_U S2_JP S2_PP S2_K S2_SA S3_U S2_JP  
S3_PP S3_K S3_SA S4_U S4_JP S4_PP S4_K S4_SA ;  
STRATA Stadium;  
S1_U=Stadium1*Usia;  
S1_JP=Stadium1*JenisPengobatan;  
S1_PP=Stadium1*PenyakitPenyerta;  
S1_K=Stadium1*Komplikasi;  
S1_SA=Stadium1*StatusAnemia;  
S2_U=Stadium2*Usia;  
S2_JP=Stadium2*JenisPengobatan;  
S2_PP=Stadium2*PenyakitPenyerta;  
S2_K=Stadium2*Komplikasi;  
S2_SA=Stadium2*StatusAnemia;  
S3_U=Stadium3*Usia;  
S3_JP=Stadium3*JenisPengobatan;  
S3_PP=Stadium3*PenyakitPenyerta;  
S3_K=Stadium3*Komplikasi;  
S3_SA=Stadium3*StatusAnemia;  
S4_U=Stadium4*Usia;  
S4_JP=Stadium4*JenisPengobatan;  
S4_PP=Stadium4*PenyakitPenyerta;  
S4_K=Stadium4*Komplikasi;  
S4_SA=Stadium4*StatusAnemia;  
run;
```

Lampiran 7. Syntax SAS Pengujian Interaksi Model Cox Stratifikasi

```
data test;  
reduced =252.136;  
full =242.140;  
df=19;  
p_value =1-probchi(reduced-full,df);  
run;  
proc print data=test;  
run;
```

Lampiran 8. Syntax SAS Bayesian Cox Proporsional Prior NonInformatif

```
proc phreg data=kanker;  
class JenisPengobatan/ref=first;  
model T*d(0)= Usia JenisPengobatan PenyakitPenyerta Komplikasi StatusAnemia;  
