



TUGAS AKHIR - KS184822

**ANALISIS FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI  
KETAHANAN METASTASIS PASIEN KANKER SERVIKS  
DI RUMAH SAKIT XYZ MENGGUNAKAN REGRESI COX  
*PROPORTIONAL HAZARD***

**SRI MULYANI**  
**NRP 062115 4000 0054**

**Dosen Pembimbing**  
**Jerry Dwi Trijoyo Purnomo, S.Si, M.Si, Ph.D.**

**PROGRAM STUDI SARJANA**  
**DEPARTEMEN STATISTIKA**  
**FAKULTAS MATEMATIKA, KOMPUTASI, DAN SAINS DATA**  
**INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER**  
**SURABAYA 2019**





**TUGAS AKHIR - KS184822**

**ANALISIS FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI  
KETAHANAN METASTASIS PASIEN KANKER SERVIKS  
DI RUMAH SAKIT XYZ MENGGUNAKAN REGRESI COX  
*PROPORTIONAL HAZARD***

**SRI MULYANI  
NRP 062115 4000 0054**

**Dosen Pembimbing  
Jerry Dwi Trijoyo Purnomo, S.Si, M.Si, Ph.D.**

**PROGRAM STUDI SARJANA  
DEPARTEMEN STATISTIKA  
FAKULTAS MATEMATIKA, KOMPUTASI, DAN SAINS DATA  
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER  
SURABAYA 2019**

*(Halaman ini sengaja dikosongkan)*



**FINAL PROJECT - KS184822**

**FACTORS THAT AFFECT SURVIVAL METASTATIC OF  
CERVICAL CANCER PATIENTS AT XYZ HOSPITAL  
USING COX PROPORTIONAL HAZARD REGRESSION**

**SRI MULYANI  
NRP 062115 4000 0054**

**Supervisor  
Jerry Dwi Trijoyo Purnomo, S.Si, M.Si, Ph.D.**

**UNDERGRADUATE PROGRAMME  
DEPARTEMENT OF STATISTICS  
FACULTY OF MATHEMATICS, COMPUTING, AND DATA SCIENCE  
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER  
SURABAYA 2019**

*(Halaman ini sengaja dikosongkan)*

# LEMBAR PENGESAHAN

## ANALISIS FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KETAHANAN METASTASIS PASIEN KANKER SERVIKS DI RUMAH SAKIT XYZ MENGUNAKAN REGRESI *COX PROPORTIONAL HAZARD*

### TUGAS AKHIR

Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat  
Memperoleh Gelar Sarjana Statistika  
pada

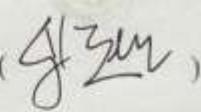
Program Studi Sarjana Departemen Statistika  
Fakultas Matematika, Komputasi, dan Sains Data  
Institut Teknologi Sepuluh Nopember

Oleh :

**Sri Mulyani**

NRP. 062115 4000 0054

Disetujui oleh Pembimbing :

**Jerry Dwi Trijoyo Purnomo S.Si, M.Si, Ph.D.** (  )

NIP. 19810223 200812 1 003



SURABAYA, JULI 2019

*(Halaman ini sengaja dikosongkan)*

**ANALISIS FAKTOR-FAKTOR YANG  
MEMPENGARUHI KETAHANAN METASTASIS  
PASIEN KANKER SERVIKS DI RUMAH SAKIT XYZ  
MENGUNAKAN REGRESI *COX PROPORTIONAL  
HAZARD***

**Nama Mahasiswa** : Sri Mulyani  
**NRP** : 062115 4000 00454  
**Departemen** : Statistika  
**Dosen Pembimbing** : Jerry Dwi Trijoyo Purnomo, S.Si, M.Si,  
Ph.D.

**Abstrak**

*Salah satu penyakit berbahaya yang sering menyerang kaum wanita adalah kanker serviks. Kanker serviks merupakan suatu tumor ganas yang tumbuh di leher rahim yang merupakan daerah organ reproduksi wanita. Setiap tahunnya terdapat 270.000 wanita meninggal akibat kanker serviks dan 85 persen dari negara berkembang. Sampai saat ini kanker masih menjadi penyakit serius dan dapat menyebabkan kematian karena kemampuannya menyebar didalam tubuh. Banyaknya penderita kanker serviks menandakan bahwa proses penanganan kanker serviks belum maksimal terutama di Indonesia yang tergolong negara berkembang. Dalam hal ini waktu ketahanan pasien menjadi hal yang perlu mendapat perhatian serius. Tujuan penelitian ini ingin mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh terhadap ketahanan untuk tidak mengalami metastasis pada pasien kanker serviks menggunakan regresi Cox Proportional Hazard (PH). Data yang digunakan adalah data rekam medis pasien kanker serviks Rumah Sakit XYZ tahun 2008 sampai 2017. Hasil log rank menunjukkan terdapat perbedaan antar kelompok pada faktor stadium, status pernikahan dan operasi. Regresi Cox PH dengan model terbaik menunjukkan bahwa faktor yang berpengaruh signifikan terhadap ketahanan pasien yaitu usia 46-65 tahun, stadium IV dan status pernikahan yang menikah dan janda.*

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

*(Halaman ini sengaja dikosongkan)*

# **FACTORS THAT AFFECT METASTATIC SURVIVAL OF CERVICAL CANCER PATIENTS AT XYZ HOSPITAL USING COX PROPORTIONAL HAZARD REGRESSION**

**Name** : Sri Mulyani  
**Student Number** : 062115 4000 0054  
**Departement** : Statistics  
**Supervisor** : Jerry Dwi Trijoyo Purnomo, S.Si, M.Si,  
Ph.D.

## **Abstract**

*One of the most dangerous diseases that often affect women is cervical cancer. Cervical cancer is a malignant tumor that grows in the cervix which is the area of female reproductive organs. Every year there was 270,000 women died because cervical cancer and 85 percent from developing country. The reason cancer becomes a serious illness and cause death because of its ability to spread in the body. Many people with cervical cancer indicate that the treatment process of cervical cancer is not maximized, especially in Indonesia, which is classified as developing country. The purpose of this research is to know the factors that affect the survival of cervical cancer patients using the Cox Proportional Hazard regression. The data used is the medical record of the cervical cancer patients at XYZ Hospital from 2008 to 2017. The result of a log rank test indicates there are differences between groups in the stage, marital status and surgery. Regression Cox PH with the best model suggests that the factors that have a significant effect on survival of cervical cancer patients are 46-65 years old, stage IV and married and widow status.*

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

*(Halaman ini sengaja dikosongkan)*

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan atas rahmat dan hidayah yang diberikan oleh Allah SWT sehingga penulis dapat menyelesaikan laporan Tugas Akhir yang berjudul “**Analisis Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Ketahanan Metastasis Pasien Kanker Serviks di Rumah Sakit XYZ Menggunakan Regresi Cox Proportional Hazard**” dengan baik dan lancar, dan tepat waktu.

Penulis menyadari bahwa dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini penulis telah banyak menerima bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada :

1. Kedua orang tua yang sangat berharga dan penulis sayangi, atas setiap do'a, nasihat, dan dukungan yang senantiasa diberikan, serta menjadi alasan utama penulis untuk menyelesaikan Tugas Akhir ini.
2. Bapak Jerry Dwi Trijoyo Purnomo, S.Si, M.Si, Ph.D selaku pembimbing, yang telah meluangkan waktu dan dengan sangat sabar memberikan bimbingan, saran, serta dukungan kepada penulis selama proses penulisan Tugas Akhir ini.
3. Bapak Dr. Bambang Widjanarko Otok, M.Si dan Ibu Dr. Santi Wulan Purnami, S.Si, M.Si selaku dosen penguji, yang telah memberikan saran dan motivasi demi kebaikan Tugas Akhir ini.
4. Bapak Dr. Suhartono selaku Kepala Departemen dan Bapak Ibu Dr. Santi Wulan Purnami, S.Si, M.Si selaku Ketua Program Studi Sarjana yang telah memberikan saran dan arahan dalam proses belajar di Departemen Statistika ITS.
5. Seluruh teman-teman  $\Sigma 26$ , Statistika ITS angkatan 2015 khususnya para pejuang PW 120. Serta para sahabat, Sekar, Anindya, Riska, Novita, Nisa'u, Rosikhu, Henidar yang selama ini telah membantu, mendukung, dan mendengarkan keluh kesah penulis selama masa perkuliahan berlangsung.

6. Semua teman, relasi dan berbagai pihak yang tidak bisa penulis sebutkan namanya satu persatu yang telah membantu dalam penulisan laporan ini.

Penulis berharap Laporan Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi masyarakat dan bagi ilmu pengetahuan. Kritik dan saran yang bersifat membangun akan sangat berguna bagi penelitian penulis yang lebih baik kedepannya, karena kesempurnaan hanya milik Allah SWT.

Surabaya, Juli 2019

Penulis

# DAFTAR ISI

Halaman

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>TITLE PAGE</b> .....	iii
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	v
<b>ABSTRAK</b> .....	vii
<b>ABSTRACT</b> .....	ix
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	xi
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xiii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xix
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.3 Tujuan .....	5
1.4 Manfaat.....	6
1.5 Batasan Masalah.....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	7
2.1 Analisis Survival .....	7
2.1.1 <i>Survival Function</i> dan <i>Hazard Function</i> .....	8
2.1.2 Kurva Kaplan Meier dan Uji <i>Log Rank</i> .....	9
2.2 Regresi Cox .....	10
2.2.1 Model Cox Proportional Hazard .....	10
2.2.2 Estimasi Parameter .....	11
2.2.3 Uji Signifikansi Parameter .....	12
2.2.4 Seleksi Model Terbaik .....	13
2.2.5 Hazard Ratio.....	14
2.3 Asumsi Proportional Hazard .....	15
2.4 Metastasis .....	17
2.5 Kanker Serviks .....	17
2.5.1 Faktor yang Diduga Berpengaruh Terhadap Kanker Serviks .....	17

<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	22
3.1 Sumber Data .....	22
3.2 Kerangka Konsep .....	23
3.3 Variabel Penelitian .....	23
3.4 Langkah Analisis .....	26
3.5 Diagram Alir.....	27
<b>BAB IV ANALISIS DAN PEMBAHASAN</b> .....	30
4.1 Karakteristik Data Pasien Kanker Serviks.....	30
4.2 Kurva Kaplan Meier dan Uji <i>Log Rank</i> .....	35
4.2.1 Stadium.....	35
4.2.2 Usia.....	36
4.2.3 Status Pernikahan .....	38
4.2.4 Histori Kanker Serviks .....	39
4.2.5 <i>Treatment</i> Operasi .....	40
4.2.6 <i>Treatment</i> Radioterapi.....	41
4.2.7 <i>Treatment</i> Kemoterapi.....	42
4.2.8 Hormonal Terapi .....	44
4.3 Regresi <i>Cox Proportional Hazard (Cox PH)</i> .....	45
4.3.1 Asumsi <i>Proportional Hazard</i> .....	45
4.3.2 Regresi Cox PH.....	46
4.3.3 Seleksi Model Terbaik.....	47
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	50
5.1 Kesimpulan.....	50
5.2 Saran.....	51
DAFTAR PUSTAKA.....	52
LAMPIRAN .....	55
BIODATA PENULIS.....	69

## DAFTAR TABEL

	Halaman
<b>Tabel 2.1</b> Kategori Usia Berdasarkan Depkes Tahun 2009 ....	18
<b>Tabel 2.2</b> Stadium Kanker .....	19
<b>Tabel 3.1</b> Variabel Penelitian.....	23
<b>Tabel 3.2</b> Struktur Data.....	24
<b>Tabel 4.1</b> Statistika Deskriptif Data.....	31
<b>Tabel 4.2</b> <i>Log Rank</i> Faktor Stadium .....	36
<b>Tabel 4.3</b> <i>Log Rank</i> Faktor Usia .....	37
<b>Tabel 4.4</b> <i>Log Rank</i> Faktor Status Pernikahan.....	39
<b>Tabel 4.5</b> <i>Log Rank</i> Faktor Histori Kanker Serviks.....	39
<b>Tabel 4.6</b> <i>Log Rank</i> Faktor <i>Treatment</i> Operasi.....	41
<b>Tabel 4.7</b> <i>Log Rank</i> Faktor <i>Treatment</i> Radioterapi.....	42
<b>Tabel 4.8</b> <i>Log Rank</i> Faktor <i>Treatment</i> Kemoterapi .....	43
<b>Tabel 4.9</b> <i>Log Rank</i> Faktor Hormonal Terapi .....	44
<b>Tabel 4.10</b> Pengujian Asumsi PH .....	45
<b>Tabel 4.11</b> Estimasi Cox PH.....	46
<b>Tabel 4.12</b> Hasil Seleksi Backward .....	47
<b>Tabel 4.13</b> Estimasi Model Regresi Setelah <i>Backward</i> .....	48

*(Halaman ini sengaja dikosongkan)*

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
<b>Gambar 3.1</b>	Kerangka Konsep Penelitian.....23
<b>Gambar 3.2</b>	Diagram Alir Penelitian.....27
<b>Gambar 3.3</b>	Diagram Alir Penelitian (Lanjutan) .....28
<b>Gambar 4.1</b>	Persentase Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Stadium .....32
<b>Gambar 4.2</b>	Persentase Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Usia .....32
<b>Gambar 4.3</b>	Persentase Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Status Pernikahan .....32
<b>Gambar 4.4</b>	Persentase Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Histori Kanker .....33
<b>Gambar 4.5</b>	Persentase Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Treatment (a) Operasi, (b) Radioterapi, (c) Kemoterapi, (d) Hormonal Terapi.....34
<b>Gambar 4.6</b>	Kaplan Meier Faktor Stadium .....35
<b>Gambar 4.7</b>	Kaplan Meier Faktor Usia .....37
<b>Gambar 4.8</b>	Kaplan Meier Faktor Status Pernikahan .....38
<b>Gambar 4.9</b>	Kaplan Meier Faktor Histori Kanker Serviks ....39
<b>Gambar 4.10</b>	Kaplan Meier Faktor Treatment Operasi .....40
<b>Gambar 4.11</b>	Kaplan Meier Faktor Treatment Radioterapi.....41
<b>Gambar 4.12</b>	Kaplan Meier Faktor Treatment Kemoterapi.....43
<b>Gambar 4.13</b>	Kaplan Meier Faktor Hormonal Terapi .....44

*(Halaman ini sengaja dikosongkan)*

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
<b>Lampiran 1.</b> Data Penelitian .....	55
<b>Lampiran 2.</b> Syntax R untuk Kaplan Meier dan Uji Log Rank ..	56
<b>Lampiran 3.</b> Hasil Kurva KM dan Log Rank .....	59
<b>Lampiran 4.</b> Syntax R untuk Regresi Cox .....	64
<b>Lampiran 5.</b> Hasil Regresi Cox .....	65

*(Halaman ini sengaja dikosongkan)*

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker serviks merupakan penyakit yang menyerang wanita dan dapat menyebabkan kematian. Kanker serviks merupakan tumor ganas/karsinoma yang tumbuh di leher rahim/serviks, yaitu suatu daerah pada organ reproduksi wanita yang merupakan pintu masuk ke arah rahim. Penyakit ini terjadi pada wanita usia produktif 20-30 tahun (Sinta, 2010). Penyebab utama dari kanker serviks adalah *human papillomavirus* (HPV) tipe 16 dan tipe 18 yang dapat ditularkan secara seksual. Di seluruh dunia terdapat sekitar 2.784 juta jiwa wanita yang berusia 15 tahun ke atas berisiko terserang kanker serviks. Perkiraan saat ini terdapat sekitar 569.847 kasus kanker serviks baru yang terdiagnosis setiap tahunnya dan sebanyak 311.365 wanita meninggal akibat penyakit kanker serviks (Bruni dkk., 2019). Kanker serviks menduduki peringkat ketiga dari penyakit yang menyebabkan kematian pada wanita terbanyak di dunia. Berbeda dengan peringkat dunia, di Indonesia kanker serviks merupakan penyakit mematikan nomor dua setelah kanker payudara. Tercatat sebanyak 32.469 kasus kanker serviks baru dan sebanyak 18.279 meninggal akibat kanker serviks (Bruni dkk., 2018). Kematian akibat kanker serviks banyak terjadi pada wanita usia 15 tahun sampai 44 tahun. Menurut *World Health Organization* (2013) terdapat lebih dari 270.000 wanita meninggal karena kanker serviks dan 85% diantaranya berasal dari negara terbelakang dan negara berkembang.

Kanker merupakan penyakit yang sampai saat ini dianggap serius di kalangan masyarakat. Salah satu alasan kanker dianggap menjadi penyakit serius dan menyebabkan kematian adalah karena kemampuannya menyebar di dalam tubuh. Kemampuan ini disebut dengan istilah metastasis. Ketahanan hidup selama lima tahun yang dialami oleh pasien kanker serviks yang mengalami metastasis sebesar 16,5% dibandingkan dengan 91,5% pasien kanker serviks yang mengalami lokalisasi (Li, Wu, dan Cheng, 2016). Pasien

dengan stadium awal dan *localized tumor* dapat menjalani *treatment* yang konvensional seperti halnya operasi, kemoterapi dan radiasi. Namun untuk pasien yang mengalami metastasis tidak memiliki *treatment* standar.

