

# Seminar Hasil Tesis

PERBANDINGAN ANALISIS REGRESI COX DAN  
ANALISIS SURVIVAL BAYESIAN PADA KETAHANAN HIDUP PENDERITA  
KANKER SERVIKS DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA

Oleh:

**Rina Wijayanti 1312201024**

Dosen Pembimbing:

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

PROGRAM MAGISTER JURUSAN STATISTIKA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PE PENGETAHUAN ALAM  
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER  
SURABAYA 2014

# PENDAHULUAN

Menurut American Cancer Society (2010) kanker termasuk penyakit ganas di dunia yang memiliki angka kematian tinggi dengan 13% kematian atau sekitar 7,4 juta penderita meninggal pada tahun 2004 di seluruh dunia

Kanker serviks ← HPV

Tidak memiliki gejala yang jelas  
Penderita tidak menyadari dapat menularkan HPV ke orang sehat lainnya

*Bayesian Survival Analysis  
dengan informative prior*

standar error yang  
semakin kecil

Analisis ketahanan  
hidup atau survival di  
RSUD Dr. Soetomo Surabaya  
periode 2013

# PENDAHULUAN

Ketahanan Hidup Penderita Kanker Serviks di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta.

Aziz dkk  
(1997)

Analisis Survival Terhadap Pasien Kanker Leher Rahim, RS Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

Wulandari  
(2001)

Comparison of Bayesian survival analysis and Cox Regression analysis in simulated and breast cancer data sets

Omurlu, I.K.,  
Ozdamar,  
K., Ture, M.,  
(2009)

# PENDAHULUAN

**LATAR  
BELAKANG**

**RUMUSAN  
MASALAH**

**TUJUAN  
PENELITIAN**

**MANFAAT  
PENELITIAN**

**BATASAN  
MASALAH**

1. Bagaimana menentukan taksiran parameter fungsi hazard proportional menggunakan Analisis Survival Bayesian ?
2. 2. Membandingkan performansi dari Analisis Regresi Cox dan Analisis Survival Bayesian dengan studi kasus pada data ketahanan hidup pasien penderita kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya?

# PENDAHULUAN

LATAR  
BELAKANG

RUMUSAN  
MASALAH

TUJUAN  
PENELITIAN

MANFAAT  
PENELITIAN

BATASAN MASALAH

Mengkaji penaksir parameter fungsi hazard proportional pada ketahanan hidup pasien kanker serviks dengan menggunakan Analisis Survival Bayesian.

Membandingkan metode

Analisis Regresi Cox dan Analisis Survival Bayesian dengan *study* kasus ketahanan hidup pasien penderita kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

# PENDAHULUAN

**LATAR  
BELAKANG**

**RUMUSAN  
MASALAH**

**TUJUAN  
PENELITIAN**

**MANFAAT  
PENELITIAN**

**BATASAN  
MASALAH**

Dapat mengkaji faktor-faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup pasien penderita kanker serviks sehingga dapat digunakan sebagai salah satu acuan dalam menanggulangi ataupun meningkatkan ketahanan hidup dari pasien.

Membantu tenaga medis dalam menentukan waktu survival kanker serviks pasien agar dapat menentukan pengobatan yang tepat.

# PENDAHULUAN

LATAR  
BELAKANG

RUMUSAN  
MASALAH

TUJUAN  
PENELITIAN

MANFAAT  
PENELITIAN

BATASAN  
MASALAH

Observasi dalam penelitian ini adalah pasien di RSUD Dr Soetomo dengan *start point* Bulan Januari 2013 dan *end point* Bulan Desember 2013.



# TINJAUAN PUSTAKA

# Analisis Survival

suatu metode statistik yang berkaitan dengan waktu dari suatu objek yang dimulai dari *time origin* atau *start point* sampai terjadinya kejadian tertentu yang telah ditetapkan (*failure event* atau *end point*).

Penyensoran terjadi ketika kita mempunyai sebagian informasi dari ketahanan hidup seseorang, tetapi kita tidak mengetahui waktu ketahanan hidupnya secara pasti.

Menurut Kleinbaum (2005) secara umum ada tiga penyebab terjadinya penyensoran yaitu:

- *The study ends* yaitu jika penelitian telah berakhir akan tetapi pasien belum mengalami *failure event*.
- *Loss to follow up* yaitu jika seorang pasien tidak melanjutkan pengobatan atau karena pindah rumah sakit ketika penelitian berlangsung.
- *Withdraws from the study* yaitu jika seorang pasien meninggal karena penyebab lain.

Menurut Collet (1994) ada tiga jenis sensor dalam analisis survival, yaitu:

- Sensor Kanan (*Right Censored*) apabila observasi dari awal penelitian belum mengalami *failure event* sampai akhir penelitian.
- Sensor Kiri (*Left Censored*) apabila *failure event* telah terjadi sebelum penelitian dimulai.
- Sensor Interval (*Interval Censored*) apabila *failure event* dari pasien terjadi pada interval penelitian akan tetapi tidak teramati.

# Fungsi Survival dan Fungsi *Hazard*

Jika  $T$  melambangkan waktu survival dan mempunyai distribusi peluang  $f(t)$ , dimana  $T$  adalah variabel random yang tidak negatif. Fungsi distribusi kumulatif  $F(t)$  dinyatakan sebagai berikut :

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

Fungsi survival  $S(t)$ , didefinisikan sebagai probabilitas suatu obyek bertahan setelah waktu ke- $t$ , dinyatakan dengan persamaan sebagai berikut (Le, 1997) :

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

Fungsi hazard  $h(t)$  merupakan laju *failure* atau kegagalan sesaat dengan asumsi obyek telah bertahan sampai waktu ke- $t$ , oleh Le (1997) dinyatakan sebagai berikut

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

- Hubungan antara fungsi *survival* dan fungsi *hazard* adalah

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

Keterangan:

$f(t)$  = Fungsi kepadatan peluang/Probability density function (PDF)

$h(t)$  = Fungsi hazard proporsional

$S(t)$  = Fungsi survival

$F(t)$  = Fungsi disdribusi kumulatif (CDF)

$H(t)$  = Fungsi kumulatif hazard

# Regresi Cox

Regresi Cox pertama kali dikenalkan oleh Cox dan respon yang digunakan adalah data yang diperoleh dari perhitungan waktu suatu peristiwa tertentu (waktu *survival*). Misalnya data tentang waktu pasien menderita penyakit tertentu, dimana perhitungannya dimulai dari awal sakit hingga terjadi pada kejadian khusus, yaitu seperti kematian, sembuh atau kejadian khusus lainnya (Cox, 1972).