strata Stadium;  
bayes;  
run;
```

Lampiran 9. Syntax SAS Bayesian Cox Proporsional Prior Informatif

```
data Prior;
input _TYPE_ $ T d Usia Stadium JenisPengobatan PenyakitPenyerta Komplikasi
StatusAnemia;
datalines;
Mean 47.17 0 0 0 0 0 0 0
Var 57.77 1e6 1e6 1e6 1e6 1e6 1e6 1e6
run;
data kanker;
input T d Usia Stadium JenisPengobatan PenyakitPenyerta Komplikasi
StatusAnemia;
datalines;

ods graphics on;
proc phreg data=kanker;
class JenisPengobatan/ref=first;
model T*d(0)= Usia JenisPengobatan PenyakitPenyerta Komplikasi
StatusAnemia;
strata Stadium;
bayes seed=1 coeffprior=normal(input=Prior) statistics=(summary interval)
diagnostics=(autocorr ess)
plots=trace;
run;
```

Lampiran 10. Output SAS Uji *Log Rank*

a. Variabel Usia

Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	0.7672	1	0.3811
Wilcoxon	0.4793	1	0.4888
-2Log(LR)	0.5526	1	0.4573

b. Variabel Stadium

Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	287.5962	4	<.0001
Wilcoxon	329.3011	4	<.0001
-2Log(LR)*	82.7649	4	<.0001

c. Variabel Jenis Pengobatan

Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	23.5797	3	<.0001