Di Indonesia, kanker payudara dan kanker serviks atau kanker leher rahim merupakan kanker yang paling banyak ditemui dan di anggap memerlukan tindakan/intervensi kesehatan masyarakat dalam bentuk penanggulangan nasional. Penanggulangan tentang kanker payudara dan kanker serviks tertuang dalam Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 34 Tahun 2015. Selain itu di bentuk pula Komite Penanggulangan Kanker Nasional (KPKN) yang didasarkan pada Surat Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK 02.02/MENKES/389/2014. Komite Penanggulangan Kanker Nasional bertujuan untuk menurunkan angka kesakitan dan angka kematian akibat kanker di Indonesia dengan mewujudkan penanggulangan kanker yang terintegrasi, melibatkan semua unsur pemerintah, swasta, dan masyarakat. Salah satu indikator keberhasilan penanganan kanker termasuk kanker serviks yaitu probabilitas ketahanan hidup pasien yang terserang kanker serviks. Semakin tinggi probabilitas ketahanan hidup pasien kanker serviks, mengindikasikan bahwa negara tersebut telah baik dalam hal penanganan kanker serviks di negara tersebut (Afifah, 2016). Menurut Aziz (2009), ketahanan hidup pasien kanker serviks selama lima tahun Indonesia masih tergolong rendah yaitu di bawah 50 persen. Hal ini sangat berbeda dengan negara tetangga seperti Malaysia yang memiliki ketahanan hidup pasien kanker serviks selama lima tahun sebesar 71,1 persen. Amerika Serikat sebagai negara maju memiliki ketahanan hidup pasien kanker serviks selama lima tahun sebesar 69 persen untuk wanita berkulit putih dan sebesar 57 persen untuk wanita berkulit hitam (*American Cancer Society*, 2017). Negara-negara maju seperti Jerman dan Spanyol juga memiliki ketahanan hidup selama lima tahun lebih dari 60 persen (Muhamad dkk., 2015). Untuk meningkatkan ketahanan hidup pasien kanker terutama kanker serviks di

Indonesia, maka diperlukan penelitian untuk mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh terhadap ketahanan hidup pasien.

Dengan mengetahui faktor risiko yang berpengaruh terhadap ketahanan hidup kanker serviks maka dapat dilakukan pencegahan primer pada kanker serviks. Pencegahan primer merupakan pencegahan yang dilakukan dengan cara menghindari faktor risiko yang dapat menyebabkan infeksi HPV, selain itu pencegahan primer dapat dilakukan dengan vaksinasi HPV (Suwiyoga, 2010). Di samping pencegahan terhadap kanker serviks, upaya pengobatan juga dapat dilakukan untuk ketahanan hidup pasien kanker serviks. Upaya pengobatan yang dapat dilakukan yaitu melalui pembedahan atau operasi, kemoterapi, maupun radiasi.

Analisis statistika yang dapat digunakan untuk mengetahui ketahanan hidup pasien yaitu analisis survival. Analisis survival merupakan kumpulan metode analisis statistik dimana *outcome* atau variabel keluarannya berupa waktu sampai suatu kejadian (*event*) terjadi (Kleinbaum dan Klein, 2012). *Event* yang terjadi dapat diartikan sebagai sebuah kematian, kekambuhan suatu penyakit, kesembuhan, dan terjadinya suatu penyakit. Dalam melakukan analisis survival terdapat metode yang digunakan untuk mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh signifikan terhadap *survival time* pasien yaitu menggunakan metode regresi. Salah satu metode yang dapat digunakan yaitu regresi *cox proportional hazard*. Regresi *cox proportional hazard* merupakan metode regresi semiparametrik dimana model yang dihasilkan tidak diperlukan asumsi distribusi waktu survival. Meskipun bersifat semiparametrik, regresi *cox PH* bersifat *robust* yang artinya hasil estimasi akan mendekati model parametrik (Kleinbaum dan Klein, 2012). Terdapat asumsi dalam melakukan regresi *Cox PH* yaitu asumsi *proportional hazard*. Jika asumsi tidak terpenuhi maka regresi *cox* yang digunakan merupakan regresi *cox extended*.

Berdasarkan informasi dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2015), terdapat faktor-faktor yang berisiko menyebabkan kanker serviks antara lain yaitu orang sudah menikah, wanita yang mengalami infeksi di daerah kelamin,

wanita yang melahirkan banyak anak, seseorang yang mengonsumsi alkohol dan wanita yang merokok. *Report* yang dipublikasikan oleh IARC menyatakan bahwa wanita yang merokok memiliki kontribusi sebesar 38 persen dalam meningkatkan risiko terserang kanker serviks. Usia dan etnis juga merupakan faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks (Muhamad dkk., 2015). *International Agency for Research of Cancer* (2005) melakukan penelitian mengenai kanker serviks di seluruh dunia dan memperoleh hasil bahwa usia, stadium kanker, riwayat penyakit dan komplikasi serta status sosial memiliki pengaruh terhadap ketahanan hidup penderita kanker serviks. Menurut *American Cancer Society* (2019) terdapat beberapa faktor risiko yang mempengaruhi kanker serviks antara lain yaitu merokok, kelebihan berat badan atau obesitas, penggunaan *oral contraceptive* yang terlalu lama, penggunaan IUD, jumlah anak lebih dari 3 dan histori kanker yang artinya penyakit kanker tersebut merupakan turunan dari keluarga.

Penelitian sebelumnya mengenai regresi *cox proportional hazard* telah dilakukan oleh Zunayda (2018) untuk menganalisis penderita gagal ginjal di Unit Hemodialisa RSUD Dr. R. Sosodoro Djatikoesoemo. Hasil menunjukkan bahwa regresi Cox PH dapat digunakan untuk menentukan faktor-faktor yang berpengaruh terhadap ketahanan hidup penderita gagal ginjal dan faktor yang berpengaruh yaitu umur dan status pernikahan. Penelitian dengan menggunakan data kanker serviks dilakukan oleh Afifah (2016) untuk menganalisis ketahanan hidup penderita kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Variabel yang digunakan dalam menganalisis yaitu usia, stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi dan status anemia. Metode yang digunakan yaitu regresi *extended Cox* dikarenakan tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* pada faktor stadium IV. Dari penelitian yang dilakukan oleh Afifah (2016), stadium IV, jenis pengobatan berupa kemoterapi sekaligus transfusi PRC, dan status komplikasi merupakan faktor yang berpengaruh signifikan terhadap kanker serviks. Selanjutnya penelitian mengenai kanker serviks dilakukan

menggunakan metode *analisis bivariat* dan regresi *Cox* untuk multivariat analisis memperoleh hasil bahwa faktor utama yang berpengaruh signifikan terhadap kanker serviks yaitu *marital status*, *treatment*, stadium kanker dan *readmission* (Fagundes dkk., 2017). Penelitian serupa dilakukan oleh Wijayanti (2014) dengan membandingkan regresi *Cox Proportional Hazard* dan analisis survival bayesian untuk menganalisis ketahanan hidup pasien kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Dengan menggunakan regresi *cox* diperoleh hasil bahwa usia dan stadium II berpengaruh terhadap ketahanan hidup pasien kanker serviks. Berdasarkan pemaparan diatas, pada penelitian ini akan dilakukan analisis survival pada pasien kanker serviks di Rumah Sakit XYZ menggunakan regresi *Cox Proportional Hazard* untuk mengetahui ketahanan pasien kanker serviks sampai mengalami metastasis dan faktor-faktor yang mempengaruhinya.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berbagai penelitian mengenai faktor-faktor yang berpengaruh terhadap ketahanan hidup pasien kanker serviks telah dilakukan. Oleh karena itu berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, rumusan masalah yang akan diselesaikan pada penelitian ini adalah bagaimana perbedaan waktu survival penderita kanker serviks berdasarkan faktor stadium, usia, status pernikahan, riwayat keturunan kanker, *treatment* yang dijalani. Selain itu juga ingin diketahui bagaimana model *Cox Proportional Hazard* dari waktu survival pasien kanker serviks di Rumah Sakit XYZ serta faktor-faktor yang diduga berpengaruh terhadap ketahanan pasien kanker serviks untuk tidak mengalami metastasis di Rumah Sakit XYZ.

## **1.3 Tujuan**

Berdasarkan rumusan masalah yang telah disusun, tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Mengetahui perbedaan waktu survival pasien kanker serviks di Rumah Sakit XYZ berdasarkan faktor stadium, usia, status

pernikahan, riwayat keturunan kanker, *treatment* yang dijalani.

2. Memodelkan waktu survival pasien kanker serviks di Rumah Sakit XYZ serta mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh terhadap ketahanan pasien untuk tidak mengalami metastasis menggunakan regresi *Cox Proportional Hazard*

#### **1.4 Manfaat**

Manfaat dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Peneliti mampu menerapkan/mengaplikasikan ilmu statistika mengenai analisis survival menggunakan regresi *Cox Proportional Hazard* pada disiplin ilmu kesehatan khususnya kanker.
2. Sebagai masukan bagi pihak rumah sakit terkait faktor-faktor yang mempengaruhi ketahanan pasien kanker serviks untuk tidak mengalami metastasis berdasarkan analisis survival.

#### **1.5 Batasan Masalah**

Batasan masalah pada penelitian ini adalah data yang digunakan merupakan data rekam medis pasien kanker serviks yang melakukan perawatan di Rumah Sakit XYZ sampai mengalami metastasis. Selain itu tipe sensor yang digunakan adalah sensor kanan. Lebih lanjut, metode survival yang digunakan adalah regresi *Cox Proportional Hazard*.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Analisis Survival**

Analisis survival merupakan sekumpulan metode analisis dimana variabel keluarannya atau *outcome* berupa waktu sampai suatu kejadian (*event*) terjadi (Kleinbaum dan Klein, 2012). Fokus pada analisis survival yaitu waktu (*T*) dimana suatu obyek dapat bertahan “*survive*” selama penelitian berlangsung. Dalam analisis survival diasumsikan hanya terjadi satu *event* saja, jika lebih dari satu *event* maka menggunakan *recurrent event* atau *competing risk*. *Event* dapat diartikan sebagai kematian, penyakit, kekambuhan dan kesembuhan. Tujuan dari analisis survival antara lain sebagai berikut.

1. Mengestimasi dan mengintepretasi fungsi survival dan/atau fungsi hazard dari data survival.
2. Membandingkan fungsi survival dan/atau fungsi hazard.
3. Mengetahui hubungan dan pengaruh variabel independen terhadap *survival time*.

Seringkali dalam analisis survival terdapat permasalahan yang paling utama yaitu penyensoran. Penyensoran atau data tersensor merupakan suatu kondisi dimana peneliti tidak tahu dengan tepat kapan *event* terjadi. Beberapa alasan yang menyebabkan data tersensor antara lain yaitu tidak ada *event* ketika penelitian berlangsung, seseorang mangkir atau hilang selama masa studi/penelitian (*lost to follow up*), dan karena alasan tertentu (*withdraws*). Selain itu apabila subyek mengalami kegagalan lain yang menyebabkan pengamatan tidak dapat diteruskan juga merupakan salah satu hal yang menyebabkan data tersensor. Hal ini biasa di sebut dengan *competing risk* (Harlan, 2017). Terdapat tiga tipe sensor yaitu:

1. *Right censored*

Subyek dikatakan tersensor kanan (*right-censored*) apabila kegagalan atau *event* terjadi setelah masa studi berakhir dan tidak diketahui kapan terjadinya.

2. *Left censored*

Subyek dikatakan tersensor kiri (*left-censored*) apabila kegagalan atau *event* terjadi sebelum subyek memasuki masa studi, tetapi tidak diketahui secara tepat saat terjadinya.

3. *Interval censored*

Subyek dikatakan tersensor interval (*interval-censored*) apabila pengamatan tidak dilakukan secara kontinu, melainkan setiap akhir interval tertentu. Kegagalan atau *event* dapat terjadi di tengah suatu interval tanpa diketahui secara tepat waktu *survival*-nya (Harlan, 2017).

**2.1.1 Survival Function dan Hazard Function**

Terdapat dua fungsi dalam analisis survival yaitu fungsi survival yang biasa di notasikan dengan  $S(t)$  dan fungsi *hazard* yang dinotasikan  $h(t)$ . Fungsi survival (*survival function*) merupakan probabilitas atau peluang seseorang dapat bertahan hidup lebih lama dibandingkan waktu yang sudah ditentukan. Secara matematis fungsi survival dinyatakan sebagai berikut (Kleinbaum dan Klein, 2012).

$$S(t) = P(T > t) \quad (2.1)$$

Sedangkan fungsi *hazard* (*hazard function*) dapat diartikan sebagai peluang seseorang mengalami *event* pada interval  $[t, t + \Delta t]$  jika seseorang tersebut masih bertahan sampai waktu ke  $t$ . Jika pada fungsi survival lebih berfokus bukan pada kegagalan, maka fungsi *hazard* lebih fokus pada kegagalan saat *event* terjadi. Oleh karena itu fungsi *hazard* juga sering di sebut sebagai *conditional failure rate*. Fungsi *hazard* secara matematis adalah

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \quad (2.2)$$

Hubungan antara  $S(t)$  dan  $h(t)$  dapat dituliskan dengan menggunakan formula dibawah ini (Kleinbaum dan Klein, 2012).

$$S(t) = \exp \left[ - \int_0^t h(u) du \right] \quad (2.3)$$

$$h(t) = - \left[ \frac{dS(t) / d(t)}{S(t)} \right] \quad (2.4)$$

### 2.1.2 Kurva Kaplan Meier dan Uji Log Rank

Analisis Kaplan Meier digunakan untuk menaksir fungsi survival (Kleinbaum dan Klein, 2012). Kurva Survival *Kaplan-Meier* merupakan suatu kurva yang menggambarkan hubungan antara estimasi fungsi *survival* pada waktu  $t$  dengan waktu *survival*. Formula Kaplan Meier secara umum yaitu

$$\hat{S}(t_{(f)}) = \prod_{i=1}^f \hat{Pr}[T > t_{(i)} | T \geq t_{(i)}] \quad (2.5)$$

$$S(t_{(f)}) = \hat{S}(t_{(f-1)}) \times \hat{Pr}(T > t_{(f)} | T \geq t_{(f)}) \quad (2.6)$$

Ketika kurva Kaplan Meier sudah terbentuk, maka diperlukan suatu pengujian yang digunakan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan dua kurva atau lebih. Pengujian yang sering digunakan yaitu uji *log rank*. Hipotesa yang digunakan dalam pengujian *log rank* sebagai berikut (Kleinbaum dan Klein, 2012).

H<sub>0</sub>: Tidak terdapat perbedaan pada kurva survival antar kelompok yang berbeda

H<sub>1</sub>: Minimal terdapat satu perbedaan pada kurva survival antar kelompok yang berbeda

Statistik uji yang digunakan yaitu

$$\chi^2 = \sum_i^G \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \quad (2.7)$$

dimana nilai *observed value* dikurangi *expected value* dapat ditunjukkan pada Persamaan (2.8) berikut.

$$O_i - E_i = \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^{G-1} (m_{ij} - e_{ij}) \quad (2.8)$$

$$e_{ij} = \left( \frac{n_{ij}}{\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^G n_{ij}} \right) \left( \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^G m_{ij} \right) \quad (2.9)$$

keterangan:

$O_i$  : nilai observasi individu kelompok ke  $-i$

$E_i$  : nilai ekspektasi individu kelompok ke  $-i$

$n_{ij}$  : jumlah subjek yang gagal dalam kelompok ke  $-i$  pada waktu  $t_{(j)}$

$n_{ij}$  : jumlah subjek yang bersiko gagal seketika pada kelompok ke  $-i$  pada waktu  $t_{(j)}$

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

$G$  : banyaknya kelompok

Daerah penolakan yaitu tolak  $H_0$  apabila nilai *log rank statistics* lebih dari  $\chi_{\alpha;G-1}^2$

## 2.2 Regresi Cox

Regresi Cox merupakan salah satu metode analisis survival yang digunakan untuk mengetahui apakah suatu variabel independen berpengaruh terhadap variabel dependen. Variabel dependen yang di maksud yaitu waktu survival suatu objek terhadap suatu peristiwa. Model regresi Cox digunakan untuk menganalisis data survival yang tersensor, meliputi kovariat. Metode ini merupakan gabungan keunggulan parametrik dan nonparametrik untuk inferensi statistik (Gill, 2013).