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta' x)$$

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

Estimasi parameter pada regresi cox menggunakan *partial likelihood*

- Menurut Kleinbaum (2005) asumsi dari proportional hazard adalah variabel prediktor independen terhadap waktu dan hubungan antara kumulatif hazard konstan pada setiap waktu.

Asumsi proportional hazard terpenuhi jika plot antara  $\ln[-\ln S(t)]$  dan waktu survival ( $t$ ) membentuk pola yang sejajar.

# Pengujian Distribusi Data

$H_0$ : Data X adalah variabel random independen yang berdistribusi sesuai dengan distribusi  $\hat{F}(x)$

$H_1$ : Data X adalah variabel random independen yang tidak berdistribusi sesuai dengan distribusi  $\hat{F}(x)$

statistik uji *Anderson Darling* (Anderson dan Darling, 1954)

$$W^2 = -n - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (2i-1) \{ \log F^*(x_i) + \log(1 - F^*(x_{n+1-i})) \}$$

dan  $H_0$  akan ditolak jika  
 $W^2 >$  nilai kritis *Anderson Darling*

# Pengujian Parameter Model

## 1. Uji Serentak

Pengujian ini digunakan untuk mengetahui apakah variabel prediktor yang digunakan pada model berpengaruh signifikan secara bersama-sama.

$$H_0: \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_k$$

$H_1$ : paling sedikit ada satu  $\beta_k \neq 0$  dengan  $k=1,2,\dots,p$

$$\text{Statistik Uji : } G^2 = -2 \ln \left( \frac{\max_{\omega} \ln L(\omega)}{\Omega \max_{\Omega} \ln L(\Omega)} \right) = -2 \ln \left( \frac{L(\hat{\omega})}{L(\hat{\Omega})} \right)$$

Daerah penolakan: tolak  $H_0$  jika nilai statistik uji  $G^2 > \chi^2_{p,\alpha}$

## 2. Uji Parsial

Uji Parsial dilakukan untuk mengetahui variabel mana yang berpengaruh signifikan terhadap model .

$$H_0: \beta_k = 0$$

$$H_1: \beta_k \neq 0$$

$$\text{Statistik Uji : } W_k = \left[ \frac{\hat{\beta}_k}{SE(\hat{\beta}_k)} \right]^2$$

Keterangan :  $\hat{\beta}_k$  adalah penduga  $\beta_k$

$SE(\hat{\beta}_k)$  adalah standar error dari  $\beta_k$

Daerah penolakan : Tolak  $H_0$  jika  $\chi^2_{hitung} > \chi^2_{1,\alpha/2}$

# Analisis Survival Bayesian

- Dalam teori estimasi, dikenal dua pendekatan yaitu pendekatan statistika klasik dan pendekatan statistika global (*Bayesian*).

- Statistika klasik adalah dimana tatacara pengambilan keputusannya didasarkan hanya pada data sampel yang diambil dari populasi.
- parameter  $\beta$  sebagai parameter bernilai tetap

- statistika *Bayesian* dalam pengambilan keputusannya didasarkan pada informasi baru dari data yang diamati (sampel) dan pengetahuan sebelumnya (Wong, et al, 2005).
- parameter  $\beta$  sebagai variabel random yang memiliki distribusi, disebut distribusi *prior*

Apabila data observasi dinyatakan sebagai  $x$  sedangkan parameter data dinyatakan sebagai  $\beta$ . Distribusi  $\beta$  dengan syarat  $x$  diberikan melalui teorema bayes sebagai berikut,

$$p(\beta | x) = \frac{l(x | \beta) p(\beta)}{p(x)}$$

Distribusi posterior merupakan likelihood dari distribusi prior, sehingga dapat dituliskan sebagai