Wilcoxon	19.8945	3	0.0002
-2Log(LR)	21.3577	3	<.0001

d. Variabel Penyakit Penyerta

Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	5.9342	1	0.0148
Wilcoxon	6.6004	1	0.0102
-2Log(LR)	3.5396	1	0.0599

Lampiran 10. Output SAS Uji *Log Rank* (Lanjutan)

e. Variabel Komplikasi

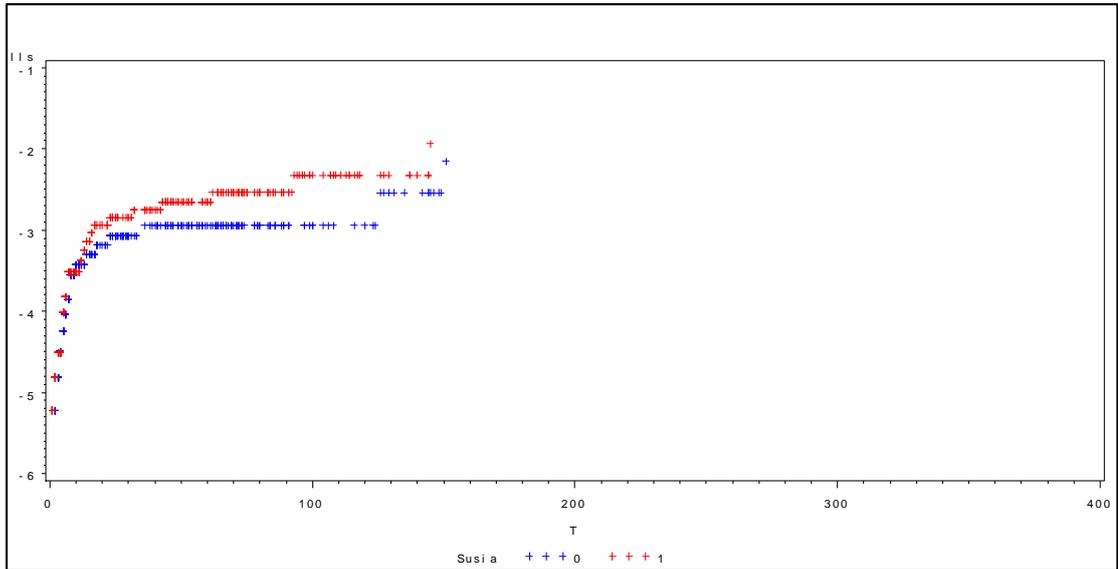
Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	70.1129	1	<.0001
Wilcoxon	60.6227	1	<.0001
-2Log(LR)	60.4410	1	<.0001

f. Variabel Status Anemia

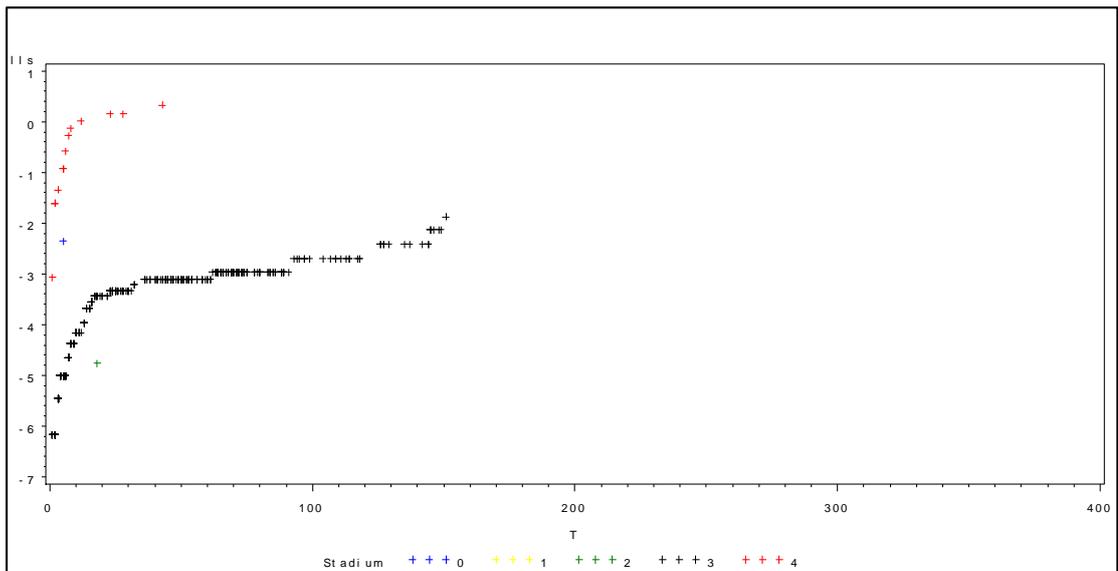
Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	15.7349	1	<.0001
Wilcoxon	13.4264	1	0.0002
-2Log(LR)	12.7378	1	0.0004

Lampiran 11. Output Uji Asumsi PH

a. Variable Usia

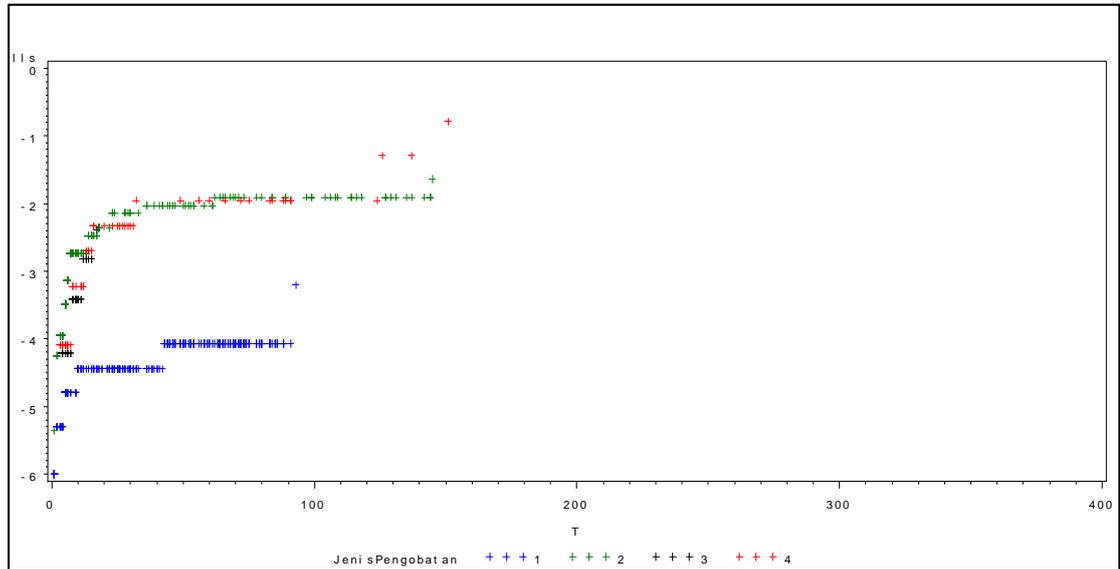


b. Variable Stadium

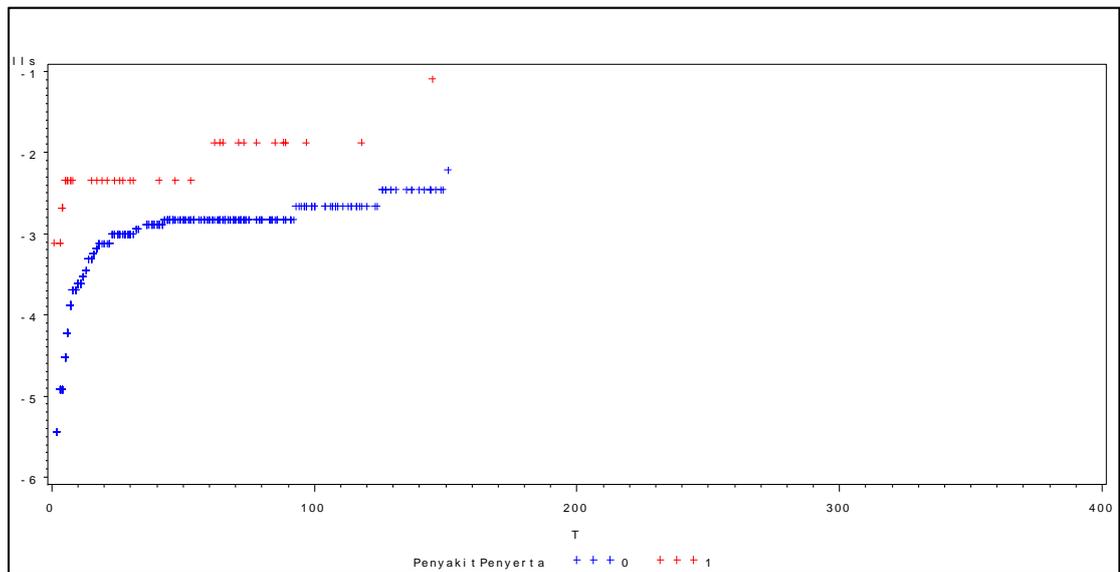


Lampiran 11. Output Uji Asumsi PH (Lanjutan)

c. Variabel Jenis Pengobatan

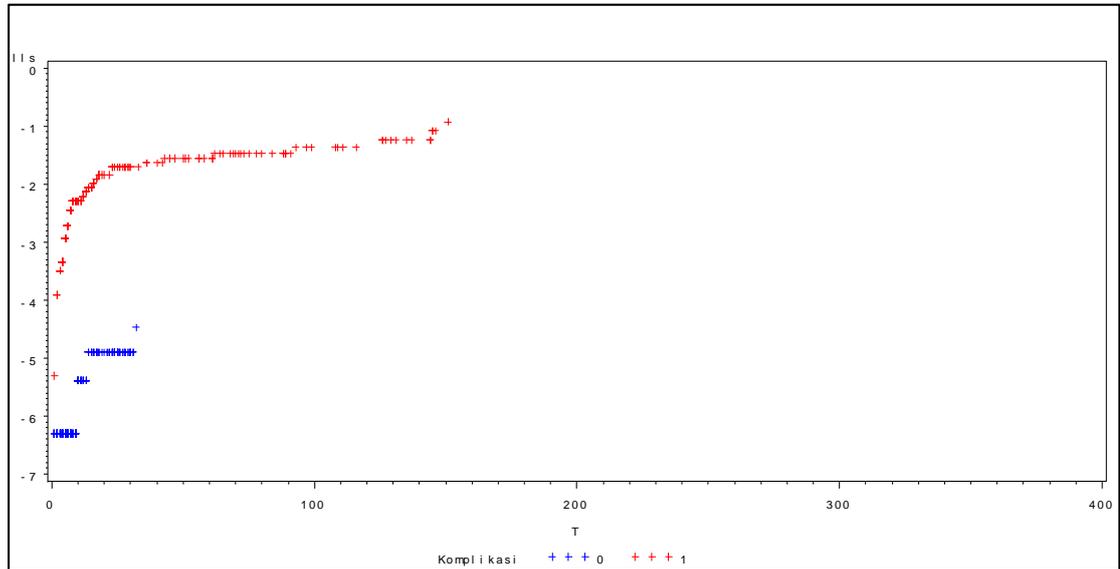


d. Variabel Penyakit Penyerta

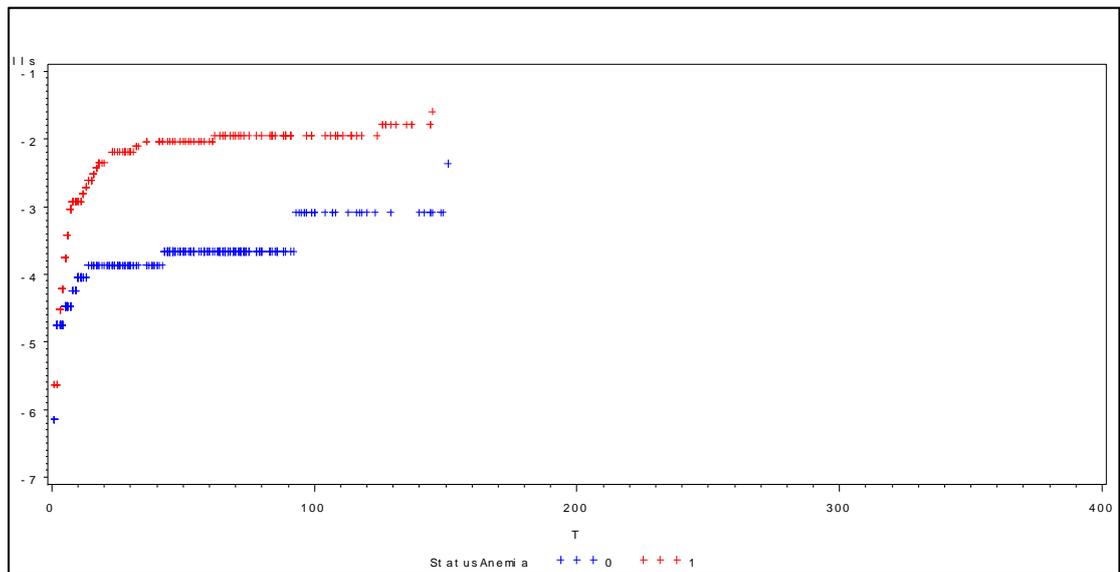


Lampiran 11. Output Uji Asumsi PH (Lanjutan)

e. Variable Komplikasi



f. Variabel Status Anemia



Lampiran 12. Output SAS Pengujian Proportional Hazard

