



TESIS - KS185411

**ESTIMASI FUNGSI *BASELINE HAZARD* PADA  
MODEL COX DENGAN METODE  
*MAXIMUM PENALIZED LIKELIHOOD*  
(Studi Kasus : Kanker Otak di C-Tech Labs Edwar  
Technology, Tangerang)**

**ALMIRA IVAH EDINA  
06211850010013**

Dosen Pembimbing  
Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D  
Dr. Purhadi, M.Sc

Program Magister  
Departemen Statistika  
Fakultas Sains dan Analitika Data  
Institut Teknologi Sepuluh Nopember  
Surabaya  
2020





TESIS - KS185411

**ESTIMASI FUNGSI *BASELINE HAZARD* PADA  
MODEL COX DENGAN METODE  
*MAXIMUM PENALIZED LIKELIHOOD*  
(Studi Kasus : Kanker Otak di C-Tech Labs Edwar  
Technology, Tangerang)**

**ALMIRA IVAH EDINA  
06211850010013**

Dosen Pembimbing  
Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D  
Dr. Purhadi, M.Sc

Program Magister  
Departemen Statistika  
Fakultas Sains dan Analitika Data  
Institut Teknologi Sepuluh Nopember  
Surabaya  
2020





**THESIS - KS185411**

**ESTIMATION OF BASELINE HAZARD FUNCTION ON  
COX MODEL USING  
MAXIMUM PENALIZED LIKELIHOOD  
(Case Study : Brain Cancer at C-Tech Labs Edwar,  
Tangerang)**

**ALMIRA IVAH EDINA  
06211850010013**

**Supervisor  
Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D  
Dr. Purhadi, M.Sc**

**Magister Program  
Department of Statistics  
Faculty of Science and Data Analytics  
Institut Teknologi Sepuluh Nopember  
Surabaya  
2020**



## LEMBAR PENGESAHAN TESIS

Tesis disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
**Magister Statistika (M.Stat)**  
di  
**Institut Teknologi Sepuluh Nopember**

Oleh:

**ALMIRA IVAH EDINA**  
**NRP: 06211850010013**

Tanggal Ujian : 29 Juli 2020  
Periode Wisuda : September 2020

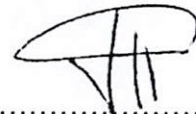
Disetujui oleh:

**Pembimbing:**

1. Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D  
NIP: 19720923 199803 2 001

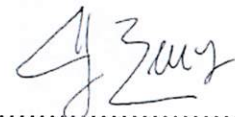


2. Dr. Purhadi, M.Sc  
NIP: 19620204 198701 1 001



**Penguji :**

1. Jerry Dwi Trijoyo Purnomo, M.Si, Ph.D  
NIP: 19810223 200812 1 003




2. Dr.rer.pol. Dedy Dwi Prastyo, M.Si  
NIP: 19831204 200812 1 002



Kepala Departemen Statistika  
Fakultas Sains dan Analitika Data

  
Dr. Dra Kartika Fithriasari, M.Si.

NIP: 19691212 199303 2 002 





**Estimasi Fungsi *Baseline Hazard* pada Model Cox  
dengan Metode *Maximum Penalized Likelihood***  
(Studi Kasus : Kanker Otak di C-Tech Labs Edwar Technology, Tangerang)

Oleh : Almira Ivah Edina  
NRP : 062118 5001 0013  
Pembimbing : Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D  
Co-Pembimbing : Dr. Purnadi, M.Sc

**ABSTRAK**

*Survival analysis* atau analisis ketahanan hidup adalah metode statistik dimana variabel yang diperhatikan adalah waktu sampai terjadinya peristiwa. Metode yang dapat digunakan dalam analisis ketahanan hidup adalah regresi Cox. Pada regresi Cox, bentuk fungsi *baseline hazard* tidak diketahui. Tanpa fungsi *baseline* akan terdapat komponen penting yang hilang dan hasilnya tidak dapat digunakan untuk melaporkan keseluruhan model. Ada beberapa metode yang dapat dilakukan untuk mengestimasi fungsi *Baseline Hazard*, Diantaranya adalah Metode Breslow, *Maximum Likelihood* (ML), *Ordinary Least Square* (OLS), *Partial Likelihood* (PL), dan *Maximum Penalized Likelihood* (MPL). Penelitian ini mengkaji *maximum penalized likelihood* untuk mengestimasi fungsi *baseline hazard* dan mengaplikasikannya ke pasien kanker otak di C-Tech Labs Edwar Technology, Tangerang. Pada penelitian ini pemodelan yang digunakan menggunakan taraf signifikansi 5% dan 10%. Hasil model Cox PH dengan MPL pada taraf signifikansi 5% disimpulkan bahwa laju kematian pasien kanker otak dari hari ke-0 saat melakukan terapi ECCT hingga hari ke-600 (2 tahun) turun dengan cepat, akan tetapi setelah 2 tahun laju kematian pasien kanker otak menurun secara perlahan. Berdasarkan nilai *hazard ratio* diketahui bahwa terdapat penurunan resiko kematian pasien kanker otak sebesar 0,84 setiap pasien melakukan konsultasi ECCT dan diketahui pula bahwa pasien kanker otak yang melakukan radioterapi memiliki resiko untuk meninggal 2,58 kali lebih besar dibandingkan yang tidak melakukan radioterapi. Pada model Cox PH dengan MPL pada taraf signifikansi 10% disimpulkan bahwa laju kematian pasien kanker otak dari hari ke-0 saat melakukan terapi ECCT hingga hari ke-600 turun dengan cepat. Selanjutnya apabila dilihat dari hari ke-600 tersebut hingga hari ke-1900 laju kematian pasien kanker otak menurun secara lambat. Akan tetapi, laju kematian konstan setelah melakukan terapi ECCT pada tahun kelima. *Hazard ratio* pada model ini menjelaskan bahwa resiko pasien kanker otak yang berjenis kelamin perempuan untuk meninggal lebih kecil 0,63 dibandingkan pasien kanker otak yang berjenis kelamin laki-laki. Diketahui pula bahwa terdapat penurunan resiko kematian pasien kanker otak sebesar 0,86 setiap pasien melakukan konsultasi. Selanjutnya nilai *hazard ratio* pada variabel status radioterapi menjelaskan bahwa pasien kanker otak yang melakukan radioterapi memiliki resiko untuk meninggal 2,32 kali lebih besar dibandingkan yang tidak melakukan radioterapi.

**Kata kunci:** *Estimasi Baseline Hazard, Electro Capacitive Cancer Therapy, Maximum Penalized Likelihood*

*(halaman ini sengaja dikosongkan)*

**ESTIMATION OF BASELINE HAZARD FUNCTIONS ON COX MODEL  
USING MAXIMUM PENALIZED LIKELIHOOD**

(Case Study : Brain Cancer at C-Tech Labs Edwar Technology, Tangerang)

By : Almira Ivah Edina  
Student Identity Number : 062118 5001 0013  
Supervisor : Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D  
Co-supervisor : Dr. Purhadi, M.Sc

**ABSTRACT**

Survival analysis is a group of a statistical method whereby variables to consider the occurrence time of the event. The method that can be used in survival analysis is Cox regression, In Cox regression, the baseline hazard function is unknown. Without baseline hazard function, there will be important components missing and the result cannot be used to report the whole model. There are several methods that can be used to estimate the baseline hazard function, including the Breslow method, Maximum Likelihood (ML), Ordinary Least Squares (OLS), Partial Likelihood (PL), and Maximum Penalized Likelihood (MPL). This research used significance level of 5% and 10% for modelling. The result of the Cox PH model with MPL at a significance level of 5% concluded that the death rate of brain cancer patients from day 9 when taking ECCT up to day 600 (2 years) decreases quickly, but after 2 years the death rate of brain cancer decreases slowly. Based on the hazard ratio, it is known that there is a reduction in the death risk of brain cancer patients by 0,84 times each patient consulting and it is also known that brain cancer patients who do radiotherapy have a death risk 2.58 times greater than those who do not do radiotherapy. In the Cox PH model with MPL at a significance level of 10% concluded that the death rate of brain cancer patients from day 0 up to day 600 (2 years) decreases quickly. Furthermore, when viewed from the 600<sup>th</sup> day up to the 1900<sup>th</sup> day (5 years) decreases slowly. However, the death rate is constant after taking ECCT therapy in the 5<sup>th</sup> years. Hazard ration in this model explains that the death risk of female brain cancer patients is 0.63 times smaller than male brain cancer patients. It is also known that there is a reduced death risk of brain cancer patiens by 0.86 times each patient consulting. Furthermore, the hazard ratio of the radiotherapy explains that brain cancer patients who do radiotherapy have a death risk 2.32 times greater than those who do not do radiotherapy.

**Keywords:** *Baseline Hazard Estimation, Electro Capacitive Cancer Therapy, Maximum Penalized Likelihood*

*(halaman ini sengaja dikosongkan)*

## KATA PENGANTAR

Puji Syukur atas kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik, hidayah, serta karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan laporan Tesis yang berjudul “**Estimasi Fungsi *Baseline Hazard* pada Model Cox dengan Metode *Maximum Penalized Likelihood*** (Studi Kasus : Kanker Otak di C-Tech Labs Edwar Technology, Tangerang)” ini tepat pada waktunya. Penulisan laporan Tesis ini tidak akan berjalan dengan lancar tanpa bantuan dan dukungan beberapa pihak. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada :

1. Ibu Dr. Kartika Fithriasari, M.Si selaku Kepala Departemen Statistika ITS yang telah memberikan fasilitas, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis ini dengan baik.
2. Ibu Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D selaku Sekretaris Departemen I (Bidang Akademik, Kemahasiswaan, Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat) sekaligus dosen pembimbing yang telah banyak meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan penulis selama menyusun Tesis.
3. Ibu Dr. Vita Ratnasari, M.Si selaku Sekretaris Departemen II (Bidang Sumberdaya Keuangan, Sumber Daya Manusia, dan Sarana Prasarana) yang telah memberikan fasilitas, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis dengan baik.
4. Bapak Dr.rer.pol Dedy Dwi Prastyo, M.Si selaku Kepala Program Studi Pascasarjana Statistika ITS, dosen penguji, dan dosen wali yang telah memberikan masukan, arahan, dan bimbingan selama penulis menempuh pendidikan hingga dapat menyelesaikan Tesis.
5. Bapak Dr. Purhadi, M.Sc selaku dosen co-pembimbing yang telah banyak meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan penulis selama menyusun Tesis.
6. Bapak Jerry Dwi T Purnomo, M.Si, Ph.D selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan kepada penulis untuk hasil Tesis yang lebih baik.
7. Institut Teknologi Sepuluh Nopember karena telah memberikan beasiswa kepada penulis melalui beasiswa *fresh graduate*, sehingga penulis bisa melanjutkan pendidikan pascasarjana hingga selesai.

8. Dr. Edi Sukur, M.Eng dan tim C-tech Labs Edwar Technology yang telah bersedia memberikan data untuk keperluan Tesis dan memfasilitasi penulis dengan sangat baik selama proses pengambilan data di Tangerang.
9. Ayah Sugeng Wahyudi dan Ibu Asiyani selaku orang tua, Mas Adit, Mbak Fika, Fatih, serta keluarga lainnya yang telah memberikan dukungan, do'a, dan semangat, sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dengan baik.
10. Teman-teman seperjuangan S2 (Ria, Endah, Sania, Devi, dan Selvi) yang telah memberikan warna dalam setiap kebersamaan yang dilakukan, sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan.
11. Teman-teman seangkatan S2 Statistika ITS Angkatan 2018 Ganjil yang telah berjuang bersama untuk menyelesaikan pendidikan.
12. Seluruh pihak yang belum dapat penulis sebutkan satu per satu dalam penyusunan Tesis ini.

Penulis menyadari bahwa laporan Tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat membangun sangat diharapkan agar nantinya menjadi koreksi untuk penelitian yang akan datang. Penulis juga berharap agar hasil Tesis ini dapat bermanfaat bagi semua pihak. Semoga kebaikan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis dibalas oleh Allah SWT.

Surabaya, Agustus 2020

**Almira Ivah Edina**

## DAFTAR ISI

<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> .....	xvii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xix
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xxi
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang Masalah .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.3 Tujuan .....	5
1.4 Manfaat .....	5
1.5 Batasan Masalah .....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	7
2.1 Analisis Ketahanan Hidup .....	7
2.2 Waktu Ketahanan ( <i>Survival Time</i> ) .....	9
2.3 Data Tersensor .....	10
2.4 Kurva Kaplan-Meier dan Pengujian Log-Rank .....	12
2.5 Model Cox Proportional Hazard .....	14
2.6 Estimasi <i>Baseline Hazard</i> Menggunakan <i>Maximum Penalized Likelihood</i> .....	17
2.9 Asumsi Proportional Hazard .....	22
2.10 Gambaran Umum Kanker Otak .....	24
2.11 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Ketahanan Hidup Pasien Kanker Otak .....	25

<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>29</b>
3.1 Kajian Teori .....	29
3.1.1 Estimasi Parameter Model Cox dan Fungsi <i>Baseline Hazard</i> dengan Metode <i>Maximum Penalized Likelihood</i> .....	29
3.1.2 Mengkaji Sifat Kekonvergensi Parameter Fungsi <i>Baseline Hazard</i> .....	31
3.2 Kajian Terapan.....	32
3.2.1 Sumber Data.....	32
3.2.2 Kerangka Konsep Penelitian .....	33
3.2.3 Variabel Penelitian .....	34
3.2.4 Tahapan Analisis Data .....	37
3.2.5 Diagram Alir Analisis Data.....	38
<b>BAB IV ANALISIS DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>41</b>
4.1 Kajian Teori .....	41
4.1.1 Estimasi Parameter Model Cox dan Fungsi <i>Baseline Hazard</i> dengan Metode <i>Maximum Penalized Likelihood</i> .....	41
4.1.2 Sifat Kekonvergensi pada Estimasi Parameter Regresi Cox dan Fungsi <i>Baseline Hazard</i> .....	48
4.2 Kajian Terapan.....	50
4.2.1 Karakteristik Pasien Kanker Otak berdasarkan Statistika Deskriptif, Kurva <i>Survival</i> , dan Uji Log-Rank .....	50
4.2.2 Model Cox <i>Proportional Hazard</i> dengan MPL pada Pasien Kanker Otak .	64
4.2.3 Mendeteksi Asumsi <i>Proportional Hazard</i> (PH) .....	66
4.2.4 Pembentukan Model Cox <i>Proportional Hazard</i> dengan MPL pada Taraf Signifikansi 5% .....	72
4.2.5 Pembentukan Model Cox <i>Proportional Hazard</i> dengan MPL pada Taraf Signifikansi 10% .....	77



<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	82
5.1 Kesimpulan.....	82
5.2 Saran.....	83
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	85
<b>LAMPIRAN</b> .....	87
<b>BIODATA PENULIS</b> .....	105

*(halaman ini sengaja dikosongkan)*

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 3.1</b> Variabel Dependen Penelitian .....	34
<b>Tabel 3.2</b> Variabel Independen Penelitian.....	35
<b>Tabel 3.3</b> Definisi Operasional Variabel Independen Penelitian .....	35
<b>Tabel 3.4</b> Struktur Data Penelitian .....	36
<b>Tabel 4.1</b> Tabulasi Silang Jenis Kelamin dengan Status Pasien .....	52
<b>Tabel 4.2</b> Hasil Uji Log-Rank Berdasarkan Faktor Usia.....	53
<b>Tabel 4.3</b> Tabulasi Silang Usia Pasien dengan Status Pasien .....	54
<b>Tabel 4.4</b> Hasil Uji Log-Rank Berdasarkan Faktor Usia.....	55
<b>Tabel 4.5</b> Karakteristik Pasien Kanker Otak Berdasarkan Faktor Frekuensi Monitoring .....	55
<b>Tabel 4.6</b> Tabulasi Silang Status Operasi dengan Status Pasien.....	56
<b>Tabel 4.7</b> Hasil Uji Log-Rank Berdasarkan Faktor Status Operasi.....	57
<b>Tabel 4.8</b> Tabulasi Silang Status Kemoterapi dengan Status Pasien.....	58
<b>Tabel 4.9</b> Hasil Uji Log-Rank Berdasarkan Faktor Status Kemoterapi .....	59
<b>Tabel 4.10</b> Tabulasi Silang Status Radioterapi dengan Status Pasien.....	59
<b>Tabel 4.11</b> Hasil Uji Log-Rank Berdasarkan Faktor Status Radiopterapi.....	60
<b>Tabel 4.12</b> Tabulasi Silang Status Penggunaan Herbal dengan Status Pasien .....	61
<b>Tabel 4.13</b> Hasil Uji Log-Rank Berdasarkan Faktor Status Penggunaan Herbal...62	
<b>Tabel 4.14</b> Tabulasi Silang Status Penggunaan Terapi Lainnya dengan Status Pasien .....	63
<b>Tabel 4.15</b> Hasil Uji Log-Rank Berdasarkan Faktor Penggunaan Terapi Lainnya	64
<b>Tabel 4.16</b> Estimasi Parameter $\beta$ Model Cox PH tanpa estimasi fungsi <i>baseline hazard</i> .....	64
<b>Tabel 4.17</b> Estimasi Parameter $\beta$ Model Cox PH dengan estimasi fungsi <i>baseline hazard</i> .....	65
<b>Tabel 4.18</b> Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> dengan <i>Goodness of Fit</i> .....	71
<b>Tabel 4.19</b> Estimasi Parameter $\beta$ Model Cox PH dengan MPL .....	72
<b>Tabel 4.20</b> Nilai Knot.....	73
<b>Tabel 4.21</b> Nilai Basis Spline <i>Uniform</i> .....	73
<b>Tabel 4.22</b> Estimasi Parameter $\theta$ Model Cox PH dengan MPL.....	74
<b>Tabel 4.23</b> <i>Hazard Ratio</i> Model Cox PH dengan MPL .....	76

<b>Tabel 4.24</b> Estimasi Parameter Model Cox PH dengan MPL .....	77
<b>Tabel 4.25</b> Estimasi Parameter $\theta$ Model Cox PH dengan MPL .....	78
<b>Tabel 4.26</b> <i>Hazard Ratio</i> pada Model Cox PH dengan MPL .....	81

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1</b> Ilustrasi Waktu Ketahanan Pasien .....	10
<b>Gambar 2.2</b> Ilustrasi Data Sensor Kanan.....	11
<b>Gambar 2.3</b> Ilustrasi Data Sensor Kiri .....	12
<b>Gambar 2.4</b> Ilustrasi Data Sensor Interval.....	12
<b>Gambar 2.5</b> Ilustrasi Kurva Kaplan-Meier .....	13
<b>Gambar 2.6</b> Pakaian yang Digunakan untuk Terapi ECCT.....	27
<b>Gambar 3.1</b> Kerangka Konsep Penelitian.....	33
<b>Gambar 3.2</b> Kerangka Konsep Penelitian.....	33
<b>Gambar 3.3</b> Sistematisa Analisis Data .....	37
<b>Gambar 3.4</b> Tahap Analisis Data.....	38
<b>Gambar 4.1</b> Karakteristik Status Pasien Berdasarkan Jumlah Kasus .....	51
<b>Gambar 4.2</b> Kurva Kaplan-Meier Pasien Kanker Otak .....	52
<b>Gambar 4.3</b> Kurva Kaplan-Meier Pasien Kanker Otak Berdasarkan Jenis Kelamin.....	53
<b>Gambar 4.4</b> Kurva Kaplan-Meier Pasien Kanker Otak Berdasarkan Usia.....	54
<b>Gambar 4.5</b> Kurva Kaplan-Meier Pasien Kanker Otak Berdasarkan Status Operasi .....	56
<b>Gambar 4.6</b> Kurva Kaplan-Meier Pasien Kanker Otak Berdasarkan Status Kemoterapi .....	58
<b>Gambar 4.7</b> Kurva Kaplan-Meier Pasien Kanker Otak Berdasarkan Status Radioterapi .....	60
<b>Gambar 4.8</b> Kurva Kaplan-Meier Pasien Kanker Otak Berdasarkan Status Penggunaan Herbal .....	62
<b>Gambar 4.9</b> Kurva Kaplan-Meier Pasien Kanker Otak Berdasarkan .....	63
<b>Gambar 4.10</b> Plot Residual Cox-Snell Berdasarkan Jenis Kelamin.....	67
<b>Gambar 4.11</b> Plot Residual Cox-Snell Berdasarkan Usia .....	68
<b>Gambar 4.12</b> Plot Residual Cox-Snell Berdasarkan Status Operasi .....	68
<b>Gambar 4.13</b> Plot Residual Cox-Snell Berdasarkan Status Kemoterapi .....	69
<b>Gambar 4.14</b> Plot Residual Cox-Snell Berdasarkan Status Radioterapi .....	69
<b>Gambar 4.15</b> Plot Residual Cox-Snell Berdasarkan Status Penggunaan Herbal.....	70

<b>Gambar 4.16</b> Plot Residual Cox-Snell Berdasarkan Penggunaan Terapi Lainnya .....	71
<b>Gambar 4.17</b> Kurva Estimasi Fungsi <i>Baseline Hazard</i> Cox PH dengan MPL....	75
<b>Gambar 4.18</b> Kurva Estimasi Fungsi <i>Baseline Hazard</i> Cox PH dengan MPL....	79

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1.</b> Surat Legalitas Data dari C-Tech Labs Edwar Technology .....	87
<b>Lampiran 2.</b> Data Pasien Kanker Otak yang Melakukan Terapi ECCT di C-Tech Labs Edwar Technology Setelah Dilakukan <i>Preprocessing Data</i> ....	88
<b>Lampiran 3.</b> Syntax R Kurva Kaplan-Meier .....	88
<b>Lampiran 4.</b> Syntax R Uji Log-Rank .....	90
<b>Lampiran 5.</b> Hasil Uji Log-Rank.....	90
<b>Lampiran 6.</b> Syntax R Pemodelan Regresi Cox PH dengan MPL.....	92
<b>Lampiran 7.</b> Hasil Pemodelan Regresi Cox PH dengan MPL .....	93
<b>Lampiran 8.</b> Nilai Fungsi <i>Baseline Hazard</i> pada Model dengan Taraf Signifikansi 5% .....	97
<b>Lampiran 9.</b> Nilai Fungsi <i>Baseline Hazard</i> pada Model dengan Taraf Signifikansi 10% .....	98
<b>Lampiran 10.</b> <i>Output</i> Minitab Model Regresi Linier antara $\hat{h}_0$ dengan waktu <i>survival</i> untuk model Cox PH dengan MPL pada taraf Signifikansi 5% .....	99
<b>Lampiran 11.</b> <i>Output</i> Minitab Model Regresi Linier antara $\hat{h}_0$ dengan waktu <i>survival</i> untuk model Cox PH dengan MPL pada taraf Signifikansi 10% .....	100
<b>Lampiran 12.</b> Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> dengan Cox-Snell.....	101
<b>Lampiran 13.</b> Syntax R Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> dengan GoF.	103
<b>Lampiran 14.</b> Hasil Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> dengan GoF .....	103

*(halaman ini sengaja dikosongkan)*



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Analisis survival atau analisis ketahanan hidup adalah metode statistik dimana variabel yang diperhatikan adalah waktu sampai terjadinya peristiwa (*event*) yang biasa disebut waktu *survival* yang menunjukkan waktu seseorang telah bertahan hidup selama pengamatan (Kleinbaum dan Klein, 2012). Analisis ketahanan hidup ini dilakukan untuk mengevaluasi status kesehatan masyarakat dari kejadian yang terjadi sehari-hari. Pada analisis ketahanan hidup terdapat istilah waktu *survival* yang merupakan periode amatan berupa interval waktu antara permulaan pengamatan hingga terjadinya kejadian yang diamati (Kleinbaum dan Klein, 2012). Waktu *survival* dapat juga dikatakan bahwa rentang waktu seseorang bertahan hidup dimulai dari pengamatan pada orang tersebut hingga terjadi *event*. Pada penelitian ini, *event* yang digunakan adalah kondisi dimana pada saat seseorang dinyatakan meninggal selama periode pengamatan. Apabila pasien tersebut masih bisa bertahan saat periode pengamatan, maka seorang tersebut merupakan pasien tersensor. Data tersensor merupakan data yang tercatat ketika terdapat informasi mengenai waktu survival individual, akan tetapi tidak diketahui waktu *survival* sebenarnya. Tipe data tersensor yang digunakan dalam penelitian ini adalah sensor kanan yang merupakan keadaan dimana pasien belum meninggal sampai penelitian berakhir atau selama periode penelitian pasien berhenti atau berpindah tempat pengobatan atau pasien meninggal dengan sebab selain menderita kanker otak.

Pada analisis survival terdapat sebuah pengujian asumsi yang harus diuji. Pengujian asumsi tersebut biasa dikenal dengan uji asumsi *proportional hazard*. Suatu keadaan dikatakan memenuhi asumsi *proportional hazard* (PH) apabila keadaan tersebut memiliki nilai *hazard ratio* yang konstan terhadap waktu (Kleinbaum dan Klein, 2012). Ada beberapa cara yang dilakukan untuk melakukan uji PH, yaitu pendekatan grafik, pendekatan *goodness of fit*, dan menggunakan variabel kovariat yang bergantung waktu (*time dependent*). Pada analisis *survival* terdapat metode yang memerlukan asumsi PH di dalamnya. Metode tersebut adalah

regresi Cox, dimana hubungan variabel terikat (Y) dan bebas (X) dalam regresi Cox memiliki fungsi *hazard* yang berbentuk eksponensial pada waktu tertentu. Penggunaan regresi Cox bertujuan untuk mengetahui efek yang ditimbulkan dari beberapa variabel terhadap data *survival* secara bersama-sama (Cox, 1972). Analisis regresi Cox yang digunakan ketika pengujian asumsi *proportional hazard* terpenuhi adalah regresi *Cox proportional hazard* Afifah dan Purnami (2016). Apabila terdapat variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*, maka metode analisis *survival* yang digunakan adalah *stratified Cox regression* (Purnami dkk., 2016) dan *extended Cox regression* (Purnami dkk., 2016). Pada regresi Cox stratifikasi variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* akan dijadikan stratum di dalam model, sedangkan variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* pada regresi Cox extended akan diinteraksikan dengan fungsi waktu (seperti  $\ln t$ ).