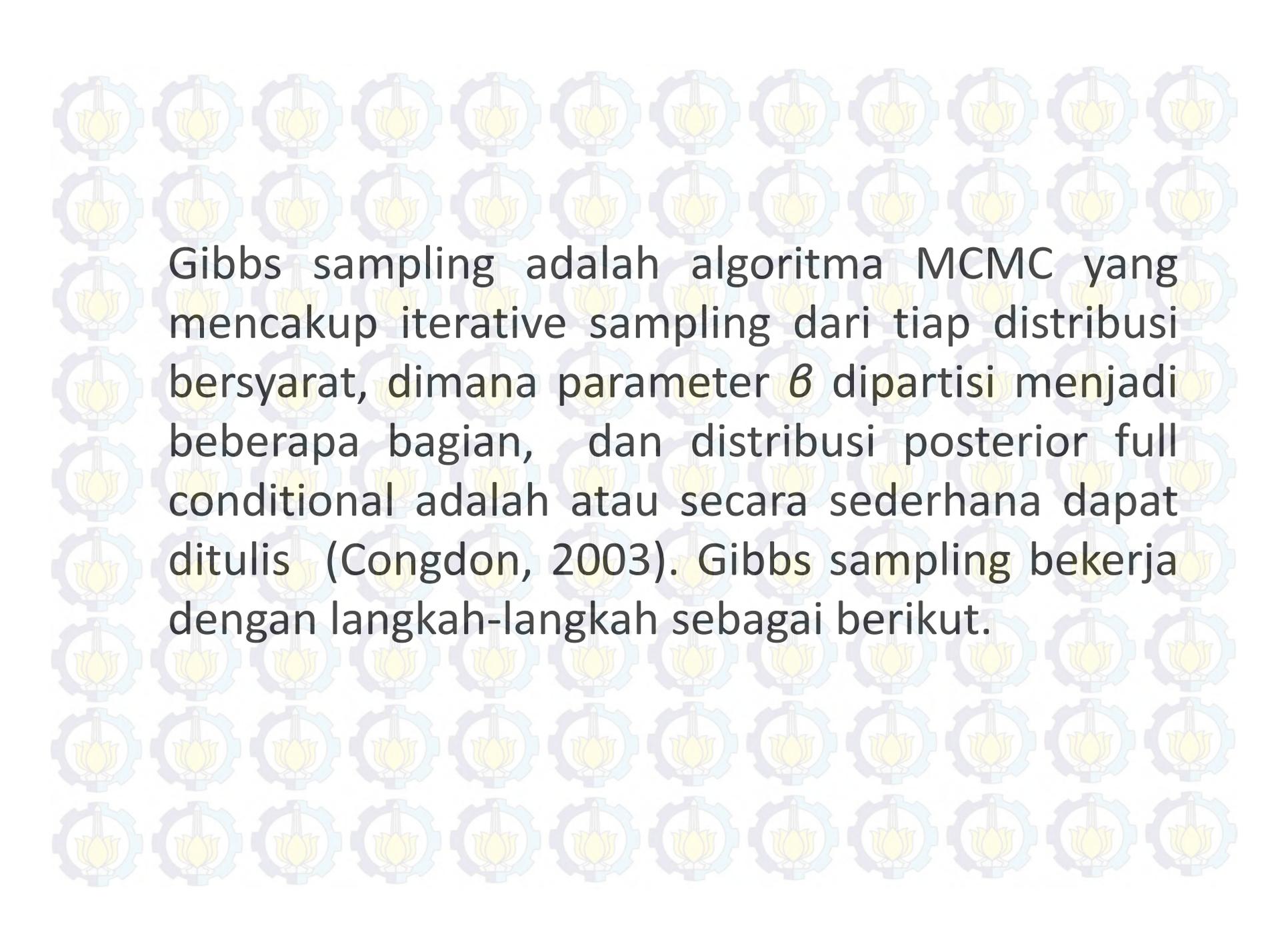
$$p(\beta | x) \propto l(x | \beta) p(\beta)$$

Macam-macam distribusi prior (Box dan Tiano, 1973) adalah sebagai berikut:

- *Conjugate dan non conjugate prior*, merupakan prior dengan pola yang sangat bergantung pada pola likelihood data
- *Proper dan Improper prior*, merupakan prior yang bergantung pada pemberian pembobotan/densitas di setiap titik, apakah terdistribusi secara uniform atau tidak
- *Informative dan non informative prior*, merupakan prior yang terkait diketahui atau tidaknya pola/frekuensi distribusi dari data
- *Pseudo prior*, merupakan prior yang terkait pemberian nilainya yang disetarakan dengan hasil elaborasi pendapat kaum *frequentist*.

# Gibbs Sampling

Pada model yang kompleks, distribusi posterior terlalu sulit untuk memecahkan permasalahan, untuk memperbaharui (*update*) parameter dari sampel melalui distribusi posterior. Dengan Markov Chain Monte Carlo (MCMC) dapat menyelesaikan hal tersebut. MCMC dapat digunakan untuk membentuk model yang sangat kompleks, berdimensi tinggi atau sifat data yang berkorelasi tinggi. Ide dasar dari MCMC adalah membangkitkan sebuah Markov Chain dengan simulasi Monte Carlo yang beriterasi, sehingga didapatkan distribusi posterior yang stasioner (Sorensen dan Gianola, 2002).



Gibbs sampling adalah algoritma MCMC yang mencakup iterative sampling dari tiap distribusi bersyarat, dimana parameter  $\theta$  dipartisi menjadi beberapa bagian, dan distribusi posterior full conditional adalah atau secara sederhana dapat ditulis (Congdon, 2003). Gibbs sampling bekerja dengan langkah-langkah sebagai berikut.

# Kanker Serviks

Kanker serviks merupakan kanker ganas yang menyerang leher rahim. Saat ini kanker serviks menduduki urutan ke dua dari penyakit kanker yang menyerang perempuan di dunia dan urutan pertama untuk wanita di negara sedang berkembang. Dari data Badan Kesehatan Dunia (WHO), diketahui terdapat 493.243 jiwa per tahun penderita kanker serviks baru di dunia dengan angka kematian disebabkan kanker ini sebanyak 273.505 jiwa per tahun (Emilia, 2010). Usia penderita kanker serviks antara 30-60 tahun, terbanyak antara 45-50 tahun. Periode laten dari fase prainvasif untuk menjadi invasif memerlukan waktu sekitar 10 tahun.

# Penyebab dan Gejala kanker Serviks

belum diketahui

90-99 % disebabkan oleh *human papillomavirus* (HPV)

problema yang timbul akibat infeksi HPV ini seringkali tidak ada gejala atau tanda yang tampak mata

stadium 1A-3B terdapat keluhan

- perdarahan pasca senggama/perdarahan yang tidak teratur (*methorrhagia*) serta pengeluaran cairan kekuningan kadang-kadang bercampur darah dan berbau.
- Muka penderita nampak pucat karena terjadi perdarahan dalam waktu yang lama. (Anemia)
- Rasa nyeri di daerah bagian pinggul atau di ulu hati dapat disebabkan oleh tumor yang terinfeksi atau radang panggul.
- Rasa nyeri di daerah pinggang dan punggung dapat terjadi karena terbedungnya saluran kemih sehingga ginjal jadi membengkak (*hidronefrosis*)

Stadium klinik yang sering digunakan adalah klasifikasi yang dianjurkan oleh *Federation International of Gynecology and Obstetrics* (FIGO), yaitu sebagai berikut :