The SAS System

The CORR Procedure

1 With Variables:	timerank
6 Variables:	RUsia RStadium RJenisPengobatan RPenyakitPenyerta RKomplikasi RStatusAnemia

Pearson Correlation Coefficients, N = 36 Prob > r under H0: Rho=0						
	RUsia	RStadium	RJenisPengobatan	RPenyakitPenyerta	RKomplikasi	RStatusAnemia
timerank	0.13990	0.79618	0.08333	0.17048	-0.18946	-0.12717
Rank for Variable T	0.4158	<.0001	0.6290	0.3202	0.2684	0.4599

Lampiran 13. Output SAS Uji Cox Stratifikasi Tanpa Interaksi

The SAS System

The PHREG Procedure

Model Information	
Data Set	WORK.KANKER
Dependent Variable	T
Censoring Variable	d
Censoring Value(s)	0
Ties Handling	BRESLOW

Number of Observations Read	746
Number of Observations Used	746

Class Level Information				
Class	Value	Design Variables		
JenisPengobatan	1	0	0	0
	2	1	0	0
	3	0	1	0
	4	0	0	1

Summary of the Number of Event and Censored Values					
Stratum	Stadium	Total	Event	Censored	Percent Censored
1	0	14	1	13	92.86
2	1	26	0	26	100.00
3	2	206	1	205	99.51
4	3	478	19	459	96.03
5	4	22	15	7	31.82
Total		746	36	710	95.17

Convergence Status
Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.