Pada regresi Cox, bentuk  $h_0(t)$  (fungsi *baseline hazard*) tidak diketahui. Akan tetapi, dalam model ini dapat menggunakan *hazard ratio* yang tidak tergantung pada fungsi *baseline hazard*. *Hazard ratio* merupakan perbandingan antara fungsi *hazard* individu yang satu dengan yang lain (Kleinbaum dan Klein, 2012). Fungsi *baseline hazard* merupakan bagian dari fungsi *hazard* yang juga dapat digunakan dalam pembentukan model. Tanpa fungsi *baseline* akan terdapat komponen penting yang hilang dan hasilnya tidak dapat digunakan untuk melaporkan keseluruhan model. Oleh karena itu, perlu dilakukan estimasi pada fungsi *baseline hazard* agar didapatkan hasil yang maksimal. Ada beberapa metode yang dapat digunakan untuk melakukan estimasi fungsi *baseline hazard*. Biasanya fungsi *baseline hazard* dapat diestimasi dengan estimasi Breslow (Breslow, 1972). Estimasi Breslow memberikan penaksir *maximum likelihood* untuk fungsi *baseline hazard* kumulatif. Penaksir ini biasa digunakan dan memiliki nilai yang *valuable* dalam pengembangan regresi Cox dan inferensi semi-parametrik pada data yang tersensor. Pada tahun 1980, Andersen dan Senthilsevan pernah melakukan estimasi fungsi *baseline hazard* dengan metode *penalized likelihood smoothing*. Penelitian ini memberikan hasil bahwa estimasi menggunakan *penalized likelihood* dapat membuat estimasi fungsi *baseline hazard* dalam bentuk potongan.

Selain itu, terdapat pula penelitian tentang estimasi fungsi *baseline hazard* dengan pendekatan kernel (Gray, 1990) yang mengusulkan grafis untuk mengevaluasi kecocokan model regresi Cox untuk analisis ketahanan hidup. Gray (1990) mengusulkan prosedur yang sederhana untuk mengestimasi *baseline hazard* dengan pendekatan kernel. Sedangkan metode *maximum likelihood estimation* (ML) dan *ordinary least square* (OLS) pernah dilakukan oleh Royston (2011). Estimasi yang dilakukan Royston (2011) adalah estimasi parametrik dengan mengasumsikan distribusi Weibull untuk waktu *survival*-nya. Pada penelitian Royston (2011) untuk beberapa kasus menyimpulkan bahwa metode estimasi *maximum likelihood* merupakan metode yang lebih baik dibanding estimasi *ordinary least square* untuk mengestimasi fungsi *baseline hazard* karena memiliki nilai AIC dan BIC yang lebih kecil.

Penelitian yang pernah dilakukan Anderson & Senthilselvan (1980) tentang estimasi *baseline hazard* menggunakan *penalized likelihood* kembali dikembangkan oleh Ma dkk., pada tahun 2014. Ma dkk., (2014) menggunakan metode *maximum penalized likelihood* (MPL) yang merupakan metode estimasi untuk memperkirakan koefisien regresi dan *baseline hazard*. Pada penelitiannya, Ma dkk., (2014) menggunakan estimasi MPL yang diterapkan pada koefisien regresi Cox dan fungsi *baseline hazard*. Penelitian ini membandingkan metode *partial likelihood* (PL) dan MPL dan disimpulkan bahwa metode estimasi *maximum penalized likelihood* memiliki bias yang lebih kecil dibandingkan metode estimasi *partial likelihood*. Hal ini dikarenakan metode PL tidak selalu mudah saat diperluas ke model yang lebih umum (memiliki skema sensor yang kompleks). Selain itu, penelitian Ma dkk., (2014) didapatkan grafik antara waktu *survival* dan estimasi *baseline hazard* yang dapat digunakan untuk mengetahui laju kematian pasien.

Berdasarkan beberapa penelitian terkait estimasi fungsi *baseline hazard*, diketahui MPL memiliki bias yang kecil jika dibandingkan dengan metode PL. Oleh karena itu, pada penelitian ini akan dilakukan estimasi koefisien regresi Cox dan fungsi *baseline hazard* dengan *maximum penalized likelihood*. Selain itu, dilakukan pula pengkajian tentang sifat kekonvergenan fungsi *baseline hazard* setelah didapatkan hasil estimasi menggunakan *maximum penalized likelihood*.

Pengkajian estimasi fungsi *baseline hazard* pada penelitian ini akan diterapkan pada pasien kanker otak. Kanker otak adalah pertumbuhan sel-sel otak yang tidak terkendali dan merupakan sekelompok tumor yang timbul dalam sistem saraf pusat. Menurut asalnya, tumor otak dikelompokkan menjadi tumor primer dan sekunder. Kanker otak primer adalah kanker yang berasal dari sel otak itu sendiri, sedangkan kanker otak sekunder berasal dari kanker organ lain misalnya akibat penyebaran kanker paru, kanker payudara, dan kanker-kanker lainnya. Kanker otak meliputi sekitar 85-90% dari seluruh kanker susunan saraf pusat. Di Indonesia kanker otak merupakan salah satu kanker terbanyak pada anak. Berdasarkan penelitian, tumor otak sering terjadi pada anak-anak 3-12 tahun dan orang dewasa 40-70 tahun. Risiko kanker otak meningkat seiring dengan bertambahnya usia (Yayasan Kanker Indonesia, 2017). Sedangkan angka kejadian kanker otak di dunia berdasarkan angka standar populasi dunia adalah 3,4 per 100.000 penduduk dan angka mortalitas kanker otak sebanyak 4,25 per 100.000 penduduk per tahun (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

Fokus penelitian ini adalah penderita pasien kanker otak yang sedang menjalani *Electro Capacitive Cancer Therapy* (ECCT) yang merupakan sebuah metode untuk mengobati atau menghambat pertumbuhan sel-sel kanker menggunakan sumber gelombang elektro-statis intensitas rendah (kurang dari 30V). Andiani (2017) pernah melakukan penelitian terhadap alat *Electro Capacitive Cancer Therapy* dengan simulasi pada model kepala manusia menggunakan sistem ECCT *Apparel Helmet* tipe A yang dimodelkan dalam bentuk 3 dimensi. Penelitian ini menyimpulkan bahwa ECCT yang digunakan pada terapi kanker otak dengan masukan 10 V mampu menghasilkan medan listrik dengan rata-rata sebesar 178,8 V/m. Metode terapi ini merupakan salah satu cara dalam mengobati pasien penderita kanker. Terapi menggunakan *Electro Capacitive Cancer Therapy* ini diharapkan dapat mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker otak. Beberapa faktor lain yang dapat mempengaruhi ketahanan hidup adalah terapi radiasi yang pernah diteliti oleh Michl dkk., (2015). Menurut Michl dkk., (2015), terapi radiasi adalah perlakuan yang paling baik untuk memperpanjang waktu bertahan hidup pasien kanker otak. Renz dkk., (2019) juga melakukan penelitian tentang faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup pasien

kanker otak dan menyimpulkan bahwa kemoterapi dapat memperpanjang waktu bertahan hidup pasien kanker otak, sedangkan *whole brain radiotherapy* (WBRT) tidak memberikan efek yang nyata pada pasien kanker otak.

Berdasarkan uraian di atas, pada penelitian ini dilakukan pengkajian estimasi fungsi *baseline hazard* pada model Cox menggunakan *maximum penalized likelihood* dan mengkaji sifat kekonvergenannya secara numerik untuk mengetahui laju kematian pasien kanker otak yang melakukan terapi menggunakan *Electro Capacitive Cancer Therapy* dan faktor-faktor apa yang mempengaruhinya.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Rumusan masalah yang dibahas dalam penelitian ini adalah bagaimana estimasi fungsi *baseline hazard* dengan *maximum penalized likelihood* pada regresi Cox dan sifat kekonvergensian secara numerik serta penerapan metode tersebut pada kasus kanker otak di C-Tech Labs Edwar Technology, Tangerang.

## **1.3 Tujuan**

Setelah mengetahui rumusan masalah, maka didapatkan tujuan penelitian sebagai berikut.

1. Mengkaji estimasi fungsi *baseline hazard* dengan *maximum penalized likelihood* pada regresi Cox
2. Mengkaji sifat kekonvergensian dari estimasi fungsi *baseline hazard* secara numerik
3. Mengetahui penerapan metode tersebut pada kasus kanker otak di C-Tech Labs Edwar Technology, Tangerang.

## **1.4 Manfaat**

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Memberikan masukan kepada C-Tech Labs Edward Technology, Tangerang tentang laju kematian dan faktor-faktor yang mempengaruhi pasien kanker otak.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan referensi bagi penelitian-penelitian selanjutnya khususnya tentang kanker otak maupun analisis regresi Cox dengan estimasi fungsi *baseline hazard*.

## **1.5 Batasan Masalah**

Berikut ini adalah Batasan masalah yang digunakan dalam penelitian ini.

1. Tipe data yang digunakan dalam penelitian ini adalah tipe data sensor kanan, yaitu keadaan dimana pasien belum meninggal sampai penelitian berakhir atau selama periode penelitian pasien berhenti atau berpindah tempat pengobatan atau pasien meninggal dengan sebab selain menderita kanker otak.
2. Pada penelitian ini, variabel status operasi, status radioterapi, status kemoterapi, status penggunaan herbal, dan status penggunaan terapi lainnya diasumsikan telah melewati masa efek pengobatan tersebut.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Analisis Ketahanan Hidup

Analisis ketahanan hidup atau yang biasa disebut *survival analysis* adalah metode statistik dimana variabel yang diperhatikan adalah waktu sampai terjadinya peristiwa (*event*) yang biasa disebut waktu *survival* yang menunjukkan waktu seseorang telah bertahan hidup selama pengamatan. Pada analisis *survival*, *event* dapat berupa kematian, keadaan sakit yang berulang kembali setelah pengobatan atau munculnya penyakit baru (*recurrent event*). Selain itu *event* juga dapat berupa kejadian positif seperti keadaan sembuh atau membaik setelah menderita suatu penyakit (Kleinbaum dan Klein, 2012). Tiga hal yang harus diperhatikan dalam menentukan waktu kegagalan menurut Cox dan Oakes (1984) adalah,

1. Waktu awal (*start point*) tidak ambigu.
2. Skala pengukuran yang konsisten.
3. Kejelasan definisi *failure event*.

Pada analisis *survival* terdapat dua macam fungsi utama yaitu fungsi *survival* dan fungsi *hazard*. Fungsi *survival*  $S(t)$  didefinisikan sebagai probabilitas suatu obyek bertahan setelah waktu ke- $t$ , dinyatakan dengan persamaan sebagai berikut (Kleinbaum dan Klein, 2012).

$$S(t) = P(T > t) = 1 - P(T \leq t) = 1 - F(t) \quad (2.1)$$

Diketahui bahwa  $F(t)$  adalah fungsi distribusi kumulatif dan  $f(t)$  adalah fungsi kepadatan peluang yang didapatkan pada persamaan berikut.

$$F(t) = P(T \leq t) = \int_0^t f(v)dv \quad (2.2)$$

$$\begin{aligned} f(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t} & (2.3) \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(T < t + \Delta t) - P(T < t)}{\Delta t} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t} \end{aligned}$$

Fungsi *hazard*  $h(t)$  merupakan laju *failure* atau kegagalan sesaat setelah individu bertahan sampai waktu ke- $t$ . Dengan demikian fungsi *hazard* dapat diartikan sebagai kebalikan dari fungsi survival.

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \right\} \quad (2.4)$$

Menurut Lee dan Wang (2003), dari Persamaan (2.4) didapatkan fungsi *hazard* maka fungsi kumulatif *hazard* dinyatakan dengan  $H(t)$ .

$$H(t) = \int_0^t h(v) dv \quad (2.5)$$

Berdasarkan persamaan (2.1) sampai (2.5) diketahui hubungan antara  $h(t)$ ,  $S(t)$ , dan  $f(t)$  sebagai berikut.

$$\begin{aligned} h(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} & (2.6) \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t \cap T \geq t)}{P(T \geq t) \Delta t} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{S(t) \Delta t} \\ &= \frac{1}{S(t)} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t} \\ &= \frac{1}{S(t)} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(T < t + \Delta t) - P(T < t)}{\Delta t} \\ &= \frac{1}{S(t)} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t} = \frac{f(t)}{S(t)} \end{aligned}$$

Mengacu pada persamaan (2.1) diketahui bahwa  $F(t) = 1 - S(t)$ , maka

$$\begin{aligned} S(t) &= 1 - F(t) & (2.7) \\ F(t) &= 1 - S(t) \\ \frac{\partial F(t)}{\partial t} &= \frac{\partial(1 - S(t))}{\partial t} \\ f(t) &= -\frac{\partial S(t)}{\partial t} \end{aligned}$$



Apabila persamaan (2.6) dan (2.7) disubstitusikan, maka fungsi *hazard* juga dapat dinyatakan dengan persamaan sebagai berikut.

$$\begin{aligned}
 h(t) &= \frac{f(t)}{S(t)} & (2.8) \\
 &= \frac{\left(-\frac{\partial S(t)}{\partial t}\right)}{S(t)} \\
 &= \frac{\left(-\frac{\partial S(t)}{\partial t}\right)}{\left(\frac{\partial(\ln S(t))}{\partial S(t)}\right)} \\
 &= -\left(\frac{\partial(\ln S(t))}{\partial t}\right)
 \end{aligned}$$

Persamaan (2.8) diintegrasikan menjadi,

$$\begin{aligned}
 \int_0^t h(v) dv &= \int_0^t -\left(\frac{\partial(\ln S(v))}{\partial v}\right) & (2.9) \\
 &= -\ln S(v) \Big|_0^t \\
 &= -\ln S(t) + \ln S(0) \\
 &= -\ln S(t) \\
 \ln S(t) &= -\int_0^t h(v) dv \\
 S(t) &= \exp\left(-\int_0^t h(v) dv\right) \\
 S(t) &= \exp(-H(t))
 \end{aligned}$$

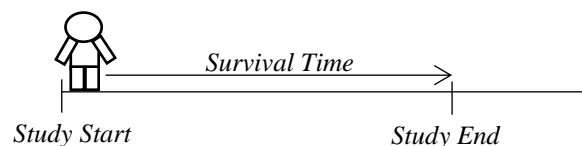
## 2.2 Waktu Ketahanan (*Survival Time*)

Waktu ketahanan atau yang biasa dikatakan waktu survival (*survival time*) pada analisis survival berarti periode amatan berupa interval waktu antara permulaan pengamatan hingga terjadinya kejadian yang diamati.

Pada proses untuk menentukan waktu survival, ada tiga faktor yang dibutuhkan yaitu :

1. Waktu awal pencatatan (*start point*).  
Waktu awal pencatatan adalah waktu awal dimana dilakukannya pencatatan untuk menganalisis suatu kejadian.
2. Waktu akhir pencatatan (*end point*).  
Waktu akhir pencatatan adalah waktu pencatatan berakhir. Waktu ini berguna untuk mengetahui status tersensor atau tidak tersensor seorang pasien untuk bisa melakukan analisis.
3. Skala pengukuran sebagai batas dari waktu kejadian dari awal sampai akhir kejadian. Skala diukur dalam hari, minggu, atau tahun.

Berikut ini adalah ilustrasi dari waktu ketahanan hidup seseorang.



**Gambar 2.1** Ilustrasi Waktu Ketahanan Pasien (Kleinbaum dan Klein, 2012)

### 2.3 Data Tersensor

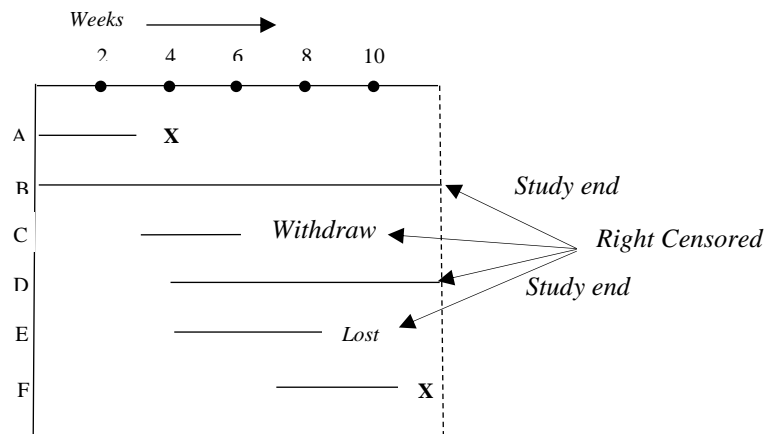
Data tersensor merupakan data yang tercatat ketika terdapat informasi mengenai waktu survival individual, akan tetapi tidak diketahui waktu survival sebenarnya (Kleinbaum dan Klein, 2012). Menurut Kleinbaum dan Klein (2012) terdapat 3 alasan mengapa terdapat data yang tersensor. Berikut ini adalah 3 alasan mengapa terdapat data yang tersensor.

1. Seseorang tidak mengalami suatu peristiwa dari awal pencatatan sampai akhir pencatatan.
2. Seseorang tidak ada kabar tanpa ada alasan ketika pencatatan sampai akhir pencatatan.
3. Seseorang tercatat keluar dari penelitian karena kematian atau beberapa alasan lain seperti reaksi obat yang merugikan objek.

Tersensor kanan apabila yang diteliti keluar dari penelitian atau penelitian berhenti sebelum kejadian yang diinginkan terjadi atau sampai akhir penelitian (dalam hal ini kesembuhan pasien). Dikatakan tersensor kiri apabila suatu kejadian terjadi (dalam hal ini pasien telah terjangkit penyakit) diantara penelitian sampai akhir penelitian (Kleinbaum dan Klein, 2012). Pada analisis survival terdapat 3 tipe penyensoran yaitu (Collet, 2003),

a. Sensor kanan (*right censoring*)

Sensor yang terjadi dikarenakan objek pengamatan belum mengalami kejadian hingga akhir periode pengamatan, sedangkan waktu awal dari objek pengamatan dapat diamati secara penuh. Misalkan suatu individu diamati selama lima tahun dari awal pengamatan, kemudian pada tahun ketiga individu tersebut pindah ke negara lain dan tidak dapat diamati lagi (*lost to follow up*). Individu ini memiliki waktu survival dalam penelitian setidaknya dua tahun, sehingga waktu pengamatan individu tersebut dikatakan tersensor kanan. Berikut ini adalah ilustrasi dari data tersensor kanan.



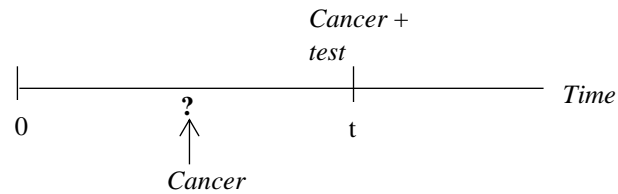
**Gambar 2.2** Ilustrasi Data Sensor Kanan (Kleinbaum dan Klein, 2012)

b. Sensor kiri (*left censoring*)

Sensor yang terjadi dikarenakan waktu awal dari subjek pengamatan tidak dapat teramati pada awal pengamatan, sementara kegagalan dapat diamati secara penuh sebelum penelitian berakhir. Sebagai contoh, peneliti mengamati pasien penyakit kanker, peneliti dapat mencatat kejadian tepatnya seseorang tersebut positif kanker di tes pertamanya, namun peneliti tidak memiliki catatan tentang waktu tepatnya seseorang tersebut mulai berpenyakit kanker, dengan demikian

pasien kanker tersebut tersensor kiri yaitu ketika mengalami kejadian pertama dengan hasil positif kanker.

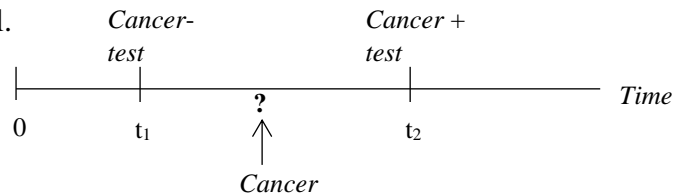
Berikut ini merupakan ilustrasi dari data sensor kiri atau *left censoring*.



**Gambar 2.3** Ilustrasi Data Sensor Kiri (Kleinbaum dan Klein, 2012)

c. Sensor interval (*interval censoring*)

Sensor interval adalah sensor yang waktu survivalnya berada dalam suatu selang tertentu. Sebagai contohnya, jika catatan medis menunjukkan bahwa pada usia 45 tahun pasien kanker dalam contoh di atas kondisinya sehat dan belum berpenyakit kanker, kemudian pasien melakukan tes pertama saat berumur 50 tahun dan terdiagnosis terkena penyakit kanker, dengan demikian usia saat didiagnosis positif kanker adalah antara 45 dan 50 tahun. Berikut ini adalah ilustrasi dari data sensor interval.



**Gambar 2.4** Ilustrasi Data Sensor Interval (Kleinbaum dan Klein, 2012)

## 2.4 Kurva Kaplan-Meier dan Pengujian Log-Rank

Kaplan-Meier adalah sebuah metode untuk melihat peluang *survival* secara visual. Metode Kaplan-Meier didasarkan pada waktu kelangsungan hidup individu dan mengasumsikan bahwa data sensor adalah sensor kanan. Analisis Kaplan-Meier digunakan untuk menaksir fungsi survival. Metode Kaplan-Meier berdasarkan pada dua konsep sederhana, yaitu pasien yang tersensor dan peluang untuk hidup dua bulan sama dengan peluang hidup pada bulan pertama dikalikan dengan peluang hidup pada bulan kedua, dan seterusnya. Kelebihan metode ini dibandingkan dengan metode *life table* (pengelompokan waktu) adalah dapat memberikan proporsi ketahanan hidup yang pasti karena menggunakan waktu ketahanan hidup secara tepat bukan berdasarkan kelas interval.

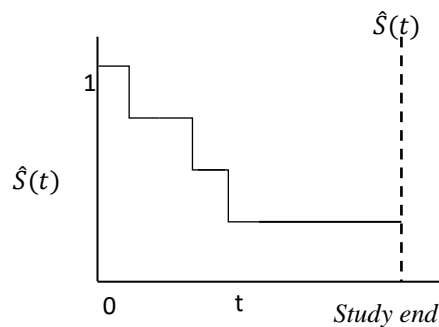
Berikut merupakan persamaan umum dari fungsi survival yang digunakan untuk membentuk kurva survival Kaplan-Meier,

$$S(t_{(f)}) = S(t_{(f-1)}) \times \Pr(T > t_{(f)} | T \geq t_{(f)}) \quad (2.10)$$

dan

$$S(t_{(f-1)}) = \prod_{i=1}^{f-1} \Pr(T > t_{(f)} | T \geq t_{(f)}) \quad (2.11)$$

Pada persamaan (2.10) dan (2.11) diketahui bahwa  $S(t_{(f)})$  merupakan fungsi *survival* suatu objek pada waktu ke- $t_{(f)}$ , sedangkan  $S(t_{(f-1)})$  merupakan fungsi *survival* suatu objek sebelum waktu ke-. Berikut ini adalah ilustrasi dari kurva Kaplan-Meier



**Gambar 2.5** Ilustrasi Kurva Kaplan-Meier (Kleinbaum dan Klein, 2012)

Uji Log-Rank merupakan uji statistik nonpaametriik dan sesuai digunakan ketika data tidak simetris yaitu data miring ke kanan. Selain itu uji Log-Rank banyak digunakan dalam uji klinis untuk melihat efisiensi dari suatu perawatan baru yang dibandingkan dengan perawatan yang lama apabila yang diukur adalah waktu hingga terjadi sebuah peristiwa. Uji Log-Rank digunakan untuk membandingkan Kaplan-Meier dalam kelompok yang berbeda (Kleinbaum dan Klein, 2012).

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

$$H_0 : S_{g=1}(t) = S_{g=2}(t)$$

(tidak terdapat perbedaan pada kurva *survival* antara kelompok yang berbeda)

$$H_1 : S_{g=1}(t) \neq S_{g=2}(t)$$

(terdapat perbedaan pada kurva *survival* antara kelompok yang berbeda)

Statistik uji:

$$\chi^2_{hitung} = \sum_{h=1}^G \frac{(O_h - E_h)^2}{E_h} \quad (2.12)$$

Diketahui bahwa,

$$O_h - E_h = \sum_{f=1}^F (m_{hf} - e_{hf}) \quad (2.13)$$

$$e_{hf} = \left( \frac{n_{hf}}{\sum_{h=1}^G n_{hf}} \right) \left( \sum_{h=1}^G m_{hf} \right) \quad (2.14)$$

Keterangan :

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

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

$m_{hf}$  : jumlah objek yang mengalami *event* (kegagalan) pada waktu ke- $t_{(f)}$

dan kelompok ke- $h$

$n_{hf}$  : jumlah objek yang masih bertahan pada waktu ke- $t_{(f)}$  dan kelompok ke- $h$

$e_{hf}$  : nilai ekspektasi pada waktu ke- $t_{(f)}$  dan kelompok ke- $h$

$n$  : banyaknya observasi

$h$  : banyaknya kelompok,  $h= 1, 2, \dots, G$

$t_{(f)}$  : waktu kegagalan ke- $f$

Kesimpulan: tolak  $H_0$  apabila  $\chi^2_{hitung} > \chi^2_{(\alpha; (G-1))}$

## 2.5 Model Cox Proportional Hazard

Pada analisis *survival*, dapat dilihat pola waktu *survival* dengan variabel prediktor yang dianggap berpengaruh terhadap waktu *survival* dengan menggunakan penaksiran dengan pemodelan regresi. Model regresi pada analisis *survival* yang sering digunakan adalah model regresi *Cox proportional hazard*. Regresi *Cox* dikenal sebagai regresi *Cox proportional hazard*, dimana hubungan variabel terikat (Y) dan bebas (X) dalam regresi *Cox proportional hazard* memiliki fungsi *hazard* yang berbentuk eksponensial pada waktu tertentu. Penggunaan regresi *Cox proportional hazard* bertujuan untuk mengetahui efek yang ditimbulkan dari beberapa variabel terhadap data *survival* secara bersama-sama

(Cox, 1972). Berikut merupakan model yang dapat dituliskan dari *Cox proportional hazard* (Cokk dan Lawless, 2007).

$$\hat{h}(t, \mathbf{X}_i) = \hat{h}_0(t) \exp \left[ \sum_{j=1}^p \hat{\beta}_j x_{ij} \right] \quad (2.15)$$

Di mana,

$\hat{h}_0(t)$  = estimasi fungsi *baseline hazard*

$\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2, \dots, \hat{\beta}_p$  = estimasi parameter regresi Cox

$X_{i1}, X_{i2}, \dots, X_{ip}$  = variabel bebas observasi ke- $i$

Apabila nilai  $\beta_j = 0$ , maka persamaan (2.15) akan tereduksi menjadi fungsi *baseline hazard*  $\hat{h}_0(t)$  yang merupakan fungsi awal atau dasar dari fungsi *hazard*.