### 2.2.1 Model Cox Proportional Hazard

Model *Cox Proportional Hazard* merupakan salah satu metode analisis survival yang digunakan untuk mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh terhadap *survival time*. Cox PH adalah model semiparametrik dikarenakan  $h_0(t)$  memiliki fungsi yang spesifik. Selain itu model Cox PH bersifat *robust* yang artinya hasil estimasi akan mendekati model parametrik (Kleinbaum dan Klein, 2012). Model dari Cox PH dapat dituliskan pada Persamaan (2.10) berikut.

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp \left[ \sum_{k=1}^p \beta_k X_k \right] \quad (2.10)$$

$h_0(t)$  merupakan *baseline hazard* yang mengandung  $t$  namun tidak mengandung  $X$  sedangkan  $\exp(\sum_{k=1}^p \beta_k X_k)$  merupakan fungsi eksponensial yang tidak mengandung  $t$ .  $\beta$  adalah parameter regresi dan  $X$  merupakan variabel independen dalam regresi. Dalam melakukan pemodelan *cox proportional hazard*, terdapat asumsi yang harus dipenuhi yaitu asumsi *proportional hazard*.

### 2.2.2 Estimasi Parameter

Estimasi parameter dari regresi *cox proportional hazard* dilakukan dengan cara memaksimalkan fungsi *partial likelihood* atau disebut *Maximum Partial Likelihood Estimation* (MPLE). Misalkan terdapat  $n$  individu dengan  $r$  individu mengalami *event*, sehingga  $n-r$  merupakan jumlah individu yang tersensor dan diasumsikan hanya terdapat satu individu yang mengalami *event* pada suatu waktu tertentu. Waktu survival terurut dari  $r$  individu yang mengalami *event* dinotasikan  $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(r)}$ . Himpunan dari individu yang mengalami *event* sebelum waktu  $t_{(l)}$  dinotasikan sebagai  $R(t_{(l)})$  sehingga fungsi *partial likelihood* dari model *cox proportional Hazard* dirumuskan sebagai berikut

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{l=1}^r \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{(l)})}{\sum_{f \in R(t_{(l)})} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_f)} \quad (2.11)$$

Pada regresi ini digunakan metode iterasi Newton Raphson untuk mendapatkan estimasi parameternya dikarenakan estimasi yang diperoleh implisit (Collet, 2003). Jika  $\mathbf{g}(\boldsymbol{\beta})$  merupakan turunan pertama fungsi  $\ln L(\boldsymbol{\beta})$  terhadap  $\boldsymbol{\beta}$  yang berukuran  $p \times l$  dan  $\mathbf{H}(\boldsymbol{\beta})$  adalah matriks hessian berukuran  $p \times p$  turunan kedua dari  $L(\boldsymbol{\beta})$  terhadap  $\boldsymbol{\beta}$ , maka estimasi parameter pada iterasi ke- $(l+1)$  adalah sebagai berikut

$$\boldsymbol{\beta}^{l+1} = \boldsymbol{\beta}^l - \mathbf{H}^{-1}(\boldsymbol{\beta}^l) \mathbf{g}(\boldsymbol{\beta}^l) \quad (2.12)$$

Iterasi Newton Raphson berhenti saat  $\|\boldsymbol{\beta}^{l+1} - \boldsymbol{\beta}^l\| \leq \varepsilon$ ,  $\varepsilon$  adalah bilangan yang sangat kecil.

### 2.2.3 Uji Signifikansi Parameter

Pengujian signifikansi parameter digunakan untuk mengetahui apakah estimasi parameter yang di peroleh signifikan atau tidak. Pengujian dilakukan secara serentak dan secara individu. Pengujian serentak digunakan untuk mengetahui apakah parameter secara bersama-sama atau serentak telah signifikan sedangkan pengujian individu dilakukan pada masing-masing parameter estimasi.

#### 1. Uji Serentak

Hipotesis yang digunakan dalam pengujian serentak yaitu

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

$$H_1: \text{Minimal ada satu } \beta_k \neq 0, k = 1, 2, 3, \dots, p$$

Statistik uji yang digunakan sebagai berikut

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

keterangan:

$L(\hat{\omega})$  : Nilai *likelihood* untuk model tanpa menyertakan variabel prediktor

$L(\hat{\Omega})$  : Nilai *likelihood* untuk model dengan menyertakan variabel prediktor

$p$  : Banyaknya parameter pada model

Daerah penolakan yaitu tolak  $H_0$  apabila  $G^2 > \chi_{\alpha; p}^2$  atau *p-value*  $< \alpha$

## 2. Uji Individu

Hipotesis yang digunakan dalam pengujian individu yaitu

$$H_0: \beta_k = 0$$

$$H_1: \beta_k \neq 0, k=1, 2, 3, \dots, p$$

Statistik uji yang digunakan sebagai berikut

$$W^2 = \frac{\hat{\beta}_k^2}{(SE(\hat{\beta}_k))^2}$$

Daerah penolakan yaitu tolak  $H_0$  apabila  $W^2 > \chi_{\alpha,1}^2$  atau  $p\text{-value} < \alpha$

### 2.2.4 Seleksi Model Terbaik

Seleksi model terbaik digunakan untuk mendapatkan model terbaik yang dapat menggambarkan hubungan antara waktu *survival* dengan beberapa variabel independen secara tepat. Terdapat banyak metode dalam melakukan seleksi model terbaik antara lain *backward*, *forward*, dan *stepwise*. Pada penelitian ini akan dilakukan eliminasi *backward* dengan langkah-langkah sebagai berikut

1. Membuat model regresi yang berisi semua variabel independen yang tersedia.
2. Memilih satu variabel independen yang berdasarkan kriteria pemilihan merupakan variabel terakhir untuk dimasukkan dalam model.
3. Melakukan pengujian pada variabel independen yang terpilih pada langkah 2 dan memutuskan untuk menghilangkan atau tidak variabel tersebut.
4. Mengulangi langkah 2 dan 3 untuk setiap variabel yang terdapat pada model. Apabila tidak ada kriteria yang sesuai berdasarkan langkah 3 maka proses telah selesai karena tidak ada lagi variabel independen yang dihilangkan dari model.

Selanjutnya kesesuaian model yang dihasilkan dapat diukur dengan menggunakan *Aikake's Information Criterion* (AIC) dengan formula pada Persamaan (2.13).

$$AIC = -2\ln L(\hat{\vec{\beta}}) + 2p \quad (2.13)$$

dengan  $p$  merupakan jumlah variabel yang digunakan. Semakin kecil nilai AIC, maka kesesuaian model akan semakin baik.

### 2.2.5 Hazard Ratio

*Hazard ratio* merupakan suatu ukuran yang digunakan untuk mengukur *effect* dari *treatment* pada analisis survival (Tableman dan Kim, 2004). Nilai estimasi dari *hazard ratio* diperoleh dengan mengeksponenkan koefisien regresi cox masing-masing dari variabel prediktor yang signifikan dengan *hazard ratenya*. Formula dari *hazard ratio* yang membandingkan antara dua individu dapat dilihat pada Persamaan (2.14) dimana variabel  $\mathbf{X} = (X_1, X_2, \dots, X_p)$  dan  $\mathbf{X}^* = (X_1^*, X_2^*, \dots, X_p^*)$

$$HR = \frac{h(t, \mathbf{X}^*)}{h(t, \mathbf{X})} = \frac{h_0(t) \exp\left(\sum_{k=1}^p \beta_k \mathbf{X}_k^*\right)}{h_0(t) \exp\left(\sum_{k=1}^p \beta_k \mathbf{X}_k\right)} \quad (2.14)$$

atau dapat juga dituliskan pada Persamaan (2.15) berikut

$$HR = \exp\left(\sum_{k=1}^p \beta_k (\mathbf{X}_k^* - \mathbf{X}_k)\right). \quad (2.15)$$

Misalkan  $X$  merupakan sebuah prediktor dengan dua kategori yaitu 0 dan 1, hubungan antara variabel  $X$  dengan *hazard rate* atau  $h(t)$  dinyatakan dengan  $h_0(t | X) = h_0(t)e^{\beta X}$ , maka individu dengan  $X = 1$  fungsi *hazard* nya sebagai berikut

$$h_0(t | X = 1) = h_0(t)e^{\beta \cdot 1} = h_0(t)e^{\beta}$$

dan individu dengan  $X = 0$ , fungsi *hazard* nya sebagai berikut

$$h_0(t | X = 0) = h_0(t)e^{\beta \cdot 0} = h_0(t)$$

Sehingga nilai *hazard ratio* diperoleh sebagai berikut

$$HR = \frac{h_0(t | X = 1)}{h_0(t | X = 0)}$$

$$HR = \frac{h_0(t)e^\beta}{h_0(t)}$$

$$HR = e^\beta$$

Dari nilai *hazard ratio* diatas dapat diartikan bahwa risiko kegagalan pada individu dengan kategori 1 sebesar  $e^\beta$  kali lipat dibandingkan dengan individu dengan kategori 0.

### 2.3 Asumsi Proportional Hazard

Asumsi *proportional hazard* (PH) terpenuhi apabila keadaan tersebut memiliki nilai *hazard ratio* yang konstan terhadap waktu. Terdapat tiga pendekatan yang dapat digunakan untuk mengetahui apakah keadaan memenuhi asumsi *proportional hazard* atau tidak (Kleinbaum dan Klein, 2012), antara lain:

#### 1. Pendekatan Grafis

Pendekatan grafis yang paling banyak digunakan yaitu menggunakan  $-\ln(-\ln)S$  curves

#### 2. Pengujian *Goodness of Fit*

Pengujian *goodness of fit* merupakan pendekatan yang menarik karena menggunakan statistik uji dan *p-value* untuk melihat apakah asumsi PH terpenuhi atau tidak. Dengan adanya nilai statistik dapat membuat peneliti lebih objektif dibandingkan menggunakan pendekatan grafis (Kleinbaum & Klein, 2012). Langkah-langkah dalam menggunakan pengujian *goodness of fit* antara lain:

Langkah 1 : Memodelkan menggunakan Cox *proportional hazard* dan mendapatkan residual *Schoenfeld* masing-masing prediktor.

Langkah 2 : Membuat variabel *rank survival* yang sudah diurutkan berdasarkan kegagalan. Individu yang mengalami *event* pertama kali diberikan nilai 1, individu selanjutnya diberi nilai 2, dan seterusnya.

Langkah 3 : Melakukan pengujian korelasi antara variabel pada langkah 1 dengan variabel pada langkah 2.

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

$$PR_{kj} = x_{kj} - E(x_{kj} | R(t_{(j)})) \quad (2.16)$$

dimana

$$E(x_{kj} | R(t_{(j)})) = \frac{\sum_{l \in R(t_{(j)})} x_{kj} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_l)}{\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_l)} \quad (2.17)$$

Keterangan

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

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

$E(x_{kj} | R(t_{(j)}))$  : *conditional expectation*  $x_{kj}$  jika diketahui  $R(t_{(j)})$

Pengujian korelasi antara residual *schoenfeld* dengan *rank* waktu *survival* untuk setiap variabel digunakan koefisien korelasi pearson sebagai berikut

$$r_{RT,PR} = \frac{\sum_{j=1}^n (PR_{kj} - \overline{PR}_{kj})(RT_j - \overline{RT}_j)}{\sqrt{\sum_{j=1}^n (PR_{kj} - \overline{PR}_{kj})^2} \sqrt{\sum_{j=1}^n (RT_j - \overline{RT}_j)^2}} \quad (2.18)$$

Hipotesis yang digunakan untuk pengujian *goodness of fit* yaitu

$$H_0: \rho = 0$$

$$H_1: \rho \neq 0$$

Statistik uji

$$t = \frac{r_{RT,PR_k} \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r_{RT,PR_k}^2}} \quad (2.19)$$

Tolak  $H_0$  apabila  $|t| > t_{\alpha/2, n-2}$  atau  $p\text{-value} < \alpha$  yang berarti terdapat korelasi antara *schoenfeld residual* dan *rank survival time*.

### 3. Variabel *time-dependent*

Pendekatan menggunakan *time dependent* dilakukan menggunakan *extended Cox*. Terdapat tiga strategi yang digunakan dalam pendekatan variabel *time dependen* yaitu satu per satu, secara simultan, penentuan variabel prediktor yang diduga tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*.

## 2.4 Metastasis

Metastasis merupakan penyebaran sel kanker ke bagian tubuh lain yang berbeda dari tempat sel kanker tersebut tumbuh (*American Society of Clinical Onkology*, 2019). Metastasis yang paling sering berkembang yaitu ketika sel kanker melepaskan diri dari tumor utama dan memasuki aliran darah atau sistem limfatik. Sistem ini membawa cairan di sekitar tubuh. Semua jenis kanker dapat menyebar tergantung pada beberapa faktor antara lain jenis kanker, seberapa cepat kanker tumbuh, dan faktor lain mengenai perilaku kanker. Kanker pada serviks biasanya mengalami penyebaran atau metastasis bagian tubuh lain seperti panggul, ginjal, hati, tulang dan paru-paru.

## 2.5 Kanker Serviks

Menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia (2018), kanker serviks adalah sejenis kanker yang muncul pada leher rahim wanita. Leher rahim sendiri adalah bagian dari organ vital wanita yang berfungsi sebagai pintu masuk menuju rahim dari vagina. Jenis kanker ini dipicu oleh *human papillomavirus* (HPV) yang masuk ke dalam tubuh akibat hubungan seksual tanpa pengaman.

### 2.5.1 Faktor yang Diduga Berpengaruh Terhadap Kanker Serviks

*Human papillomavirus* atau HPV merupakan penyebab utama dari penyakit kanker serviks. Jenis HPV yang menyerang kanker serviks yaitu HPV tipe 16 dan tipe 18. Selain *human papillomavirus*, terdapat beberapa faktor yang dapat memicu kanker serviks diantaranya sebagai berikut.

## 1. Usia

Penelitian mengenai metastasis kanker serviks telah dilakukan oleh beberapa peneliti. Usia pasien merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap metastasis kanker serviks. Hasil menunjukkan bahwa pasien dengan usia lebih dari 35 tahun memiliki risiko metastasis sebesar 0,454 dibandingkan pasien dengan usia kurang dari 35 tahun (Wang dkk., 2015). Pada penelitian ini pembagian usia digolongkan berdasarkan Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2009. Menurut Kementerian Kesehatan RI (2013) berdasarkan data prevalensi penyakit kanker pada penduduk, pengelompokan usia dapat digolongkan menjadi 9 kategori yaitu pada Tabel 2.1. Prevalensi tertinggi berada pada kelompok usia 75 tahun ke atas yaitu sebesar 5‰.

**Tabel 2.1** Kategori Usia Berdasarkan Depkes Tahun 2009

<b>Kategori</b>	<b>Usia</b>
Balita	0-5 tahun
Kanak-kanak	6-11 tahun
Remaja Awal	12-16 tahun
Remaja Akhir	17-25 tahun
Dewasa Awal	26-35 tahun
Dewasa Akhir	36-45 tahun
Lansia Awal	46-55 tahun
Lansia Akhir	56-65 tahun
Manula	Diatas 65 tahun

(Sumber : Depkes 2009)

## 2. Stadium

Stadium merupakan faktor yang penting bagi keberlangsungan hidup pasien kanker serviks. Semakin tinggi stadium maka risiko mengalami metastasis bagi penderita kanker serviks semakin tinggi. Berdasarkan *American Cancer Society*, stadium pada kanker serviks dapat digolongkan menjadi 4 stadium dengan keterangan masing-masing dijelaskan pada Tabel 2.1.

**Tabel 2.2** Stadium Kanker

<b>Stadium</b>	<b>Deskripsi</b>
I	Sel kanker telah menyerang serviks tapi tidak tumbuh di luar rahim. Sel kanker belum menyebar ke kelenjar getah bening yang ada di dekatnya atau menyebar ke tempat yang lebih jauh
II	Sel kanker telah menyebar ke luar serviks dan rahim, tapi belum menyebar ke dinding panggul atau bagian bawah vagina. Sel kanker juga belum menyebar ke kelenjar getah bening terdekat atau ke bagian tubuh yang jauh lainnya.
III	Kanker sudah menyebar ke bagian bawah vagina atau dinding panggul dan mungkin menghalangi saluran kencing.
IV	Kanker tidak hanya menyerang serviks, tapi juga ke bagian terdekat serviks atau ke bagian tubuh lainnya yang bahkan jauh dari serviks

(Sumber : *American Cancer Society*)

### **3. Jenis pengobatan (*treatment*)**

Jenis pengobatan atau *treatment* yang di terima oleh penderita kanker serviks dapat di sesuaikan dengan tingkat stadium yang di miliki oleh penderita kanker serviks. Terdapat berbagai jenis *treatment* untuk menangani kanker serviks antara lain yaitu operasi, kemoterapi dan radiasi. Operasi merupakan salah satu penanganan yang dapat digunakan untuk mengatasi kanker serviks. Untuk mencegah penyebaran kanker serviks, maka penderita kanker serviks dapat melakukan operasi sedini mungkin. Apabila penyebaran kanker sudah meluas, perlu juga penanganan lebih setelah operasi yaitu kemoterapi atau radiasi. Untuk pasien yang mengalami metastasis maka jenis *treatment* yang dilakukan sedikit bervariasi misalnya *Concurrent Chemoradiotherapy* (Li, Wu, dan Cheng, 2016)

#### **4. Riwayat Keturunan Kanker**

Riwayat keturunan kanker merupakan faktor yang sangat berpengaruh terhadap penyakit kanker serviks. Seseorang yang memiliki kanker serviks karena keturunan dari keluarga memiliki risiko kematian sebesar 12,37 kali lipat dibandingkan seseorang yang terserang kanker serviks bukan karena keturunan keluarga (Sharma dan Pattanshetty, 2018).