Lampiran 13. Output SAS Uji Cox Stratifikasi Tanpa Interaksi (Lanjutan)

Model Fit Statistics		
Criterion	Without Covariates	With Covariates
-2 LOG L	292.464	252.136
AIC	292.464	266.136
SBC	292.464	277.221

Testing Global Null Hypothesis: BETA=0			
Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
Likelihood Ratio	40.3279	7	<.0001
Score	45.9579	7	<.0001
Wald	30.7965	7	<.0001

Type 3 Tests			
Effect	DF	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
Usia	1	0.4356	0.5093
JenisPengobatan	3	8.0004	0.0460
PenyakitPenyerta	1	2.9954	0.0835
Komplikasi	1	11.1361	0.0008
StatusAnemia	1	2.4758	0.1156

Analysis of Maximum Likelihood Estimates								
Parameter		DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	Label
Usia		1	0.24624	0.37310	0.4356	0.5093	1.279	
JenisPengobatan	2	1	1.25284	0.75025	2.7886	0.0949	3.500	JenisPengobatan 2
JenisPengobatan	3	1	1.05437	0.74333	2.0120	0.1561	2.870	JenisPengobatan 3
JenisPengobatan	4	1	2.23779	0.83484	7.1851	0.0074	9.373	JenisPengobatan 4
PenyakitPenyerta		1	0.85600	0.49459	2.9954	0.0835	2.354	
Komplikasi		1	2.05354	0.61537	11.1361	0.0008	7.795	
StatusAnemia		1	-0.89783	0.57061	2.4758	0.1156	0.407	

Lampiran 14. Output SAS Uji Cox Stratifikasi Dengan Interaksi

The SAS System

The PHREG Procedure

Model Information	
Data Set	WORK.KANKER
Dependent Variable	T
Censoring Variable	d
Censoring Value(s)	0
Ties Handling	BRESLOW

Number of Observations Read	746
Number of Observations Used	746

Summary of the Number of Event and Censored Values					
Stratum	Stadium	Total	Event	Censored	Percent Censored
1	0	14	1	13	92.86
2	1	26	0	26	100.00
3	2	206	1	205	99.51
4	3	478	19	459	96.03
5	4	22	15	7	31.82
Total		746	36	710	95.17

Convergence Status

Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.

Model Fit Statistics		
Criterion	Without Covariates	With Covariates
-2 LOG L	292.464	242.140
AIC	292.464	280.140
SBC	292.464	310.227

Lampiran 14. Output SAS Uji Cox Stratifikasi Dengan Interaksi (Lanjutan)

Testing Global Null Hypothesis: BETA=0			
Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
Likelihood Ratio	50.3239	19	0.0001
Score	56.7561	19	<.0001
Wald	29.4337	19	0.0595

Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio
Usia	1	-16.08642	2656	0.0000	0.9952	0.000
JenisPengobatan	1	0.70790	0.23556	9.0308	0.0027	2.030
PenyakitPenyerta	1	13.68441	13350	0.0000	0.9992	877132.0
Komplikasi	1	15.58245	2941	0.0000	0.9958	5852913
StatusAnemia	1	0.26595	7426	0.0000	1.0000	1.305
S1_U	0	0
S1_JP	0	0
S1_PP	0	0
S1_K	0	0
S1_SA	0	0
S2_U	1	-0.70033	5007	0.0000	0.9999	0.496
S2_JP	1	-0.93895	0.90557	1.0751	0.2998	0.391
S2_PP	1	-31.40783	21587	0.0000	0.9988	0.000
S2_K	1	4.77707	20314	0.0000	0.9998	118.756
S2_SA	1	15.38472	9159	0.0000	0.9987	4802842
S3_U	1	16.13354	2656	0.0000	0.9952	10155618
S3_PP	1	-13.03187	13350	0.0000	0.9992	0.000
S3_K	1	-14.24740	2941	0.0000	0.9961	0.000
S3_SA	1	-0.29496	7426	0.0000	1.0000	0.745
S4_U	1	16.68842	2656	0.0000	0.9950	17688490
S4_JP	1	-0.30198	0.56060	0.2902	0.5901	0.739
S4_PP	1	-12.25785	13350	0.0000	0.9993	0.000
S4_K	1	0.30604	3143	0.0000	0.9999	1.358
S4_SA	1	-0.90850	7426	0.0000	0.9999	0.403

Lampiran 15. Output SAS Uji Interaksi Cox Stratifikasi

The SAS System

Obs	reduced	full	df	p_value
1	252.136	242.14	20	0.95304

Lampiran 16. Output Bayesian Cox Stratifikasi Prior Noninformatif