Berikut ini adalah matematis ketika nilai  $\beta_j = 0$ , maka

$$\begin{aligned} \hat{h}(t, \mathbf{X}_i) &= \hat{h}_0(t) \exp \left[ \sum_{j=1}^p \hat{\beta}_j x_{ij} \right] \\ &= \hat{h}_0(t) \exp(0) \\ &= \hat{h}_0(t) (1) \\ &= \hat{h}_0(t) \end{aligned} \quad (2.16)$$

Pada regresi Cox, bentuk  $\hat{h}_0(t)$  tidak diketahui. Akan tetapi, dalam model ini dapat menggunakan *hazard ratio* yang tidak tergantung pada fungsi *baseline hazard*. *Hazard ratio* merupakan perbandingan antara fungsi *hazard* individu yang satu dengan yang lain (Kleinbaum dan Klein, 2012). Misalkan individu pertama memiliki fungsi *hazard*  $\hat{h}(t, \mathbf{X}_i)$  dengan  $\mathbf{X}_i = [X_{i1}, X_{i2}, \dots, X_{ip}]'$  dan individu kedua memiliki fungsi *hazard*  $\hat{h}(t, \mathbf{X}_i^*)$  dengan  $\mathbf{X}_i^* = [X_{i1}^*, X_{i2}^*, \dots, X_{ip}^*]'$

Akhirnya diperoleh bentuk *hazard ratio* untuk variabel bebas yang bersifat kategorik sebagai berikut.

$$\begin{aligned}
 \widehat{HR} &= \frac{\hat{h}(t, \mathbf{X}_i)}{\hat{h}(t, \mathbf{X}_i^*)} & (2.17) \\
 &= \frac{\hat{h}_0(t) \exp \sum_{j=1}^p \hat{\beta}_j X_{ij}}{\hat{h}_0(t) \exp \sum_{j=1}^p \hat{\beta}_j X_{ij}^*} \\
 &= \exp \left[ \sum_{j=1}^p \hat{\beta}_j (X_{ij} - X_{ij}^*) \right]
 \end{aligned}$$

Bentuk *hazard ratio* untuk variabel bebas yang bersifat kontinu, interpretasi *hazard ratio* bergantung pada seberapa besar perubahan  $c$  unit pada variabel bebas yang akan diamati. Sebagai contoh, individu pertama memiliki nilai *hazard*  $\hat{h}(t, \mathbf{X}_i + c)$  dan individu kedua memiliki nilai *hazard*  $\hat{h}(t, \mathbf{X}_i)$ , maka diperoleh bentuk *hazard ratio* untuk variabel bebas yang bersifat kontinu. Berikut ini bentuk *hazard ratio* untuk variabel bebas yang bersifat kontinu (Hosmer dkk., (2008)).

$$\begin{aligned}
 \widehat{HR} &= \frac{\hat{h}(t, \mathbf{X}_i + c)}{\hat{h}(t, \mathbf{X}_i^*)} & (2.18) \\
 &= \frac{\hat{h}_0(t) \exp(\hat{\beta}(\mathbf{X} + c))}{\hat{h}_0(t) \exp(\hat{\beta}\mathbf{X})} \\
 &= \exp(\hat{\beta}(\mathbf{X} + c) - \hat{\beta}\mathbf{X}) \\
 &= \exp(\hat{\beta}(\mathbf{X} + c\hat{\beta} - \hat{\beta}\mathbf{X})) \\
 &= \exp(c\hat{\beta})
 \end{aligned}$$

Suatu variabel bebas  $(X_{i1}, X_{i2}, \dots, X_{ip})$  dikatakan memenuhi asumsi *proportional hazard* apabila nilai dari *hazard ratio* adalah konstan.



## 2.6 Estimasi *Baseline Hazard* Menggunakan *Maximum Penalized Likelihood*

Estimasi *maximum penalized likelihood* dilakukan dengan memaksimalkan fungsi *penalized likelihood*. Fungsi *penalized likelihood* didapatkan dari pengurangan fungsi *likelihood* dengan fungsi *penalty*-nya. Fungsi *likelihood* didapatkan dari perkalian fungsi kepadatan peluang yang mengacu pada persamaan (2.3) dan (2.4). Berikut ini adalah fungsi *likelihood* yang digunakan (Kalbfleisch and Prentice, 2002).

$$\begin{aligned}
 L(\boldsymbol{\beta}, h_0) &= \prod_{i=1}^n f(t, \mathbf{X}_i) \\
 &= \prod_{i \in d=1} [h(t, \mathbf{X}_i)] \prod_{i=1}^n [S(t, \mathbf{X}_i)] \\
 &= \prod_{i \in d=1} [h(t, \mathbf{X}_i)] \exp \prod_{i=1}^n \left[ -\int_0^t h(v, \mathbf{X}_i) dv \right] \\
 &= \prod_{i \in d=1} [h(t, \mathbf{X}_i)] \exp \prod_{i=1}^n [-H(t, \mathbf{X}_i)]
 \end{aligned} \tag{2.19}$$

Diketahui bahwa  $f(t, \mathbf{X}_i)$  merupakan fungsi kepadatan peluang ( $f(t)$ ) ketika memiliki variabel prediktor  $\mathbf{X}$  pada observasi ke- $i$ . Oleh karena itu didapatkan adalah fungsi *log-likelihood* observasi *event* untuk estimasi parameter model Cox dan fungsi *baseline hazard* sebagai berikut (Kalbfleisch and Prentice, 2002).

$$\begin{aligned}
 \ell(\boldsymbol{\beta}, h_0) &= \log \left( \prod_{i \in d=1} [h(t, \mathbf{X}_i)] \exp \prod_{i=1}^n [-H(t, \mathbf{X}_i)] \right) \\
 &= \sum_{i \in d=1} \log h(t, \mathbf{X}_i) - \sum_{i=1}^n H(t, \mathbf{X}_i) \\
 &= \sum_{i \in d=1} \log (h_0(t) \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta})) - \sum_{i=1}^n H_0(t) \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) \\
 &= - \sum_{i=1}^n H_0(t) \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) + \sum_{i \in d=1} (\log h_0(t) + \mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta})
 \end{aligned} \tag{2.20}$$

Keterangan :

$d$  = status data (0=data tersensor dan 1=data *event*)

$H(t, \mathbf{X}_i)$  = Fungsi kumulatif *hazard* individu ke- $i$

$h(t, \mathbf{X}_i)$  = Fungsi *hazard* individu ke- $i$

$H_0(t)$  = Fungsi *baseline kumulatif hazard*

$h_0(t)$  = Fungsi *baseline hazard*

Estimasi fungsi *baseline hazard* ( $h_0$ ) dilakukan dengan memaksimalkan fungsi *log-likelihood*  $\ell(\boldsymbol{\beta}, h_0)$ . Akan tetapi  $h_0$  merupakan dimensi yang tidak terbatas, sedangkan peneliti hanya memiliki pengamatan yang terbatas. Oleh karena itu, untuk melakukan estimasi  $h_0$  dibuat fungsi *penalty* pada *log-likelihood*nya untuk menstabilkan proses estimasi dan menghindari varians yang besar. Sebelum membicarakan tentang *maximum penalized likelihood*, terlebih dahulu perlu diketahui tentang *penalized log-likelihood* (PL). *Penalized likelihood* adalah cara lain untuk mendapatkan estimasi model regresi. Sedangkan untuk mendapatkan *maximum penalized likelihood*, maka dicari turunan pertama dari fungsi *penalized likelihood*nya. Pada analisis *survival*, *Maximum penalized likelihood* (MPL) merupakan metode estimasi yang dapat digunakan untuk memperkirakan koefisien regresi dan *baseline hazard*. Pada model Cox regresi, estimasi parameter  $\boldsymbol{\beta}$  dapat dilakukan dengan menggunakan pendekatan *maximum penalized likelihood* (MPL). Metode estimasi ini juga dapat digunakan untuk melakukan estimasi pada fungsi *baseline hazard*  $h_0(t)$ . Bentuk fungsi *penalized log-likelihood* pada regresi Cox adalah sebagai berikut.

$$\Phi(\boldsymbol{\beta}, h_0) = \ell(\boldsymbol{\beta}, h_0) - \lambda J(h_0) \quad (2.21)$$

Ditunjukkan bahwa  $\ell(\boldsymbol{\beta}, h_0)$  adalah fungsi *log-likelihood* dan  $J(h_0)$  adalah fungsi *penalty* (ukuran kemulusan dan kekasaran kurva dalam memetakan data) dan  $\lambda \geq 0$  adalah parameter *smoothing* yang digunakan untuk menyeimbangkan dua tujuan yang saling bertentangan. Apabila persamaan 2.20 disubstitusi ke dalam persamaan 2.21, maka didapatkan fungsi *penalized log-likelihood* sebagai berikut.

$$\Phi(\boldsymbol{\beta}, h_0) = -\sum_{i=1}^n H_0(t) \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) + \sum_{i \in d=1} (\log h_0(t) + \mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) - \lambda J(h_0) \quad (2.22)$$

Dengan estimasi parameter  $\boldsymbol{\beta}$  memiliki nilai yang bebas bervariasi. Kesulitan utama dari pendekatan ini adalah pada metode maksimum *penalized log-likelihood*  $\Phi(\boldsymbol{\beta}, h_0)$  terhadap  $\boldsymbol{\beta}$  dan  $h_0$  untuk membuat nilai  $h_0 \geq 0$ . Memanipulasi

fungsi  $h_0$  secara langsung kadang-kadang bisa sulit atau bahkan tidak bisa dilaksanakan. Oleh karena itu, salah satu pendekatan umum yang digunakan untuk mengganti  $h_0(t)$  adalah mengganti dengan fungsi ruang dimensi terbatas. Anggaplah  $\psi_1, \psi_2, \dots, \psi_m$  adalah basis dari fungsi ruang dimensi terbatas tersebut, sehingga didapatkan persamaan *baseline hazard* sebagai berikut.

$$h_0(t) = \sum_{u=1}^m \theta_u \psi_u(t) \quad (2.23)$$

dengan  $\psi_u(t) \geq 0$  untuk setiap nilai  $u$ , sehingga cukup untuk membatasi nilai  $\theta_u \geq 0$  dan membuat nilai *baseline hazard* lebih dari nol  $h_0 \geq 0$ . Diketahui bahwa  $\boldsymbol{\theta}$  adalah vektor koefisien basis dari semua nilai  $\theta_u$  dan  $\theta_u \geq 0$ , sehingga didapatkan fungsi *log-likelihood* baru seperti berikut.

$$\ell(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}) = -\sum_{u=1}^m \theta_u \sum_{i=1}^n \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) \Psi_u(t) + \sum_{i \in d=1} \left( \log \left( \sum_{u=1}^m \theta_u \psi_u(t) \right) + \mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta} \right) \quad (2.24)$$

dan fungsi *penalized log-likelihood* yang baru menjadi sebagai berikut.

$$\Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}) = -\sum_{u=1}^m \theta_u \sum_{i=1}^n \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) \Psi_u(t) + \sum_{i \in d=1} \left( \log \left( \sum_{u=1}^m \theta_u \psi_u(t) \right) + \mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta} \right) - \lambda J(\boldsymbol{\theta}) \quad (2.25)$$

dimana,

$$J(\boldsymbol{\theta}) = \int_0^t h_0''(v)^2 dv \quad (2.26)$$

Nilai  $\int_0^t h_0''(v)^2 dv$  merupakan integral dari kuadrat turunan kedua fungsi *penalized* terhadap waktu ke- $t$ . Selanjutnya akan didapatkan nilai  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$  dan  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  dengan memakimumkan fungsi *penalized log-likelihood* menggunakan iterasi *Newton-multiplicative iterative*.

$$(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}) = \arg \max_{\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}} \{ \Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}) = \ell(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}) - \lambda J(\boldsymbol{\theta}) \} \quad (2.27)$$

*Newton-multiplicative iterative* (Newton-MI) merupakan metode iterasi dengan menggabungkan *Newton-Raphson* dan *multiplicative iterative*. Dimana nilai parameter  $\boldsymbol{\beta}$  diperbarui atau diiterasi dengan menggunakan metode *Newton-*

Raphson, sedangkan estimasi parameter *baseline hazard* ( $\theta$ ) diperbarui dengan menggunakan *multiplicative iterative*. Metode Newton-Raphson merupakan metode untuk menyelesaikan persamaan nonlinier seperti menyelesaikan persamaan *likelihood* dalam model regresi logistik (Agresti, 1990). Prosedur Newton-Raphson digunakan untuk mengetahui interaksi numerik karena turunan pertama implisit atau tidak *closed form* (Collet, 1994).

Misalkan  $\mathbf{g}(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta})$  merupakan vektor ukuran  $p$  diperoleh dari turunan pertama dari  $\Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta})$  terhadap  $\boldsymbol{\beta}$ , sedangkan  $H(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta})$  merupakan matrik hessian berukuran  $p \times p$  dari turunan  $\Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta})$  kedua terhadap  $\boldsymbol{\beta}$ . Berikut adalah turunan pertama dan kedua dari  $\Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta})$  terhadap  $\boldsymbol{\beta}$ .

$$\mathbf{g}(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}) = \frac{\partial \Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\beta}} \quad (2.28)$$

dan,

$$\mathbf{H}(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}) = \frac{\partial^2 (\Phi(\boldsymbol{\beta}, h_0))}{\partial \boldsymbol{\beta} \partial \boldsymbol{\beta}} = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 \Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta})}{\partial \beta_1^2} & \frac{\partial^2 \Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta})}{\partial \beta_1 \partial \beta_2} & \dots & \frac{\partial^2 \Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta})}{\partial \beta_1 \partial \beta_p} \\ \frac{\partial^2 \Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta})}{\partial \beta_2 \partial \beta_1} & \frac{\partial^2 \Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta})}{\partial \beta_2^2} & \dots & \frac{\partial^2 \Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta})}{\partial \beta_2 \partial \beta_p} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 \Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta})}{\partial \beta_p \partial \beta_1} & \frac{\partial^2 \Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta})}{\partial \beta_p \partial \beta_2} & \dots & \frac{\partial^2 \Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta})}{\partial \beta_p^2} \end{bmatrix} \quad (2.29)$$

Berikut ini adalah algoritma pada metode Newton-Raphson.

$$\hat{\boldsymbol{\beta}}^{k+1} = \hat{\boldsymbol{\beta}}^k - \mathbf{H}^{-1}(\hat{\boldsymbol{\beta}}^k) \mathbf{g}(\hat{\boldsymbol{\beta}}^k) \quad (2.30)$$

dengan  $\mathbf{H}^{-1}(\hat{\boldsymbol{\beta}}^k)$  merupakan invers dari  $\mathbf{H}(\hat{\boldsymbol{\beta}}^k)$ . Iterasi Newton-Raphson tidak dapat dilakukan untuk mengestimasi parameter  $\theta$  pada fungsi *baseline hazard*. Hal ini dikarenakan turunan kedua dari fungsi  $\Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta})$  terhadap  $\theta$  sulit diimplementasikan. Oleh karena itu, untuk estimasi parameter  $\theta$  dilakukan menggunakan *multiplicative iterative* (MI). Metode MI awalnya dikembangkan untuk *penalized likelihood* yang hanya menuntut turunan pertama, sehingga membuat metode ini mudah untuk diimplementasikan.

Prosedur algoritma MI dapat digunakan untuk mendapatkan nilai  $\theta$ . Misalkan  $\theta^{(k)}$  adalah estimasi dari  $\theta$  pada iterasi ke- $k$ , sehingga dilakukan iterasi selanjutnya ( $k+1$ ) dengan algoritma sebagai berikut (Ma, 2010).

1. Menentukan nilai inialisasi ( $k=0$ ) untuk parameter  $\theta$  ( $\theta_u^{(0)} > 0$ )
2. Selanjutnya menentukan iterasi ke-  $k+1$  dengan menggunakan rumus algoritma *multiplicative iterative* sebagai berikut.

$$\theta^{(k+1/2)} = \theta^{(k)} \frac{\delta_{u1}^{(k)}}{\delta_{u2}^{(k)}} \quad (2.31)$$

3. Agar menghasilkan nilai iterasi yang positif, maka pada iterasi *multiplicative iterative* berlaku sebagai berikut,
  - Jika  $\Phi(\beta^{(k+1)}, \theta^{(k+1/2)}) \geq \Phi(\beta^{(k+1)}, \theta^{(k)})$ , maka  $\theta^{(k+1)} = \theta^{(k+1/2)}$
  - Jika  $\Phi(\beta^{(k+1)}, \theta^{(k+1/2)}) < \Phi(\beta^{(k+1)}, \theta^{(k)})$ , maka  $\theta^{(k+1)} = \theta^{(k)} + \gamma^{(k)} \mathbf{d}^{(k)}$

Diketahui bahwa  $\mathbf{d}^{(k)} = (\theta^{(k+1)} - \theta^{(k)})$  dan  $\gamma^{(k)}$  adalah ukuran langkah dari fungsi gradien.

Iterasi akan konvergen apabila memenuhi kondisi Karush-Kuhn-Tucker (KKT). Pada optimasi matematika, Karush-Kuhn-Tucker merupakan pengujian turunan pertama untuk solusi dalam pemrograman nonlinear menjadi optimal dengan ketenuan bahwa beberapa kondisi keteraturan terpenuhi.

Kondisi KKT pada estimasi MPL untuk nilai  $\beta$  dan  $\theta$  adalah sebagai berikut (Ma, 2010).

$$\frac{\partial \Phi(\beta, \theta)}{\partial \beta_j} = 0 \text{ untuk setiap nilai } j \quad (2.32)$$

$$\frac{\partial \Phi(\beta, \theta)}{\partial \theta_u} = 0 \text{ jika } \theta_u > 0 \quad (2.33)$$

$$\frac{\partial \Phi(\beta, \theta)}{\partial \theta_u} < 0 \text{ jika } \theta_u = 0$$

## 2.9 Asumsi Proportional Hazard

Pada model *cox proportional hazard* terdapat asumsi yang harus dipenuhi. Asumsi tersebut adalah asumsi *proportional hazard*. Suatu keadaan dikatakan memenuhi asumsi *proportional hazard* apabila keadaan tersebut memiliki nilai *hazard ratio* yang konstan terhadap waktu (Kleinbaum dan Klein, 2012). Untuk mengetahui apakah suatu keadaan memenuhi asumsi *proportional hazard* atau tidak dapat dilihat melalui beberapa cara sebagai berikut.

### a. Pendekatan *Goodness of Fit*

Pendekatan kedua yang digunakan dalam analisis asumsi *proportional hazard* adalah pendekatan dengan pengujian *goodness of fit* (GoF). Pengujian ini dilakukan karena GoF menggunakan pendekatan statistik dan menghasilkan *p-value*. Ada beberapa langkah yang dilakukan dalam pengujian GoF ini.

1. Meregresikan waktu *survival* dengan prediktornya untuk mendapatkan nilai residual *Schoenfeld*.
2. Mencari korelasi antara variabel residual *Schoenfeld* dan waktu *survival* (diurutkan dari kecil ke besar).
3. Melakukan pengujian korelasi antara residual *Schoenfeld* dan waktu *survival* yang telah diurutkan dari besar ke kecil.

Hipotesis yang digunakan dalam pengujian korelasi ini adalah sebagai berikut.

Hipotesis:

$$H_0: \rho = 0$$

$$H_1: \rho \neq 0$$

Statistik uji:

Menggunakan residual Schoenfeld dari variabel prediktor ke-*j* dan individu yang mengalami *event* pada waktu- $t_{(j)}$  yang didefinisikan sebagai berikut.

$$PR_{jf} = x_f - E \langle x_f | R(t_f) \rangle \quad (2.34)$$

dimana,

$$E \langle x_{jf} | R(t_{jf}) \rangle = \frac{\sum_{l \in R(t_{jf})} x_{jf} \exp(\mathbf{X}_l \hat{\boldsymbol{\beta}})}{\sum_{l \in R(t_{jf})} \exp(\mathbf{X}_l \hat{\boldsymbol{\beta}})} \quad (2.35)$$

Keterangan :

$PR_{jf}$  : residual Schoenfeld dari variabel prediktor ke- $j$  dan individu yang mengalami *event* pada waktu ke- $t_{(f)}$ .

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

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

Pada pengujian korelasi antara residual Schoenfeld dengan rank *survival time* masing-masing variabel prediktor digunakan koefisien korelasi pearson.

$$r_{RT,PR} = \frac{\sum_{f=1}^F (PR_{jf} - \overline{PR}_{jf})(RT_f - \overline{RT}_f)}{\sqrt{\sum_{f=1}^F (PR_{jf} - \overline{PR}_{jf})^2} \sqrt{\sum_{f=1}^r (RT_f - \overline{RT}_f)^2}} \quad (2.36)$$

Keputusan,

Akan terjadi tolak  $H_0$  ketika  $r_{RT,PR} > r_{tabel}$  atau nilai *p-value* kurang dari taraf signifikan ( $\alpha$ ) yang digunakan yang artinya terdapat korelasi antara residual *Schoenfeld* dengan waktu *survival* yang telah diurutkan dari besar ke kecil. Oleh karena itu, asumsi *proportional hazard* dapat terpenuhi ketika uji korelasi tidak signifikan (Kleinbaum dan Klein, 2012).

b. Residual Cox-Snell

Residual Cox-Snell merupakan residual yang digunakan untuk menilai *goodness of fit* (kebaikan) suatu model dengan cara memplot residu Cox-Snell dengan fungsi *hazard* kumulatif. Model yang sesuai akan menunjukkan hasil garis linier melalui titik asal dengan gradien satuan.

Didefinisikan residual Cox-Snell pada model dengan kovariat sebagai berikut (Cox dan Snell, 1968).

$$rc_i = \hat{H}_0(t) \exp(\mathbf{X}_i' \hat{\boldsymbol{\beta}}) \quad (2.37)$$

Diketahui bahwa  $rc_i$  merupakan residual Cox-Snell individu ke- $i$  ( $i=1,2,\dots,n$ ) dan  $\hat{H}_0(t)$  merupakan estimasi fungsi *hazard dasar* kumulatif waktu ke-  $t$  .

Residual Cox-Snell pada model tanpa kovariat didefinisikan sebagai berikut (Cox dan Snell, 1986).

$$rc_i = \hat{H}(t) = -\log(\hat{S}(t)) \quad (2.38)$$

Dimana  $\hat{H}(t_i)$  merupakan fungsi hazard kumulatif dan  $\hat{S}(t)$  merupakan fungsi *survival* untuk waktu ke-  $t$ .

## 2.10 Gambaran Umum Kanker Otak

Kanker merupakan penyakit yang diakibatkan pertumbuhan tidak normal dari sel-sel jaringan tubuh yang berubah menjadi sel kanker. Pada perkembangannya, sel-sel kanker ini dapat menyebar ke bagian tubuh lainnya sehingga dapat menyebabkan kematian. Masyarakat sering mengenal kanker sebagai tumor, padahal tidak semua tumor adalah kanker. Tumor adalah segala benjolan yang tidak normal pada tubuh manusia, sedangkan kanker adalah pertumbuhan tidak normal dari sel-sel jaringan tubuh manusia. Kanker dapat menimpa semua orang dan pada setiap bagian tubuh (Yayasan Kanker Indonesia, 2018). Salah satu jenis kanker yang mematikan adalah kanker otak. Kanker otak adalah pertumbuhan sel-sel otak yang tidak terkendali. Kanker otak atau glioma adalah sekelompok tumor yang timbul dalam sistem saraf pusat dan dapat dijumpai beberapa derajat diferensiasi glia. Menurut asalnya, tumor otak dikelompokkan menjadi tumor primer dan sekunder. Kanker otak primer adalah kanker yang berasal dari sel otak itu sendiri, sedangkan kanker otak sekunder berasal dari kanker organ lain misalnya akibat penyebaran kanker paru, kanker payudara, dan kanker-kanker lainnya. Kanker otak meliputi sekitar 85-90% dari seluruh kanker susunan saraf pusat. Resiko kanker otak meningkat seiring dengan bertambahnya usia (Yayasan Kanker Indonesia, 2017). Angka kejadian kanker otak di Indonesia adalah 1,9 per 100.000 penduduk pada tahun 2012, dan angka mortalitas kanker otak sebanyak 1,3 per 100.000 penduduk.

Angka kejadian kanker otak di dunia berdasarkan angka standar populasi dunia adalah 3,4 per 100.000 penduduk dan angka mortalitas kanker otak sebanyak 4,25 per 100.000 penduduk per tahun (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2017). Berdasarkan data tersebut diperlihatkan bahwa tingkat penderita kanker otak



di Indonesia tinggi. Ada beberapa cara untuk pencegahan kanker otak, yaitu pemeriksaan fisik (berupa pemeriksaan terhadap keluhan pada pasien seperti sakit kepala, muntah, dan kejang), pemeriksaan neurooftalmolog (berupa pemeriksaan yang menjelaskan kesesuaian gangguan klinis dengan fungsional kanker otak), pemeriksaan laboratorium (berupa pemeriksaan keadaan umum pasien, seperti 2 fungsi hati, gula darah, ginjal, hepatitis B dan C, LDH, hemostatis, dan elektrolit) dan pemeriksaan radiologi (berupa pemeriksaan untuk mengetahui letak dan ukuran kanker yang tumbuh pada otak).

## **2.11 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Ketahanan Hidup Pasien Kanker Otak**

Terdapat beberapa faktor yang menjadi pengaruh seorang pasien kanker otak memiliki waktu untuk bertahan hidup lebih lama atau tidak yang meliputi faktor resiko dan faktor perlakuan. Faktor resiko merupakan segala sesuatu yang mempengaruhi perubahan seseorang terhadap sebuah penyakit, misalnya usia, jenis kelamin, maupun stadium. Sedangkan faktor perlakuannya adalah upaya yang dilakukan untuk mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker otak, misalnya operasi, kemoterapi, maupun radioterapi.

Berikut ini akan dijelaskan mengenai contoh faktor resiko dan perlakuan yang dapat mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker otak.

### **1. Usia**

Pasien kanker otak yang berusia lebih dari 50 atau 60 memiliki tingkat kelangsungan hidup lebih rendah dibanding pasien kanker otak yang berusia kurang dari 50 atau 60 tahun (Yoshimine dkk., 1988).