#### **5. Status Pernikahan**

Menurut Fagundes dkk (2017), *marital status* atau status pernikahan merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap kanker serviks. Sedangkan menurut Kementerian Kesehatan RI dan *American Cancer Society*, jumlah anak juga dapat berpengaruh terhadap risiko kanker serviks. Kementerian Kesehatan RI menyebutkan wanita yang melahirkan banyak anak dapat meningkatkan risiko kanker serviks.

## BAB III METODOLOGI PENELITIAN

### 3.1 Sumber Data

Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data sekunder yang diperoleh dari data rekam medis pasien penderita kanker serviks yang menjalani perawatan di Rumah Sakit XYZ selama sembilan tahun pada selang waktu 1 Januari 2008 sampai 31 Desember 2017. Terdapat 120 data pasien yang menderita kanker serviks. Data merupakan data dari pasien kanker serviks yang menjalani perawatan di Rumah Sakit XYZ sampai mengalami metastasis.

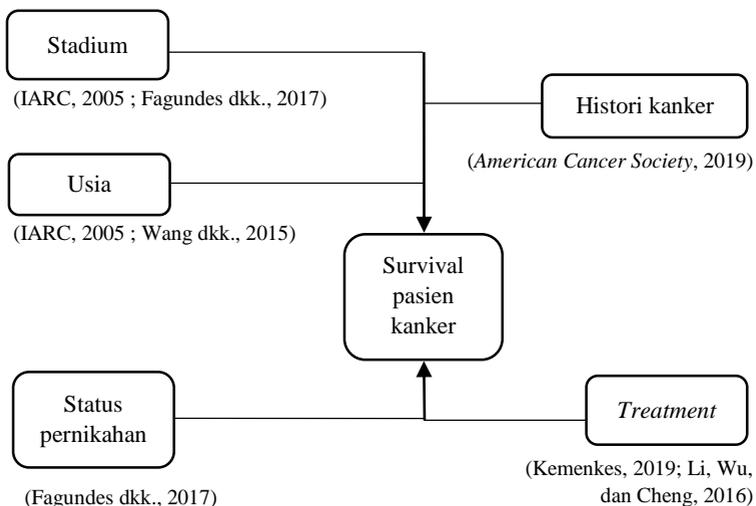
Data yang diperoleh dari Rumah Sakit XYZ merupakan data mentah yang tidak dapat diolah secara langsung menggunakan *software*, namun harus melalui proses *coding* dimana *coding* dapat dilihat pada Tabel 3.1. Pada data terdapat *Status Last Contact* (SLC) yang merupakan kondisi terakhir pasien saat terakhir kontak dengan rumah sakit. Salah satu dari SLC akan dijadikan *event* pada penelitian ini. Terdapat enam status pada SLC yaitu

1. *No follow up*, yang berarti tidak ada keterangan mengenai status terakhir pasien kanker serviks.
2. *Alive, distance metastasis*, artinya pasien kanker serviks masih hidup dan mengalami metastasis yang jauh dari tempat awal kanker tumbuh
3. *Alive, direct extension*, artinya pasien kanker serviks masih hidup dan mengalami metastasis di sekitar kanker tumbuh,
4. *Alive, no evidence of cancer*, artinya tidak ada kanker yang tumbuh
5. *Alive, localized tumour*, artinya pasien kanker serviks masih hidup belum menjalani operasi dan tumor masih ada.
6. *Alive, nothing further specified*, artinya tidak ada perubahan pada kanker.

Pada penelitian ini *event* yang digunakan adalah metastasis sehingga SLC pada nomor 2 dan 3 akan digunakan sebagai *event* dan sisanya sebagai sensor.

### 3.2 Kerangka Konsep

Kerangka konsep dari variabel yang diduga mempengaruhi waktu ketahanan untuk tidak mengalami metastasis pada pasien kanker serviks dapat dilihat pada Gambar 3.1.



**Gambar 3.1** Kerangka Konsep Penelitian

### 3.3 Variabel Penelitian

Variabel penelitian yang digunakan dalam penelitian ini terdiri atas variabel dependen (respon) dan variabel independen (prediktor). Variabel dependen pada penelitian ini merupakan waktu ketahanan untuk tidak mengalami metastasis pada pasien kanker serviks dengan status tersensor pasien yang menunjukkan apakah terjadi *event* saat penelitian berlangsung. *Event* yang diteliti pada penelitian ini yaitu kondisi pasien yang sedang menjalani perawatan di Rumah Sakit XYZ yang mengalami metastasis. Waktu bertahan atau *survival time* pada penelitian ini dalam satuan hari. Keterangan mengenai variabel penelitian (variabel dependen dan variabel independen) disajikan pada Tabel 3.1.

**Tabel 3.1** Variabel Penelitian

<b>Simbol Variabel</b>	<b>Variabel</b>	<b>Kategori</b>	<b>Skala Data</b>
$T$	Lama pasien kanker serviks dirawat di rumah sakit sampai mengalami metastasis	-	Rasio
$D$	Status tersensor pasien	0: tersensor 1: <i>event</i>	Nominal
$X_1$	Stadium kanker	0: Stadium I 1: Stadium II 2: Stadium III 3: Stadium IV	Ordinal
$X_2$	Usia pasien saat diagnosis awal	0: 26-45 th 1: 46-65 th 2: diatas 65 th (Depkes 2009)	Nominal
$X_3$	Status Pernikahan	0: lajang 1: menikah 2: janda	Nominal
$X_4$	Riwayat keturunan kanker serviks	0: Tidak 1: Ya	Nominal
$X_5$	Jenis <i>treatment</i> yang dijalani selama perawatan adalah pembedahan atau operasi	0: Tidak 1: Ya	Nominal
$X_6$	Jenis <i>treatment</i> yang dijalani selama perawatan adalah radio-terapi	0: Tidak 1: Ya	Nominal
$X_7$	Jenis <i>treatment</i> yang dijalani selama perawatan adalah kemo-terapi	0: Tidak 1: Ya	Nominal

**Tabel 3.1** Variabel Penelitian (Lanjutan)

Simbol Variabel	Variabel	Kategori	Skala Data
$X_8$	Jenis <i>treatment</i> yang dijalani selama perawatan adalah hormonal terapi	0: Tidak 1: Ya	Nominal

Struktur data berdasarkan variabel yang telah disajikan pada Tabel 3.1 adalah sebagai berikut.

**Tabel 3.2** Struktur Data

Pasien	$T$	$D$	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$X_4$	$X_5$	$X_6$	$X_7$	$X_8$
1	$T_1$	$D_1$	$X_{1,1}$	$X_{1,2}$	$X_{1,3}$	$X_{1,4}$	$X_{1,5}$	$X_{1,6}$	$X_{1,7}$	$X_{1,8}$
2	$T_2$	$D_2$	$X_{2,1}$	$X_{2,2}$	$X_{2,3}$	$X_{2,4}$	$X_{2,5}$	$X_{2,6}$	$X_{2,7}$	$X_{2,8}$
3	$T_3$	$D_3$	$X_{3,1}$	$X_{3,2}$	$X_{3,3}$	$X_{3,4}$	$X_{3,5}$	$X_{3,6}$	$X_{3,7}$	$X_{3,8}$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
$j$	$T_j$	$D_j$	$X_{j,1}$	$X_{j,2}$	$X_{j,3}$	$X_{j,4}$	$X_{j,5}$	$X_{j,6}$	$X_{j,7}$	$X_{j,8}$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
$n$	$T_n$	$D_n$	$X_{n,1}$	$X_{n,2}$	$X_{n,3}$	$X_{n,4}$	$X_{n,5}$	$X_{n,6}$	$X_{n,7}$	$X_{n,8}$

keterangan:

$j = 1, 2, 3, \dots, n$

$T_j$  = waktu survival untuk pasien ke- $j$

$D_j$  = status pasien ke- $j$

$X_{j,1}$  = stadium pasien ke- $j$

$X_{j,2}$  = usia diagnosis awal pasien ke- $j$

$X_{j,3}$  = status pernikahan pasien ke- $j$

$X_{j,4}$  = histori kanker pasien ke- $j$

$X_{j,5}$  = jenis *treatment* yang dijalani selama perawatan adalah operasi pasien ke- $j$

$X_{j,6}$  = jenis *treatment* yang dijalani selama perawatan adalah radioterapi pasien ke- $j$

$X_{j,7}$  = jenis *treatment* yang dijalani selama perawatan adalah kemoterapi pasien ke- $j$

$X_{j,8}$  = jenis *treatment* yang dijalani selama perawatan adalah hormonal terapi pasien ke- $j$

### 3.4 Langkah Analisis

Langkah analisis dalam penelitian ini adalah sebagai berikut

1. Mengumpulkan data penelitian.
2. Mendeskripsikan data *survival time* dan faktor-faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan untuk tidak mengalami metastasis pada pasien kanker serviks.
3. Mendapatkan kurva *survival* dari pasien kanker serviks.  
Kurva *survival* yang digunakan yaitu kurva Kaplan Meier yang didasarkan oleh faktor-faktor yang di duga berpengaruh terhadap *survival time* pasien kanker serviks yaitu stadium, usia, status pernikahan, riwayat keturunan kanker, *treatment*.
4. Melakukan pengujian perbedaan kurva *survival* penderita kanker serviks.

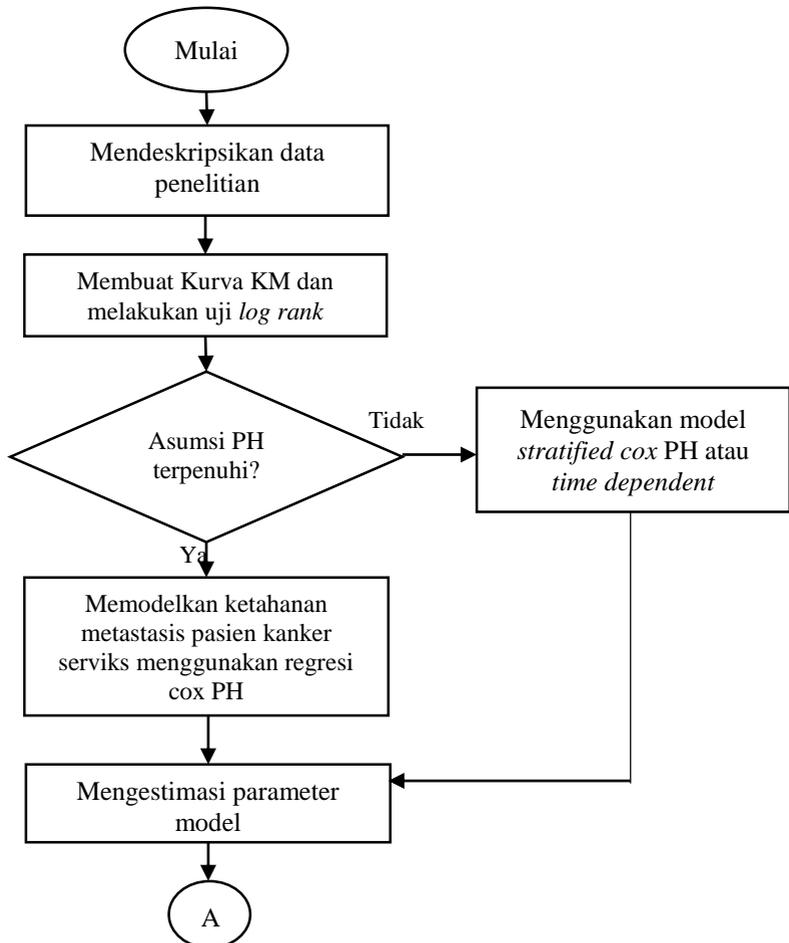
Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan antar kurva *survival* pasien kanker serviks antar kelompok berdasarkan faktor-faktor yang ada.

5. Melakukan pemeriksaan asumsi *proportional hazard*  
Pemeriksaan asumsi *proportional hazard* digunakan untuk mengetahui apakah faktor-faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan untuk tidak mengalami metastasis pada pasien kanker serviks memiliki *hazard rate* bergantung terhadap waktu atau tidak.
6. Melakukan pemodelan terhadap *survival time* pasien kanker serviks menggunakan regresi Cox *Proportional Hazard* dengan langkah sebagai berikut.
  - a. Menghitung estimasi parameter model regresi Cox *Proportional Hazard*.
  - b. Melakukan uji signifikansi parameter model
  - c. Melakukan seleksi model terbaik dengan menggunakan eliminasi *backward* dengan kriteria AIC terkecil
  - d. Menghitung *hazard ratio* dari variabel independen (prediktor) yang berpengaruh terhadap ketahanan pasien kanker serviks.

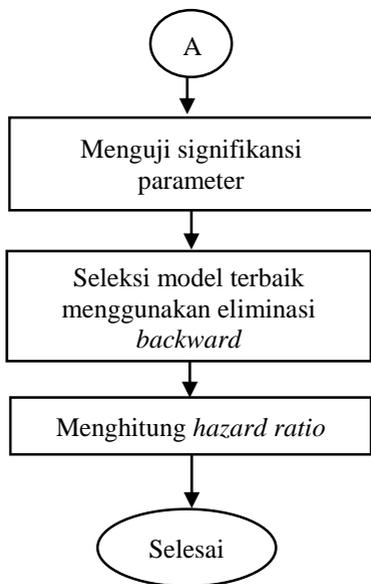
7. Menarik kesimpulan dan saran.

### 3.5 Diagram Alir

Berdasarkan langkah analisis sebelumnya, diagram alir dari penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 3.2.



**Gambar 3.2** Diagram Alir Penelitian



**Gambar 3.2** Diagram Alir Penelitian (Lanjutan)

*(Halaman ini sengaja dikosongkan)*

## **BAB IV**

### **ANALISIS DAN PEMBAHASAN**

#### **4.1 Karakteristik Data Pasien Kanker Serviks**

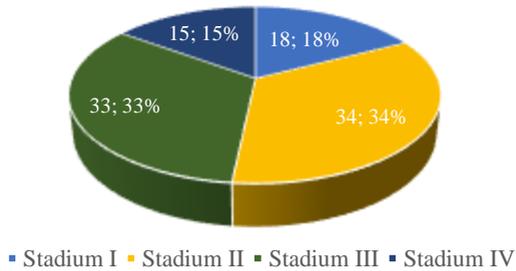
Jumlah pasien kanker serviks di Rumah Sakit XYZ pada penelitian ini sebanyak 120 pasien dimana sebanyak 31 pasien mengalami *event* metastasis. Rata-rata dari *survival time* pasien kanker serviks di Rumah Sakit XYZ sebesar 1461,978. Hal ini dapat diartikan bahwa rata-rata pasien kanker serviks dapat bertahan untuk tidak mengalami metastasis selama 1461,978 hari. Median dari *survival time* sebesar 1036 hari yang berarti bahwa sebanyak 50 persen dari pasien kanker serviks dapat bertahan untuk tidak mengalami metastasis selama 1036 hari. Selanjutnya karakteristik data faktor-faktor yang diduga berpengaruh terhadap ketahanan pasien kanker serviks sampai mengalami metastasis dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Dari hasil yang disajikan pada Tabel 4.1 dapat diperoleh informasi bahwa dari 120 pasien kanker serviks yang menjalani perawatan di Rumah Sakit XYZ mayoritas menderita kanker serviks pada stadium II dan Stadium III yaitu sebanyak 41 pasien dan 40 pasien. Usia pasien kanker di Rumah Sakit XYZ paling banyak berada pada interval 46-65 tahun yaitu sebanyak 67 pasien, dan pasien berusia diatas 65 tahun sangat sedikit yaitu 7 pasien. Jumlah pasien kanker serviks yang lajang, menikah dan janda secara berturut-turut sebanyak 5, 88 dan 27 pasien. Dari 120 pasien, yang menjalani operasi, radioterapi, kemoterapi dan hormonal terapi secara berturut-turut sebanyak 6, 12, 10 dan 4 pasien. Sisanya tidak mendapatkan perawatan sama sekali. Hampir semua variabel terjadi *event*, namun berbeda dengan variabel Operasi. Dari 6 pasien yang menjalani operasi, tidak terdapat satupun pasien yang mengalami *event* yaitu mengalami metastasis sehingga hal ini dapat mengakibatkan probabilitas ketahanan metastasis sama dengan satu untuk pasien yang menjalani operasi.