Maximum Likelihood Estimates					
Parameter	DF	Estimate	Standard Error	95% Confidence Limits	
Usia	1	0.2462	0.3731	-0.4850	0.9775
JenisPengobatan2	1	1.2528	0.7502	-0.2176	2.7233
JenisPengobatan3	1	1.0544	0.7433	-0.4025	2.5113
JenisPengobatan4	1	2.2378	0.8348	0.6015	3.8740
PenyakitPenyerta	1	0.8560	0.4946	-0.1134	1.8254
Komplikasi	1	2.0535	0.6154	0.8474	3.2596
StatusAnemia	1	-0.8978	0.5706	-2.0162	0.2205

Fit Statistics	
DIC (smaller is better)	266.255
pD (Effective Number of Parameters)	7.012

Posterior Summaries and Intervals					
Parameter	N	Mean	Standard Deviation	95% HPD Interval	
Usia	10000	0.2488	0.3814	-0.4724	1.0302
JenisPengobatan2	10000	1.2561	0.7598	-0.2796	2.6848
JenisPengobatan3	10000	0.9569	0.7723	-0.5230	2.4904
JenisPengobatan4	10000	2.2232	0.8467	0.5930	3.8903
PenyakitPenyerta	10000	0.8165	0.5045	-0.1837	1.8122
Komplikasi	10000	2.1583	0.6303	1.0227	3.4333
StatusAnemia	10000	-0.8666	0.5747	-1.9232	0.3213

Lampiran 17. Output Bayesian Cox Stratifikasi Prior Informatif

Maximum Likelihood Estimates					
Parameter	DF	Estimate	Standard Error	95% Confidence Limits	
Usia	1	0.2462	0.3731	-0.4850	0.9775
JenisPengobatan2	1	1.2528	0.7502	-0.2176	2.7233
JenisPengobatan3	1	1.0544	0.7433	-0.4025	2.5113
JenisPengobatan4	1	2.2378	0.8348	0.6015	3.8740
PenyakitPenyerta	1	0.8560	0.4946	-0.1134	1.8254
Komplikasi	1	2.0535	0.6154	0.8474	3.2596
StatusAnemia	1	-0.8978	0.5706	-2.0162	0.2205

Fit Statistics	
DIC (smaller is better)	266.420
pD (Effective Number of Parameters)	7.094

Posterior Summaries						
Parameter	N	Mean	Standard Deviation	Percentiles		
				25%	50%	75%
Usia	10000	0.2523	0.3770	-0.00120	0.2470	0.5068
JenisPengobatan2	10000	1.2591	0.7763	0.7327	1.2679	1.7912
JenisPengobatan3	10000	0.9598	0.7878	0.4454	0.9813	1.4938
JenisPengobatan4	10000	2.2162	0.8649	1.6365	2.2201	2.8031
PenyakitPenyerta	10000	0.8124	0.5132	0.4830	0.8328	1.1607
Komplikasi	10000	2.1495	0.6438	1.7005	2.1253	2.5605
StatusAnemia	10000	-0.8607	0.5907	-1.2581	-0.8815	-0.4822

(Halaman sengaja dikosongkan)

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 KESIMPULAN

Berdasarkan dari analisis dan pembahasan di atas maka dapat diambil kesimpulan:

1. Karakteristik pasien kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo adalah sebagai berikut:
 - Sebesar 56% pasien yang bertahan hidup menggunakan metode kemoterapi sebagai pengobatan. Sebesar 53% pasien yang meninggal memilih metode transfusi PRC sebagai pengobatan.
 - Sebesar 94% pasien yang bertahan hidup tidak memiliki penyakit penyerta. Sebesar 83% pasien yang meninggal tidak memiliki penyakit penyerta.
 - Sebanyak 76% pasien yang masih bertahan hidup tidak mengalami komplikasi. Berbeda dengan pasien yang meninggal, sebesar 89% pasien mengalami komplikasi. Pasien yang meninggal dengan komplikasi berada pada stadium 3 dan stadium 4
 - Terdapat 64% pasien yang bertahan hidup tidak mengalami anemia. Berbeda dengan pasien meninggal, terdapat sebanyak 69% pasien mengalami anemia.
2. Berdasarkan dari pemeriksaan asumsi proportional hazard diperoleh hasil bahwa variabel stadium tidak memenuhi asumsi, sehingga dilanjutkan dengan analisis cox stratifikasi. Berdasarkan hasil analisis cox stratifikasi diperoleh hasil bahwa variabel komplikasi merupakan variabel yang mempengaruhi ketahanan hidup satu tahun pasien kanker serviks.