- a. Stadium 0, stadium ini disebut juga karsinoma insitu ( CIS). Tumor masih dangkal, hanya tumbuh dilapisan sel serviks.
- b. Stadium 1, kanker telah tumbuh dalam serviks, namun belum menyebar kemanapun, stadium ini dibedakan menjadi:
  - Stadium 1 A1, dokter tidak dapat melihat kanker tanpa mikroskop, kedalamannya kurang dari 3 mm dan besarnya kurang dari 7 mm.
  - Stadium IA2, dokter tidak dapat melihat kanker tanpa mikroskop, kedalamannya antara 3-5 mm dan besarnya kurang dari 7 mm.
  - Stadium IB1, dokter dapat melihat kanker dengan mata telanjang. Ukuran tidak lebih besar dari 4 cm.
  - Stadium IB2, dokter dapat melihat kanker dengan mata telanjang. Ukuran lebih besar dari 4 cm.

c. Stadium II, kanker berada di bagian dekat serviks tapi bukan di luar panggul. Stadium II dibagi menjadi :

- Stadium IIA, kanker meluas sampai ke atas vagina, tapi belum menyebar ke jaringan yang lebih dalam dari vagina.

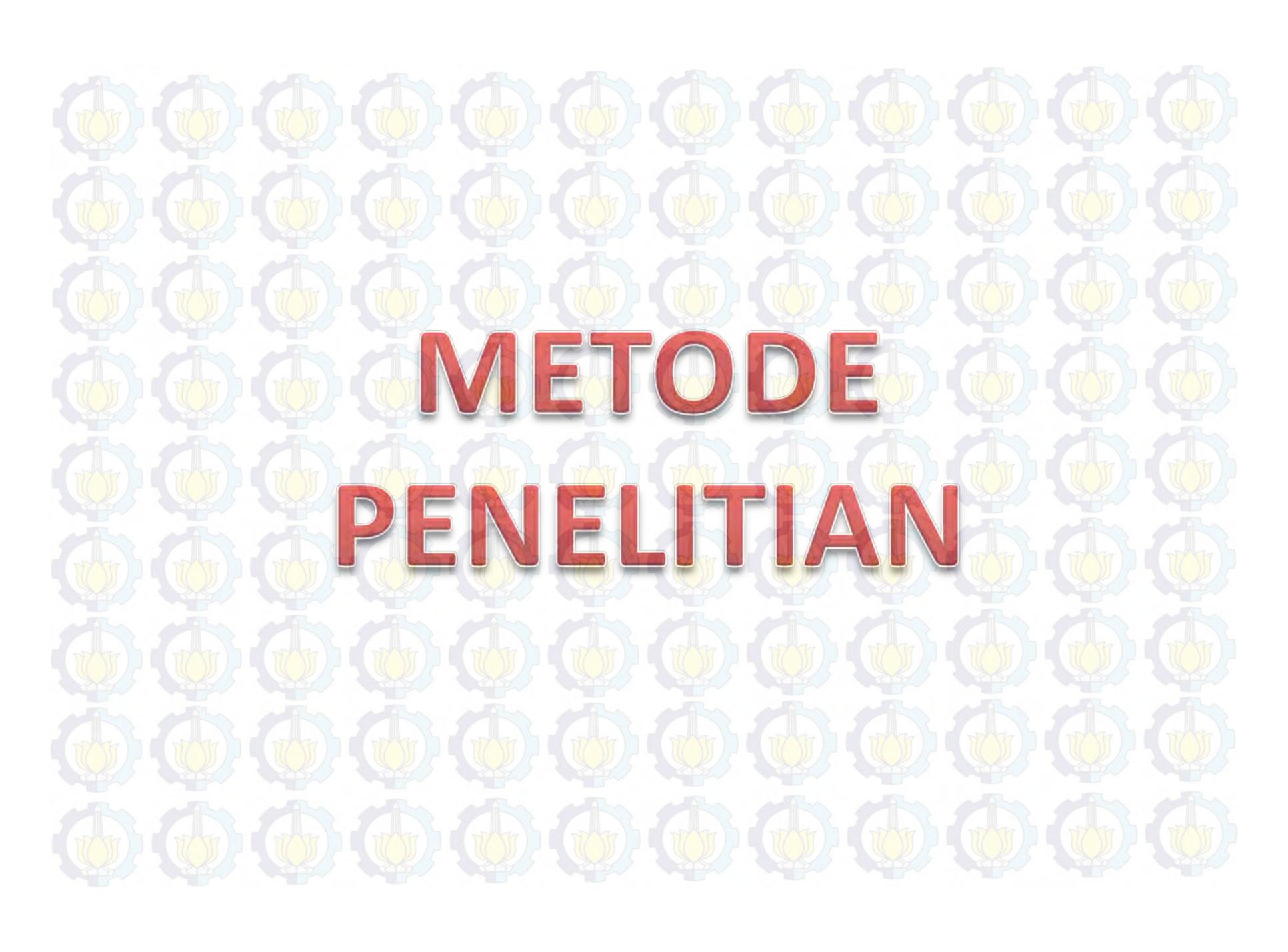
- Stadium IIB, kanker telah menyebar ke jaringan sekitar vagina dan serviks, namun belum sampai ke dinding panggul.

d. Stadium III, kanker telah menyebar ke jaringan lunak sekitar vagina dan serviks sepanjang dinding panggul. Mungkin dapat menghambat aliran urin ke kandung kemih.

e. Stadium IV, pada stadium ini, kanker telah menyebar ke bagian lain tubuh, seperti kandung kemih, rektum, dan paru-paru. Stadium IV dibagi menjadi:

- Stadium IVA, kanker telah menyebar ke organ terdekat, seperti kandung kemih dan rektum.

- Stadium IVB, kanker telah menyebar ke organ yang lebih jauh seperti paru-paru.



# **METODE PENELITIAN**

# SUMBER DATA

Unit penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien kanker serviks yang pernah menjalani perawatan di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya tahun 2013 sebanyak 65 pasien. Data pasien kanker serviks diperoleh dari data rekam medik pasien kanker serviks Bagian Obstetri Ginekologi.