### **2. Jenis Kelamin**

Jenis kelamin juga menjadi faktor yang mempengaruhi perkembangan sel kanker pada pasien kanker otak. Laki-laki dua kali lebih rentan terkena glioblastomas, tumor otak mematikan yang paling umum ditemui, dibandingkan perempuan. Hal ini dikarenakan terdapat protein retinoblastoma pada otak perempuan yang secara aktif memerangi tumor ganas, sedangkan pada otak laki-laki protein itu tidak terlalu aktif. Para peneliti juga menemukan bahwa protein retinoblastoma pada laki-laki jauh lebih mudah untuk diserang dan

dinonaktifkan oleh gen lain. Itulah alasan mengapa laki-laki lebih rentan terkena tumor otak (Auliani, 2014).

### 3. Stadium

Terdapat 4 stadium pada kanker otak yang dapat dilihat dari perkembangan sel tumor dan perluasan penyebarannya. Pada stadium I apabila dilihat di bawah mikroskop, sel-sel tumor masih tampak normal dan pertumbuhannya lambat, sedangkan pada stadium II sel-sel mulai tidak normal dan apabila diangkat akan cenderung tumbuh kembali. Pada stadium III, sel tumor tidak lagi menyerupai sel normal dan perkembangannya aktif. Sementara pada stadium IV, sel tumor sudah sangat berbeda dengan sel normal dan pertumbuhannya sangat cepat (Alodokter, 2018).

### 4. Kemoterapi

Selain faktor resiko, terdapat faktor perlakuan yang dapat mempengaruhi waktu bertahan hidup seorang pasien kanker otak. Salah satunya adalah kemoterapi dilakukan dengan pemberian obat melalui infus, tablet, atau intramuskuler.

Obat kemoterapi digunakan terutama untuk membunuh sel kanker dan menghambat perkembangannya.

Pada beberapa kasus, kemoterapi diberikan untuk mengontrol penyakit dalam periode waktu yang lama walaupun tidak mungkin sembuh (Prayetni, 1997).

### 5. Operasi

Operasi juga merupakan salah satu cara yang dapat dilakukan sebagai upaya penyembuhan pasien kanker otak. Cara ini dilakukan dengan membedah tengkorak otak dan membunuh sel kanker otak yang terlihat tanpa merusak jaringan.

### 6. Radioterapi

Pada faktor perlakuan, radioterapi dilakukan dengan tujuan untuk menyusutkan ukuran tumor, dengan cara membunuh sel-sel tumor menggunakan energi radiasi (*Cancer Treatment Centers of America*, 2019).

### 7. *Electro Capacitive Cancer Therapy*

*Electro capacitive cancer therapy* merupakan metode terapi kanker yang dikembangkan oleh Dr. Warsito P. Taruno, M.Eng. Metode ini dilakukan dengan memanfaatkan arus listrik lemah dengan frekuensi tinggi untuk dapat

menghancurkan sel-sel kanker dan mempengaruhi waktu *survive* pasien kanker otak. Cara kerja ECCT ini adalah dengan menghambat pertumbuhan atau menghancurkan sel-sel kanker. Ketika sel tersebut membelah diri secara tidak normal (C-Tech Labs Edwar Technology, 2015). Hal ini didasari oleh penelitian Palti (2007) yang mengatakan bahwa pertumbuhan sel kanker dapat dihambat atau dibunuh dengan menggunakan medan listrik bolak-balik. Medan listrik tersebut dapat menembus membran sel dan masuk ke dalam sel serta mempengaruhi sel yang sedang membelah. ECCT terdiri dari pakaian yang didalamnya terdapat elektroda atau *apparel* yang terintegrasi dengan sebuah osilator baterai. Elektroda pada pakaian atau *apparel* tersebut dapat menyelubungi seluruh tubuh, sehingga sel kanker terlingkupi dan dilalui oleh medan listrik statis.

Berikut ini akan diberikan gambar bentuk dari pakaian atau *apparel* yang digunakan pada terapi ECCT.



**Gambar 2.6** Pakaian yang Digunakan untuk Terapi ECCT

*Apparel* ini digunakan sesuai dengan penyebaran sel-sel kanker. Apabila sel kanker menyebar di otak, maka yang digunakan adalah topi. Akan tetapi, apabila sel tersebut sudah menjalar ke seluruh tubuh, maka *apparel* yang digunakan berupa topi, baju dan celana. Setiap pasien kanker otak melakukan terapi ECCT, maka pasien tersebut diharuskan melakukan konsultasi setiap bulannya. Konsultasi ini dilakukan untuk pengecekan alat ECCT yang digunakan dan melihat perkembangan penyebaran sel kanker.

Dalam hal ini, frekuensi monitoring merupakan jumlah konsultasi pasien kanker otak di C-Tech Labs Edwar Technology merupakan salah satu faktor perlakuan yang diharapkan dapat mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker otak.

## BAB III

### METODOLOGI PENELITIAN

Pada penelitian ini terdapat dua kajian yang akan diterapkan. Kajian tersebut adalah kajian teori dan terapan. Kajian teori pada penelitian ini meliputi estimasi fungsi *baseline hazard* menggunakan metode *maximum penalized likelihood*, sedangkan kajian terapannya difokuskan pada pasien kanker otak yang melakukan *Electro Capacitive Cancer Therapy*.

#### 3.1 Kajian Teori

Berikut ini adalah langkah-langkah dalam mengkaji estimasi parameter model Cox dan fungsi *baseline hazard* dengan menggunakan *maximum penalized likelihood* dan mengkaji sifat kekonvergenansian parameternya.

##### 3.1.1 Estimasi Parameter Model Cox dan Fungsi *Baseline Hazard* dengan Metode *Maximum Penalized Likelihood*

Kajian estimasi ini dilakukan dengan langkah-langkah sebagai berikut.

1. Mendapatkan fungsi *likelihood* sesuai persamaan (2.19) sebagai berikut.

$$L(\boldsymbol{\beta}, h_0) = \prod_{i=1}^n f(t, \mathbf{X}_i)$$

2. Menentukan fungsi *log-likelihood* sesuai persamaan (2.20) sebagai berikut.

$$\ell(\boldsymbol{\beta}, h_0) = \log(L(\boldsymbol{\beta}, h_0))$$

3. Membentuk fungsi *penalized log-likelihood*  $\Phi(\boldsymbol{\beta}, h_0)$  untuk regresi Cox sesuai dengan persamaan (2.21).

$$\Phi(\boldsymbol{\beta}, h_0) = \ell(\boldsymbol{\beta}, h_0) - \lambda J(h_0)$$

4. Memisalkan fungsi *baseline hazard*.

$$h_0(t) = \sum_{u=1}^m \theta_u \psi_u(t)$$

5. Membentuk fungsi *likelihood* yang baru (sesuai dengan persamaan (2.24)) dengan memisalkan fungsi *baseline hazard* pada langkah 4.

$$\ell(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}) = -\sum_{u=1}^m \theta_u \sum_{i=1}^n \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) \Psi_u(t) + \sum_{i \in d=1} \left( \log \left( \sum_{u=1}^m \theta_u \psi_u(t) \right) + \mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta} \right)$$

6. Mendapatkan fungsi *penalized log-likelihood* baru seperti persamaan (2.25) sebagai berikut.

$$\Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}) = \ell(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}) - \lambda J(\boldsymbol{\theta})$$

7. Melakukan iterasi agar didapatkan nilai  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$  dan  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$

Iterasi dilakukan dengan menggunakan *Newton-Multiplicative Iterative* (Newton-MI), dimana nilai parameter  $\boldsymbol{\beta}$  diperbarui atau diiterasi dengan menggunakan metode Newton-Raphson, sedangkan estimasi parameter *baseline hazard* ( $\boldsymbol{\theta}$ ) diperbarui dengan menggunakan *multiplicative iterative*. Berikut ini adalah langkah-langkah yang dilakukan.

- a. Menentukan turunan pertama dari fungsi *penalized log-likelihood* persamaan (2.25) terhadap parameter  $\boldsymbol{\beta}$ .

$$\mathbf{g}(\boldsymbol{\beta}) = \frac{\partial \Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\beta}}$$

- b. Menentukan turunan kedua dari fungsi *penalized log-likelihood* persamaan (2.25) terhadap parameter  $\boldsymbol{\beta}$  sehingga membentuk matriks Hessian.

$$\mathbf{H}(\boldsymbol{\beta}) = \frac{\partial^2 \Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\beta} \partial \boldsymbol{\beta}}$$

- c. Menentukan inisiasi parameter awal yang akan diterapkan pada iterasi Newton Raphson.  
d. Melakukan iterasi dengan metode Newton Raphson.

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

dimana  $\mathbf{H}^{-1}(\hat{\boldsymbol{\beta}}^k)$  merupakan invers dari  $\mathbf{H}(\hat{\boldsymbol{\beta}}^k)$

- e. Selanjutnya iterasi untuk estimasi parameter  $\boldsymbol{\theta}$ .

Misalkan  $\boldsymbol{\theta}^{(k)}$  adalah estimasi dari  $\boldsymbol{\theta}$  pada iterasi ke- $k$ , maka langkah selanjutnya adalah menetapkan  $\boldsymbol{\theta}$  pada  $\boldsymbol{\theta}^{(k)}$  dan nilai  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$  pertama-tama diperoleh berdasarkan algoritma Newton.

- Menentukan turunan pertama fungsi *penalized log-likelihood* baru sesuai persamaan (2.21).

$$\frac{\partial(\Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}))}{\partial \theta_u}$$

- Memecah fungsi *penalized* menjadi fungsi positif (+) dan negatif (-). Pada kasus ini,  $J(\boldsymbol{\theta})$  dibagi menjadi  $[J(\boldsymbol{\theta})]^+$  sebagai komponen positif dan  $[J(\boldsymbol{\theta})]^-$  sebagai komponen negatif.
- Membuat turunan pertama fungsi *penalized log-likelihood* baru sesuai dengan persamaan KKT seperti dijelaskan pada persamaan (2.32)

$$\frac{\partial \Phi}{\partial \theta_u} = 0 \text{ jika } \theta_u > 0$$

- Sehingga iterasi pada algoritma *multiplicative iterative* diperbarui dengan rumus sebagai berikut,

$$\boldsymbol{\theta}^{(k+1/2)} = \boldsymbol{\theta}^{(k)} \frac{\delta_{u1}^{(k)}}{\delta_{u2}^{(k)}}$$

- Iterasi pada algoritma *multiplicative iterative* didekati dengan algoritma gradien agar menghasilkan iterasi yang bernilai positif.

$$\boldsymbol{\theta}^{(k+1/2)} = \boldsymbol{\theta}^{(k)} + \frac{\boldsymbol{\theta}^{(k)} \partial(\Phi(\boldsymbol{\beta}^{(k+1)}, \boldsymbol{\theta}^{(k)}))}{\delta_{u2}^{(k)} \partial \theta_u}$$

- Meningkatkan iterasi dari  $\boldsymbol{\theta}^{(k+1/2)}$  menjadi  $\boldsymbol{\theta}^{(k+1)}$

Sehingga pada iterasi MI berlaku sebagai berikut,

1. Jika  $\Phi(\boldsymbol{\beta}^{(k+1)}, \boldsymbol{\theta}^{(k+1/2)}) \geq \Phi(\boldsymbol{\beta}^{(k+1)}, \boldsymbol{\theta}^{(k)})$ , maka  $\boldsymbol{\theta}^{(k+1)} = \boldsymbol{\theta}^{(k+1/2)}$
2. Jika  $\Phi(\boldsymbol{\beta}^{(k+1)}, \boldsymbol{\theta}^{(k+1/2)}) < \Phi(\boldsymbol{\beta}^{(k+1)}, \boldsymbol{\theta}^{(k)})$ , maka  $\boldsymbol{\theta}^{(k+1)} = \boldsymbol{\theta}^{(k)} + \gamma^{(k)} \mathbf{d}^{(k)}$

### 3.1.2 Mengkaji Sifat Kekonvergensi Parameter Fungsi *Baseline Hazard*

Setelah dilakukan estimasi parameter  $\boldsymbol{\beta}$  dan  $\boldsymbol{\theta}$  dengan *maximum penalized likelihood*, selanjutnya dilakukan kanjian mengenai sifat kekonvergensi dari parameternya. Langkah ini dilakukan untuk membuktikan sifat kekonvergenan secara numerik pada estimasi parameter  $\boldsymbol{\beta}$  dan  $\boldsymbol{\theta}$ . Dengan menggunakan inisial  $\boldsymbol{\theta}^{(0)} > 0$  dan  $\boldsymbol{\beta}^{(0)} \in R$  ( $R$  adalah bilangan *real*), maka algoritma Newton-MI menghasilkan urutan  $(\boldsymbol{\beta}^{(k+1)}, \boldsymbol{\theta}^{(k+1)})$  yang memenuhi persamaan KKT.

Estimasi parameter  $\beta$  dan  $\theta$  akan konvergen apabila persamaan KKT telah terpenuhi. Persamaan KKT seperti persamaan (2.32) dan (2.33)

### 3.2 Kajian Terapan

Setelah dipaparkan secara singkat tentang kajian teori penelitian, berikut akan dijelaskan secara rinci kajian terapan yang digunakan dalam penelitian ini. Penerapan estimasi fungsi *baseline hazard* dengan metode *maximum penalized likelihood* dilakukan pada pasien kanker otak yang menjalani terapi ECCT.

#### 3.2.1 Sumber Data

Sumber data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder yang didapatkan dari C-Tech Labs Edward Technology, Tangerang. Data yang digunakan mengenai pasien kanker otak yang melakukan terapi di C-Tech Labs Edward Technology dengan menggunakan ECCT. Data yang digunakan adalah pasien yang datang rentang waktu 2012-2019.

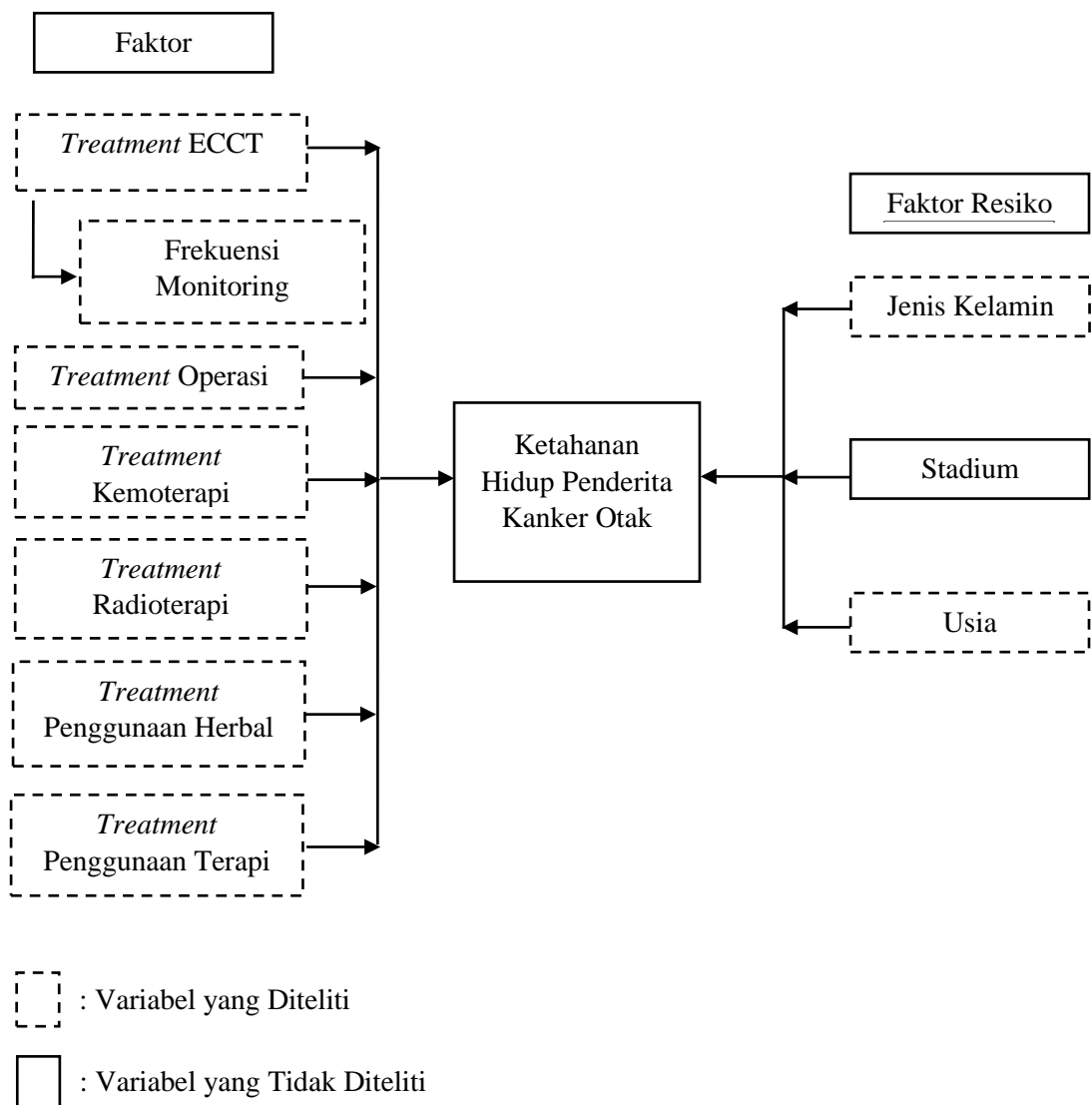
Pada penelitian ini terdapat dua kriteria yaitu,

- a. Kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi merupakan kriteria dimana subjek dalam penelitian yang memenuhi syarat sebagai sampel (Notoadmojo, 2002). Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah (1) pasien kanker otak yang menjalani terapi di C-Tech Labs Edward Technology dengan menggunakan ECCT pada tahun 2012 hingga 2019, (2) pasien kanker otak yang menjalani terapi menggunakan ECCT lebih dari 6 bulan.
- b. Kriteria eksklusi merupakan kriteria dimana subjek dalam penelitian tidak dapat mewakili sampel karena tidak memenuhi syarat sebagai sampel penelitian (Notoadmojo, 2002). Pada penelitian ini kriteria eksklusinya adalah (1) pasien kanker otak yang menjalani terapi menggunakan ECCT kurang dari 6 bulan (sebanyak 195 pasien), (2) pasien yang tidak lengkap data usia maupun catatan tanggal terapi ECCT yang dilakukan (sebanyak 9 pasien). Oleh karena itu, total data yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 172 pasien kanker otak.



### 3.2.2 Kerangka Konsep Penelitian

Pada kanker otak, terdapat dua faktor yang dapat mempengaruhi ketahanan hidup penderitanya. Faktor tersebut adalah faktor resiko dan perlakuan. Faktor resiko merupakan segala sesuatu yang mempengaruhi perubahan seseorang terhadap sebuah penyakit. Pada kanker otak, faktor resikonya meliputi usia dan jenis kelamin. Sedangkan faktor perlakuannya adalah upaya yang dilakukan untuk mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker otak. Berikut ini adalah kerangka konsep yang digunakan dalam penelitian ini.



**Gambar 3.1** Kerangka Konsep Penelitian

Berdasarkan kerangka konsep penelitian yang digambarkan pada Gambar 3.1 dapat dilihat bahwa variabel stadium tidak digunakan dalam penelitian ini. Padahal, variabel stadium merupakan salah satu faktor resiko yang dapat mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker otak. Hal ini dikarenakan hanya terdapat dua pasien yang memiliki data stadium, sedangkan pasien lainnya tidak memiliki data stadium. Selain itu, sebagian besar pasien kanker otak merupakan pasien dengan stadium IV, sehingga tidak ada variasi dari variabel stadium. Oleh karena itu, pada penelitian ini variabel stadium tidak digunakan karena banyak pasien yang tidak melengkapi keterangan stadium penyakit kanker otak yang dideritanya.

### 3.2.3 Variabel Penelitian

Terdapat beberapa data yang digunakan dalam penelitian ini. Data tersebut akan dibagi menjadi dua variabel, yaitu variabel independen dan dependen. Berikut ini merupakan skema yang ditunjukkan pada penelitian ini.

1. Skala pengukuran pada penelitian ini dalam satuan hari.
2. Tipe data tersensor kanan adalah keadaan dimana pasien belum meninggal sampai penelitian berakhir atau selama periode penelitian pasien berhenti atau berpindah tempat pengobatan atau pasien meninggal dengan sebab selain menderita kanker otak.
3. *Event* yang diteliti pada penelitian ini adalah kondisi dimana pada saat pasien kanker otak dinyatakan meninggal selama menjalani terapi menggunakan ECCT.

Sedangkan variabel penelitian disajikan pada Tabel 3.1 dan 3.2

**Tabel 3.1** Variabel Dependen Penelitian

Variabel	Nama variabel	Deskripsi	Skala
$T$	Waktu Survival	Waktu pasien kanker otak yang melakukan terapi ECCT hingga dinyatakan meninggal (satuan hari)	Rasio
$d$	Status Penderita	0 = Pasien kanker otak tidak meninggal, atau pindah pengobatan, atau meninggal karena penyebab lain (tersensor) 1 = Pasien kanker otak meninggal ( <i>event</i> )	Nominal

Variabel independen yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

**Tabel 3.2** Variabel Independen Penelitian

Variabel	Nama variabel	Kategori	Skala
$X_1$	Jenis Kelamin	0 = Laki-laki 1 = Perempuan	Nominal
$X_2$	Usia Pasien	0 = < 50 tahun 1 = $\geq$ 50 tahun	Ordinal
$X_3$	Frekuensi Monitoring	-	Rasio
$X_4$	Status Operasi	0 = Tidak 1 = Ya	Nominal
$X_5$	Status Kemoterapi	0 = Tidak 1 = Ya	Nominal
$X_6$	Status Radioterapi	0 = Tidak 1 = Ya	Nominal
$X_7$	Status Penggunaan Herbal	0 = Tidak 1 = Ya	Nominal
$X_8$	Status Penggunaan Terapi Lainnya	0 = Tidak 1 = Ya	Nominal

Berdasarkan Tabel 3.2 tentang variabel independen yang digunakan dalam penelitian, berikut ini akan dijelaskan mengenai deskripsi operasional untuk masing-masing variabel.

**Tabel 3.3** Definisi Operasional Variabel Independen Penelitian

Nama Variabel	Definisi Operasional
Jenis Kelamin	Jenis kelamin pasien kanker otak pada saat melakukan terapi di C-Tech Labs Edwar Technology
Usia Pasien	Usia pasien kanker otak pada saat pertama kali melakukan terapi di C-Tech Labs Edwar Technology dalam satuan tahun
Frekuensi Monitoring	Jumlah konsultasi pasien kanker otak di C-Tech Labs Edwar Technology (konsultasi dilakukan untuk mengecek alat ECCT yang digunakan dan melihat perkembangan penyebaran sel kanker)

**Tabel 3.3** Definisi Operasional Variabel Independen Penelitian (Lanjutan)

<b>Nama Variabel</b>	<b>Definisi Operasional</b>
Status Operasi	Pasien pernah melakukan operasi atau tidak selama menderita kanker otak
Status Kemoterapi	Pasien pernah melakukan kemoterapi atau tidak selama menderita kanker otak
Status Radioterapi	Pasien pernah melakukan radioterapi atau tidak selama menderita kanker otak
Status Penggunaan Herbal	Pasien pernah menggunakan pengobatan herbal atau tidak selama menderita kanker otak
Status Penggunaan Terapi Lainnya	Pasien pernah menggunakan pengobatan terapi lainnya atau tidak selama menderita kanker otak

Berikut ini adalah struktur data yang digunakan dalam penelitian ini.