3. Berdasarkan analisis menggunakan bayesian cox stratifikasi dengan prior noninformatif dan informatif didapatkan bahwa hanya variabel komplikasi yang mempengaruhi. Berdasarkan hasil perbandingan dengan cox stratifikasi, diketahui bahwa model dengan pendekatan bayesian lebih baik. Namun keduanya prior memiliki nilai BIC yang sama sehingga perlu

dilakukan analisis lanjutan dengan penambahan data agar dapat ditentukan metode mana yang lebih baik.

5.2 SARAN

Berdasarkan analisis dan pembahasan serta kesimpulan yang didapatkan, ada beberapa hal yang dapat menjadi rekomendasi baik untuk penelitian selanjutnya.

1. Pada penelitian selanjutnya, waktu penelitian sebaiknya diperpanjang. Karena ketahanan hidup kanker serviks lebih efektif jika diukur selama lima tahun setelah didiagnosis.
2. Penambahan faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks dari aspek kedokteran pada penelitian berikutnya dapat dipertimbangkan. Misalnya yang berkaitan dengan perkembangan sel kanker serviks.

DAFTAR PUSTAKA

- American Cancer Society (2013), *Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figure*, American Cancer Society, Atlanta.
- American Cancer Society (2015), *Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figure*, American Cancer Society, Atlanta.
- American Cancer Society (2014a), *Cancer Facts & Figure*, American Cancer Society, Atlanta.
- American Cancer Society (2014b), *Cervical Cancer Prevention & Early Detection*, American Cancer Society, Atlanta.
- Andersen, P. K., dan Gill, R. D. (1982). *Cox's Regression Model for Counting Processes: A Large Sample Study*. The Annals of Statistics Vol. 10, No. 4 (December 1982): 1100-1120.
- Bayes, Thomas.(1763), [A letter to John Canton](#), *Phil. Trans. Royal Society London* 53: 269–71.
- Brooks, Stephen P., (1998), “Markov Chain Monte Carlo Method and Its Application”, *Journal of the Royal Statistical Society. Series D (The Statistician)*, Vol. 47, No. 1, Hal. 69-100.
- Brooks, Steve., Gelman, A., Jones, GL., Meng, Xiao-Li., (2011), *handbook of Markov Chain Monte Carlo*, A Chapman & Hall Book, U.S.
- Campbell, Christine M.P., (2011), “Assesment of Cervical Cancer Incident, Histopathology, and Screening Practices Among Hispanic Women in Latin America and Michigan, University of Michigan, Michigan.
- Carlin, Bradley P & Chib, Siddhartha. (1995). *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*. Vol 67. Issue 3. hal 473-484.
- Casella, George., (2008), *Monte Carlo Statistical Methods*, University of Florida.
- Castanon, A., Leung., VMW., et al, (2013), “Characteristics and Screening History of Women Diagnosed With Cervical Cancer Aged 20-29 Years”, *British Journal of Cancer* 109, Hal. 35-41
- Cox, D.R & Oakes, D. (1972). *Statistical Models and Method for Lifetime Data* : New York : John Wiley & Sons.
- Fauziah R.M, Wirawan J.P., dkk. (2011). “Deteksi Dini Kanker Serviks pada Pusat Pelayanan Primer di Lima Wilayah DKI Jakarta”. *Journal Indonesia Medical Association*. Vol. 61, No. 11.
- Fitriana, Nimas Ayu., & Ambarini, Tri Kurniati., (2012), “Kualitas Hidup Pada Penderita Kanker Serviks yang Menjalani Pengobatan Radioterapi”, *Jurnal Psikologi Klinis dan Kesehatan Mental*, Vol. 1, No. 02.
- Gelman,et al..(1995)A. Gelman, J.B. Carlin, H.S. Stern, and D.B. Rubin.*Bayesian Data Analysis*.Chapman and Hall,1995.
- Ghosh, Jayanta., Delampady, Mohan., Samanta, T., (2009), *An Introduction to Bayesian Analysis : Theory and Methods*, Springer.
- Grambsch, P.M. dan Therneau, T.M.,(1994),*Proportional Hazard Test and Diagnostic Based on Weighted Residual*,Springer,New York.
- Hosmer, D. W., & Lemeshow, S. (1999). *Applied survival analysis: Regression modeling of time to event data*. Canada: John Wiley & Sons.
- Ibrahim, J. G., Chen, M. H., & Sinha, D. (2001). *Bayesian survival analysis*. New

York:Springer-Verlag.