# VARIABEL PENELITIAN

Variabel	Keterangan
$t$	Waktu selama pasien kanker serviks menjalani perawatan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya hingga pasien dinyatakan meninggal, berhenti/pindah pengobatan, bertahan/hidup dalam satuan hari yang terjadi saat periode penelitian
$d$	Status pasien merupakan terjadi atau tidaknya <i>failure event</i> yaitu meninggal selama periode penelitian.
$X_1$	Variabel usia merupakan usia saat pasien kanker serviks menjalani pengobatan di RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2013.
$X_2$	Stadium klinik saat pasien menjalani pengobatan di RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2013, yaitu mulai stadium I-IV.
$X_3$	Pengobatan yang dilakukan pasien ketika perawatan, meliputi 0 = Kemoterapi 1 = Kombinasi pengobatan (meliputi kemoterapi, operasi dan atau tranfusi)
$X_4$	Status anemia meliputi, 0 = pasien tidak mengalami anemia 1 = pasien mengalami anemia



No	Variabel	Skala Variabel
1	Waktu Survival (t)	Metrik (Rasio)
2	Status Pasien	Non Metrik (Nominal)
3	Usia ( $X_1$ )	Metrik (Rasio)
4	Stadium ( $X_2$ )	Non Metrik (Ordinal)
5	Pengobatan/Tindakan ( $X_3$ )	Non Metrik (Ordinal)
6	Anemia ( $X_4$ )	Non Metrik (Ordinal)

Tabel 3.2 Struktur Data Penelitian

Subject	status	start	stop	Variabel Prediktor			
				$X_1$	$X_2$	$X_3$	$X_4$
Pasien 1	$d_1$	$t_{01}$	$t_{11}$	$X_{11}$	$X_{12}$	$X_{13}$	$X_{14}$
Pasien 2	$d_2$	$t_{02}$	$t_{12}$	$X_{21}$	$X_{22}$	$X_{23}$	$X_{24}$
:				:	:	:	:
Pasien i	$d_i$	$t_{0i}$	$t_{1i}$	$X_{i1}$	$X_{i2}$	$X_{i3}$	$X_{i4}$

Keterangan:

$d_i$  = status untuk subjek i

$t_{0i}$  = start time untuk pasien ke i

$t_{1i}$  = stop time untuk pasien ke i

$X_{i1}$  = nilai variabel prediktor Usia untuk untuk subjek ke i

$X_{i2}$  = nilai variabel prediktor Stadium untuk untuk subjek ke i

$X_{i3}$  = nilai variabel prediktor Pengobatan untuk untuk subjek ke i

$X_{i4}$  = nilai variabel prediktor Anemia untuk untuk subjek ke i

# Langkah Analisis

1. Memperoleh penaksir parameter dari Analisis Survival Bayesian
  - a. Menentukan fungsi kepadatan peluang dari waktu ketahanan hidup penderita kanker serviks
  - b. Menentukan fungsi likelihood dari waktu survival/ketahanan hidup penderita kanker serviks
  - c. Menentukan distribusi prior
  - d. Mencari fungsi posterior dengan MCMC dan Gibbs sampling
  - e. Membentuk fungsi survival dari hasil taksiran parameter

## 2. Membandingkan metode Analisis Regresi Cox dan Analisis Survival

Bayesian dengan *study* kasus ketahanan hidup pasien penderita kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

- a. Membentuk model regresi cox/fungsi hazard proportional *study* kasus ketahanan hidup pasien penderita kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan langkah-langkah sebagai berikut.
  - i. Menentukan estimasi parameter regresi *cox proportional hazard* dan menguji *proportional hazard* dari variabel prediktor
  - ii. Melakukan uji serentak dan uji parsial dari parameter regresi *cox proportional hazard*
- b. Membentuk fungsi survival *study* kasus ketahanan hidup pasien penderita kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya sesuai dengan langkah 1.
- c. Membandingkan performansi metode regresi cox dan metode analisis survival bayesian dengan membandingkan *standar error* kedua model

# ANALISIS DAN PEMBAHASAN

## Estimasi Parameter Model Analisis Survival Bayesian Menggunakan MCMC dan *Gibbs Sampling*

1. Menentukan fungsi probabilitas dari waktu ketahanan hidup penderita kanker serviks

$$f(t|\lambda, k) = \frac{k}{\lambda} \left(\frac{t}{\lambda}\right)^{k-1} \exp\left[-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^k\right]$$

dimana  $t \geq 0$ ,  $\lambda > 0$ ,  $k > 0$ .  $\lambda$  merupakan parameter skala dan  $k$  adalah parameter bentuk dan  $\lambda$ ,  $k$  dianggap sebagai variabel random

2. Menentukan fungsi likelihood dari waktu survival/ketahanan hidup penderita kanker serviks

$$= \prod_{i=1}^n \left[ \frac{k}{\lambda} \left( \frac{t}{\lambda} \right)^{k-1} \exp \left[ - \left( \frac{t}{\lambda} \right)^k \right] \right]$$

$$= \left( \frac{k}{\lambda} \right)^n \left( \frac{\sum_{i=1}^n t_i}{\lambda^n} \right)^{k-1} \exp \left[ - \left( \frac{\sum_{i=1}^n t_i}{\lambda} \right)^k \right]$$

3. Menentukan distribusi prior, sehingga diperoleh fungsi kepadatan bersama

$$H(t_1, t_2, \dots, t_n, \lambda, k, \mu, \sigma) = \prod_{i=1}^n f(t_i | \lambda, k) g(\mu, \sigma) = L(t_1, t_2, \dots, t_n | \lambda, k) g(\mu, \sigma)$$

$$f(\lambda, k, \mu, \sigma | t_1, t_2, \dots, t_n) = \frac{L(t_1, t_2, \dots, t_n | \lambda, k) g(\mu, \sigma)}{\iint_{\Omega} H(t_1, t_2, \dots, t_n, \lambda, k, \mu, \sigma) dk d\lambda}$$