**Tabel 3.4** Struktur Data Penelitian

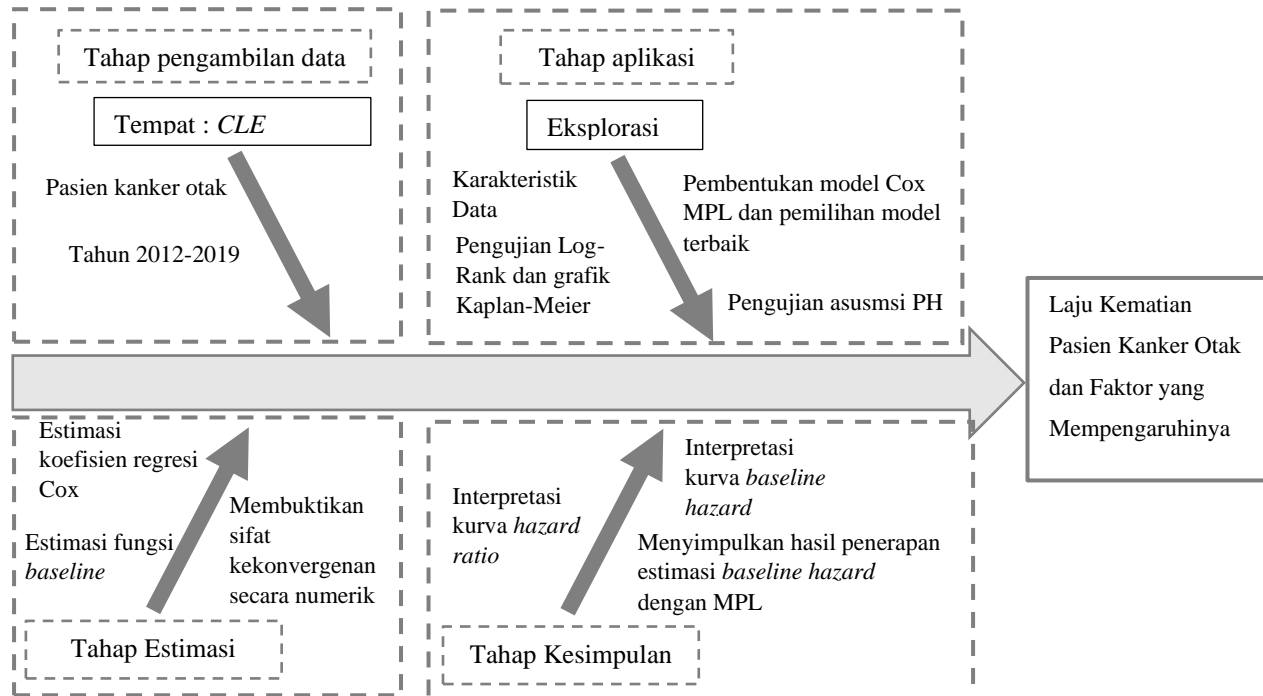
<b>Pasien ke-</b>	<b><math>T</math></b>	<b><math>d</math></b>	<b><math>x_1</math></b>	<b><math>x_2</math></b>	<b><math>x_3</math></b>	<b><math>x_4</math></b>	<b><math>x_5</math></b>	<b><math>x_6</math></b>	<b><math>x_7</math></b>	<b><math>x_8</math></b>
1	$T_1$	$d_1$	$x_{11}$	$x_{12}$	$x_{13}$	$x_{14}$	$x_{15}$	$x_{16}$	$x_{17}$	$x_{18}$
2	$T_2$	$d_2$	$x_{21}$	$x_{22}$	$x_{23}$	$x_{24}$	$x_{25}$	$x_{26}$	$x_{27}$	$x_{28}$
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
$i$	$T_i$	$d_i$	$x_{i1}$	$x_{i2}$	$x_{i3}$	$x_{i4}$	$x_{i5}$	$x_{i6}$	$x_{i7}$	$x_{i8}$
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
$n$	$T_n$	$d_n$	$x_{n1}$	$x_{n2}$	$x_{n3}$	$x_{n4}$	$x_{n5}$	$x_{n6}$	$x_{n7}$	$x_{n8}$

Keterangan:

$T_i$	= waktu survival pasien ke- $i$ , $i=1, 2, 3, \dots, n$	$X_{i3}$	= monitoring frekuensi pasien ke- $i$
$n$	= banyak pasien kanker otak yang melakukan terapi ECCT	$X_{i4}$	= status operasi pasien ke- $i$
$d_i$	= status pasien ke- $i$	$X_{i5}$	= status kemoterapi pasien ke- $i$
$X_{i1}$	= jenis kelamin pasien ke- $i$	$X_{i6}$	= status radioterapi pasien ke- $i$
$X_{i2}$	= umur pasien ke- $i$	$X_{i7}$	= status penggunaan herbal pasien ke- $i$
		$X_{i8}$	= status penggunaan terapi lainnya pasien ke- $i$

### 3.2.4 Tahapan Analisis Data

Berikut ini akan disajikan sistematika penelitian yang akan dilakukan,



Gambar 3.3 Sistematika Analisis Data

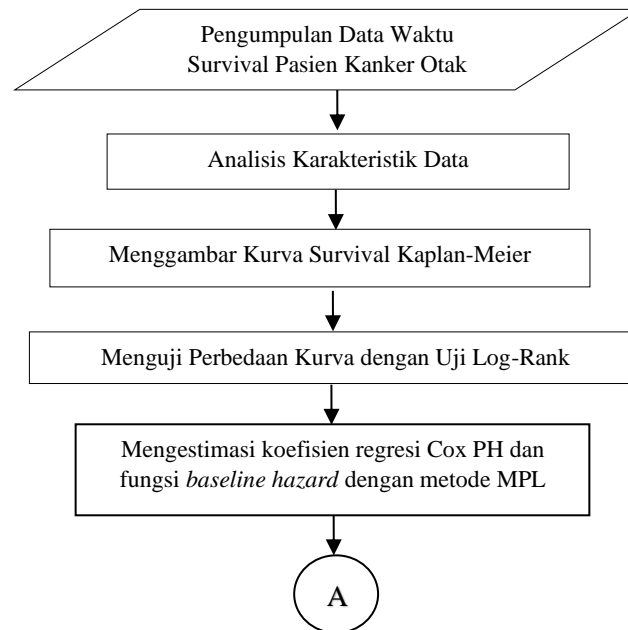
Secara deskripsi, berikut ini adalah tahapan analisis data yang akan dilakukan.

1. Mengambil data riwayat kesehatan pasien kanker otak menjalani *Electro Capacitive Cancer Therapy* di C-Tech Labs Edward Technology, Tangerang. Pengambilan data ini dilakukan beberapa kali agar didapatkan data dari waktu ke waktu (rentang waktu data yang digunakan tahun 2012-2019).
2. Mendeskripsikan karakteristik pasien kanker otak berdasarkan waktu *survival* dan faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidupnya menggunakan tabulasi silang (*cross tab*) dan kurva *survival* Kaplan-Meier. Kurva *survival* dilakukan berdasarkan faktor-faktor yang mempengaruhinya dengan analisis Kaplan-Meier dan diperjelas secara statistik menggunakan uji Log-Rank. Kurva Kaplan-Meier dijelaskan pada Gambar (2.5) dan perhitungan uji Log-Rank dilakukan dengan menggunakan rumus pada persamaan (2.12) sampai persamaan (2.14).

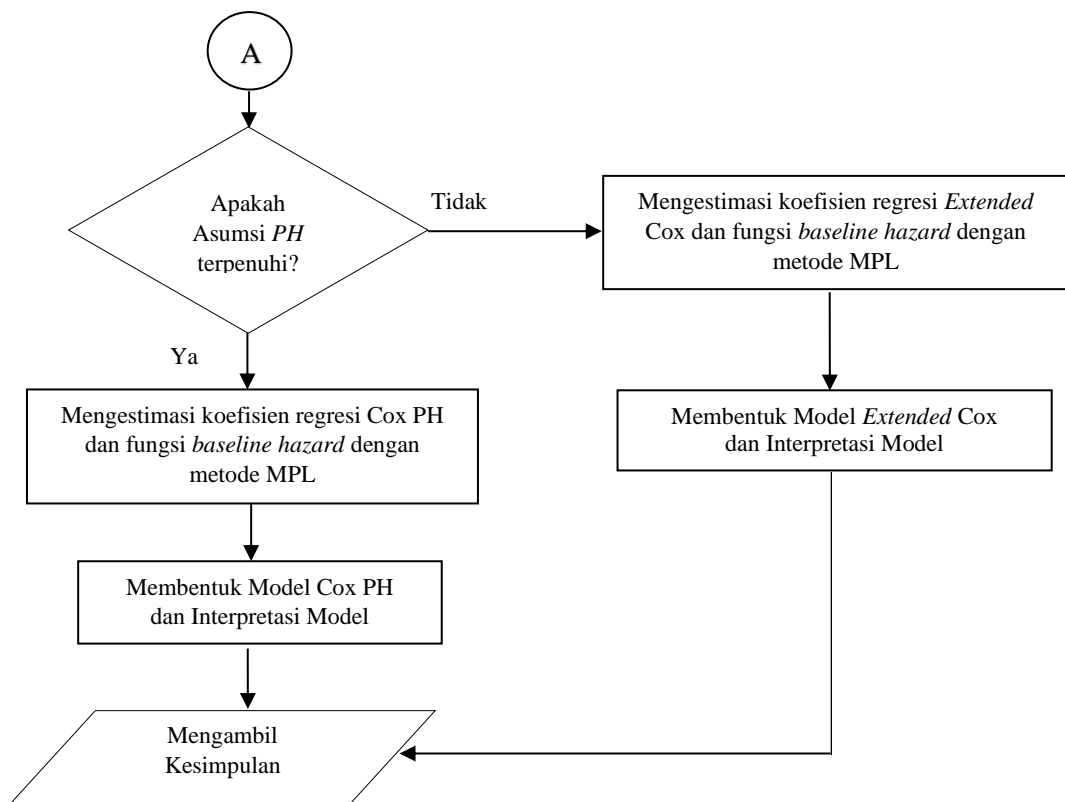
3. Melakukan pemodelan regresi *Cox proportional hazard* dengan mestimasi koefisien regresi dan fungsi *baseline hazard* pada data pasien kanker otak menggunakan MPL.
4. Melakukan pemeriksaan asumsi *proportional hazard* dan megidentifikasi variabel yang memenuhi asumsi *proportional hazard*.  
 Pengujian asumsi *proportional hazard* pada penelitian ini dilakukan dengan pengujian *goodness of fit* dengan menggunakan korelasi antara residual Schoenfeld dengan rank *survival time* pada persamaan (2.36). Selain itu, dilakukan pula dengan melihat grafik residual Cox-Snell dengan fungsi sesuai persamaan (2.37) dengan fungsi *hazard* sebagai visualisasinya.
5. Melakukan interpretasi model regersi *Cox proportional hazard* dengan variabel yang signifikan dan interpretasi dari nilai estimasi fungsi *baseline hazard*. Interpretasi dilakukan dengan melihat nilai *hazard ratio* dan grafik fungsi *baseline hazard*.

### 3.2.5 Diagram Alir Analisis Data

Langkah-langkah analisis dalam penelitian dapat ditunjukkan dalam diagram alir berikut ini.



**Gambar 3.4** Tahap Analisis Data



**Gambar 3.4** Tahap Analisis Data (Lanjutan)

*(halaman ini sengaja dikosongkan)*



## BAB IV ANALISIS DAN PEMBAHASAN

Pada Bab IV ini analisis dan pembahasan akan dibagi menjadi dua bagian. Bagian pertama akan dibahas mengenai kajian teori, yaitu estimasi parameter model Cox dan fungsi *baseline hazard* dengan menggunakan *masimum penalized likelihood* dan mengkaji sifat kekonvergensi parameter. Bagian kedua akan dibahas mengenai kajian terapan, yaitu pengaplikasian kajian teori yang dilakukan pada kasus kanker otak di C-Tech Lab Edwar Technology, Tangerang.

### 4.1 Kajian Teori

Berikut ini kajian teori tentang estimasi parameter model Cox dan fungsi *baseline hazard* dengan menggunakan *maximum penalized likelihood*.

#### 4.1.1 Estimasi Parameter Model Cox dan Fungsi *Baseline Hazard* dengan Metode *Maximum Penalized Likelihood*

Estimasi parameter model Cox ( $\beta$ ) dan fungsi *baseline hazard* ( $h_0(t)$ ) menggunakan *maximum penalized likelihood* dilakukan dengan beberapa langkah seperti yang telah dijelaskan pada subbab 3.1.1. Fungsi *likelihood* didapatkan dari perkalian fungsi kepadatan peluang yang mengacu pada persamaan (2.3) dan (2.4). Mengacu pada persamaan (2.19) diketahui bahwa fungsi *likelihood* untuk mengestimasi parameter model Cox dan *baseline hazard* adalah sebagai berikut (Kalbfleisch and Preitice, 2002).

$$\begin{aligned}
 L(\beta, h_0) &= \prod_{i=1}^n f(t, \mathbf{X}_i) & (4.1) \\
 &= \prod_{i \in d=1} [h(t, \mathbf{X}_i)] \prod_{i=1}^n [S(t, \mathbf{X}_i)] \\
 &= \prod_{i \in d=1} [h(t, \mathbf{X}_i)] \exp \prod_{i=1}^n \left[ -\int_0^t h(v, \mathbf{X}_i) dv \right] \\
 &= \prod_{i \in d=1} [h(t, \mathbf{X}_i)] \exp \prod_{i=1}^n [-H(t, \mathbf{X}_i)]
 \end{aligned}$$

Oleh karena itu, didapatkan fungsi *log-likelihood* yang mengacu persamaan (2.20) sebagai berikut.

$$\begin{aligned}
\ell(\boldsymbol{\beta}, h_0) &= \log \left( \prod_{i \in d=1} [h(t, \mathbf{X}_i)] \exp \prod_{i=1}^n [-H(t, \mathbf{X}_i)] \right) \quad (4.2) \\
&= \sum_{i \in d=1} \log h(t, \mathbf{X}_i) - \sum_{i=1}^n H(t, \mathbf{X}_i) \\
&= \sum_{i \in d=1} \log (h_0(t) \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta})) - \sum_{i=1}^n H_0(t) \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) \\
&= - \sum_{i=1}^n H_0(t) \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) + \sum_{i \in d=1} (\log h_0(t) + \mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta})
\end{aligned}$$

Fungsi *penalized log-likelihood* didapatkan dengan mengurangi fungsi *log-likelihood* dengan fungsi *penalized likelihood* sebagai berikut.

$$\begin{aligned}
\Phi(\boldsymbol{\beta}, h_0) &= \ell(\boldsymbol{\beta}, h_0) - \lambda J(h_0) \quad (4.3) \\
&= - \sum_{i=1}^n H_0(t) \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) + \sum_{i \in d=1} (\log h_0(t) + \mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) - \lambda J(h_0)
\end{aligned}$$

Dimana  $d=1$  adalah himpunan observasi yang *event* dan  $H_0(t) = \int_0^t h_0(v) dv$ . Pada metode *maximum penalized likelihood* dapat menghasilkan nilai fungsi *baseline hazard*  $h_0$  yang tidak positif, sehingga  $h_0(t)$  perlu diganti dengan fungsi ruang dimensi terbatas. Anggaplah  $\psi_1, \psi_2, \dots, \psi_m$  adalah basis dari fungsi ruang dimensi terbatas tersebut, maka didapatkan persamaan *baseline hazard* sebagai berikut.

$$h_0(t) = \sum_{u=1}^m \theta_u \psi_u(t) \quad (4.4)$$

Basis  $\psi_u(t) > 0$ , sehingga dapat dipastikan bahwa nilai  $\theta_u \geq 0$ . Pada penelitian ini, basis fungsi  $\psi_u(t)$  yang digunakan adalah basis spline *uniform* (B-Spline *uniform*) yang didefinisikan sebagai berikut.

$$\psi_{u,1}(t) = \begin{cases} 1, & \text{jika } t_u < t \leq t_{u+1} \\ 0, & \text{jika } t < t_u \text{ atau } t \geq t_u \end{cases} \quad (4.5)$$

Dimana,  $u$  adalah knot pada basis fungsi yang digunakan dan  $t_u$  adalah waktu survival pada knot ke- $u$ .

Oleh karena itu, akan didapatkan fungsi *penalized log-likelihood* baru yang ditampilkan pada persamaan (4.6)

$$\begin{aligned}\Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}) &= \ell(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}) - \lambda J(\boldsymbol{\theta}) \\ &= -\sum_{u=1}^m \theta_u \sum_{i=1}^n \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) \Psi_u(t) + \sum_{i \in d=1} \left( \log \left( \sum_{u=1}^m \theta_u \psi_u(t) \right) + \mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta} \right) - \lambda J(\boldsymbol{\theta})\end{aligned}\quad (4.6)$$

Diketahui bahwa  $\Psi_u(t_i) = \int_0^t \psi_u(v) dv$ ,  $\lambda$  adalah konstansta positif yang bernilai antara 0 hingga 1 dan berfungsi sebagai pengontrol keseimbangan data dan kemulusan kurva, sedangkan  $J(\boldsymbol{\theta}) = \int_0^t h_0''(v)^2 dv$

Diketahui bahwa,

$$h_0'(t) = \sum_{u=1}^m \theta_u \psi_u'(t) \quad (4.7)$$

dan

$$\begin{aligned}h_0''(t) &= \sum_{u=1}^m \theta_u \psi_u''(t) \\ &= \theta_1 \psi_1''(t) + \theta_2 \psi_2''(t) + \dots + \theta_m \psi_m''(t) \\ &= \begin{bmatrix} \psi_1''(t) & \psi_2''(t) & \dots & \psi_m''(t) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \theta_1 \\ \theta_2 \\ \vdots \\ \theta_m \end{bmatrix} \\ &= \boldsymbol{\psi}''(t) \boldsymbol{\theta}\end{aligned}\quad (4.8)$$

Oleh karena itu, didapatkan persamaan sebagai berikut.

$$\begin{aligned}J(\boldsymbol{\theta}) &= \int_0^t h_0''(v)^2 dv \\ &= \int_0^t [\boldsymbol{\psi}''(v) \boldsymbol{\theta}] [\boldsymbol{\psi}''(v) \boldsymbol{\theta}] dv \\ &= \boldsymbol{\theta}' \int_0^t [\boldsymbol{\psi}''(v) \boldsymbol{\psi}''(v)] dv \boldsymbol{\theta} \\ &= \boldsymbol{\theta}' \mathbf{R} \boldsymbol{\theta}\end{aligned}\quad (4.9)$$

Setelah didapatkan definisi fungsi *penalized likelihood* pada persamaan (4.6), berikut adalah estimasi parameter  $\boldsymbol{\beta}$  dan  $\boldsymbol{\theta}$ .

1. Untuk mengestimasi parameter  $\boldsymbol{\beta}$ , maka diperlukan langkah-langkah sebagai berikut.
  - a. Turunan pertama fungsi *penalized log-likelihood* terhadap  $\boldsymbol{\beta}$  pada persamaan (4.6) sebagai berikut,

$$\begin{aligned} \frac{\partial(\Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}))}{\partial \boldsymbol{\beta}} &= -\sum_{u=1}^m \theta_u \sum_{i=1}^n \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) \Psi_u(t) \mathbf{X}_i + \sum_{i \in d=1} \mathbf{X}_i \\ &= -\sum_{i=1}^n H_0(t) \mathbf{x}_i \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) + \sum_{i \in d=1} \mathbf{X}_i \end{aligned} \quad (4.10)$$

Misalkan  $\mathbf{A} = [H_0(t_1) \exp(\mathbf{x}_1' \boldsymbol{\beta}) \quad \dots \quad H_0(t_n) \exp(\mathbf{x}_n' \boldsymbol{\beta})]$ , maka turunan pertamanya menjadi

$$\begin{aligned} \frac{\partial(\Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}))}{\partial \boldsymbol{\beta}} &= -\sum_{i=1}^n H_0(t) \mathbf{x}_i \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) + \sum_{i \in d=1} \mathbf{X}_i \\ &= -\mathbf{X}' \mathbf{A} \mathbf{1}_n + \mathbf{X}' \boldsymbol{\xi} \\ &= \mathbf{X}' (-\mathbf{A} \mathbf{1}_n + \boldsymbol{\xi}) \end{aligned} \quad (4.11)$$

Dengan  $\mathbf{1}_n$  adalah matriks 1 dan  $\boldsymbol{\xi}$  adalah status pasien ( $\xi = 0$  tersensor dan  $\xi = 1$  event), sedangkan gradien  $\mathbf{g}(\boldsymbol{\beta}^k)$  merupakan matrix turunan kedua fungsi *penalized log-likelihood*

- b. Turunan kedua fungsi *penalized log-likelihood* terhadap  $\boldsymbol{\beta}$  pada persamaan (4.5) sebagai berikut,

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2(\Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}))}{\partial \boldsymbol{\beta} \partial \boldsymbol{\beta}'} &= \frac{\partial \left[ -\sum_{u=1}^m \theta_u \sum_{i=1}^n \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) \Psi_u(t) \mathbf{X}_i + \sum_{i \in d=1} \mathbf{X}_i \right]}{\partial \boldsymbol{\beta}'} \\ &= -\sum_{u=1}^m \theta_u \sum_{i=1}^n \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) \Psi_u(t) \mathbf{X}_i \mathbf{X}_i' \\ &= -\sum_{i=1}^n H_0(t) \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) \mathbf{X}_i \mathbf{X}_i' \\ &= -\mathbf{X}' \mathbf{A} \mathbf{X} \end{aligned} \quad (4.12)$$

Diketahui bahwa matriks hessian  $\mathbf{H}(\boldsymbol{\beta})$  adalah matrix turunan kedua fungsi *penalized log-likelihood*.

c. Sehingga iterasi Newon-Raphsonnya menjadi sebagai berikut,

$$\begin{aligned}\boldsymbol{\beta}^{k+1} &= \boldsymbol{\beta}^k - \mathbf{H}^{-1}(\boldsymbol{\beta}^k) \mathbf{g}(\boldsymbol{\beta}^k) \\ &= \boldsymbol{\beta}^k - [-\mathbf{X}'\mathbf{A}\mathbf{X}]^{-1} [\mathbf{X}'(-\mathbf{A}\mathbf{1}_n + \boldsymbol{\xi})] \\ &= \boldsymbol{\beta}^k + \omega^k [\mathbf{X}'\mathbf{A}\mathbf{X}]^{-1} [\mathbf{X}'(-\mathbf{A}\mathbf{1}_n + \boldsymbol{\xi})]\end{aligned}\quad (4.13)$$

2. Setelah mendapatkan nilai estimasi  $\boldsymbol{\beta}^{k+1}$ , maka selanjutnya melakukan estimasi untuk parameter  $\boldsymbol{\theta}$  dengan menggunakan nilai  $\boldsymbol{\beta}^{k+1}$

a. Untuk mendapatkan estimasi parameter  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ , maka diperlukan Turunan pertama fungsi *penalized log-likelihood* persamaan (4.6) sebagai berikut,

$$\begin{aligned}\frac{\partial(\Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}))}{\partial \theta_u} &= -\sum_{i=1}^n \Psi_u(t) \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) + \sum_{i \in d=1} \frac{\psi_u(t)}{\sum_{u=1}^m \theta_u \psi_u(t)} - \lambda \frac{\partial J(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_u} \\ &= -\sum_{i=1}^n \Psi_u(t) \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) + \sum_{i \in d=1} \frac{\psi_u(t)}{h_0(t)} - \lambda \frac{\partial J(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_u}\end{aligned}\quad (4.14)$$

b. Iterasi estimasi  $\boldsymbol{\theta}$  dilakukan dengan menggunakan *multiplicative iterative*. Kunci dari algoritma *multiplicative iterative* adalah pemecahan fungsi *penalized* menjadi fungsi positif (+) dan negatif (-).

c. Pada kasus ini,  $J(\boldsymbol{\theta})$  dibagi menjadi  $[J(\boldsymbol{\theta})]^+$  sebagai komponen positif dan  $[J(\boldsymbol{\theta})]^-$  sebagai komponen negatif.

$$J(\boldsymbol{\theta}) = [J(\boldsymbol{\theta})]^+ + [J(\boldsymbol{\theta})]^- \quad (4.15)$$

dimana,

$$\begin{aligned}[J(\boldsymbol{\theta})]^+ &= \max[0, J(\boldsymbol{\theta})] \\ [J(\boldsymbol{\theta})]^- &= \min[0, J(\boldsymbol{\theta})]\end{aligned}$$

Pada penelitian ini diharapkan nilai estimasi  $\boldsymbol{\theta}$  positif, sehingga sesuai dengan persamaan KKT (Karush-Kuhn-Tucker) pada persamaan (2.29) didapatkan formula dari persamaan (4.14) sebagai berikut.

$$\begin{aligned}
& \frac{\partial(\Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}))}{\partial \theta_u} = 0 \\
& \theta_u \left( -\sum_{i=1}^n \Psi_u(t) \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) + \sum_{i \in d=1} \frac{\psi_u(t)}{h_0(t)} - \lambda \frac{\partial J(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_u} \right) = 0 \\
& \theta_u \left( -\sum_{i=1}^n \Psi_u(t) \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) + \sum_{i \in d=1} \frac{\psi_u(t)}{h_0(t)} - \lambda \left( \left[ \frac{\partial J(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_u} \right]^+ + \left[ \frac{\partial J(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_u} \right]^- \right) \right) = 0 \\
& \theta_u \left( -\sum_{i=1}^n \Psi_u(t) \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) - \lambda \left[ \frac{\partial J(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_u} \right]^+ \right) = \theta_u \left( -\sum_{i \in d=1} \frac{\psi_u(t)}{h_0(t)} + \lambda \left[ \frac{\partial J(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_u} \right]^- \right) \\
& \theta_u \left( \sum_{i=1}^n \Psi_u(t) \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) + \lambda \left[ \frac{\partial J(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_u} \right]^+ \right) = \theta_u \left( \sum_{i \in d=1} \frac{\psi_u(t)}{h_0(t)} - \lambda \left[ \frac{\partial J(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_u} \right]^- \right) \tag{4.16}
\end{aligned}$$

Iterasi pada algoritma *multiplicative iterative* diperbarui dengan rumus sebagai berikut,

$$\boldsymbol{\theta}^{(k+1/2)} = \boldsymbol{\theta}^{(k)} \frac{\delta_{u1}^{(k)}}{\delta_{u2}^{(k)}} \tag{4.17}$$

dimana,

$$\delta_{u1}^{(k)} = \left( -\sum_{i \in d=1} \frac{\psi_u(t)}{h_0^{(k)}(t)} + \lambda \left[ \frac{\partial J(\boldsymbol{\theta}^{(k)})}{\partial \theta_u} \right]^- \right) + \varepsilon_u \text{ (bagian kanan persamaan 4.16)}$$

$$\delta_{u2}^{(k)} = \left( \sum_{i=1}^n \Psi_u(t) \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}^{(k+1)}) + \lambda \left[ \frac{\partial J(\boldsymbol{\theta}^{(k)})}{\partial \theta_u} \right]^+ \right) + \varepsilon_u \text{ (bagian kiri persamaan 4.16)}$$

dan  $\varepsilon_u$  adalah konstanta kecil yang dimasukkan untuk meningkatkan kecepatan konvergensi pada iterasi Newton-MI.