**Tabel 4.1** Statistika Deskriptif Data

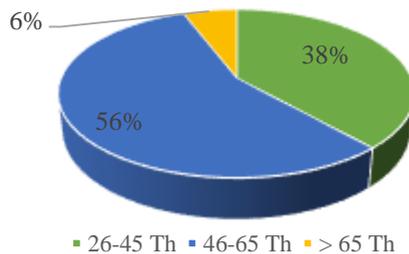
<b>Variabel</b>	<b>Tersensor (n=89)</b>	<b>Event (n=31)</b>	<b>Total</b>
Stadium			
Stadium I	20	1	21
Stadium II	32	9	41
Stadium III	33	7	40
Stadium IV	14	4	18
Usia			
26-45 Th	33	13	46
46-65 Th	53	14	67
> 65 Th	3	4	7
Status Pernikahan			
Lajang	2	3	5
Menikah	65	23	88
Janda	22	5	27
Histori Kanker			
Tidak	87	29	116
Ya	2	2	4
Operasi			
Tidak	83	31	114
Ya	6	0	6
Radioterapi			
Tidak	83	25	108
Ya	6	6	12
Kemoterapi			
Tidak	84	26	110
Ya	5	5	10

Statistika deskriptif pada Tabel 4.1 juga dapat disajikan secara visual pada Gambar 4.1 sampai Gambar 4.5. Gambar 4.1 merupakan visualisasi dalam bentuk *pie chart* dari faktor stadium. *Pie chart* warna biru muda menunjukkan stadium I, warna kuning menunjukkan stadium II, warna hijau menunjukkan stadium III dan biru tua menunjukkan stadium IV.



**Gambar 4.1** Persentase Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Stadium

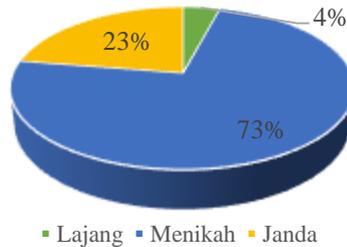
Berdasarkan Gambar 4.1 dapat dilihat bahwa pasien kanker serviks di Rumah Sakit XYZ mayoritas berada pada stadium II. Hal ini ditunjukkan dari luasan *pie chart* warna kuning paling banyak sebesar 34,34 persen. Kemudian stadium terbanyak nomor dua yaitu stadium III dengan persentase 33,33 persen. Pasien dengan stadium IV memiliki persentase paling kecil yaitu sebesar 15,15 persen.



**Gambar 4.2** Persentase Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Usia

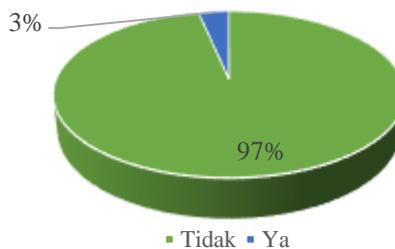
Persentase pasien kanker serviks berdasarkan faktor usia dapat dilihat pada Gambar 4.2. Warna hijau, biru dan kuning pada *pie chart* masing-masing menunjukkan pasien dengan kategori usia 26-45 tahun, 46-65 tahun dan diatas 65 tahun. Pasien kanker serviks Rumah Sakit XYZ didominasi oleh pasien dengan kelompok usia 46-65 tahun. Kelompok usia ini mendominasi lebih dari setengah persen pasien di Rumah Sakit XYZ yaitu sebanyak

56 persen. Sebaliknya, pasien dengan kelompok usia diatas 65 tahun paling sedikit persentasenya di Rumah Sakit XYZ yaitu sebesar 6 persen.



**Gambar 4.3** Persentase Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Status Pernikahan

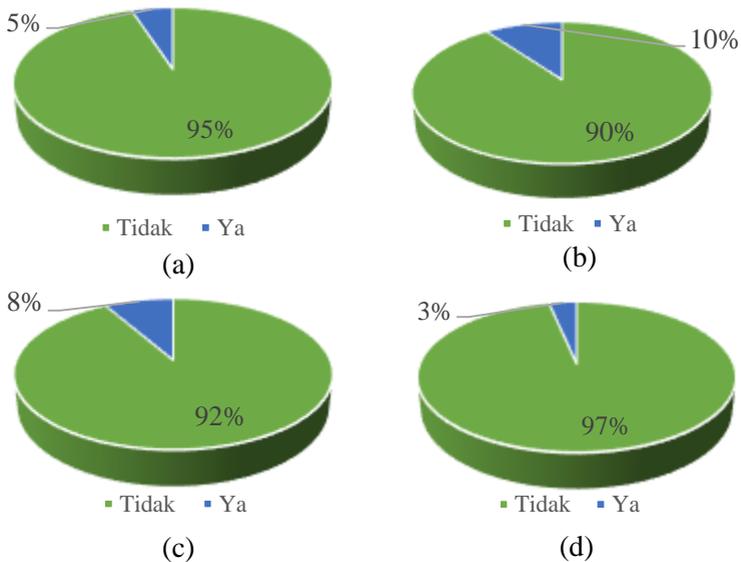
Selanjutnya untuk persentase pasien kanker serviks berdasarkan faktor status pernikahan ditunjukkan pada Gambar 4.3. Berdasarkan Gambar 4.3 dapat diperoleh informasi bahwa pasien kanker serviks di Rumah Sakit XYZ hampir 75 persen berstatus menikah. Hal ini dapat dilihat dari *pie chart* berwarna biru yang mendominasi *pie chart*. Pasien dengan status lajang atau belum menikah sangat sedikit hanya sebanyak 4 persen. Dan pasien dengan status janda memiliki persentase sebesar 23 persen.



**Gambar 4.4** Persentase Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Histori Kanker

Gambar 4.4 merupakan persentase pasien kanker serviks berdasarkan untuk faktor histori kanker serviks dalam keluarga.

Informasi yang dapat diperoleh dari Gambar 4.4 yaitu sebanyak 3 persen dari 120 pasien kanker serviks di Rumah Sakit XYZ memiliki histori kanker serviks. Hal ini berarti dalam keluarga pasien terdapat anggota yang menderita kanker serviks sebelumnya. Sedangkan sisanya sebanyak 97 persen pasien tidak memiliki histori kanker serviks pada keluarga.



**Gambar 4.5** Persentase Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor *Treatment*  
 (a) Operasi, (b) Radioterapi, (c) Kemoterapi, (d) Hormonal Terapi

Gambar 4.5 menunjukkan persentase *treatment* yang dijalani oleh pasien kanker serviks di Rumah Sakit XYZ. Gambar 4.5 (a), (b), (c) dan (d) secara berturut-turut merupakan visualisasi jumlah pasien yang menjalani operasi, radioterapi, kemoterapi dan hormonal terapi. *Pie chart* berwarna biru menunjukkan bahwa pasien menjalani *treatment* baik operasi, radioterapi, kemoterapi dan hormonal terapi. Sedangkan yang berwarna hijau yang tidak menjalani *treatment*. Berdasarkan Gambar 4.5 dapat diperoleh informasi bahwa pasien kanker serviks menjalani operasi sebanyak

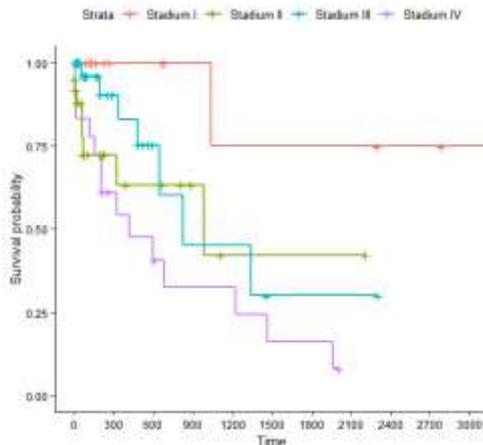
5 persen, yang menjalani radioterapi sebanyak 10 persen, yang menjalani kemoterapi sebanyak 8 persen dan yang menjalani hormonal terapi sebanyak 3 persen. Sisanya tidak menjalani *treatment* sama sekali.

## 4.2 Kurva Kaplan Meier dan Uji *Log Rank*

Kurva Kaplan Meier dan hasil pengujian *Log Rank* berdasarkan faktor-faktor yang diduga berpengaruh terhadap kanker serviks adalah sebagai berikut.

### 4.2.1 Stadium

Kurva Kaplan Meier faktor stadium pasien kanker serviks dapat dilihat pada Gambar 4.6



**Gambar 4.6** Kaplan Meier Faktor Stadium

Gambar 4.6 merupakan kurva Kaplan Meier faktor stadium dimana kurva merah menunjukkan stadium I, kurva hijau menunjukkan stadium II, kurva biru menunjukkan stadium III dan warna ungu menunjukkan stadium IV. Berdasarkan Gambar 4.6 dapat diperoleh informasi bahwa pasien dengan stadium I cenderung memiliki peluang ketahanan untuk tidak mengalami metastasis paling tinggi dibandingkan stadium yang lain. Hal ini

ditunjukkan dari keberadaan grafik warna merah yang paling atas. Sebaliknya, pasien dengan stadium IV memiliki ketahanan untuk tidak metastasis paling rendah dibanding stadium I, II dan III. Kurva Kaplan Meier stadium I turun pada waktu sebelum hari ke 900 dan cenderung konstan setelahnya dengan probabilitas 75 persen. Hal ini juga dapat dikatakan bahwa dari hari ke 900 sampai hari ke 3000, pasien dengan stadium I memiliki peluang ketahanan untuk tidak mengalami metastasis sebesar 0,75. Sedangkan stadium II, III, dan IV terus mengalami penurunan sampai hari ke 1500. Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan antar kurva stadium I sampai stadium IV dapat dilakukan pengujian menggunakan uji *log rank* dengan hasil seperti Tabel 4.2.

**Tabel 4.2** *Log Rank* Faktor Stadium

$\chi^2$	df	p-value
11,70	3	0,01

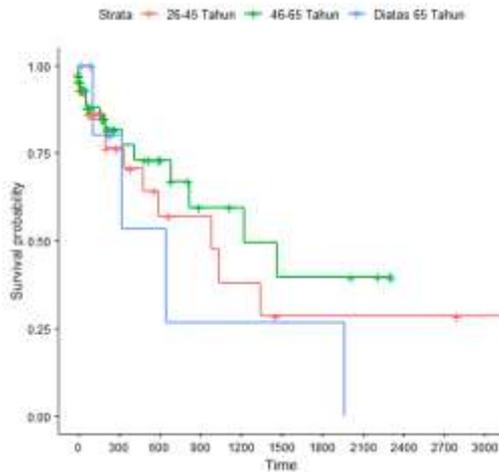
Tabel 4.2 merupakan hasil *log rank* faktor stadium. Nilai *log rank* dan p-value secara berturut-turut 11,70 dan 0,01. Dengan taraf signifikansi 0,05 ( $\alpha = 5\%$ ) maka dapat diputuskan tolak  $H_0$  karena p-value kurang dari 0,05, sehingga dapat disimpulkan minimal terdapat satu kurva yang berbeda dari kurva yang lain.

#### 4.2.2 Usia

Usia merupakan salah satu faktor yang diduga berpengaruh terhadap ketahanan pasien kanker serviks sampai mengalami metastasis. Usia pada penelitian ini dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu usia 26-45 tahun, 46-65 tahun dan diatas 65 tahun. Untuk mengetahui probabilitas ketahanan untuk tidak mengalami metastasis pada pasien kanker serviks secara visual dapat dilihat melalui kurva Kaplan Meier. Gambar 4.7 berikut adalah kurva Kaplan Meier dari faktor usia.

Kelompok usia 26-45 tahun, 46-65 tahun dan diatas 65 tahun secara berturut-turut ditunjukkan dengan kurva Kaplan Meier berwarna merah, hijau dan biru. Berdasarkan Gambar 4.7 dapat dilihat bahwa pada 300 hari pertama, kurva Kaplan Meier ketiga

kelompok usia tidak dapat dibedakan dengan jelas. Namun setelah hari ke 300 dapat dilihat bahwa pasien kanker serviks pada kelompok usia 46-65 tahun memiliki probabilitas ketahanan untuk tidak mengalami metastasis paling tinggi dan kelompok usia di atas 65 tahun memiliki ketahanan untuk tidak mengalami metastasis yang terendah. Sekitar hari ke 1900, pasien dengan kelompok usia di atas 65 tahun sudah tidak memiliki probabilitas ketahanan untuk tidak mengalami metastasis.



**Gambar 4.7** Kaplan Meier Faktor Usia

Berikut merupakan hasil pengujian *log rank* untuk faktor usia.

**Tabel 4.3** *Log Rank* Faktor Usia

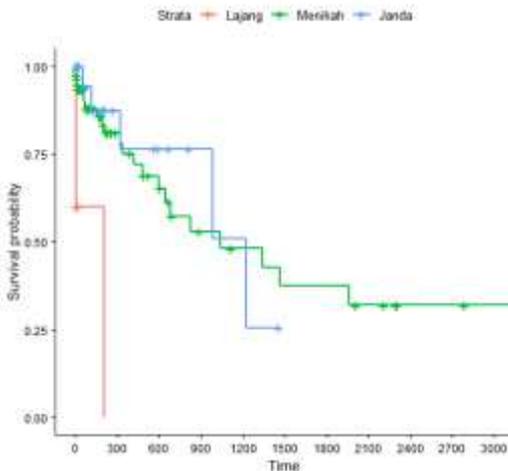
$\chi^2$	df	p-value
1,60	1	0,40

Tabel 4.3 menunjukkan *log rank* dari faktor usia yang dapat digunakan untuk mengetahui apakah minimal terdapat satu kurva yang berbeda. Nilai *log rank* yang diperoleh berdasarkan Tabel 4.3 sebesar 1,60 dengan p-value sebesar 0,40. Dengan taraf signifikansi 0,05, maka dapat diperoleh keputusan gagal tolak  $H_0$

yang dapat diartikan bahwa tidak terdapat perbedaan antara ketiga kelompok usia

#### 4.2.3 Status Pernikahan

Kurva Kaplan Meier dari faktor status pernikahan ditunjukkan pada Gambar 4.8. Berdasarkan Gambar 4.8 dapat diperoleh informasi bahwa pasien dengan status lajang memiliki ketahanan untuk tidak mengalami metastasis yang sangat buruk. Hal ini ditunjukkan dari kurva Kaplan Meier berwarna merah turun drastis dengan peluang 0 persen sebelum hari ke 300. Selanjutnya pasien dengan status pernikahan menikah memiliki kurva Kaplan Meier yang cenderung terus turun dari hari ke 0 sampai hari ke 3000.



**Gambar 4.8** Kaplan Meier Faktor Status Pernikahan

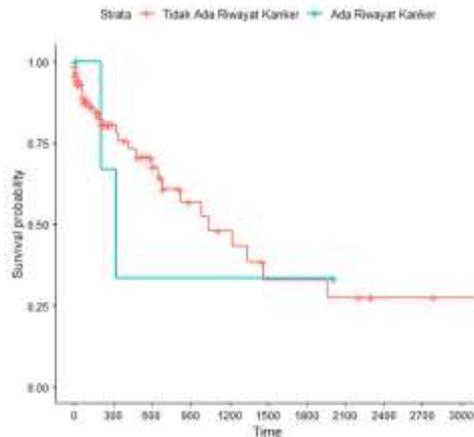
Selanjutnya akan dilakukan pengujian *log rank* untuk faktor status pernikahan. Hasil *log rank* pada Tabel 4.4 diperoleh nilai statistik *log rank* sebesar 18,90 dan *p-value* 0,00. Dengan taraf signifikansi 0,05 ( $\alpha = 5\%$ ) maka dapat diputuskan tolak  $H_0$  karena *p-value* kurang dari 0,05 sehingga dapat disimpulkan minimal terdapat satu kurva yang berbeda dari kurva yang lain.

**Tabel 4.4** *Log Rank* Faktor Status Pernikahan

$\chi^2$	df	p-value
18,90	2	0,00

#### 4.2.4 Histori Kanker Serviks

Berikut adalah kurva Kaplan Meier berdasarkan faktor histori atau riwayat kanker serviks dalam keluarga.

**Gambar 4.9** Kaplan Meier Faktor Histori Kanker Serviks

Gambar 4.9 merupakan Kaplan Meier faktor riwayat kanker serviks dalam keluarga, dimana grafik warna merah menunjukkan bahwa tidak terdapat riwayat kanker serviks dalam keluarga dan warna biru menunjukkan terdapat riwayat kanker serviks dalam keluarga. Secara visual dapat disimpulkan bahwa antara pasien yang memiliki riwayat kanker serviks dalam keluarga dan tidak memiliki riwayat kanker serviks tidak memiliki perbedaan yang berarti. Untuk mendukung pernyataan secara visual dapat dilakukan pengujian menggunakan *log rank* pada Tabel 4.5.