## 4. Mencari fungsi posterior dengan MCMC dan Gibbs sampling

1. Mengambil nilai  $m=0$  dan menentukan nilai inisial (*initial value*) 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  $p(\beta_p | x, \beta_1^{(m+1)}, \beta_2^{(m+1)}, \dots, \beta_{p-1}^{(m+1)})$

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. Mendapatkan mean, median, deviasi standar dari distribusi posterior

## 5. Membentuk fungsi survival dari hasil taksiran parameter

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

# Estimasi Parameter Regresi Cox

Estimasi parameter pada regresi cox menggunakan *partial likelihood*. Apabila data terdiri dari variabel independen  $X_1, X_2, \dots, X_p$  dan terdiri atas  $n$  pengamatan waktu *survival*, terdapat individu yang mengalami *failure event* sebanyak  $k$ , kemudian dari  $k$  sampel diurutkan dari waktu yang terkecil sampai yang terbesar  $t(1) < t(2) < \dots < t(i)$ . Maka fungsi *likelihood* diberikan sebagai berikut (Omurlu, et al, 2009)

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^k \left[ \frac{\exp(\beta X_i)}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp(\beta X_j)} \right]^{\delta_i}$$

Dimana  $\delta_i \begin{cases} 0 = \text{tidak tersensor} \\ 1 = \text{tersensor} \end{cases}$

$$\ln L(\beta) = \sum_{i=1}^k \delta_i \left( \beta X_i - \ln \left[ \sum_{j \in R(t_i)} \exp(\beta X_j) \right] \right)$$

setelah memperoleh turunan pertama dan kedua, diperoleh estimasi parameter yang tidak *close form* sehingga di digunakan metode iterasi numerik Newton-Raphson.

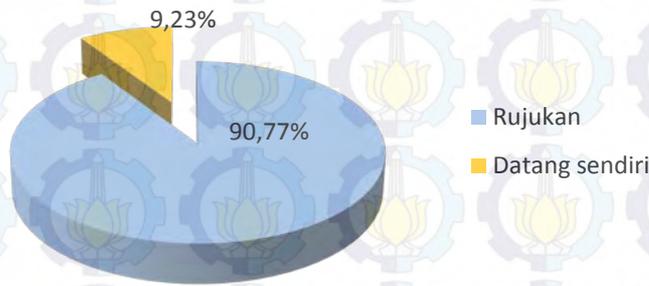
$$\beta^{(l+1)} = \beta^{(l)} - H^{-1}(\beta^{(l)}) g(\beta^{(l)})$$

Iterasi akan berhenti jika,  $\|\beta^{(l+1)} - \beta^{(l)}\| \leq \varepsilon$ , dimana  $\varepsilon$  adalah suatu bilangan yang sangat kecil dan  $\beta = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)$

$$g(\beta) = \begin{bmatrix} \frac{\partial \ln L(\beta)}{\partial \beta_1} \\ \frac{\partial \ln L(\beta)}{\partial \beta_2} \\ \vdots \\ \frac{\partial \ln L(\beta)}{\partial \beta_p} \end{bmatrix}$$

$$H(\beta) = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 \ln L(\beta)}{\partial \beta_1^2} & \frac{\partial^2 \ln L(\beta)}{\partial \beta_1 \partial \beta_2} & \dots & \frac{\partial^2 \ln L(\beta)}{\partial \beta_1 \partial \beta_p} \\ \dots & \frac{\partial^2 \ln L(\beta)}{\partial \beta_2^2} & \dots & \frac{\partial^2 \ln L(\beta)}{\partial \beta_2 \partial \beta_p} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \text{simetris} & \dots & \dots & \frac{\partial^2 \ln L(\beta)}{\partial \beta_p^2} \end{bmatrix}$$

# Statistik Deskriptif Pasien Kanker Serviks



Pasien rujukan umumnya stadium kankernya sudah lanjut yaitu stadium IIB, stadium III dan stadium IV

		Anemia		Total	
		tidak	ya		
Stadium	1	jumlah	3	1	4
		%	4.6%	1.5%	6.2%
	2	jumlah	19	16	35
		%	29.2%	24.6%	53.8%
	3	jumlah	9	15	24
		%	13.8%	23.1%	36.9%
	4	jumlah	1	1	2
		%	1.5%	1.5%	3.1%
Total	jumlah	32	33	65	
	%	49.2%	50.8%	100.0%	

Anemia disebabkan perdarahan dari saluran kemih dan perdarahan dari dubur dapat disebabkan oleh penyebaran tumor ke kandung kemih dan ke rektum.

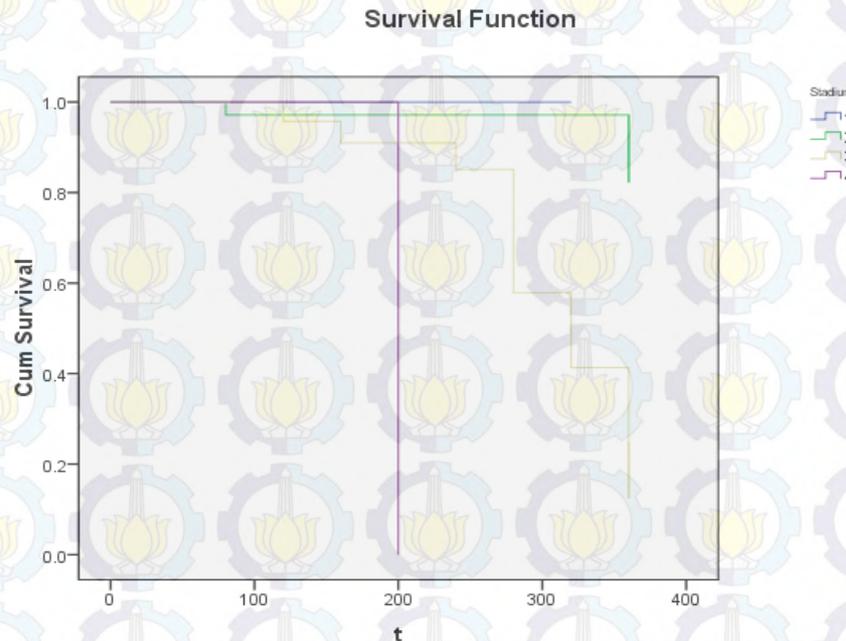
			Tindakan		Total
			kemoterapi	kombinasi	
Stadium	1	jumlah	0	4	4
		%	0%	6.2%	6.2%
	2	jumlah	26	9	35
		%	40.0%	13.8%	53.8%
	3	jumlah	15	9	24
		%	23.1%	13.8%	36.9%
	4	jumlah	1	1	2
		% of Total	1.5%	1.5%	3.1%
Total	jumlah	42	23	65	
	%	64.6%	35.4%	100.0%	