Oleh karena itu, setelah dilakukan penggabungan antara persamaan 4.16 dan 4.17 akan menjadi sebagai berikut.

$$\begin{aligned}\boldsymbol{\theta}^{(k+1/2)} &= \boldsymbol{\theta}^{(k)} \frac{\delta_{u1}^{(k)}}{\delta_{u2}^{(k)}} \\ &= \boldsymbol{\theta}^{(k)} \frac{\left( \sum_{i \in d=1} \frac{\psi_u(t)}{h_0^{(k)}(t)} - \lambda \left[ \frac{\partial J(\boldsymbol{\theta}^{(k)})}{\partial \theta_u} \right]^- \right) + \varepsilon_u}{\left( \sum_{i=1}^n \psi_u(t) \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}^{(k+1)}) + \lambda \left[ \frac{\partial J(\boldsymbol{\theta}^{(k)})}{\partial \theta_u} \right]^+ \right) + \varepsilon_u}\end{aligned}\quad (4.18)$$

Diketahui bahwa,

$$h_0^{(k)}(t) = \sum_{u=1}^m \boldsymbol{\theta}^{(k)} \psi_u(t)$$

Pada persamaan 4.18, ratio antara  $\delta_{u1}^{(k)}$  dan  $\delta_{u2}^{(k)}$  bisa jadi menghasilkan nilai yang negatif, padahal sebisa mungkin nilai tersebut dibuat positif agar menghasilkan nilai iterasi yang positif. Sehingga perlu didekati dengan algoritma gradient sebagai berikut.

$$\begin{aligned}\boldsymbol{\theta}^{(k+1/2)} &= \boldsymbol{\theta}^{(k)} + \frac{\boldsymbol{\theta}^{(k)}}{\delta_{u2}^{(k)}} \frac{\partial (\Phi(\boldsymbol{\beta}^{(k+1)}, \boldsymbol{\theta}^{(k)}))}{\partial \theta_u} \\ &= \boldsymbol{\theta}^{(k)} + \frac{\boldsymbol{\theta}^{(k)}}{\left( \sum_{i=1}^n \Psi_u(t) \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) + \lambda \left[ \frac{\partial J(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_u} \right]^+ \right) + \varepsilon_u} \\ &\quad \left( - \sum_{i=1}^n \Psi_u(t) \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) + \sum_{i \in d=1} \frac{\psi_u(t)}{h_0(t)} - \lambda \frac{\partial J(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_u} \right)\end{aligned}\quad (4.19)$$

Persamaan 4.18 sebenarnya sudah bisa merubah  $\boldsymbol{\theta}^{(k)}$  ke  $\boldsymbol{\theta}^{(k+1/2)}$ , akan tetapi iterasi ini dapat ditingkatkan menjadi  $\boldsymbol{\theta}^{(k+1)}$  dengan menggunakan *line search* sebagai berikut.

$$\begin{aligned}\boldsymbol{\theta}^{(k+1)} &= \boldsymbol{\theta}^{(k)} + \alpha^{(k)} \mathbf{d}^{(k)} \\ &= \boldsymbol{\theta}^{(k)} + \gamma^{(k)} (\boldsymbol{\theta}^{(k+1/2)} - \boldsymbol{\theta}^{(k)})\end{aligned}\quad (4.20)$$

Oleh karena itu, pada iterasi MI berlaku sebagai berikut,

1. Jika  $\Phi(\boldsymbol{\beta}^{(k+1)}, \boldsymbol{\theta}^{(k+1/2)}) \geq \Phi(\boldsymbol{\beta}^{(k+1)}, \boldsymbol{\theta}^{(k)})$ , maka  $\boldsymbol{\theta}^{(k+1)} = \boldsymbol{\theta}^{(k+1/2)}$
2. Jika  $\Phi(\boldsymbol{\beta}^{(k+1)}, \boldsymbol{\theta}^{(k+1/2)}) < \Phi(\boldsymbol{\beta}^{(k+1)}, \boldsymbol{\theta}^{(k)})$ , maka  $\boldsymbol{\theta}^{(k+1)} = \boldsymbol{\theta}^{(k)} + \gamma^{(k)} \mathbf{d}^{(k)}$

#### 4.1.2 Sifat Kekonvergensi pada Estimasi Parameter Regresi Cox dan Fungsi *Baseline Hazard*

Estimasi parameter regresi Cox ( $\boldsymbol{\beta}$ ) dan fungsi *baseline hazard* ( $\boldsymbol{\theta}$ ) akan konvergen apabila persamaan KKT telah terpenuhi. Persamaan KKT seperti persamaan (2.32) dan (2.33) akan terpenuhi apabila melalui syarat sebagai berikut ini.

1. Dimisalkan bahwa M1 (mengacu persamaan 4.13) merupakan bentuk iterasi Newton untuk memperbarui  $\boldsymbol{\beta}$  dan M2 (mengacu persamaan 4.19 dan 4.20) merupakan bentuk iterasi *multiplicative iterative* untuk memperbarui  $\boldsymbol{\theta}$ .

Sehingga, M1 dan M2 memenuhi persamaan berikut.

$$\boldsymbol{\beta}^{(k+1)} = M1(\boldsymbol{\beta}^{(k)}, \boldsymbol{\theta}^{(k)}), \quad (4.21)$$

$$\text{dimana } \Phi(\boldsymbol{\beta}^{(k+1)}, \boldsymbol{\theta}^{(k)}) \geq \Phi(\boldsymbol{\beta}^{(k)}, \boldsymbol{\theta}^{(k)})$$

$$\boldsymbol{\theta}^{(k)} = M2(\boldsymbol{\theta}^{(k+1)}, \boldsymbol{\beta}^{(k+1)}), \quad (4.22)$$

$$\text{dimana } \Phi(\boldsymbol{\beta}^{(k+1)}, \boldsymbol{\theta}^{(k+1)}) \geq \Phi(\boldsymbol{\beta}^{(k+1)}, \boldsymbol{\theta}^{(k)}) \text{ dan } \boldsymbol{\theta}^{(k+1)} \geq 0$$

2. Selanjutnya, matriks  $\mathbf{X}'\mathbf{A}\mathbf{X}$  pada turunan kedua fungsi *penalized log-likelihood* terhadap  $\boldsymbol{\beta}$  (mengacu persamaan 4.11) adalah matrix *non-singular* ketika  $\mathbf{A}^{1/2}\mathbf{X}$  adalah matriks full rank kolom. Sehingga, pembaruan  $\boldsymbol{\beta}^{(k+1)}$  dengan iterasi Newton pada persamaan (4.13) dibatasi. Anggaplah  $\boldsymbol{\beta}^{(k+1)} \in \mathcal{B}$ , dimana  $\mathcal{B} = \{\boldsymbol{\beta} : |\beta_j| \leq B < \infty\}$  untuk setiap nilai  $j$ .
3. Pembaruan  $\boldsymbol{\theta}^{(k+1)}$  dengan *multiplicative iterative* (MI) pada persamaan (4.19) dan persamaan (4.20) dibatasi jika  $\boldsymbol{\theta}^{(k)}$  dibatasi. Anggaplah  $\boldsymbol{\theta}^{(k)} \in \mathcal{T}$ , dimana  $\mathcal{T} = \{0 \leq \theta_u \leq T < \infty\}$  untuk setiap nilai  $u$ .



4. Oleh karena itu, didapatkan  $M = M2 \circ M1$  yang didefinisikan menjadi bentuk iterasi Newton-MI yang dapat dijabarkan sebagai berikut.

$$\left( \boldsymbol{\beta}^{(k+1)}, \boldsymbol{\theta}^{(k+1)} \right) = M \left( \boldsymbol{\beta}^{(k)}, \boldsymbol{\theta}^{(k)} \right) \quad (4.23)$$

Anggaplah  $\Gamma_{\boldsymbol{\beta}} = \{\hat{\boldsymbol{\beta}}\}$  merupakan titik stasioner dari himpunan  $\boldsymbol{\beta}$ , yaitu

$$\frac{\partial(\Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}))}{\partial \boldsymbol{\beta}} = 0 \text{ untuk setiap nilai } j \quad (4.24)$$

Sedangkan,  $\Gamma_{\boldsymbol{\theta}} = \{\hat{\boldsymbol{\theta}}\}$  merupakan titik stasioner dari himpunan  $\boldsymbol{\theta}$  yaitu

$$\begin{aligned} \frac{\partial(\Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}))}{\partial \boldsymbol{\theta}} &= 0 \text{ jika } \theta_u > 0 \\ \frac{\partial(\Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}))}{\partial \boldsymbol{\theta}} &< 0 \text{ jika } \theta_u = 0 \end{aligned} \quad (4.25)$$

Sehingga diperoleh bahwa  $\Gamma = \Gamma_{\boldsymbol{\beta}} \times \Gamma_{\boldsymbol{\theta}}$ .

Untuk bentuk iterasi Newton-MI (M) dan produk kartesian  $\mathcal{B} \times \mathcal{T}$ , mereka memenuhi :

- i. Bentuk iterasi Newton-MI (M) didefinisikan pada himpunan  $\mathcal{B} \times \mathcal{T}$
- ii. Interval  $\mathcal{B} \times \mathcal{T}$  dibatasi
- iii. Sehingga sangat mudah untuk menguji bahwa M1 kontinu karena  $\boldsymbol{\beta} \in R^p$ , M2 dekat dengan  $\boldsymbol{\theta} \notin \Gamma_{\boldsymbol{\theta}}$ , dan M dekat dengan  $(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}) \notin \Gamma$
- iv.  $\Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta})$  kontinu dan memenuhi  $\Phi(\boldsymbol{\beta}^{(k+1)}, \boldsymbol{\theta}^{(k+1)}) \geq \Phi(\boldsymbol{\beta}^{(k)}, \boldsymbol{\theta}^{(k)})$  pada  $\mathcal{B} \times \mathcal{T}$

Newton-MI akan konvergen jika inisialisasi  $|\beta_j^{(0)}| \leq B$  untuk setiap  $j$  dan  $0 < \theta_u^{(0)} \leq T$  untuk setiap  $u$  (Zangwill, 1969).

5. Berdasarkan langkah 1-4 di atas, didapatkan bahwa

$$\boldsymbol{\beta}^{(k+1)} \text{ memenuhi persamaan } \frac{\partial(\Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}))}{\partial \boldsymbol{\beta}} = 0 \text{ untuk setiap nilai } j$$

$$\boldsymbol{\theta}^{(k+1)} \text{ memenuhi persamaan } \begin{aligned} \frac{\partial(\Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}))}{\partial \theta_u} &= 0 \text{ jika } \theta_u > 0 \\ \frac{\partial(\Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}))}{\partial \theta_u} &< 0 \text{ jika } \theta_u = 0 \end{aligned} \text{ untuk setiap nilai } u$$

Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa iterasi akan konvergen apabila memenuhi kondisi Karush-Kuhn-Tucker (KKT) seperti persamaan (2.32) dan (2.33).

## 4.2 Kajian Terapan

Kajian terapan dilakuakn dengan mengaplikasikan kanjian teori ke dalam studi kasus kanker otak di C-Tech Labs Edwar Technology, Tangerang. Aplikasi ini dilakukan untuk mengetahui laju kematian pasien kanker otak yang melakukan *Electro Capacitive Cancer Therapy* dan faktor-faktor yang mempengaruhinya.

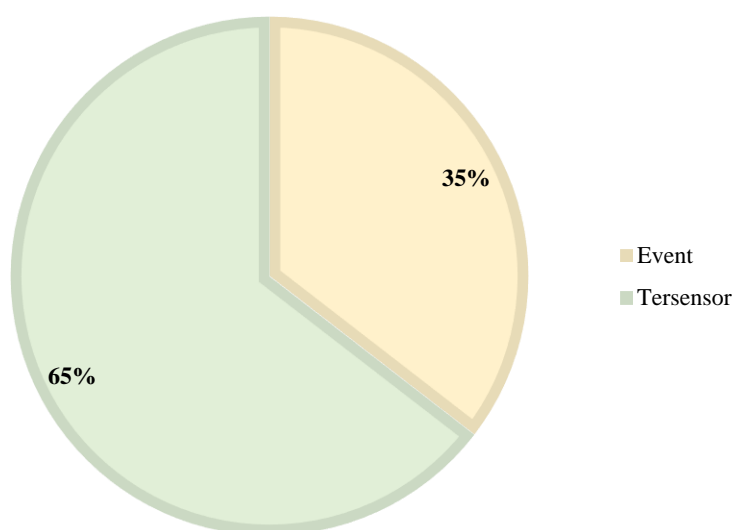
### 4.2.1 Karakteristik Pasien Kanker Otak berdasarkan Statistika Deskriptif, Kurva *Survival*, dan Uji Log-Rank

Terdapat beberapa faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker otak. Faktor-faktor yang digunakan dalam penelitian ini adalah jenis kelamin, usia, frekuensi monitoring, status operasi, status kemoterapi, status radioterapi, status penggunaan herbal, dan status penggunaan terapi lainnya. Semua faktor tersebut dapat digunakan untuk menggambarkan karakteristik pasien kanker otak yang melakukan terapi di C-Tech Labs Edwar Technology. Berikut ini akan dijelaskan karakteristik pasien kanker otak pada masing-masing variabel.

#### 1. Karakteristik Pasien Kanker Otak

Pada penelitian ini terdapat dua jenis data, yaitu data pasien kanker otak yang tersensor dan data pasien kanker otak yang mengalami event. Pada penelitian ini status event didefinisikan sebagai status pasien kanker otak yang meninggal saat masih menjalani pengobatan terapi di C-Tech Labs Edwar Technology, Tangerang. Karakteristik pasien kanker otak berdasarkan status secara keseluruhan dapat

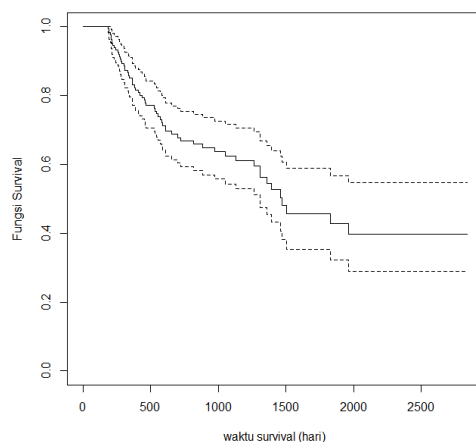
dijelaskan secara visual pada Gambar 4.1. Berdasarkan Gambar 4.1 dapat dilihat bahwa dari 172 data pasien kanker otak yang ada, terdapat 61 pasien pasien yang meninggal. Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa 35% pasien meninggal, sedangkan 65% lainnya merupakan pasien kanker otak dengan status tersensor. Berikut ini adalah visualisasi karakteristik pasien kanker otak berdasarkan status secara keseluruhan.



**Gambar 4.1** Karakteristik Status Pasien Berdasarkan Jumlah Kasus

Selanjutnya akan dijelaskan karakteristik pasien kanker otak berdasarkan kurva survival Kaplan-Meier dan pengujian log-rank. Kaplan-Meier merupakan komputasi untuk menghitung peluang *survival* dengan tujuan untuk mengetahui karakteristik kurva *survival* pasien kanker otak berdasarkan faktor-faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker otak. Pengujian log-rank merupakan pengujian yang digunakan untuk membandingkan kurva *survival* atau Kaplan-Meier dalam kelompok yang berbeda. Sebelum melakukan analisis kurva Kaplan-Meier dan pengujian log-rank berdasarkan variabel.

Berikut akan ditampilkan kurva Kaplan-Meier secara umum.



**Gambar 4.2** Kurva Kaplan-Meier Pasien Kanker Otak

Gambar 4.2 merupakan visualisasi dari kurva Kaplan-Meier pasien kanker otak secara umum. Berdasarkan Gambar 4.2 terlihat bahwa dari hari ke-0 hingga hari ke-500 (16 bulan) mengalami penurunan secara cepat dengan peluang di atas 0,7. Hal ini menunjukkan pada rentang waktu tersebut, pasien kanker otak memiliki peluang bertahan hidup di atas 0,7. Hari selanjutnya kurva menurun lambat hingga hari ke-2000 (5 tahun) dengan peluang bertahan hidup antara 0,4 hingga 0,7, sedangkan setelah 5 tahun peluang pasien kanker otak untuk hidup sebesar 0,4.

## 2. Karakteristik Pasien Kanker Otak Berdasarkan Faktor Jenis Kelamin

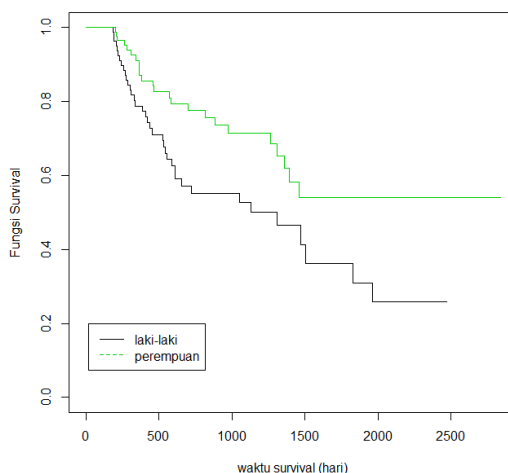
Selanjutnya adalah karakteristik pasien kanker otak dengan tabulasi silang antara jenis kelamin dengan status pasien yang dijelaskan pada Tabel 4.1.

**Tabel 4.1** Tabulasi Silang Jenis Kelamin dengan Status Pasien

Jenis Kelamin	Status Pasien		Total
	Tersensor	Meninggal	
Laki-Laki	43	37	80
	38,7%	60,7%	46,5%
Perempuan	68	24	92
	61,3%	39,3%	53,5%
Total	111	61	172
	100%	100%	100,0%

Berdasarkan Tabel 4.1 diketahui bahwa dari 61 pasien kanker otak yang meninggal, terdapat 37 atau 60,7% pasien kanker otak yang berjenis kelamin laki-laki. Hal ini menandakan bahwa sebagian besar pasien kanker otak yang meninggal

adalah laki-laki. Pada Tabel 4.1 dapat dilihat pula bahwa dari 111 pasien kanker otak yang tersensor terdapat 68 pasien yang berjenis kelamin perempuan. Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa pasien kanker otak yang berstatus tersensor dan berjenis kelamin perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki. Selanjutnya adalah kurva Kaplan-Meier berdasarkan jenis kelamin yang divisualisasikan pada Gambar 4.3 sebagai berikut.



**Gambar 4.3** Kurva Kaplan-Meier Pasien Kanker Otak Berdasarkan Jenis Kelamin

Kurva hijau dan hitam pada Gambar 4.3 merupakan kurva yang masing-masing mewakili pasien kanker otak perempuan dan laki-laki. Kedua kurva tersebut tidak saling berpotongan yang artinya bahwa terdapat perbedaan signifikan pada kurva *survival* antara pasien kanker otak laki-laki dan perempuan. Jika dilihat pada Gambar 4.3 juga menunjukkan bahwa pasien kanker otak yang berjenis kelamin perempuan memiliki peluang untuk bertahan hidup lebih besar (di atas 0,5) dibandingkan peluang bertahan hidup pasien kanker otak yang berjenis kelamin laki-laki (di atas 0,3). Secara statistik akan dilihat berdasarkan pengujian log-rank pada Tabel 4.2.

**Tabel 4.2** Hasil Uji Log-Rank Berdasarkan Faktor Usia

<b>Log-Rank</b>	<b>Df</b>	<b>P-value</b>
6,9	1	0,009

Pada Tabel 4.2 terlihat bahwa *p-value* sebesar 0,009, maka nilai ini kurang dari taraf signifikansi ( $\alpha=0,05$ ) yang artinya bahwa terdapat perbedaan signifikan antara pasien kanker otak laki-laki dan perempuan. Hal ini sesuai dengan teori yang

mengatakan bahwa laki-laki dua kali lebih rentan terkena glioblastomas (tumor otak mematikan yang paling umum ditemui) dibandingkan perempuan.

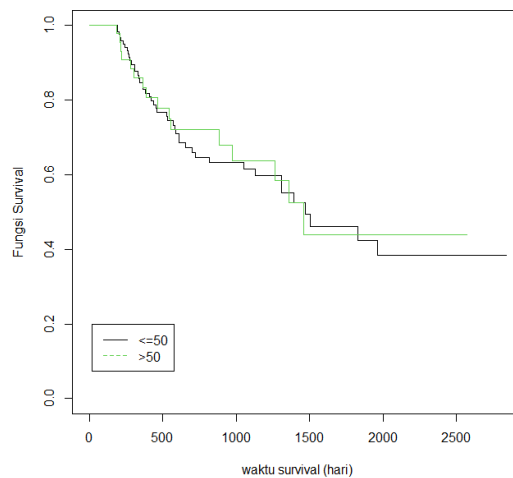
### 3. Karakteristik Pasien Kanker Berdasarkan Faktor Usia

Salah satu faktor resiko yang digunakan dalam penelitian ini adalah faktor usia. Berikut ini adalah tabulasi silang antara usia pasien kanker otak yang lebih dari 50 tahun dan kurang dari 50 tahun dengan status pasien.

**Tabel 4.3** Tabulasi Silang Usia Pasien dengan Status Pasien

Usia	Status Pasien		Total
	Tersensor	Meninggal	
<50	82	45	127
	73,9%	73,8%	73,8%
≥50	29	16	45
	26,1%	26,2%	26,2%
Total	111	61	172
	100%	100%	100%

Tabel 4.3 merupakan tabulasi silang antara usia pasien dengan status pasien. Diketahui bahwa terdapat 45 dari 61 (73,8%) pasien kanker otak yang meninggal berusia kurang dari 50 tahun atau dengan kata lain dapat dikatakan bahwa mayoritas pasien kanker otak yang meninggal berusia kurang dari 50 tahun. Karakteristik berdasarkan faktor usia selanjutnya dijelaskan menggunakan kurva Kaplan-Meier dan pengujian Log-rank. Kurva Kaplan-Meier berdasarkan usia yang ditampilkan secara visual seperti Gambar 4.4.



**Gambar 4.4** Kurva Kaplan-Meier Pasien Kanker Otak Berdasarkan Usia

Gambar 4.4 merupakan kurva *survival* pasien kanker otak berdasarkan usia. Diketahui bahwa garis hijau mewakili kelompok pasien kanker otak yang berusia kurang dari 50 tahun, sedangkan garis hitam mewakili pasien kanker otak yang berusia lebih dari 50 tahun. Kedua garis yang mewakili kelompok usia pasien kanker otak ini saling berpotongan secara visual yang artinya bahwa kurva Kaplan-Meier antar kelompok usia pasien kanker otak tidak berbeda signifikan. Selanjutnya dilakukan uji log-rank untuk memperkuat visualisasi tersebut secara statistik yang disajikan pada Tabel 4.4.

**Tabel 4.4** Hasil Uji Log-Rank Berdasarkan Faktor Usia

<b>Log-Rank</b>	<b>Df</b>	<b>P-value</b>
0,048	1	0,8

Berdasarkan Tabel 4.4 diketahui bahwa dengan nilai statistik uji 0,048 dan derajat bebas 1 didapatkan *p-value* sebesar 0,8. Apabila nilai signifikansi (*p-value*) dibandingkan dengan taraf signifikansi 0,05, maka nilai *p-value* >  $\alpha$  yang artinya terjadi gagal tolak  $H_0$ . Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa kurva *survival* antara pasien kanker otak yang berusia kurang dari 50 tahun dengan pasien kanker otak yang berusia lebih dari 50 tahun tidak berbeda signifikan.

#### **4. Karakteristik Pasien Kanker Otak Berdasarkan Faktor Frekuensi Monitoring**

Pada penelitian ini, variabel frekuensi monitoring merupakan variabel berskala rasio. Oleh karena itu, karakteristik pasien kanker otak berdasarkan frekuensi monitoring akan dijelaskan dalam statistika deskriptif sebagai berikut.

**Tabel 4.5** Karakteristik Pasien Kanker Otak Berdasarkan Faktor Frekuensi Monitoring

<b>Variabel</b>	<b>Rata</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>	<b>Modus</b>
<b>Frekuensi Monitoring</b>	7,070	1	27	4

Berdasarkan hasil statistika deskriptif pada Tabel 4.5, diketahui bahwa rata-rata pasien kanker otak melakukan konsultasi ke C-tech Labs Edwar Technology sebanyak 7 kali. Diketahui pula bahwa paling sedikit pasien kanker otak hanya melakukan 1 kali konsultasi dan pasien kanker otak paling banyak melakukan konsultasi sebanyak 27 kali. Diketahui pula bahwa kebanyakan pasien kanker otak melakukan konsultasi ke C-tech Labs Edwar Technology sebanyak 4 kali.

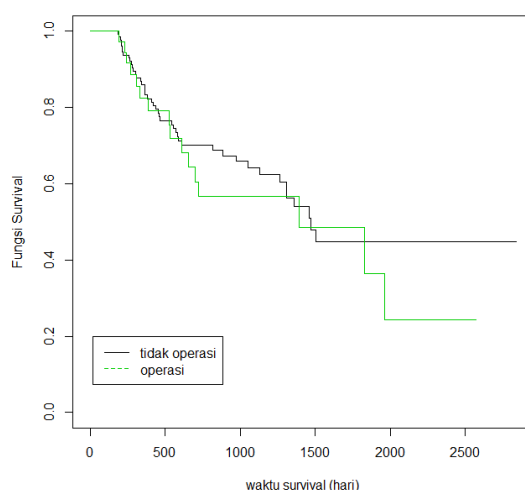
## 5. Karakteristik Pasien Kanker Otak Berdasarkan Faktor Status Operasi

Karakteristik pasien kanker otak berdasarkan faktor status operasi dapat dilihat dari tabulasi silang antara faktor status operasi dengan status pasien. Hal ini dapat ditampilkan pada Tabel 4.6.

**Tabel 4.6** Tabulasi Silang Status Operasi dengan Status Pasien

Status Operasi	Status Pasien		Total
	Tersensor	Meninggal	
Tidak	90 81,1%	45 73,8%	135 78,5%
Ya	21 18,9%	16 26,2%	37 21,5%
Total	111 100%	61 100%	172 100%

Tabel 4.6 merupakan tabel hasil tabulasi silang antara status operasi dengan status pasien. Pada Tabel 4.6 dapat dilihat bahwa dari 61 pasien kanker otak yang meninggal terdapat 45 pasien kanker otak yang tidak pernah melakukan operasi. Sedangkan dari 111 pasien kanker otak yang tersensor terdapat 90 atau 81,1% pasien kanker otak yang tidak pernah melakukan operasi. Hal ini menandakan bahwa mayoritas pasien kanker otak baik yang meninggal maupun tersensor tidak pernah melakukan operasi. Selanjutnya akan ditampilkan analisis deskriptif pada faktor status operasi dengan menggunakan kurva Kaplan-Meier dan uji log-rank yang ditampilkan pada Gambar 4.5.



**Gambar 4.5** Kurva Kaplan-Meier Pasien Kanker Otak Berdasarkan Status Operasi



Kurva Kaplan-Meier berdasarkan faktor operasi dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan secara signifikan anatar kurva *survival* pada kelompok pasien yang pernah melakukan operasi dan tidak pernah melakukan operasi. Pada Gambar 4.5 diketahui bahwa garis hitam merupakan kurva dari kelompok pasien kanker otak yang tidak pernah menjalani operasi dan garis hijau merupakan kurva dari kelompok pasien kanker otak yang pernah menjalani operasi. Baerdasarkan Gambar 4.5 dapat dilihat bahwa kedua kurva saling berpotongan. Hal ini menandakan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan anantara *kurva survival* antara kelompok pasien kanker otak yang pernah melakukan operasi dan tidak. Secara statistik aakn dijelaskan pada Tabel 4.7 sebagai berikut.

**Tabel 4.7** Hasil Uji Log-Rank Bedasarkan Faktor Status Operasi

<b>Log-Rank</b>	<b>Df</b>	<b>P-value</b>
0,6	1	0,4

Berdasarkan Tabel 4.7 diketahui bahwa dengan statsitik uji 0,6 didapatkan *p-value* (0,4) yang kurang dari taraf signifikansi (0,05). Sehingga dapat diartikan bahwa kurva *survival* antara kelompok pasien kanker otak yang tidak pernah menjalani operasi dan pernah menjalani operasi tidak terdapat perbedaan yang signifikan.