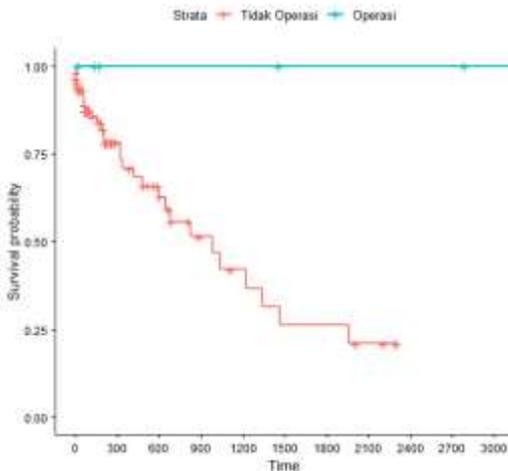
**Tabel 4.5** *Log Rank* Faktor Histori Kanker Serviks

$\chi^2$	df	p-value
0,10	1	0,80

Berdasarkan Tabel 4.5 diperoleh nilai *log rank* sebesar 0,10 dengan derajat bebas 1 dan nilai *p-value* sebesar 0,80. Dengan taraf signifikansi 0,05 maka dapat diputuskan gagal tolak  $H_0$  yang menandakan tidak ada perbedaan antara kurva pasien yang memiliki riwayat kanker serviks dalam keluarga dengan kurva pasien yang memiliki riwayat kanker serviks dalam keluarga.

#### 4.2.5 Treatment Operasi

Jenis pengobatan atau *treatment* yang dapat dilakukan untuk mengatasi penyakit kanker termasuk kanker serviks yaitu operasi. Untuk mengetahui probabilitas ketahanan untuk tidak mengalami metastasis secara visual pada pasien yang melakukan operasi dapat dilihat kurva Kaplan Meier pada Gambar 4.10.



**Gambar 4.10** Kaplan Meier Faktor *Treatment* Operasi

Berdasarkan Gambar 4.10 dapat di simpulkan bahwa secara visual terdapat perbedaan yang sangat jelas antara pasien yang mendapatkan *treatment* operasi dengan pasien yang tidak mendapatkan *treatment* operasi. Pasien yang mendapatkan operasi memiliki grafik yang konstan dan dapat dikatakan memiliki probabilitas ketahanan untuk tidak mengalami metastasis sebesar 100 persen. Sedangkan pasien tanpa mendapatkan operasi

memiliki kurva Kaplan Meier yang cenderung terus turun. Hal ini menandakan semakin lama hari maka peluang ketahanan untuk tidak mengalami metastasis pasien yang tidak menjalani operasi semakin berkurang. Selanjutnya akan dilakukan pengujian untuk mendukung hasil Kaplan Meier. Hasil pengujian faktor *treatment* operasi atau pembedahan dapat dilihat pada Tabel 4.6.

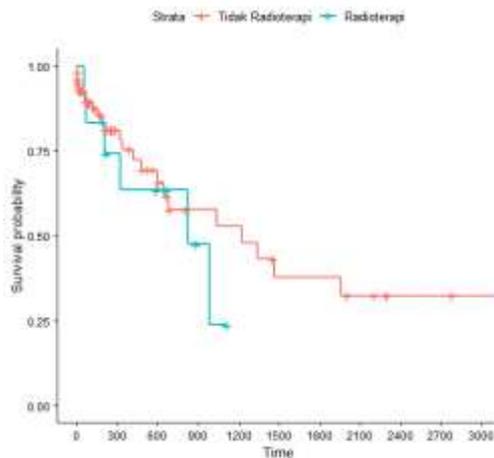
**Tabel 4.6** Log Rank Faktor *Treatment* Operasi

$\chi^2$	df	p-value
4,40	1	0,04

Informasi yang diperoleh dari Tabel 4.6 yaitu nilai statistik *log rank* dan p-value secara berturut-turut sebesar 4,40 dan 0,04. Dengan taraf signifikansi 0,05 ( $\alpha=0,05$ ) maka dapat diperoleh keputusan tolak  $H_0$  yang berarti bahwa terdapat perbedaan antara kurva pasien yang menjalani operasi dan kurva pasien yang tidak menjalani operasi.

#### 4.2.6 *Treatment* Radioterapi

Kurva Kaplan Meier untuk faktor *treatment* radioterapi ditunjukkan pada Gambar 4.11.



**Gambar 4.11** Kaplan Meier Faktor *Treatment* Radioterapi

Berdasarkan Gambar 4.11 dapat diperoleh informasi bahwa secara visual tidak terdapat perbedaan antara kurva Kaplan Meier pasien yang menjalani radioterapi dengan kurva pasien yang tidak menjalani radioterapi. Jika dilihat berdasarkan Gambar 4.11 median dari ketahanan pasien yang tidak menjalani radioterapi lebih lama dibandingkan pasien yang menjalani radioterapi. Selanjutnya akan dilakukan pengujian *log rank* untuk memastikan hasil visual dari kurva Kaplan Meier

**Tabel 4.7** *Log Rank* Faktor Treatment Radioterapi

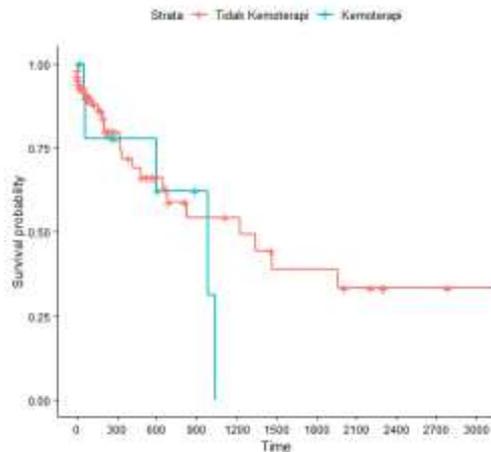
$\chi^2$	df	p-value
0,60	1	0,40

Informasi yang diperoleh dari Tabel 4.7 yaitu nilai statistik *log rank* dan p-value secara berturut-turut sebesar 0,60 dan 0,40. Dengan taraf signifikansi 0,05 ( $\alpha=0,05$ ), maka dapat diperoleh keputusan gagal tolak  $H_0$  yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan antara kurva pasien yang menjalani radioterapi dengan kurva pasien yang tidak menjalani radioterapi.

#### **4.2.7 Treatment Kemoterapi**

Selain operasi dan radioterapi, jenis pengobatan yang dapat dijalani oleh pasien kanker serviks. Untuk mengetahui probabilitas ketahanan untuk tidak mengalami metastasis pada pasien kanker serviks berdasarkan faktor kemoterapi secara visual dapat dilihat pada kurva Kaplan Meier pada Gambar 4.12.

Kurva Kaplan Meier pada Gambar 4.12 menunjukkan bahwa secara visual tidak terdapat perbedaan antara kurva pasien yang menjalani kemoterapi dengan kurva pasien yang tidak menjalani kemoterapi. Kurva pasien yang menjalani kemoterapi memiliki pola yang turun drastis dibandingkan dengan kurva pasien yang tidak menjalani kemoterapi. Median ketahanan untuk tidak mengalami metastasis dari pasien yang tidak menjalani kemoterapi lebih lama dibandingkan dengan pasien yang menjalani kemoterapi.



**Gambar 4.12** Kaplan Meier Faktor *Treatment* Kemoterapi

Tabel 4.8 merupakan hasil uji *log rank* yang digunakan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan antara kurva pasien yang menjalani kemoterapi dan kurva pasien yang tidak menjalani kemoterapi.

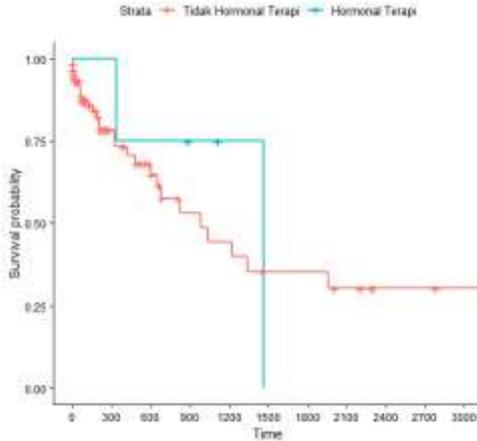
**Tabel 4.8** *Log Rank* Faktor *Treatment* Kemoterapi

$\chi^2$	df	p-value
0,70	1	0,40

Informasi yang diperoleh dari Tabel 4.8 yaitu nilai statistik *log rank* dan p-value secara berturut-turut sebesar 0,70 dan 0,40. Dengan taraf signifikansi 0,05 ( $\alpha=0,05$ ) maka dapat diperoleh keputusan gagal tolak  $H_0$  yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan antara kurva pasien yang menjalani kemoterapi dan kurva pasien yang tidak menjalani kemoterapi.

#### 4.2.8 Hormonal Terapi

Berikut adalah kurva Kaplan Meier faktor hormonal terapi.



**Gambar 4.13** Kaplan Meier Faktor Hormonal Terapi

Berdasarkan Gambar 4.13 dapat diperoleh informasi bahwa kurva Kaplan Meier untuk yang menjalani hormonal terapi sangat turun drastis yang menandakan bahwa ketahanan untuk tidak mengalami metastasis pada pasien yang menjalani hormonal terapi tidak lama yaitu hanya sampai 1500 hari. Secara visual tidak terdapat perbedaan antara kurva pasien yang menjalani kemoterapi dengan kurva pasien yang tidak menjalani kemoterapi. Untuk mendukung hasil visual dapat dilakukan pengujian *log rank* sebagai berikut.

**Tabel 4.9** *Log Rank* Faktor Hormonal Terapi

$\chi^2$	df	p-value
0,20	1	0,70

Informasi yang diperoleh dari Tabel 4.9 yaitu nilai statistik *log rank* dan p-value secara berturut-turut sebesar 0,20 dan 0,70. Dengan taraf signifikansi 0,05 ( $\alpha=0,05$ ) maka dapat diperoleh

keputusan gagal tolak  $H_0$  yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan antara kurva pasien yang menjalani hormonal terapi dan kurva pasien yang tidak menjalani hormonal terapi.

### 4.3 Regresi Cox *Proportional Hazard* (Cox PH)

Regresi Cox merupakan salah satu metode dalam analisis survival yang dapat digunakan untuk mengetahui pengaruh suatu faktor terhadap *survival time* pasien kanker serviks. Terdapat asumsi yang harus dipenuhi dalam regresi Cox PH yaitu asumsi *Proportional Hazard* (PH).

#### 4.3.1 Asumsi *Proportional Hazard*

Pengujian asumsi PH pada penelitian ini menggunakan uji *goodness of fit*. Hasil dari pengujian *goodness of fit* dapat dilihat pada Tabel 4.10.

**Tabel 4.10** Pengujian Asumsi PH

Variabel	rho	chisq	p-value
Stadium			
Stadium 2	-0,29	2,43	0,12
Stadium 3	-0,10	0,31	0,58
Stadium 4	-0,13	0,53	0,47
Usia			
Usia 46-65 th	-0,23	2,20	0,14
Usia diatas 65 th	-0,12	0,67	0,41
Status Pernikahan			
Menikah	0,02	0,01	0,91
Janda	0,11	0,38	0,53
Ada histori kanker	-0,12	0,63	0,43
Menjalani operasi	-0,51	0,00	1,00
Menjalani radioterapi	0,17	1,14	0,29
Menjalani kemoterapi	0,04	0,05	0,81
Hormonal Terapi	0,17	1,11	0,29
GLOBAL	NA	11,00	0,53

Berdasarkan hasil pengujian pada Tabel 4.10 dapat diketahui bahwa nilai *p-value* dari semua variabel atau faktor yang digunakan lebih dari 0,10. Dengan taraf signifikansi 0,05 maka dapat diperoleh keputusan gagal tolak  $H_0$  yang berarti bahwa semua variabel atau faktor telah memenuhi asumsi PH.

### 4.3.2 Regresi Cox PH

Pada subbab 4.3.1 telah diperoleh kesimpulan bahwa semua variabel telah memenuhi asumsi PH. Oleh karena itu dapat analisis dapat dilanjutkan untuk mendapatkan estimasi dari regresi Cox PH. Hasil dari estimasi regresi Cox PH ditunjukkan pada Tabel 4.11.

**Tabel 4.11** Estimasi Cox PH

Variabel	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p-value
Stadium					
Stadium 2	1,85	6,33	1,08	1,72	0,09
Stadium 3	1,29	3,64	1,09	1,19	0,23
Stadium 4	2,46	11,7	1,10	2,23	<b>0,03*</b>
Usia					
Usia 46-65 th	-1,09	0,34	0,47	-2,33	<b>0,02*</b>
Usia diatas 65 th	-0,89	0,41	0,75	-1,20	0,23
Status Pernikahan					
Menikah	-1,48	0,23	0,8	-1,85	0,07
Janda	-2,01	0,13	0,85	-2,36	<b>0,02*</b>
Histori Kanker					
Ada histori kanker	-0,58	0,56	0,83	-0,69	0,49
Menjalani operasi	-18,4	0,00	6320	0,00	1,00
Menjalani radioterapi	0,38	1,46	0,58	0,65	0,52
Menjalani kemoterapi	-0,13	0,88	0,6	-0,21	0,83
Hormonal Terapi	-0,76	0,47	0,81	-0,93	0,35

(\* : signifikan pada  $\alpha = 0,05$ )

Tabel 4.11 merupakan tabel yang berisikan hasil estimasi dari regresi Cox PH semua variabel yang digunakan. Dari hasil tersebut diperoleh nilai *Likelihood ratio test* sebesar 29,46 dengan df sebanyak 12 dan *p-value* 0,003. Nilai statistik ini akan digunakan untuk pengujian serentak dengan tujuan mengetahui minimal ada satu variabel atau faktor yang signifikan. Dengan taraf signifikansi 0,05 dapat diperoleh keputusan tolak  $H_0$  karena *p-value* kurang dari 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa minimal ada satu variabel atau faktor yang signifikan atau berpengaruh terhadap waktu ketahanan untuk tidak mengalami metastasis pada pasien kanker serviks.

Berdasarkan Tabel 4.11 dapat dilihat bahwa terdapat tiga variabel yang memiliki nilai *p-value* kurang dari 0,05 yaitu faktor stadium 4, usia 46-65 tahun, dan status pernikahan janda. Sehingga dengan  $\alpha=5\%$  dapat disimpulkan bahwa pasien dengan stadium 4, usia pasien 46-65 tahun saat terdiagnosa dan wanita dengan status janda berpengaruh signifikan terhadap waktu ketahanan untuk tidak mengalami metastasis pada pasien kanker serviks. Untuk mendapatkan model terbaik akan dilakukan seleksi model *backward* dengan kriteria AIC.

#### 4.3.3 Seleksi Model Terbaik

Hasil dari seleksi model terbaik menggunakan *backward* dengan kriteria AIC dapat dilihat dapat dilihat pada Tabel 4.12.

**Tabel 4.12** Hasil Seleksi *Backward*

No	Step	Df	Deviance Resid	Df	Resid. Dev	AIC
1				108	195,22	219,22
2	- Kemoterapi	1	0,05	109	195,27	217,27
3	- radioterapi	1	0,36	110	195,63	215,63
4	- histori kanker	1	0,46	111	196,09	214,09
5	- hormonal terapi	1	0,58	112	196,66	212,66

Dari hasil yang ditunjukkan pada Tabel 4.12 maka model dengan variabel stadium, usia, status pernikahan dan operasi merupakan model yang terbaik dengan AIC sebesar 212,66. Tabel 4.13 merupakan estimasi parameter dari model terbaik menggunakan seleksi *backward*.

Nilai *Likelihood ratio* yang diperoleh dari hasil Tabel 4.13 sebesar 28,02 dengan *p-value* 0,00. Karena *p-value* kurang dari 0,05 maka dapat disimpulkan bahwa minimal ada satu variabel yang berpengaruh signifikan terhadap waktu ketahanan pasien kanker serviks.