- Inayati, Kurnia Dwi & Purnami, Santi Wulan. (2015). *Analisis Survival Pada Pasien Kanker Serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya Menggunakan Model Cox Stratifikasi*. ITS. Surabaya.
- Iswari, AAIAC. Sumarjaya, IW. & Srinadi, Igayu. (2014). *Analisis Regresi Bayes Linear Sederhana Dengan Prior Noninformatif*. E-Jurnal Matematika 3 (2), hal 38-44.
- Jackman, Simon., (2009), *Bayesian Analysis for the Social Sciences*, John Wiley & Sons.
- Jemal, A., Bray F, Center MM., *et al* (2011), “Global Cancer Statistics”. *Cancer Journal*, Vol. 61, No. 2.
- Kendall, WS., Liang, F., Wang, J-S.,(2005), *Markov Chain Monte Carlo : Innovation and Applications*, Lecture Notes Series, Institute for Mathematical Sciences, Vol. 7, National University of Singapore.
- Kleinbaum, D. G., & Klein, M. (2012). *Survival analysis: A self-learning text*. USA:Springer.
- Kuiper, JL. Hendriks, L. *et al.* (2015). “Treatment and Survival of Patients with EGFR-Mutated Non_Small Cell Lung Cancer and Leptomeningeal Metastasis : A Retrospective Cohort Analysis”. *Lung Cancer* 89. Hal. 255-261.
- Melva, (2008), *Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kejadian Kanker Leher Rahim pada Penderita yang Datang Berobat di RSUD H. Adam Malik Medan Tahun 2008*, Tesis, Universitas Sumatera Utara.
- Mustika, Pricilian Indah. & Purnami, Santi Wulan. (2016). *Regresi Cox dengan Dua Variabel Stratifikasi Pada Pasien Kanker Serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya*. ITS. Surabaya.
- Omurlu,Ozdamar, dan Ture ,(2009), *Comparison of Bayesian Survival Analysis and Cox Regression Analysis in Simulated and Breast Cancer Data Sets*, Expert Systems with Application 36, Hal. 11341-11346.
- Sari, Novita. (2011). *Aplikasi Regresi Cox Proportional Hazard Pada Analisis Kesintasan dan Identifikasi Faktor Resiko (Studi Kasus Penderita Kanker Serviks Pasien RSUD H. Adam Malik Medan Tahun 2009)*.USU, Medan.
- SAS Institute. (2006). *Preliminary capabilities for Bayesian analysis in SAS/STATR Software*, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.
- Sirait, A. Maria, Soetiarto, Farida, dan Oemiati, Ratih. (2003).*Ketahanan hidup penderita kanker serviks di rumah sakit kanker dharmais, Jakarta*. Buletin penel kesehatan 31(1): hal. 13-24
- Smith, Jim Q., (2010), *Bayesian Decision Analysis*, Cambridge University Press, U.K.
- Stone, James V., (2013), *Bayes’ Rule : A Tutorial Introduction to Bayesian Analysis*, Sebtel Press.
- Wang, J., Ou, J., *et al.* (2014). “TBLR1 is A Novel Prognostic Marker and Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition in Cervical Cancer”. *British Journal of Cancer* 111, Hal. 112 – 124.
- Wiebe, Erica., Denny, Lynette., Thomas, Gilian., (2012), “Figo Cancer Report 2012 : Cancer of The Cervix Uteri”,*International Journal of Gynocology and Obstetrics* 119S2, Hal. S100-S109.

- Wong, M. C. M., Lam, K. F., & Lo, E. C. M. (2005). Bayesian analysis of clustered interval-censored data. *Journal of Dental Research*, 84(9), 817–821.
- Yuniar, I., Saryono., Rohani, F.,”Faktor-Faktor yang mempengaruhi Kejadian Kanker Serviks di Puskesmas Karanganyar”., *Jurnal Ilmiah Kesehatan Keperawatan*, Vol. 5, No. 2.



Penulis dilahirkan di Surabaya pada tanggal 2 Juli 1990 merupakan anak pertama dari dua bersaudara. Pendidikan formal yang telah ditempuh TK Jiwa Nala (1993-1995), TK Dharma Wanita (1995-1996), SDN Sedati Gede I (1996-2002), SMPN 1 Waru (2002 – 2005), SMAN 1 Waru (2005-2008), Diploma III Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya jurusan Statistika (2008-2012). Strata 1 jurusan statistika di Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya (2012-2014). Melanjutkan Strata 2 jurusan statistika di Institut Teknonogi Sepuluh Nopember Surabaya (2014-2016). Apabila pembaca ingin berdiskusi mengenai Tesis ini dapat mengirimkan email ke silvianaputri020790@gmail.com.