	N	min	max	Mean	Std. Deviation	Varians
Usia	65	30	72	50.92	10.218	104.416

Tingginya pasien yang hanya menjalani kemoterapi saja dan tidak melanjutkan ke pengobatan selanjutnya yaitu operasi dikarenakan mahal biaya dan rasa mual dan muntah setelah kemoterapi.

rata-rata pasien kanker serviks berusia 51 tahun dengan standar deviasi sebesar 10.218. Usia termuda dari pasien kanker serviks adalah 30 tahun dan paling tua adalah 72 tahun.

# Uji Serentak dan Uji Berpasangan Variabel Stadium terhadap Ketahanan Hidup Pasien



Wilcoxon	df	Sig.
16.344	3	0.001

Karena nilai signifikansi dari tes ini adalah kurang dari 0,05, maka dapat disimpulkan setidaknya ada satu kurva yang berbeda berdasarkan stadium, yaitu antara 1, II, II, dan IV

ketahanan pasien kanker servik yang paling rendah adalah stadium 4. Pada stadium 4 memasuki hari ke 200 pasien tidak bisa bertahan hidup. Pada stadium 1 kurva paling tinggi dan konsisten, hal ini disebabkan karena pasien kanker serviks stadium 1 dapat

# Uji Berpasangan

(I) Stadium	(J) Stadium	Statistik Wilcoxon	df	Sig.
1	2	0.105	1	0.746
	3	1.109	1	0.292
	4	2.812	1	0.094
2	1	0.105	1	0.746
	3	14.292	1	0.000
	4	5.652	1	0.017
3	1	1.109	1	0.292
	2	14.292	1	0.000
	4	0.951	1	0.329
4	1	2.812	1	0.094
	2	5.652	1	0.017
	3	0.951	1	0.329

ada perbedaan pada stadium II dengan stadium III dan antara stadium II dengan stadium IV, karena nilai signifikansinya kurang dari  $\alpha$  (0,05). Sedangkan antara stadium III dan IV tidak mengalami perbedaan

Stadium	Total N	Jumlah Event	Sensor	
			N	Percent
1	4	0	4	100.0%
2	35	2	33	94.3%
3	24	12	12	50.0%
4	2	1	1	50.0%
Total	65	15	50	76.9%

- pasien kanker serviks stadium I 100% hidup atau tidak mengalami event. Pada stadium II 94.3% pasien kanker serviks masih bertahan atau hidup. Sedangkan pada stadium III dan IV hanya 50% dari pasien yang masih bertahan hidup.

# Analisis Ketahanan Hidup Pasien Kanker Serviks Menggunakan Regresi Cox

Variabel	Estimasi parameter	St Error	Wald	p value	Exp( $\beta$ )
usia	-0,050	0,025	4,103	0,043	0,951
Stadium			16,703	0,001	
(1)	-16,527	1,092	,000	0,988	0,000
(2)	-4,426	1,398	10,028	0,002	0,012
(3)	-1,129	1,166	,937	0,333	0,323
pengobatan	-1,063	0,558	3,628	0,057	0,345
anemia	0,494			0,482	

Sehingga setiap penambahan 1 tahun usia dari pasien kanker serviks maka akan menaikkan laju *hazard failure*/kematian sebesar  $\exp(-0.050) = 0.951$  kali dari laju *hazard failure* semula jika variabel lain tidak dilibatkan dalam model

$$\hat{h}(t) = \hat{h}_0(t) \exp(-0,050 \text{ usia} - 16,527 \text{ stadium}(1) - 4,426 \text{ stadium}(2) - 1,129 \text{ stadium}(3) - 1,063 \text{ pengobatan})$$

Jika digunakan  $\alpha = 5\%$  maka variabel yang signifikan adalah usia dan stadium kanker

Time	$h_0(t)$	$S(t)$	SE	$h(t)$
60	1.872	0.998	0.109	0.002
90	3.762	0.997	0.218	0.003
120	5.736	0.995	0.330	0.005
180	8.462	0.993	0.464	0.007
210	11.751	0.990	0.652	0.010
240	25.891	0.978	1.267	0.023
270	32.644	0.972	1.625	0.028
300	55.843	0.953	2.458	0.049
330	103.123	0.914	4.344	0.090
360	191.167	0.847	7.485	0.166

- probabilitas ketahanan hidup pasien kanker serviks sampai  $T(60)$  masih sangat tinggi yaitu 0.998. Nilai survival menurun lambat pada waktu-waktu setelahnya untuk  $T(90)$ ,  $T(120)$ .
- Pada  $h(60)$  laju *failure* atau kegagalan sesaat dengan asumsi obyek telah bertahan sampai waktu ke-60 sebesar 0.02.