**Tabel 4.13** Estimasi Model Regresi Setelah *Backward*

Variabel	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p-value
Stadium					
Stadium 2	1,72	5,56	1,07	1,61	0,11
Stadium 3	1,20	3,32	1,07	1,12	0,26
Stadium 4	2,16	8,69	1,06	2,03	<b>0,04*</b>
Usia					
Usia 46-65 th	-1,08	0,34	0,43	-2,53	<b>0,01*</b>
Usia diatas 65 th	-0,66	0,52	0,65	-1,01	0,31
Status Pernikahan					
Menikah	-1,87	0,15	0,68	-2,77	<b>0,01*</b>
Janda	-2,21	0,11	0,79	-2,81	<b>0,00*</b>
Menjalani Operasi	-18,4	0,00	6270,00	0,00	1,00

(\* : signifikan pada  $\alpha=0,05$ )

Berdasarkan Tabel 4.13 diperoleh informasi bahwa terdapat empat variabel atau faktor yang memiliki *p-value* kurang dari 0,05 yaitu pasien dengan stadium 4, usia 46-65 tahun, status pernikahan menikah dan sudah janda. Dengan taraf signifikansi 0,05 maka dapat disimpulkan bahwa pasien dengan stadium 4, pasien dengan usia 46-65 tahun, pasien yang sudah menikah serta pasien yang

janda berpengaruh signifikan terhadap waktu ketahanan untuk tidak mengalami metastasis pada pasien kanker serviks. Oleh karena itu model regresi Cox PH yang terbentuk sebagai berikut

$$\hat{h}(t, \mathbf{X}) = \hat{h}_0(t) \exp(1,72X_{1(1)} + 1,2X_{1(2)} + 2,16X_{1(3)} - 1,08X_{2(1)} - 0,66X_{2(2)} - 1,87X_{3(1)} - 2,21X_{3(2)} - 18,4X_{6(1)})$$

Nilai *hazard ratio* untuk stadium 4 sebesar 8,69. Hal ini dapat diartikan bahwa pasien dengan stadium 4 memiliki risiko mengalami metastasis sebesar 8,69 kali lebih besar dibandingkan pasien dengan stadium 1. Selanjutnya *hazard ratio* untuk pasien usia 46-65 tahun sebesar 0,34 yang berarti bahwa pasien dengan usia 46-65 tahun memiliki risiko mengalami metastasis sebesar 0,34 dibanding pasien dengan usia 26-45 tahun. Atau dengan kata lain dapat diartikan bahwa pasien dengan usia 26-45 tahun memiliki risiko mengalami metastasis sebesar 2,94 kali lebih besar dibandingkan pasien usia 46-65 tahun. *Hazard ratio* pasien dengan status menikah dan janda berturut-turut 0,15 dan 0,11. Hal ini berarti bahwa pasien dengan status menikah dan janda memiliki risiko mengalami metastasis sebesar 0,15 dan 0,11 kali lipat dibanding pasien dengan status lajang. Atau dapat diartikan juga bahwa pasien dengan status lajang memiliki risiko mengalami metastasis sebesar 6,67 kali dibanding pasien menikah dan sebesar 9,09 kali dibandingkan pasien dengan status janda.

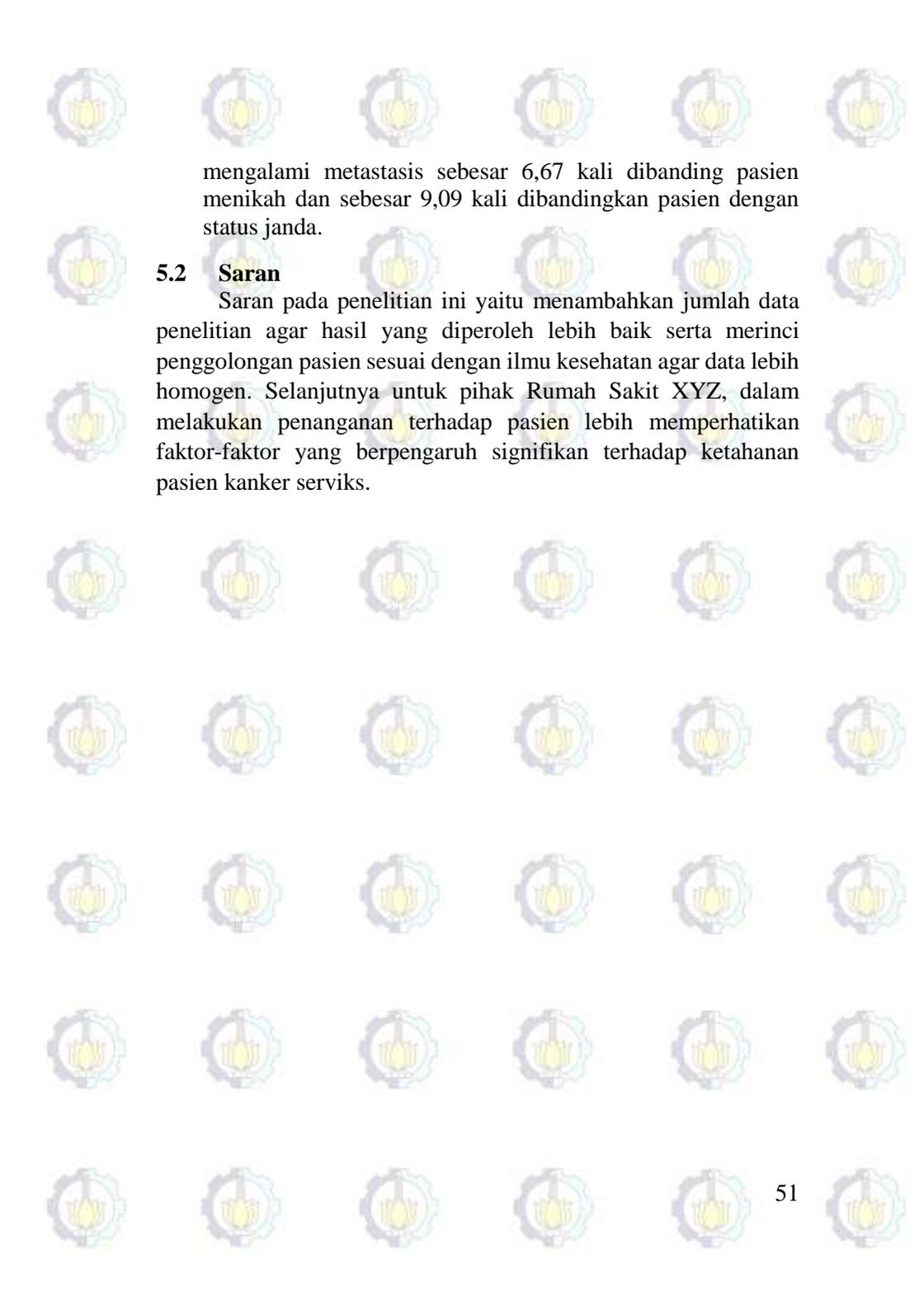
## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan pada Bab IV maka kesimpulan yang diperoleh pada penelitian ini antara lain:

1. Dari 120 pasien kanker serviks di Rumah Sakit XYZ, mayoritas pasien berada pada stadium II dan III dengan jumlah sebanyak 41 dan 40 pasien. Selain itu pasien kanker serviks didominasi oleh pasien berusia 46-65 tahun dan pasien yang sudah menikah. Pasien yang menjalani *treatment* berupa operasi, radioterapi, kemoterapi dan hormonal terapi secara berturut-turut sebanyak 6, 12, 10 dan 4 pasien. Sisanya tidak mendapatkan *treatment*.
2. Pada faktor stadium antara stadium I, II, III dan IV minimal terdapat satu stadium yang memiliki probabilitas ketahanan untuk tidak mengalami metastasis yang berbeda dari yang lain. Begitu pula dengan faktor status pernikahan, antara pasien belum menikah, menikah dan janda minimal terdapat satu status yang memiliki probabilitas ketahanan untuk tidak mengalami metastasis yang berbeda. Antara pasien yang menjalani operasi dan tidak menjalani operasi memiliki probabilitas ketahanan untuk tidak mengalami metastasis yang berbeda.
3. Variabel atau faktor yang berpengaruh signifikan terhadap waktu ketahanan metastasis pada pasien kanker serviks setelah dilakukan seleksi model yaitu stadium 4, usia 46-65 tahun, pasien yang menikah dan pasien yang sudah janda.
4. *Hazard ratio* untuk stadium 4 sebesar 8,69 yang dapat diartikan bahwa pasien dengan stadium 4 memiliki risiko mengalami metastasis sebesar 8,69 kali lebih besar dibandingkan pasien dengan stadium 1. Pasien dengan usia 26-45 tahun memiliki risiko mengalami metastasis sebesar 2,94 kali lebih besar dibandingkan pasien usia 46-65 tahun. Selanjutnya pasien dengan status lajang memiliki risiko



mengalami metastasis sebesar 6,67 kali dibanding pasien menikah dan sebesar 9,09 kali dibandingkan pasien dengan status janda.

## 5.2 **Saran**

Saran pada penelitian ini yaitu menambahkan jumlah data penelitian agar hasil yang diperoleh lebih baik serta merinci penggolongan pasien sesuai dengan ilmu kesehatan agar data lebih homogen. Selanjutnya untuk pihak Rumah Sakit XYZ, dalam melakukan penanganan terhadap pasien lebih memperhatikan faktor-faktor yang berpengaruh signifikan terhadap ketahanan pasien kanker serviks.

## DAFTAR PUSTAKA

- Afifah, A. N. (2016). *Regresi Cox Extended untuk Memodelkan Ketahanan Hidup Penderita Kanker Serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya*. Surabaya: ITS Press.
- American Cancer Society. (2017). *Cancer Facts & Figures 2017*. Atlanta: American Cancer Society.
- American Cancer Society. (2019). *Cervical Cancer Causes, Risk Factors, and Prevention*. Retrieved from American Cancer Society: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/causes-risks-prevention.html> diakses pada tanggal 4 Maret 2019.
- American Society of Clinical Oncology. (2019). *What is Metastasis?*. Retrieved from Cancer.Net: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/cancer-basics/what-metastasis> diakses pada tanggal 13 Juni 2019.
- Aziz, M. F. (2009). Gynecological Cancer in Indonesia. *J Gynecol Oncol*, **20**, No. 1: 8-10
- Bruni, L., Albero, G., Serrano, B., Mena, M., Gómez, D., Muñoz, J., Bosch, F. X., dan de Sanjosé, S. (2018). *ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Disease in Indonesia: Summary Report 10 December 2018*. Geneva: IARC Press.
- Bruni, L., Albero, G., Serrano, B., Mena, M., Gómez, D., Muñoz, J., Bosch, F. X., dan de Sanjosé, S. (2019). *ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World: Summary Report 22 January 2019*. Geneva: IARC Press.
- Collet, D. (2003). *Modelling Survival Data in Medical Research Second Edition*. London: Chapman & Hall/CRC.

- Fagundes, M. d., Carneiro, S. R., Rosario, P. d., Neves, L. M., Souza, G. d., dan Pinheiro, M. d. (2017). Five-Year Survival and Associated Factors in Women Treated for Cervical Cancer at a Reference Hospital in the Brazilian Amazon. *PLoS ONE*, **12**, No. 9: 3-9.
- Gill, R. D. (2013). Understanding Cox's Regression Model: A Martingale Approach. *American Statistical Association*, **79**, No. 386: 441-447.
- Harlan, J. (2017). *Analisis Survival*. Depok: Gunadarma.
- International Agency for Research of Cancer. (2005). *IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 10: Cervix Cancer Screening*. Prancis: IARC Press.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2013). *infoDATIN*. Retrieved from Kementrian Kesehatan RI: <http://www.depkes.go.id>>infodatin-kanker diakses pada tanggal 13 Juni 2019.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2015). *Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan*. Jakarta.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). *Cegah Kanker Serviks, Kenali Lebih Dalam Pembunuh Nomor Satu Kaum Hawa*. Retrieved from Kementrian Kesehatan RI: <http://www.depkes.go.id/development/site/depkes/index.php?cid=1-17073100005&id=cegah-kanker-serviks-kenali-lebih-dalam-pembunuh-nomor-satu-kaum-hawa> di akses pada tanggal 27 Januari 2019.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2019). *Panduan Penatalaksanaan Kanker Serviks*. Retrieved from Kementrian Kesehatan RI: <http://www.kanker-kemenkes.go.id>>PPKServiks diakses pada tanggal 11 Maret 2019.
- Kleinbaum, D., dan Klein, M. (2012). *Survival Analysis: A Self-Learning Text Third Edition*. London: Springer.

- Li, H., Wu, X., dan Cheng, X. (2016). Advance in Diagnosis and Treatment of Metastatic Cervical Cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*, **27**, No 4: 1-5
- Muhamad, N. A., Kamaluddin, M. A., Adon, M. Y., Noh, M. A., Bakhtiar, M. F., Tamim, N. S. I., Mahmud, S. H, Aris, T. (2015). Survival Rates of Cervical Cancer Patients in Malaysia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **16**, No. 7: 3067-3072.
- Sharma, P., dan Pattanshetty, S. M. (2018). A study on risk factors of cervical cancer among patients attending a tertiary care hospital: A case-control study. *Clinical Epidemiology and Global Health*, **6**, 83-87.
- Sinta, N. A. (2010). *Kanker Serviks dan Infeksi Human Papillomavirus (HPV)*. Jakarta: Javamedia Network.
- Suwiyoga, I. K. (2010). Beberapa Masalah Pap Smear Sebagai Alat Diagnosis Dini Kanker Serviks di Indonesia. *Journal Universitas Udayana*, **3**, No. 1: 1-5.
- Tableman, M., dan Kim, J. S. (2004). *Survival Analysis Using S: Analysis of Time-to-Event Data*. New York: Chapman & Hall/CRC.
- Wang, J., Wang, T., Yang, Y., Chai, Y., Shi, F., dan Liu, Z. (2015). Patient Age, Tumor Appearance and Tumor Size are Risk Factors for Early Recurrence of Cervical Cancer. *Molecular and Clinical Oncology*, **3**, 263-366.
- Wijayanti, R. (2014). *Perbandingan Analisis Regresi Cox dan Analisis Survival Bayesian pada Ketahanan Hidup Pasien Kanker Serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya*. Surabaya: ITS.
- World Health Organization. (2013). *Comprehensive Cervical Cancer Prevention and Control: A Healthier Future for Girls and Woman*. Geneva: WHO Press.

Zunayda, F. E. (2018). *Analisis Survival pada Penderita Gagal Ginjal di Unit Hemodialisa RSUD Dr. R. Sosodoro Djatikoesoemo*. Surabaya: ITS.



## LAMPIRAN

### Lampiran 1. Data Penelitian

No	$T$	$D$	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$X_4$	$X_5$	$X_6$	$X_7$	$X_8$
1	26	0	2	1	2	0	0	0	0	0
2	45	0	3	0	1	0	0	0	0	0
3	182	0	3	1	2	0	0	0	0	0
4	51	0	2	1	1	0	0	0	0	0
5	1	1	4	0	1	0	0	0	0	0
6	56	1	2	1	1	0	0	0	0	0
7	66	1	2	0	1	0	0	1	0	0
8	21	0	1	1	1	0	0	0	0	0
9	1	1	4	1	0	0	0	0	0	0
10	3	0	2	1	1	0	0	0	0	0
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
120	666	0	2	0	2	0	0	0	0	0

Keterangan:

$T$  = Waktu survival (*survival time*)

$D$  = Status sensor pasien

$X_1$  = Stadium pasien

$X_2$  = Usia pasien

$X_3$  = Status pernikahan pasien

$X_4$  = Histori Kanker pasien

$X_5$  = Jenis *treatment* yang dijalani selama perawatan adalah operasi

$X_6$  = Jenis *treatment* yang dijalani selama perawatan adalah radioterapi

$X_7$  = Jenis *treatment* yang dijalani selama perawatan adalah kemoterapi

$X_8$  = Jenis *treatment* yang dijalani selama perawatan adalah hormonal terapi

**Lampiran 2.** Syntax R untuk Kaplan Meier dan Uji Log Rank

```

#load package
library(survival)
library(MASS)
library(km.ci)
library(dplyr)
library(survminer)

#read data
Data <- read.csv("E://Data.csv")

#Kaplan Meier dan Log Rank Stadium
KM1 <- survfit(Surv(Time,Status)~Stadium)
ggsurvplot(KM1, data=Data, legend.labs=c("Stadium I", "Stadium
      II", "Stadium III", "Stadium IV"), break.time.by = 300,
      font.x=11, font.y=11, font.tickslab=9)
LR1=survdiff(Surv(Time,Status)~Stadium)

#Kaplan Meier dan Log Rank Usia
KM2 <- survfit(Surv(Time,Status)~Usia)
ggsurvplot(KM2, data=Data, legend.labs=c("26-45 Tahun", "46-
      65 Tahun", "Diatas 65 Tahun"), break.time.by = 300,
      font.x=11, font.y=11, font.tickslab=9)
LR2=survdiff(Surv(Time,Status)~Usia)

#Kaplan Meier dan Log Rank Status Pernikahan
KM3 <- survfit(Surv(Time,Status)~Status.Pernikahan)
ggsurvplot(KM3, data=Data, legend.labs= c("Lajang","Menikah",
      "Janda"), break.time.by = 300, font.x=11, font.y=11,
      font.tickslab=9)
LR3=survdiff(Surv(Time,Status)~Status.Pernikahan)