## **6. Karakteristik Pasien Kanker Otak Berdasarkan Faktor Status Kemoterapi**

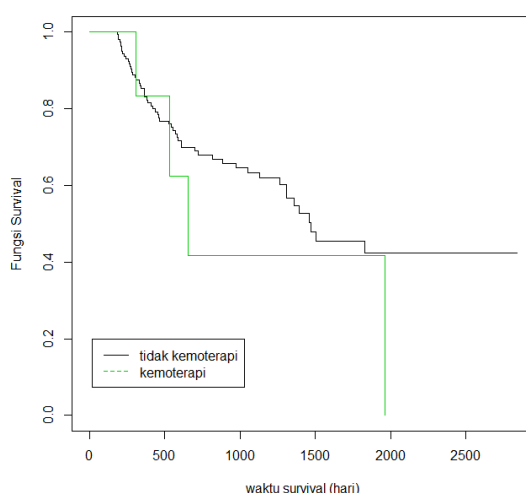
Tabulasi silang antara faktor kemoterapi dengan status pasien dijelaskan pada Tabel 4.5. Berdasarkan Tabel 4.5 diketahui bahwa dari 172 pasien kanker otak yang menjalai terapi ECCT hanya ada 6 pasien yang pernah melakukan kemoterapi. Diketahui pula bahwa terdapat 61 pasien yang meninggal dimana 57 atau 93,4% diantaranya merupakan pasien kanker otak yang tidak pernah melakukan kemoterapi, sedangkan 6,6% lainnya merupakan pasien kanker otak yang pernah melakukan kemoterapi. Hal ini menandakan bahwa mayoritas pasien kanker otak yang meninggal tidak pernah melakukan kemoterapi.

Berikut ini adalah Tabel 4.8 yang menjelaskan tabulasi silang antara status kemoterapi dan status pasien.

**Tabel 4.8** Tabulasi Silang Status Kemoterapi dengan Status Pasien

Status Kemoterapi	Status Pasien		Total
	Tersensor	Meninggal	
Tidak	109 98,2%	57 93,4%	166 96,5%
Ya	2 1,2%	4 6,6%	6 3,5%
Total	111 100%	61 100%	172 100%

Selanjutnya akan dijelaskan karakteristik pasien kanker otak berdasarkan status pasien secara visual menggunakan kurva Kaplan-Meier. Kurva Kaplan-Meier berdasarkan status kemoterapi disajikan pada Gambar 4.6 sebagai berikut.



**Gambar 4.6** Kurva Kaplan-Meier Pasien Kanker Otak Berdasarkan Status Kemoterapi

Gambar 4.6 merupakan gambaran visual tentang kurva Kaplan-Meier berdasarkan status kemoterapi. Berdasarkan Gambar 4.8 dapat dilihat bahwa kurva hitam yang mewakili pasien kanker otak yang tidak pernah menjalani kemoterapi dan kurva hijau merupakan kurva yang mewakili pasien kanker otak yang pernah menjalani kemoterapi saling berpotongan satu sama lain. Hal ini menandakan bahwa kurva *survival* antara kelompok pasien kanker otak yang pernah dan tidak pernah menjalani kemoterapi tidak berbeda secara signifikan.

Oleh karena itu, perlu dijelaskan secara statistik untuk memperkuat visualisasi tersebut.

**Tabel 4.9** Hasil Uji Log-Rank Berdasarkan Faktor Status Kemoterapi

<b>Log-Rank</b>	<b>Df</b>	<b>P-value</b>
0,8	1	0,4

Tabel 4.9 merupakan hasil pengujian log-rank berdasarkan faktor status kemoterapi. Berdasarkan hasil tersebut diketahui bahwa *p-value* dari uji log-rank berdasarkan status kemoterapi sebesar 0,4. Nilai ini lebih dari taraf signifikansi (0,05) yang artinya bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan antara kurva *survival* kelompok pasien kanker otak yang pernah menjalani kemoterapi dan yang tidak pernah menjalani kemoterapi. Sehingga pengujian log-rank dapat memperkuat hasil visualisasi dengan kurva Kaplan-Meier yang telah dilakukan.

## 7. Karakteristik Pasien Kanker Otak Berdasarkan Faktor Status Radioterapi

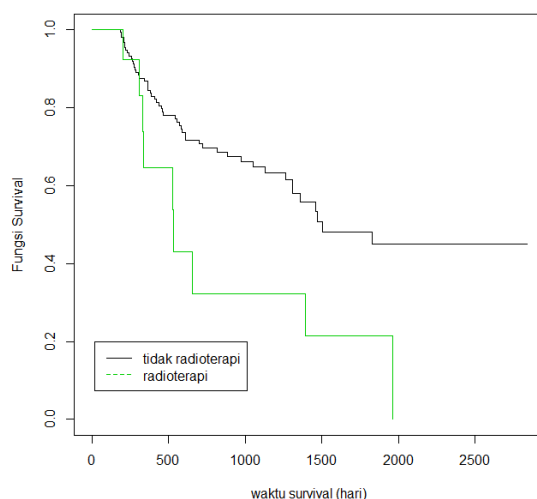
Tabulasi silang antara pasien kanker otak yang melakukan radioterapi dengan status pasien ditampilkan pada Tabel 4.10.

**Tabel 4.10** Tabulasi Silang Status Radioterapi dengan Status Pasien

<b>Status Radioterapi</b>	<b>Status Pasien</b>		<b>Total</b>
	<b>Tersensor</b>	<b>Meninggal</b>	
Tidak	107 96,4%	52 85,2%	159 92,4%
Ya	4 3,6%	9 14,8%	13 7,6%
Total	111 100%	61 100%	172 100%

Tabel 4.10 menunjukkan tabulasi silang antara status radioterapi dengan status pasien. Jika dilihat persentase berdasarkan status pasien dapat dilihat bahwa sebanyak 52 dari 61 (85,2%) pasien kanker otak yang meninggal tidak pernah menjalani radioterapi, sedangkan 9 (14,8%) lainnya merupakan pasien kanker otak yang meninggal dan pernah menjalani radioterapi. Begitupula pada data tersensor, 107 dari 111 (96,4%) merupakan pasien kanker otak yang tersensor dan tidak pernah menjalani radioterapi.

Oleh sebab itu, dapat disimpulkan bahwa mayoritas pasien kanker otak baik yang meninggal maupun tersensor tidak pernah melakukan radioterapi. Hal ini bisa jadi disebabkan 92,4% dari total pasien kanker otak tidak pernah melakukan radioterapi. Kemudian karakteristik berdasarkan kurva Kaplan-Meier akan disajikan berdasarkan status radioterapi yang akan ditampilkan pada Gambar 4.7.



**Gambar 4.7** Kurva Kaplan-Meier Pasien Kanker Otak Berdasarkan Status Radioterapi

Berdasarkan Gambar 4.7 dapat dilihat bahwa kurva hijau dan hitam masing masing mewakili kelompok pasien kanker otak yang pernah dan tidak pernah menjalani radioterapi. Jika dilihat pada Gambar 4.7 dapat diketahui bahwa kedua kurva tidak saling berpotongan satu sama lain yang artinya bahwa terdapat perbedaan signifikan antara kurva *survival* kelompok pasien kanker otak yang melakukan radioterapi dengan pasien kanker otak yang tidak melakukan radioterapi. Gambar 4.7 juga menunjukkan bahwa peluang bertahan hidup pasien kanker otak yang tidak menjalani radioterapi berdasarkan kurva *survival* sekitar 0,5 hingga 1. Secara statistik perbedaan tersebut ditunjukkan dengan uji log-rank pada Tabel 4.11.

**Tabel 4.11** Hasil Uji Log-Rank Berdasarkan Faktor Status Radioterapi

<b>Log-Rank</b>	<b>Df</b>	<b>P-value</b>
6,7	1	0,01

Pada Tabel 4.11 diketahui bahwa *p-value* sebesar 0,01 yang artinya nilai ini lebih kecil dibanding taraf sigifikansinya (0,05). Hal ini menandakan terjadi tolak  $H_0$  yang artinya bahwa terdapat perbedaan kurva *survival* secara signifikan antara pasien kanker otak yang pernah dan tidak pernah menjalani radioterapi.

## 8. Karakteristik Pasien Kanker Otak Berdasarkan Faktor Status Penggunaan Herbal

Karakteristik pasien kanker otak berdasarkan faktor status penggunaan herbal dijelaskan dengan mengguakan tabulasi silang antara status penggunaan herbal dengan status pasien yang ditampilkan pada Tabel 4.12.

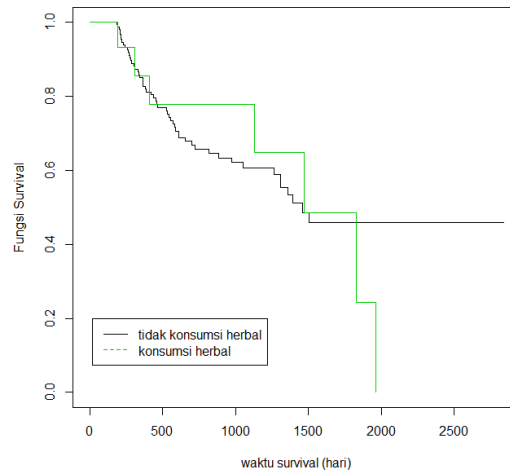
**Tabel 4.12** Tabulasi Silang Status Penggunaan Herbal dengan Status Pasien

Status Penggunaan Herbal	Status Pasien		Total
	Tersensor	Meninggal	
Tidak	103 92,8%	54 88,5%	157 91,3%
Ya	8 7,2%	7 11,5%	15 8,7%
Total	111 100%	61 100%	172 100%

Pada Tabel 4.12 diketahui bahwa dari total pasien kanker otak (172 pasien) terdapat 157 atau 91,3% pasien yang tidak pernah menggunakan pengobatan herbal. Hal ini menandakan bahwa sebagian besar pasien kanker otak tidak pernah menggunakan pengobatan herbal. Sebanyak 61 dari 172 pasien kanker otak merupakan pasien dengan status meninggal dimana 88,5% dari pasien kanker otak yang meninggal tidak pernah menggunakan pengobatan herbal. Diketahui pula bahwa 103 dari 111 pasien yang berstatus tersensor merupakan pasien yang tidak pernah melakukan pengobatan herbal. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa mayoritas pasien kanker otak baik yang berstatus meninggal maupun tersensor adalah pasien yang tidak pernah menggunakan pengobatan herbal.

Analisis karakteristik pasien kanker otak selanjutnya dijelaskan secara visual menggunakan kurva Kaplan-Meier yang dijelaskan pada Gambar 4.8. Pada Gambar 4.8 dapat dilihat bahwa kedua kurva saling berpotongan. Kurva tersebut merupakan kurva *survival* yang mewakili kelompok pasien kanker otak yang pernah dan tidak pernah melakukan pengobatan herbal yang ditandai oleh kurva hijau dan hitam.

Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan pada kurva *survival* antara kelompok pasien kanker otak yang pernah menggunakan pengobatan herbal dan yang tidak. Berikut ini adalah kurva *survival* Kaplan-Meier berdasarkan status penggunaan obat herbal.



**Gambar 4.8** Kurva Kaplan-Meier Pasien Kanker Otak Berdasarkan Status Penggunaan Herbal

Tabel 4.13 menyajikan pengujian log-rank yang dilakukan untuk mengetahui secara statistic apakah terdapat perbedaan kurva *survival* antar kelompok pada faktor status penggunaan herbal.

**Tabel 4.13** Hasil Uji Log-Rank Bedasarkan Faktor Status Penggunaan Herbal

<b>Log-Rank</b>	<b>Df</b>	<b>P-value</b>
0,1	1	0,7

Berdasarkan Tabel 4.13 diketahui bahwa *p-value* pada pengujian log-rank berdasarkan faktor penggunaan herbal sebesar 0,7 yang artinya tidak terdapat perbedaan pada kurva *survival* secara signifikan antara kelompok pasien kanker otak yang pernah menggunakan pengobatan herbal dan yang tidak pernah menggunakan pengobatan herbal. Hal ini semakin memperkuat hasil dari analisis kurva Kaplan-Meier yang telah dilakukan.

## 9. Karakteristik Pasien Kanker Otak Berdasarkan Faktor Status Penggunaan Terapi Lainnya

Tabulasi silang antara faktor status penggunaan terapi lainnya dengan status pasien dibuat untuk menjelaskan karakteristik pasien kanker otak berdasarkan faktor penggunaan terapi lainnya.

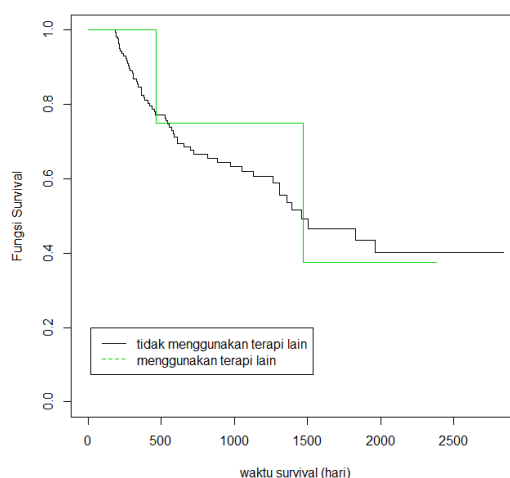
Hasil tabulasi silang ini dijelaskan pada Tabel 4.14 sebagai berikut.

**Tabel 4.14** Tabulasi Silang Status Penggunaan Terapi Lainnya dengan Status Pasien

Status Penggunaan Terapi Lainnya	Status Pasien		Total
	Tersensor	Meninggal	
Tidak	108 97,3%	59 96,7%	167 97,1%
Ya	3 2,7%	2 3,3%	5 2,9%
Total	111 100%	61 100%	172 100%

Pada Tabel 4.14 dapat dilihat bahwa terdapat 167 dari 172 pasien pernah melakukan pengobatan terapi lainnya seperti akupuntur, bekam, dan lain-lain. Berdasarkan hal tersebut dapat dikatakan bahwa mayoritas pasien kanker otak tidak pernah melakukan pengobatan terapi lainnya. Diketahui bahwa 111 dari 172 pasien kanker otak berstatus tersensor dan 61 lainnya berstatus meninggal. Dari 111 pasien kanker otak yang berstatus tersensor terdapat 108 (97,3%) pasien kanker otak yang tidak pernah melakukan pengobatan terapi lainnya. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa mayoritas pasien kanker otak yang berstatus tersensor tidak pernah melakukan pengobatan terapi lainnya. Hal ini berlaku juga pada pasien kanker otak yang berstatus meninggal dimana mayoritas pasiennya tidak pernah melakukan pengobatan terapi lainnya dengan jumlah 59 dari 61 (96,7%) pasien.

Kemudian akan ditampilkan kurva Kaplan-Meier pada Gambar 4.9 sebagai bagian dari analisis karakteristik data berdasarkan faktor terapi lainnya.



**Gambar 4.9** Kurva Kaplan-Meier Pasien Kanker Otak Berdasarkan Status Penggunaan Terapi Lainnya

Berdasarkan Gambar 4.9 dapat dilihat bahwa kedua kurva yang mewakili pasien kanker otak yang pernah melakukan pengobatan terapi lainnya (bekam, akupuntur, maupun pengobatan tradisional) dan yang tidak pernah melakukan pengobatan terapi lainnya. Kedua kurva tersebut saling berpotongan satu sama lain yang mendandakan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan pada kurva *survival* antara kelompok pasien kanker otak yang pernah melakukan pengobatan terapi lainnya dan tidak. Hal ini diperkuat oleh pengujian log-rank pada Tabel 4.15.

**Tabel 4.15** Hasil Uji Log-Rank Berdasarkan Faktor Penggunaan Terapi Lainnya

<b>Log-Rank</b>	<b>Df</b>	<b>P-value</b>
0,1	1	0,8

Diketahui *p-value* pengujian log-rank berdasarkan faktor penggunaan terapi lainnya pada Tabel 4.15 sebesar 0,8. Nilai ini lebih besar jika dibandingkan dengan taraf signifikansi, yaitu 0,05. Hal ini memperkuat visualisasi pada kurva Kaplan-Meier yang mengatakan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan pada kurva *survival* antara kelompok pasien kanker otak yang pernah dan tidak pernah melakukan pengobatan terapi lainnya.

#### 4.2.2 Model Cox *Proportional Hazard* dengan MPL pada Pasien Kanker Otak

Setelah melakukan analisis karakteristik data dengan kurva Kaplan-Meier dan uji log-rank, analisis dilanjutkan dengan membentuk pemodelan Cox *proportional hazard* (Cox PH) tanpa estimasi fungsi *baseline hazard* (menggunakan *partial likelihood*) dan dengan estimasi fungsi *baseline hazard* (menggunakan *maximum penalized likelihood*) pada keseluruhan variabel dengan hasil estimasi parameter  $\beta$  sebagai berikut.

**Tabel 4.16** Estimasi Parameter  $\beta$  Model Cox PH tanpa estimasi fungsi *baseline hazard* dengan *Partial Likelihood*

<b>Variabel</b>	<b>Estimasi</b>	<b>SE</b>	<b><math>z^2</math></b>	<b><i>p-value</i></b>
Jenis Kelamin	-0,5137	0,27415	-1,874	0,061**
Usia Pasien	0,1704	0,30388	0,561	0,5749
Frekuensi Monitoring	-0,1447	0,03711	-3,899	0,0000967*
Status Operasi	-0,2646	0,38754	-0,683	0,4948
Status Kemoterapi	-0,5237	0,67283	-0,778	0,4364
Status Radioterapi	1,2485	0,54358	2,297	0,0216*



**Tabel 4.16** Estimasi Parameter  $\beta$  Model Cox PH tanpa estimasi fungsi *baseline hazard*  
Menggunakan *Partial Likelihood* (Lanjutan)

Variabel	Estimasi	SE	$z^2$	<i>p-value</i>
Status Penggunaan Herbal	-0,1543	0,44663	-0,345	0,7297
Status Penggunaan Terapi Lainnya	-0,0127	0,73771	-0,017	0,9863

**Tabel 4.17** Estimasi Parameter  $\beta$  Model Cox PH dengan estimasi fungsi *baseline hazard*  
Menggunakan *Maximum Penalized Likelihood*

Variabel	Estimasi	SE	$z^2$	<i>p-value</i>
Jenis Kelamin	-0,5418	0,29284	-1,8502	0,064289**
Usia Pasien	0,1913	0,321495	0,5952	0,551736
Frekuensi Monitoring	-0,1531	0,041216	-3,7162	0,000202*
Status Operasi	-0,2943	0,423972	-0,6943	0,487488
Status Kemoterapi	-0,4814	0,519367	-0,9269	0,353956
Status Radioterapi	1,3717	0,550411	2,4921	0,012699*
Status Penggunaan Herbal	-0,1939	0,362228	-0,5352	0,5925
Status Penggunaan Terapi Lainnya	0,0089	0,610909	0,0146	0,988342

\*signifikan pada taraf signifikansi 0,05

\*\*signifikan pada taraf signifikansi 0,1

Berdasarkan hasil estimasi parameter  $\beta$  pada model Cox PH tanpa estimasi fungsi *baseline hazard* (menggunakan *partial likelihood*) dan dengan estimasi fungsi *baseline hazard* (menggunakan *maximum penalized likelihood*), dapat diketahui bahwa nilai estimasi parameter menunjukkan nilai yg hampir sama. Akan tetapi, apabila dilihat dari nilai *standar error* pada masing-masing parameter yang signifikan, model Cox PH tanpa estimasi fungsi *baseline hazard* memberikan nilai *standar error* yg lebih kecil dibandingkan model Cox PH dengan estimasi fungsi *baseline hazard*. Oleh karena itu, secara umum menunjukkan bahwa model Cox PH tanpa estimasi fungsi *baseline hazard* cenderung lebih baik dibandingkan model Cox PH dengan estimasi fungsi *baseline hazard*. Hal ini bisa dipengaruhi oleh perbedaan metode yang digunakan, dimana model Cox PH tanpa estimasi fungsi *baseline hazard* menggunakan *partial likelihood* dan model Cox PH dengan estimasi fungsi *baseline hazard* menggunakan *maximum penalized likelihood*. Selain itu, model Cox PH dengan estimasi fungsi *baseline hazard* menggunakan *maximum penalized likelihood* cenderung lebih kompleks dan rumit karena pada

metode ini juga dilakukan estimasi fungsi *baseline hazard* yang dapat digunakan untuk mengetahui laju kematian pasien kanker otak. Hal ini menjadi kelebihan dari model Cox PH dengan estimasi fungsi *baseline hazard* menggunakan *maximum penalized likelihood*. Oleh karena itu, penelitian ini tetap menggunakan model Cox PH dengan estimasi fungsi *baseline hazard* menggunakan *maximum penalized likelihood*.

Tabel 4.17 merupakan tabel yang menjelaskan hasil estimasi parameter model Cox *Maximum Penalized Likelihood*. Diketahui bahwa variabel frekuensi monitoring dan radioterapi memiliki *p-value* kurang dari taraf signifikansi ( $\alpha$ ) 0,05. Hal ini menunjukkan bahwa kedua variabel tersebut signifikan terhadap model Cox PH dengan MPL. Selain itu, berdasarkan Tabel 4.16 diketahui pula bahwa variabel jenis kelamin akan menjadi variabel yang signifikan terhadap model Cox apabila taraf signifikansi ( $\alpha$ ) yang digunakan adalah 0,1 (10%). Oleh karena itu, pada penelitian ini akan dilakukan pembentukan model Cox pada variabel yang signifikan dengan taraf signifikansi 0,05 dan 0,1. Namun, sebelumnya akan dilakukan pengujian asumsi *proportional hazard* untuk mengetahui apakah model Cox *proportional hazard* sudah sesuai atau tidak.

#### **4.2.3 Mendeteksi Asumsi *Proportional Hazard* (PH)**

Pada penelitian ini cara untuk mendeteksi apakah asumsi *proportional hazard* (PH) terpenuhi atau tidak adalah dengan menggunakan visualisasi residual Cox-Snell dan pengujian *goodness of fit* (GOF).

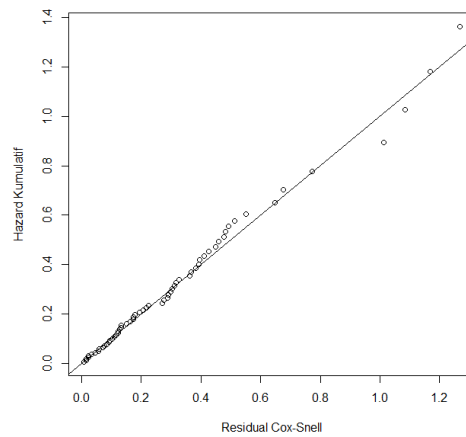
##### **4.2.3.1 Residual Cox-Snell**

Metode pertama yang digunakan dalam pengujian asumsi *proportional hazard* adalah residual Cox-Snell. Residual Cox-Snell dapat divisualisasikan menjadi grafik. Grafik residual Cox-Snell dapat digunakan untuk mengetahui apakah suatu variabel memenuhi asumsi *proportional hazard* atau tidak. Suatu variabel dikatakan memenuhi asumsi *proportional hazard* apabila plot residual berada di dalam garis. Metode ini dilakukan pada data berskala nominal. Pada penelitian ini, data berskala nominal yang dapat diuji asumsi *proportional hazard* menggunakan Cox-Snell adalah jenis kelamin, usia, status operasi, status kemoterapi, status radioterapi, status penggunaan herbal, dan status penggunaan

terapi lainnya. Berikut ini adalah grafik residual Cox-Snell pada masing-masing variabel yang digunakan untuk mengetahui secara visual apakah variabel jenis kelamin, usia, status operasi, status kemoterapi, status radioterapi, status penggunaan herbal, dan status penggunaan terapi lainnya telah memenuhi asumsi *proportional hazard* atau tidak.

### 3. Faktor Jenis Kelamin

Berikut ini adalah grafik residual Cox-Snell berdasarkan variabel jenis kelamin.



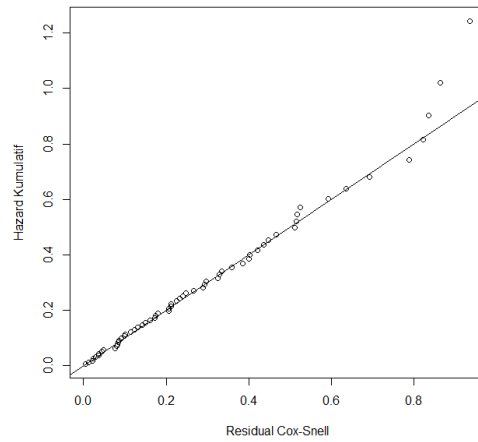
**Gambar 4.10** Plot Residual Cox-Snell Berdasarkan Jenis Kelamin

Berdasarkan Gambar 4.10 dapat dilihat bahwa plot dari residual Cox-Snell pada variabel jenis kelamin berada di sekitar garis diagonal yang artinya bahwa variabel jenis kelamin telah memenuhi asumsi *proportional hazard*.

### 4. Faktor Usia

Selanjutnya adalah grafik residual Cox-Snell pada variabel usia yang ditampilkan pada Gambar 4.11. Grafik residual Cox-Snell yang ditampilkan pada Gambar 4.11 menunjukkan bahwa plot dari residual Cox-Snell berdasarkan usia berada di sekitar garis yang menandakan bahwa variabel usia telah memenuhi asumsi *proportional hazard*.

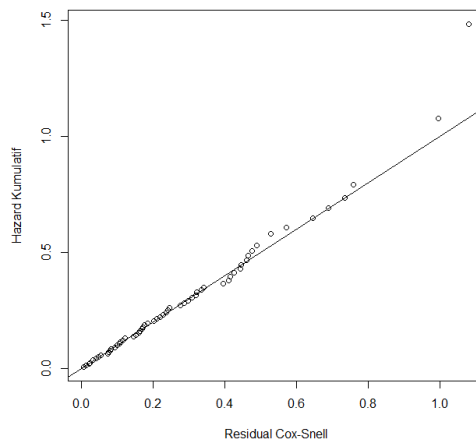
Berikut adalah plot residual Cox-Snell berdasarkan variabel usia.



**Gambar 4.11** Plot Residual Cox-Snell Berdasarkan Usia

## 5. Faktor Status Operasi

Grafik residual Cox-Snell berdasarkan status operasi disajikan pada Gambar 4.12.