Survival Function at mean of covariates



- nilai survival dari pasien kanker servik sampai hari ke 200 menurun secara lambat. Setelah hari ke 200 nilai survival pasien menurun membentuk seperti tangga. Pada saat hari ke 360 nilai survival sebesar 0.678. hal ini menunjukkan bahwa pasien masih mampu bertahan atau hidup hingga satu tahun setelah dirawat di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

# Analisis Ketahanan Hidup Pasien Kanker Serviks Menggunakan Analisis Survival Bayesian

Parameter	Mean	St. error	2,5%	median	97,5%
usia	-0,01101	0,01384	-0,03873	-0,01093	0,01593
stadium					
Stadium (1)	12,48	3,475	6,592	11,75	20,06
Stadium (2)	-4,703	8,51	-23,76	-0,5116	6,994
Stadium (3)	-7,692	8,606	-19,86	-8,879	13,03
pengobatan	-0,2237	0,2839	-0,7888	-0,2235	0,3247
anemia	-0,1903	0,2849	-0,7625	-0,1854	0,3511

Variabel yang signifikan adalah variabel yang nilai interval 2.5 sampai 97.5 tidak melewati nol. Sehingga variabel yang signifikan adalah stadium(1). Sehingga model fungsi hazard dari regresi cox adalah sebagai berikut

$$\hat{h}(t) = \hat{h}_0(t) \exp(-0,01101 \text{ usia} + 12,48 \text{ stadium}(1) - 4,703 \text{ stadium}(2) - 7,629 \text{ stadium}(3) - 0,2237 \text{ pengobatan} - 0,1903 \text{ anemia})$$

# KESIMPULAN DAN SARAN

## Kesimpulan

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah :

1. Berdasarkan hasil yang telah diperoleh, estimasi parameter Survival Bayesial menggunakan algoritma MCMC karena model yang kompleks/rumit sehingga sulit diselesaikan sedangkan model Regresi Cox menggunakan metode *partial likelihood*. Hasil yang diperoleh dari estimasi parameter tersebut tidak *close form* sehingga perlu dilakukan dengan metode iterasi *Newton-Raphson*.
2. Variabel yang berpengaruh secara signifikan pada Analisis Regresi Cox adalah usia dan Stadium(2), sedangkan pada Analisis Survival Bayesian adalah stadium(1). Standard error dari estimasi parameter menggunakan analisis survival bayesian lebih kecil dari pada regresi cox pada estimasi parameter usia, pengobatan dan anemia. Sehingga berdasarkan standard error dari estimasi parameter performansi analisis survival bayesian lebih baik daripada regresi cox.

## Saran

- Pada penelitian ini hanya digunakan data pada pasien 2013 karena banyaknya pasien yang tidak melanjutkan pengobatan. Penelitian selanjutnya sebaiknya menggunakan pengamatan selama lima tahun sehingga bisa mengikuti ketahanan pasien kanker serviks lebih tepat sesuai *five years survival rate*.

# Daftar Pustaka

- Ahmed, F. E., Vos, P. W., dan Holbert, D. (2007), *Modeling Survival in Colon Cancer : A Metodological Review*. Molecular Cancer, 6, 15.
- American Cancer Society, 2010. *Cancer Facts and Figures*. American Cancer Society, Atlanta,p. 21-22.
- Anderson, T.W. dan Darling, D.A. (1954). *A Test of Goodness of Fit*. *Journal Statistical Association*, Vol 49, No.268, 765-769.
- Box, G. E. P., & Tiao., (1973). *Bayesian Inference in Statistical Analysis*. Reading, MA: Addison-wesley.
- Collet, D. (1994), *Modelling Survival Data in Medical Reseach*. London: Chapman and Hall.
- Cox, D. R. (1972), *Regression Model and Life Table*. J Roy Stat Soc B, 34, 187-202.
- Congdon, P., (2003). *Applied Bayesian Modelling*. London: John Wiley & Sons, Ltd.
- Dalimartha S, 2004, *Deteksi Dini Kanker dan Simplisia Anti Kanker*, Penebar Swadaya, Jakarta.
- DEPKES RI, 2005, *Penanggulangan Kanker Serviks dengan Vaksin HPV*, Departemen Kesehatan RI.
- Diananda R. 2009. *Mengenal seluk beluk kanker*. Katahati. Jogjakarta.
- Emilia Ova. 2010. *Bebas ancaman kanker serviks*. Media pressindo. Yogyakarta.
- Iriawan, N. Dan Astuti, S.P. (2006). *Mengolah Data Statistik dengan Mudah Menggunakan Minitab 14*. Andi Offset, Yogyakarta.
- Kleinbaum, D.G, and Klein, M. (2005), *Survival Analysis : A Self-Learning Text*, Second Edition, Springer, New York.

Kneib, T and Fahrmeir, L, (2004), "A Mixed Model Approach for Structured Hazard Regression", *Sonderforschungsbereich 386 paper 400*, Department of Statistics, University of Munich, Munich.

Le, C. T. (1997), *Applied Survival Analysis*. New York: John Wiley and Sons, Inc.

Mardjikoeno, P. (1994). Ilmu Kandungan. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo.

Mengersen, K. (2009), "Modul 1 Bayesian Analysis", *Short Course on Bayesian Modelling*, Jurusan Statistika Institut Teknologi Sepuluh Nopember, Surabaya.

Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Biokimia Harper (terj) ed 24. Jakarta: EGC; 1997.p.798-800.

Omurlu, I.K., Ozdamar, K., Ture, M., (2009). Comparison of Bayesian survival analysis and Cox Regression Analysis in simulated and breast cancer data sets. *Journal International of Expert Systems with Applications*, 36, 11341–11346

Ratna, Niken T. (2012). Kanker Leher Rahim Penyebab Kematian Terbesar pada Wanita. <http://nikentia.blog.unissula.ac.id/2012/01/31/kanker-leher-rahim-penyebab-kematian-terbesar-pada-wanita/>. Diakses pada 8 Agustus 2013 pukul 14.00 WIB.

Rosyidi I, 2007, Panduan Penatalaksanaan Kanker Ginekologi, Kusuma Adriana Jakarta.

Sorensen, D. Dan Gianola, D. (2002), *Likelihood, Bayesian, and MCMC Methods in Quantitative Genetics*, Springer.

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.