```

## Lampiran 2. Syntax R untuk Kaplan Meier dan Uji Log Rank (Lanjutan)

```
#Kaplan Meier dan Log Rank Histori Kanker
KM5 <- survfit(Surv(Time,Status)~Histori.Kanker)
ggsurvplot(KM5, data=Data, legend.labs=c("Tidak Ada Riwayat
      Kanker", "Ada Riwayat Kanker"), break.time.by = 300,
      font.x=11, font.y=11, font.tickslab=9)
LR5=survdiff(Surv(Time,Status)~Histori.Kanker)

#Kaplan Meier dan Log Rank Surgery
KM6 <- survfit(Surv(Time,Status)~Surgery)
ggsurvplot(KM6, data=Data, legend.labs=c("Tidak Operasi",
      "Operasi"), break.time.by = 300,font.x=11, font.y=11,
      font.tickslab=9)
LR6=survdiff(Surv(Time,Status)~Surgery)

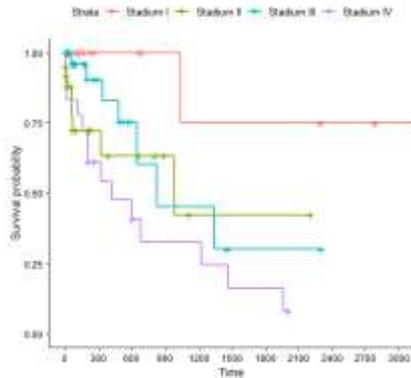
#Kaplan Meier dan Log Rank Radioterapi
KM7 <- survfit(Surv(Time,Status)~Radiotherapy)
ggsurvplot(KM7, data=Data, legend.labs=c("Tidak Radioterapi",
      "Radioterapi"), break.time.by = 300, font.x=11,
      font.y=11, font.tickslab=9)
LR7=survdiff(Surv(Time,Status)~Radiotherapy)

#Kaplan Meier Kemoterapi
KM8 <- survfit(Surv(Time,Status)~Chemotherapy)
ggsurvplot(KM8, data=Data, legend.labs=c("Tidak Kemoterapi",
      "Kemoterapi"), break.time.by = 300, font.x=11,
      font.y=11, font.tickslab=9)
LR8=survdiff(Surv(Time,Status)~Chemotherapy)
```

**Lampiran 2.** Syntax R untuk Kaplan Meier dan Uji Log Rank  
(Lanjutan)

```
#Kaplan Meier Hormonal Therapy
KM9 <- survfit(Surv(Time,Status)~Hormonal.Theraphy)
ggsurvplot(KM9, data=Data, legend.labs=c("Tidak Hormonal
      Terapi", "Hormonal Terapi"), break.time.by = 300,
      font.x=11, font.y=11, font.tickslab=9)
LR9=survdiff(Surv(Time,Status)~Hormonal.Theraphy)
```

### Lampiran 3. Hasil Kurva KM dan Log Rank

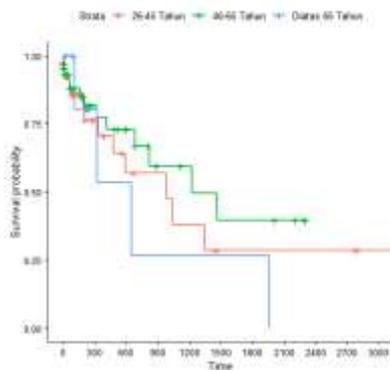


Call:

`survdif(formula = Surv(Time, Status) ~ Stadium)`

	N	Observed	Expected	(O-E) <sup>2</sup> /E	(O-E) <sup>2</sup> /V
Stadium=1	21	1	6.75	4.899	6.431
Stadium=2	41	9	7.17	0.466	0.622
Stadium=3	40	7	9.55	0.682	1.010
Stadium=4	18	14	7.52	5.573	7.506

Chisq= 11.7 on 3 degrees of freedom, p= 0.009



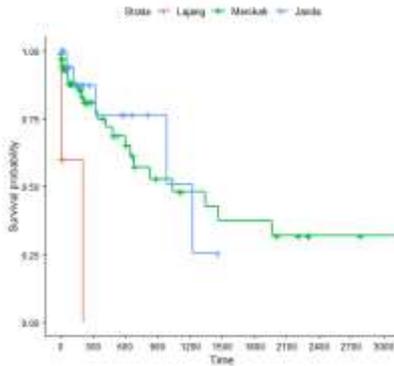
### Lampiran 3. Hasil Kurva KM dan Log Rank (Lanjutan)

Call:

survdif(formula = Surv(Time, Status) ~ Usia)

	N	Observed	Expected	(O-E) <sup>2</sup> /E	(O-E) <sup>2</sup> /V
Usia=0	46	13	11.52	0.190	0.304
Usia=1	67	14	16.97	0.521	1.157
Usia=2	7	4	2.51	0.891	0.975

Chisq= 1.6 on 2 degrees of freedom, p= 0.4



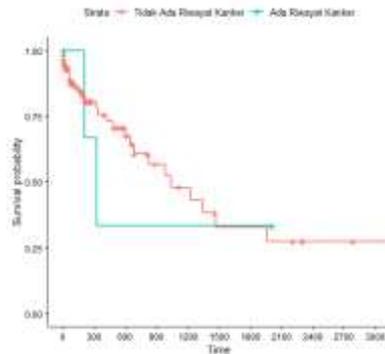
Call:

survdif(formula = Surv(Time, Status) ~ Status.Pernikahan)

	N	Obs.	Expected	(O-E) <sup>2</sup> /E	(O-E) <sup>2</sup> /V
Status.Pernikahan=0	5	3	0.378	18.2119	18.780
Status.Pernikahan=1	88	23	24.299	0.0694	0.330
Status.Pernikahan=2	27	5	6.324	0.2771	0.357

Chisq= 18.9 on 2 degrees of freedom, p= 8e-05

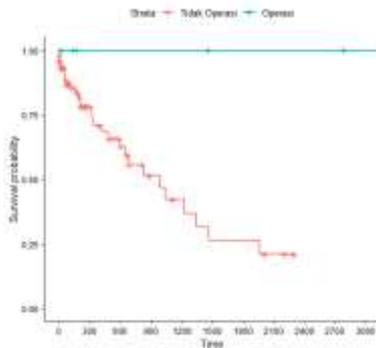
### Lampiran 3. Hasil Kurva KM dan Log Rank (Lanjutan)



survdif(formula = Surv(Time, Status) ~ Histori.Kanker)

	N	Observed	Expected	(O-E) <sup>2</sup> /E	(O-E) <sup>2</sup> /V
Histori.Kanker=0	116	29	29.32	0.00342	0.0639
Histori.Kanker=1	4	2	1.68	0.05954	0.0639

Chisq= 0.1 on 1 degrees of freedom, p= 0.8



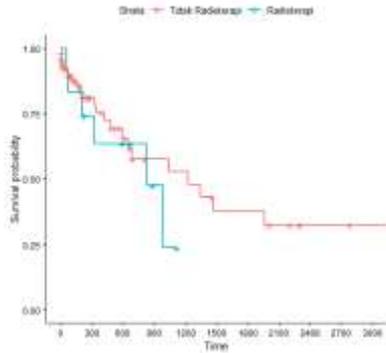
Call:

survdif(formula = Surv(Time, Status) ~ Surgery)

	N	Observed	Expected	(O-E) <sup>2</sup> /E	(O-E) <sup>2</sup> /V
Surgery=0	114	31	27.33	0.494	4.42
Surgery=1	6	0	3.67	3.675	4.42

Chisq= 4.4 on 1 degrees of freedom, p= 0.04

### Lampiran 3. Hasil Kurva KM dan Log Rank (Lanjutan)

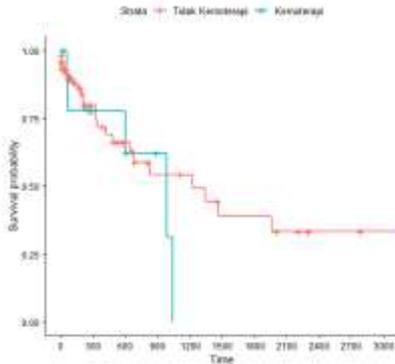


Call:

survdifff(formula = Surv(Time, Status) ~ Radiotherapy)

	N	Observed	Expected	(O-E) <sup>2</sup> /E	(O-E) <sup>2</sup> /V
Radiotherapy=0	108	25	26.5	0.0851	0.611
Radiotherapy=1	12	6	4.5	0.5015	0.611

Chisq= 0.6 on 1 degrees of freedom, p= 0.4



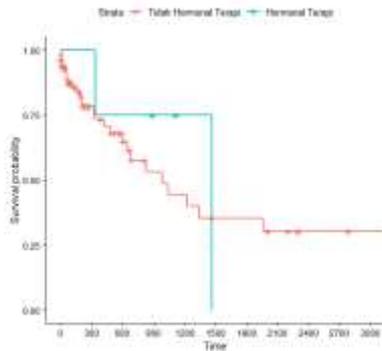
Call:

survdifff(formula = Surv(Time, Status) ~ Chemotherapy)

	N	Observed	Expected	(O-E) <sup>2</sup> /E	(O-E) <sup>2</sup> /V
Chemotherapy=0	110	26	27.49	0.0804	0.731
Chemotherapy=1	10	5	3.51	0.6295	0.731

Chisq= 0.7 on 1 degrees of freedom, p= 0.4

### Lampiran 3. Hasil Kurva KM dan Log Rank (Lanjutan)



Call:

```
survdif(formula = Surv(Time, Status) ~ Hormonal.Therapy)
```

	N	Observed	Expected	(O-E)^2/E	(O-E)^2/V
Hormonal.Therapy=0	116	29	28.32	0.0161	0.192
Hormonal.Therapy=1	4	2	2.68	0.1708	0.192

Chisq= 0.2 on 1 degrees of freedom, p= 0.7

**Lampiran 4.** Syntax R untuk Regresi Cox

```
#Regresi Cox PH
coxPH<-coxph(formula=Surv(Time,Status) ~Stadium + Usia +
              Status.Pernikahan + Histori.Kanker + Surgery +
              Radiotherapy + Chemotherapy+ Hormonal.Theraphy)
summary(coxPH)

#Asumsi Cox PH
test.ph <- cox.zph(coxPH)
print(test.ph)

#Backward AIC
Backward <- stepAIC(coxPH, direction = "backward")
Backward$anova

model.terbaik <- coxph(formula=Surv(Time,Status) ~Stadium +
Usia + Status.Pernikahan + Surgery)
model.terbaik
```

### Lampiran 5. Hasil Regresi Cox

```
# Cox PH
coxph(formula = Surv(Time, Status) ~ Stadium + Usia + Status.P
ernikahan + Histori.Kanker + Surgery + Radiotherapy + Chemoth
erapy + Hormonal.Theraphy)
              coef      exp(coef)  se(coef)      z      p
Stadium2      1.85e+00  6.33e+00  1.08e+00  1.72  0.086
Stadium3      1.29e+00  3.64e+00  1.09e+00  1.19  0.234
Stadium4      2.46e+00  1.17e+01  1.10e+00  2.23  0.025
Usia1         -1.09e+00  3.36e-01  4.70e-01  -2.33  0.020
Usia2         -8.94e-01  4.09e-01  7.45e-01  -1.20  0.230
Status.Pernikahan1 -1.48e+00  2.28e-01  8.00e-01  -1.85  0.065
Status.Pernikahan2 -2.01e+00  1.34e-01  8.54e-01  -2.36  0.018
Histori.Kanker1  -5.78e-01  5.61e-01  8.33e-01  -0.69  0.488
Surgery1      -1.84e+01  1.07e-08  6.32e+03  0.00  0.998
Radiotherapy1  3.78e-01  1.46e+00  5.83e-01  0.65  0.516
Chemotherapy1 -1.26e-01  8.82e-01  5.98e-01  -0.21  0.833
Hormonal.Theraphy1 -7.55e-01  4.70e-01  8.09e-01  -0.93  0.350
Likelihood ratio test=29.46 on 12 df, p=0.003
n= 120, number of events= 31
```

### #Asumsi PH

	rho	chisq	p
Stadium2	-0.2919	2.43e+00	0.119
Stadium3	-0.1041	3.08e-01	0.579
Stadium4	-0.1255	5.31e-01	0.466
Usia1	-0.2272	2.20e+00	0.138
Usia2	-0.1182	6.68e-01	0.414
Status.Pernikahan1	0.0169	1.19e-02	0.913
Status.Pernikahan2	0.1061	3.84e-01	0.535
Histori.Kanker1	-0.1235	6.29e-01	0.428
Surgery1	-0.5141	1.00e-07	1.000
Radiotherapy1	0.1747	1.14e+00	0.286

**Lampiran 5. Hasil Regresi Cox (Lanjutan)**

Chemotherapy1	0.0380	5.71e-02	0.811
Hormonal.Theraphy1	0.1689	1.11e+00	0.292
GLOBAL	NA	1.10e+01	0.526

# Backward AIC

Start: AIC=219.22

Surv(Time, Status) ~ Stadium + Usia + Status.Pernikahan + Histori.Kanker + Surgery+ Radiotherapy + Chemotherapy + Hormonal.Theraphy

	Df	AIC
- Chemotherapy	1	217.26
- Radiotherapy	1	217.63
- Histori.Kanker	1	217.75
- Hormonal.Theraphy	1	218.22
<none>		219.22
- Status.Pernikahan	2	220.16
- Surgery	1	220.49
- Usia	2	220.65
- Stadium	3	222.30

Step: AIC=217.27

Surv(Time, Status) ~ Stadium + Usia + Status.Pernikahan + Histori.Kanker + Surgery + Radiotherapy + Hormonal.Theraphy

	Df	AIC
- Radiotherapy	1	215.63
- Histori.Kanker	1	215.75
- Hormonal.Theraphy	1	216.24
<none>		217.26
- Surgery	1	218.49
- Status.Pernikahan	2	218.56
- Usia	2	219.10
- Stadium	3	220.43

### Lampiran 5. Hasil Regresi Cox (Lanjutan)

Step: AIC=215.63

Surv(Time, Status) ~ Stadium + Usia + Status.Pernikahan + Histori.Kanker + Surgery + Hormonal.Theraphy

	Df	AIC
- Histori.Kanker	1	214.09
- Hormonal.Theraphy	1	214.42
<none>		215.63
- Surgery	1	217.00
- Usia	2	217.16
- Status.Pernikahan	2	217.81
- Stadium	3	218.54

Step: AIC=214.09

Surv(Time, Status) ~ Stadium + Usia + Status.Pernikahan + Surgery + Hormonal.Theraphy

	Df	AIC
- Hormonal.Theraphy	1	212.66
<none>		214.09
- Surgery	1	215.48
- Usia	2	215.74
- Status.Pernikahan	2	216.41
- Stadium	3	216.65

Step: AIC=212.66

Surv(Time, Status) ~ Stadium+Usia+Status.Pernikahan + Surgery

	Df	AIC
<none>		212.66
- Surgery	1	214.13
- Stadium	3	214.74
- Status.Pernikahan	2	215.00
- Usia	2	215.06

## SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini, mahasiswa Departemen Statistika FMKSD ITS dengan identitas berikut:

Nama : Sri Mulyani  
NRP : 0621154000054

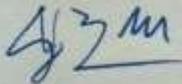
menyatakan bahwa data yang digunakan dalam Tugas Akhir ini merupakan data sekunder yang diambil dari penelitian, yaitu:

Judul : Metode Hybrid *Smoothing* untuk Memodelkan *Survival Rate* dan Mengklasterkan Pasien Kanker Serviks  
Peneliti : Jerry D.T Purnomo, S.Si., M.Si., Ph.D.  
Sumber data : Rumah Sakit XYZ

Surat pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya. Jika terdapat pemalsuan data, saya siap menerima sanksi sesuai aturan yang berlaku

Mengetahui  
Pembimbing Tugas Akhir

Surabaya, Juli 2019



(Jerry D.T Purnomo, S.Si., M.Si., Ph.D)  
NIP. 19810223 200812 1 003



(Sri Mulyani)  
NRP. 0621154000054

## BIODATA PENULIS



Penulis dengan nama lengkap Sri Mulyani, lahir di Sukoharjo 1 Mei 1997. Anak bungsu dari empat saudara dan merupakan anak dari Slamet Yamto Wiyono dan Ginah. Selama hidupnya, penulis mulai menempuh pendidikan formal di SD Negeri 02 Ngasinan pada tahun 2003-2009, SMP Negeri 01 Bulu tahun 2009-2012, dan SMA Negeri 01 Sukoharjo pada tahun 2012-2015. Setelah lulus SMA, penulis melanjutkan studi S1 di Departemen Statistika ITS pada tahun 2015. Selama perkuliahan, penulis bergabung di beberapa organisasi dan kepanitiaan. Pada tahun pertama penulis menjadi Staf Magang Kesma HIMASTA ITS 15/16 dan menjadi volunteer PRS 2016. Pada tahun kedua penulis menjadi Staf Kewirausahaan HIMASTA ITS 16/17 dan menjadi panitia PRS 2017 sie perlengkapan. Di tahun ketiga penulis menjadi Kabiro *Fundraising* HIMASTA ITS 17/18. Penulis juga aktif di paguyuban asal daerah penulis atau forda yang disebut IKEMAS. Untuk informasi maupun saran mengenai Tugas Akhir ini, pembaca dapat menghubungi penulis di alamat email [yaniyani837@gmail.com](mailto:yaniyani837@gmail.com) atau via LINE dengan id smy\_yani.