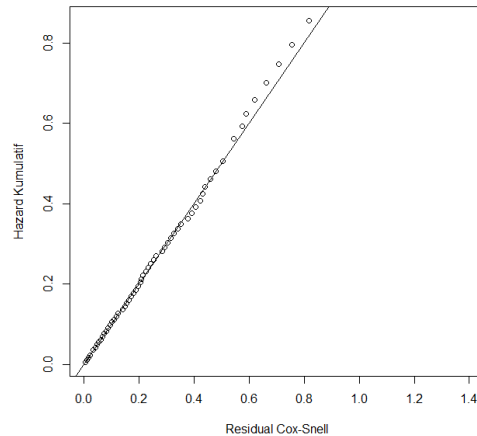


**Gambar 4.12** Plot Residual Cox-Snell Berdasarkan Status Operasi

Berdasarkan Gambar 4.12 juga terlihat bahwa variabel status operasi telah memenuhi asumsi *proportional hazard*. Hal ini dikarenakan residual Cox-Snell berdasarkan status operasi berada di sekitar garis diagonal.

## 6. Faktor Status Kemoterapi

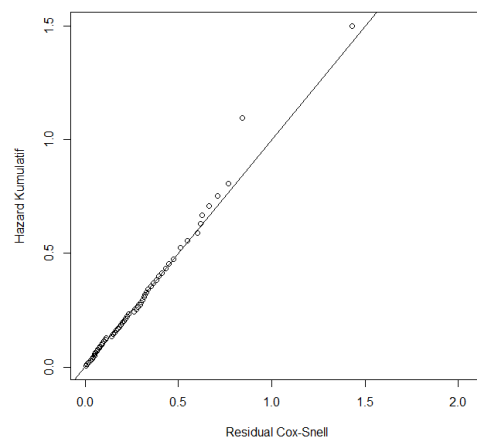
Plot residual Cox-Snell berdasarkan status kemoterapi juga berada di sekitar garis yang menandakan bahwa status kemoterapi telah memenuhi asumsi *proportional hazard*. Residual Cox-Snell berdasarkan status kemoterapi divisualisasikan dengan grafik seperti pada Gambar 4.13 berikut ini.



**Gambar 4.13** Plot Residual Cox-Snell Berdasarkan Status Kemoterapi

## 7. Faktor Status Radioterapi

Status radioterapi merupakan salah satu variabel yang memenuhi asumsi *proportional hazard*. Hal ini didukung oleh hasil grafik residual Cox-Snell yang ditampilkan pada gambar 4.14 berikut ini.

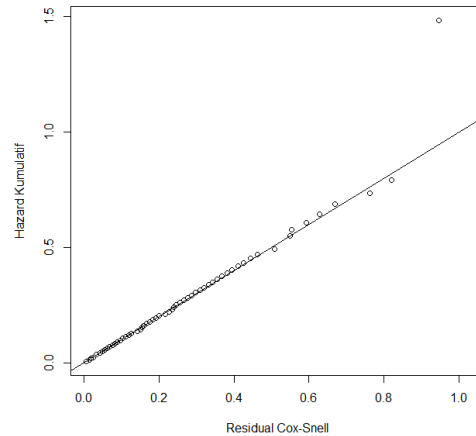


**Gambar 4.14** Plot Residual Cox-Snell Berdasarkan Status Radioterapi

Pada Gambar 4.14 terlihat bahwa residual Cox-Snell berdasarkan status radioterapi berada di sekitar garis yang menandakan bahwa variabel status radioterapi telah memenuhi asumsi *proportional hazard*.

## 8. Faktor Status Penggunaan Herbal

Selain variabel jenis kelamin, usia, frekuensi monitoring, status kemoterapi, status operasi, status radioterapi, terdapat juga variabel penggunaan herbal yang perlu dilihat apakah variabel ini memenuhi asumsi *proportional hazard* atau tidak.



**Gambar 4.15** Plot Residual Cox-Snell Berdasarkan Status Penggunaan Herbal

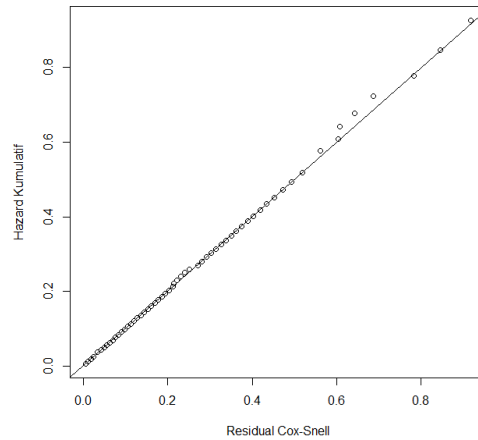
Gambar 4.15 merupakan grafik residual Cox-Snell berdasarkan status penggunaan herbal. Berdasarkan Gambar 4.15 dapat dilihat bahwa variabel status penggunaan herbal telah memenuhi asumsi *proportional hazard*.

Hal ini dikarenakan residual Cox-Snell berdasarkan status penggunaan herbal berada di sekitar garis diagonal.

## 9. Faktor Status Penggunaan Terapi Lainnya

Variabel terakhir yang harus dilihat grafik residual Cox-Snellnya adalah variabel penggunaan terapi lainnya yang ditunjukkan pada Gambar 4.16. Gambar 4.16 menunjukkan grafik residual Cox-Snell. Berdasarkan Gambar tersebut terlihat bahwa plot dari residual pada variabel status penggunaan terapi lainnya berada di sekitar garis diagonal yang artinya bahwa variabel status penggunaan terapi lainnya telah memenuhi asumsi *proportional hazard*.

Berikut ini adalah Cox-Snell berdasarkan variabel terapi lainnya.



**Gambar 4.16** Plot Residual Cox-Snell Berdasarkan Penggunaan Terapi Lainnya

Setelah melakukan pengujian asumsi *proportional hazard* secara visual menggunakan residual Cox-Snell, selanjutnya akan dilakukan pengujian asumsi *proportional hazard* menggunakan *Goodness of Fit* untuk mendapatkan keputusan yang lebih objektif.

#### 4.2.3.2 Pengujian *Goodness of Fit* (GOF)

Metode selanjutnya yang digunakan dalam pengujian asumsi *proportional hazard* adalah *goodness of fit* (GOF). Pengujian ini dilakukan dengan mengkorelasikan residual *Schoenfeld* dan waktu *survival* untuk mendapatkan keputusan yang lebih objektif. Pengujian ini dilakukan pada semua variabel baik dengan skala rasio, nominal, ordinal, maupun interval. Berikut ini adalah hasil pengujian *goodness of fit* pada variabel berskala nominal (jenis kelamin, usia, status operasi, status kemoterapi, status radioterapi, status penggunaan herbal, dan status penggunaan terapi lainnya) dan variabel berskala rasio (frekuensi monitoring).

**Tabel 4.18** Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* dengan *Goodness of Fit*

Variabel	$\chi^2$	df	p-value
Jenis Kelamin	0,0821	1	0,77
Usia Pasien	0,0313	1	0,86
Frekuensi Monitoring	2,184	1	0,14
Status Operasi	0,8551	1	0,36
Status Kemoterapi	0,2822	1	0,6
Status Radioterapi	0,7632	1	0,38

**Tabel 4.18** Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* dengan *Goodness of Fit* (Lanjutan)

Variabel	$\chi^2$	df	<i>p-value</i>
Status Penggunaan Herbal	1,0505	1	0,31
Status Penggunaan Terapi Lainnya	0,476	1	0,49

Tabel 4.18 merupakan hasil pengujian *goodness of fit* pada semua faktor. Berdasarkan Tabel 4.18 dapat diketahui bahwa pada variabel jenis kelamin, usia, status operasi, status kemoterapi, status radioterapi, status penggunaan herbal, dan status penggunaan terapi lainnya memiliki nilai signifikansi (*p-value*) lebih dari  $\alpha$  (0,05). Hal ini menandakan bahwa terjadi gagal tolak  $H_0$ . Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa semua variabel yang digunakan dalam penelitian ini telah memenuhi asumsi *proportional hazard* (PH). Sehingga metode *Cox proportional hazard* dapat digunakan untuk pembentukan model.

#### 4.2.4 Pembentukan Model *Cox Proportional Hazard* dengan MPL pada Taraf Signifikansi 5%

Model Cox PH dengan MPL pada variabel frekuensi monitoring dan status radioterapi dibentuk karena kedua variabel tersebut signifikan saat nilai taraf signifikansi sebesar 0,05. Berikut ini adalah estimasi parameter  $\beta$  dan  $\theta$  pada model Cox dengan taraf signifikansi 5%.

**Tabel 4.19** Estimasi Parameter  $\beta$  Model Cox PH dengan MPL pada Taraf Signifikansi 5%

Variabel	Estimasi	$z^2$	<i>p-value</i>
Frekuensi Monitoring	-0,158387	-4,1293	0,000036*
Status Radioterapi	0,947386	3,0511	0,00228*

Berdasarkan Tabel 4.19 dapat dilihat nilai estimasi parameter dari variabel frekuensi monitoring dan status radioterapi. Berikut ini adalah model Cox PH dengan MPL yang dapat dibuat berdasarkan estimasi parameter dengan variabel yang signifikan adalah frekuensi monitoring dan status radioterapi.

$$\hat{h}(t, \mathbf{x}) = \hat{h}_0(t) \exp[-0,158387 \text{ Frekuensi Monitoring} + 0,947386 \text{ Status Radioterapi}]$$

Diketahui bahwa  $\hat{h}_0$  adalah nilai estimasi fungsi *baseline hazard*. Nilai estimasi fungsi *baseline hazard* ini didapatkan dari perkalian estimasi parameter  $\theta_u$  dengan



$\psi_u(t)$  sesuai dengan persamaan (4.4). Pada penelitian ini nilai knot ( $u$ ) yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 11 dengan jarak antar knotnya sebesar 11,25% dengan rincian sebagai berikut.

**Tabel 4.20** Nilai Knot

Knot Ke-	Waktu <i>Survival</i> Ke-	Knot Ke-	Waktu <i>Survival</i> Ke-
1	187	7	872
2	217	8	1261
3	283	9	1499
4	367	10	1946
5	467	11	2393
6	610		

Kemudian diketahui bahwa nilai pada penelitian ini basis fungsi  $\psi_u(t)$  yang digunakan adalah basis spline *uniform* (B-Spline *uniform*) sesuai persamaan (4.5) dengan nilai sebagai berikut.

**Tabel 4.21** Nilai Basis Spline *Uniform*

$t$	$\psi_1(t)$	$\psi_2(t)$	$\psi_3(t)$	$\psi_4(t)$	...	$\psi_{10}(t)$	$\psi_{11}(t)$
187	1	0	0	0	...	0	0
188	1	0	0	0	...	0	0
189	1	0	0	0	...	0	0
190	1	0	0	0	...	0	0
192	1	0	0	0	...	0	0
193	1	0	0	0	...	0	0
197	1	0	0	0	...	0	0
201	1	0	0	0	...	0	0
202	1	0	0	0	...	0	0
204	1	0	0	0	...	0	0
204	1	0	0	0	...	0	0
207	1	0	0	0	...	0	0
211	1	0	0	0	...	0	0
212	1	0	0	0	...	0	0
212	1	0	0	0	...	0	0
213	1	0	0	0	...	0	0
214	1	0	0	0	...	0	0
215	1	0	0	0	...	0	0
217	1	0	0	0	...	0	0
217	1	0	0	0	...	0	0
222	0	1	0	0	...	0	0
233	0	1	0	0	...	0	0
240	0	1	0	0	...	0	0
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
2840	0	0	0	0	...	0	1

\*Waktu *survival* yang diblok merupakan waktu *survival* pada knot ke- $m$

Didapatkan pula nilai estimasi parameter  $\theta$  yang ditampilkan pada Tabel 4.22 sebagai berikut.

**Tabel 4.22** Estimasi Parameter  $\theta$  Model Cox PH dengan MPL pada Taraf Signifikansi 5%

<b>Knot</b>	<b>Estimasi</b>	<b><math>z^2</math></b>	<b><math>p</math>-value</b>	<b>Knot</b>	<b>Estimasi</b>	<b><math>z^2</math></b>	<b><math>p</math>-value</b>
1	0,001881	3,342	0,000832	7	0,00174	3.3861	0,000709
2	0,001877	3,343	0,000829	8	0,00172	3.3934	0,00069
3	0,001859	3,348	0,000814	9	0,001707	3.3983	0,000678
4	0,001831	3,356	0,000791	10	0,001699	3.401	0,000671
5	0,001799	3,366	0,000763	11	0,001698	Inf	$< 2,2 \times 10^{16}$
6	0,001767	3,377	0,000734				

Berdasarkan nilai  $\psi_u(t)$  dan  $\theta_u$  pada Tabel 4.21 dan 4.22 maka akan didapatkan nilai estimasi fungsi *baseline hazard* dengan mengacu persamaan (4.4). Berikut ini merupakan contoh dari perhitungan fungsi *baseline hazard* pada beberapa waktu *survival*.

a. Pada waktu *survival* ke-187

$$\begin{aligned} \hat{h}_0(187) &= \sum_{u=1}^m \theta_u \psi_u(187) \\ &= \theta_1 \psi_1(187) + \theta_2 \psi_2(187) + \dots + \theta_{11} \psi_{11}(187) \\ &= (0,001881 \times 1) + (0,001877 \times 0) + \dots + (0,001698 \times 0) = 0,001881 \end{aligned}$$

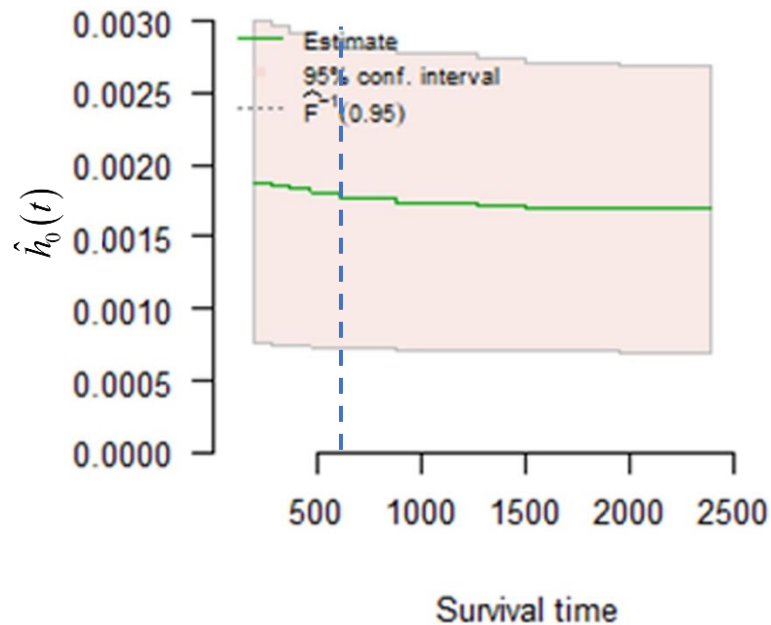
b. Pada waktu *survival* ke-222

$$\begin{aligned} \hat{h}_0(222) &= \sum_{u=1}^m \theta_u \psi_u(222) \\ &= \theta_1 \psi_1(222) + \theta_2 \psi_2(222) + \dots + \theta_{11} \psi_{11}(222) \\ &= (0,001881 \times 0) + (0,001877 \times 1) + \dots + (0,001698 \times 0) = 0,001877 \end{aligned}$$

c. Pada waktu *survival* ke-2414

$$\begin{aligned} \hat{h}_0(2414) &= \sum_{u=1}^m \theta_u \psi_u(2414) \\ &= \theta_1 \psi_1(2414) + \theta_2 \psi_2(2414) + \dots + \theta_{11} \psi_{11}(2414) \\ &= (0,001881 \times 0) + (0,001877 \times 0) + \dots + (0,001698 \times 1) = 0,001698 \end{aligned}$$

Nilai fungsi *baseline hazard* pada model Cox PH dengan MPL pada taraf signifikansi 5% lainnya dituliskan pada Lampiran 8 dan divisualisasikan dengan grafik sebagai berikut.



**Gambar 4.17** Kurva Estimasi Fungsi *Baseline Hazard* Cox PH dengan MPL pada Taraf Signifikansi 5%

Gambar 4.17 merupakan kurva estimasi fungsi *baseline hazard* pada model Cox PH dengan MPL pada variabel frekuensi monitoring dan status radioterapi dengan taraf signifikansi 0,05. Berdasarkan Gambar 4.17 dapat diketahui bahwa laju kematian pasien kanker otak dari hari ke-0 saat melakukan terapi ECCT hingga hari ke-600 (2 tahun) turun dengan cepat, akan tetapi setelah 2 tahun laju kematian pasien kanker otak menurun secara perlahan. Visualisasi ini juga didukung oleh nilai koefisien dari analisis regresi linier antara  $\hat{h}_0$  dengan waktu *survival* sebagai berikut.

- a. Model regresi linier antara  $\hat{h}_0$  dengan waktu *survival* hari ke-0 hingga ke-600

$$\hat{h}_0(t) = 0,00194 - 0,00000025t$$

Berdasarkan model regresi sederhana di atas dapat dikatakan bahwa setiap kenaikan waktu *survival* sebesar satu satuan (hari), nilai *baseline hazard* akan menurun sebesar 0,00000025 kali.

b. Model regresi linier antara  $\hat{h}_0$  dengan waktu *survival* hari ke-601 dan seterusnya

$$\hat{h}_0(t) = 0,00178 - 0,00000003t$$

Diketahui bahwa nilai *slope* pada analisis regresi sederhana di atas sebesar 0,00000003. Hal ini menandakan bahwa setiap kenaikan waktu *survival* selama satu hari, maka nilai *baseline hazard* akan menurun sebesar 0,00000003 kali.

Berdasarkan kedua model regresi linier di atas, dapat disimpulkan bahwa terdapat perubahan pola pada fungsi *baseline hazard* di hari ke-0 hingga ke-600 dengan hari ke-601 dan seterusnya. Oleh karena itu, hal ini dapat mendukung hasil visualisasi plot  $\hat{h}_0$  dengan waktu *survival* pada Gambar 4.17. Setelah itu, berdasarkan estimasi parameter yang ditampilkan pada Tabel 4.23 dapat diketahui *hazard ratio* pada model tersebut adalah sebagai berikut.

**Tabel 4.23** *Hazard Ratio* Model Cox PH dengan MPL pada Taraf Signifikansi 5%

Variabel	<i>Hazard Ratio</i>
Frekuensi Monitoring	0,83519
Status Radioterapi	2,578959

Tabel 4.23 menunjukkan nilai *hazard ratio* dari variabel frekuensi monitoring dan status radioterapi. Berdasarkan Tabel 4.23 dapat dilihat bahwa nilai *hazard ratio* pada variabel frekuensi monitoring sebesar 0,83519. Nilai *hazard ratio* ini kurang dari satu, sehingga dapat dikatakan bahwa terdapat penurunan resiko kematian pasien kanker otak sebesar  $0,83519 \approx 0,84$  setiap pasien melakukan konsultasi ECCT. Selain itu, diketahui pula nilai *hazard ratio* pada status radioterapi yang menunjukkan bahwa pasien kanker otak yang melakukan radioterapi memiliki resiko untuk meninggal  $2,578959 \approx 2,58$  kali lebih besar dibandingkan yang tidak melakukan radioterapi. Padahal secara teori radioterapi dapat membantu untuk membunuh sel tumor maupun kanker, mencegahnya kembali, dan menghentikan atau memperlambat pertumbuhannya. Dengan demikian, radioterapi dapat membantu pasien kanker otak untuk bertahan hidup (National Cancer Institute, 2019). Hal ini mungkin terjadi dikarekan terdapat *confounding variable* (variabel yang tidak diteliti) yang dapat mempengaruhi hasil penelitian.

#### 4.2.5 Pembentukan Model Cox *Proportional Hazard* dengan MPL pada Taraf Signifikansi 10%

Setelah melakukan pemodelan *Cox proportional hazard* dengan MPL untuk variabel frekuensi monitoring dan status radioterapi, selanjutnya akan dilakukan pemodelan *Cox proportional hazard* dengan MPL pada taraf signifikansi 10% yang terdiri dari variabel jenis kelamin, frekuensi monitoring, dan status radioterapi. Pemodelan dengan tiga variabel ini dibentuk karena ketiga variabel tersebut signifikan saat nilai taraf signifikansi sebesar 0,1. Berikut ini adalah hasil estimasi parameter  $\beta$  model Cox PH dengan MPL dari variabel jenis kelamin, frekuensi monitoring, dan status radioterapi.

**Tabel 4.24** Estimasi Parameter Model Cox PH dengan MPL pada Taraf Signifikansi 10%

Variabel	Estimasi	$z^2$	$p$ -value
Jenis Kelamin	-0,469852	-1,7134	0,08665**
Frekuensi Monitoring	-0,152502	-3,9261	0,000086**
Status Radioterapi	0,839842	2,5494	0,01079**

Tabel 4.24 menampilkan hasil estimasi parameter pada variabel yang signifikan pada taraf signifikansi 0,1. Berdasarkan tabel tersebut dapat dibentuk model *Cox proportional hazard* dengan MPL dan hasilnya sebagai berikut.

$$\hat{h}(t, \mathbf{x}) = \hat{h}_0(t) \exp[-0,469852 \text{ Jenis Kelamin} - 0,152502 \text{ Frekuensi Monitoring} + 0,83942 \text{ Status Radioterapi}]$$

Nilai estimasi fungsi *baseline hazard* didapatkan dari perkalian estimasi parameter  $\theta_u$  dengan  $\psi_u(t)$  sesuai dengan persamaan (4.4). Pada penelitian ini nilai knot ( $u$ ) yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 11 dengan jarak antar knotnya sebesar 11,25% dengan rincian seperti Tabel 4.20. Begitu pula nilai basis fungsi  $\psi_u(t)$  yang digunakan sama dengan Tabel 4.21.

Berikut ini akan ditampilkan hasil estimasi parameter  $\theta$  pada model Cox PH dengan MPL pada taraf signifikansi 10%.

**Tabel 4.25** Estimasi Parameter  $\theta$  Model Cox PH dengan MPL pada Taraf Signifikansi 10%

Knot	Estimasi	$z^2$	$p$ -value	Knot	Estimasi	$z^2$	$p$ -value
1	0,002218	3,6854	0,000228	7	0,002171	3,6856	0,000228
2	0,002217	3,6854	0,000228	8	0,002164	3,6855	0,000228
3	0,002211	3,6855	0,000228	9	0,002159	3,6853	0,000228
4	0,002202	3,6855	0,000228	10	0,002156	3,6852	0,000229
5	0,002191	3,6856	0,000228	11	0,002156	Inf	$< 2,2 \times 10^{16}$
6	0,00218	3,6857	0,000228				

Setelah didapatkan nilai estimasi parameter  $\theta_u$  dan nilai  $\psi_u(t)$  pada Tabel 4.26 dan Tabel 4.21, maka nilai estimasi fungsi *baseline hazard* dapat dihitung dengan mengacu persamaan (4.4) sebagai berikut.

c. Pada waktu *survival* ke-187

$$\begin{aligned} \hat{h}_0(187) &= \sum_{u=1}^m \theta_u \psi_u(187) \\ &= \theta_1 \psi_1(187) + \theta_2 \psi_2(187) + \dots + \theta_{11} \psi_{11}(187) \\ &= (0,002218 \times 1) + (0,002217 \times 0) + \dots + (0,002156 \times 0) \\ &= 0,002218 \end{aligned}$$

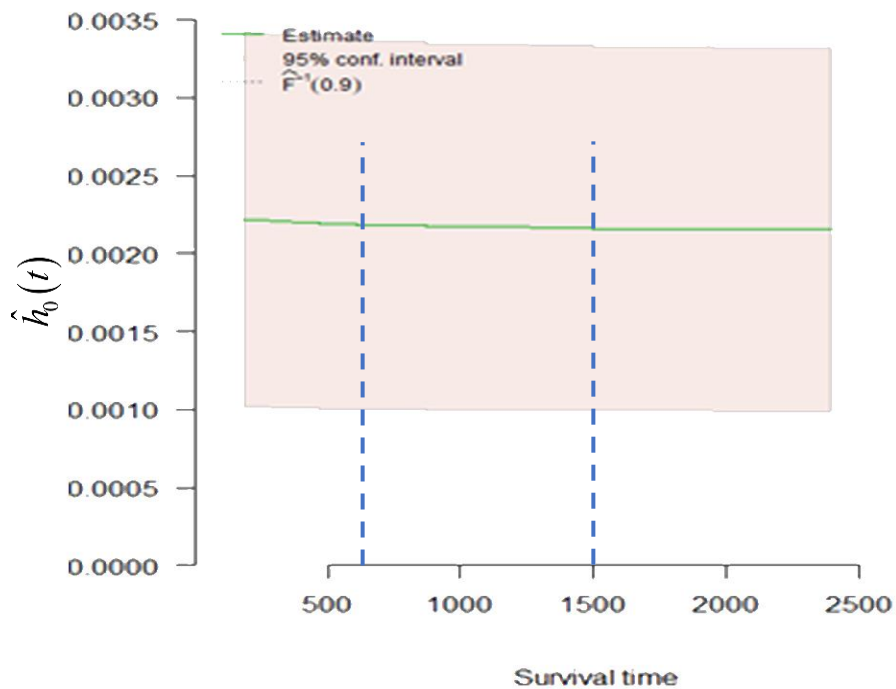
d. Pada waktu *survival* ke-222

$$\begin{aligned} \hat{h}_0(222) &= \sum_{u=1}^m \theta_u \psi_u(222) \\ &= \theta_1 \psi_1(222) + \theta_2 \psi_2(222) + \dots + \theta_{11} \psi_{11}(222) \\ &= (0,002218 \times 0) + (0,002217 \times 1) + \dots + (0,002156 \times 0) \\ &= 0,002217 \end{aligned}$$

c. Pada waktu *survival* ke-2414

$$\begin{aligned} \hat{h}_0(2414) &= \sum_{u=1}^m \theta_u \psi_u(2414) \\ &= \theta_1 \psi_1(2414) + \theta_2 \psi_2(2414) + \dots + \theta_{11} \psi_{11}(2414) \\ &= (0,002218 \times 0) + (0,002217 \times 0) + \dots + (0,002156 \times 1) \\ &= 0,002156 \end{aligned}$$

Perhitungan di atas merupakan sebagian dari nilai fungsi *baseline hazard*. Nilai fungsi *baseline hazard* pada model Cox PH dengan MPL pada taraf signifikansi 10% lainnya dituliskan pada Lampiran 9 dan divisualisasikan dengan grafik sebagai berikut.



**Gambar 4.18** Kurva Estimasi Fungsi *Baseline Hazard* Cox PH dengan MPL pada Taraf Signifikansi 10%

Berdasarkan Gambar 4.18 dapat dilihat bahwa laju kematian pasien kanker otak dari hari ke-0 saat melakukan terapi ECCT hingga hari ke-600 (2 tahun) turun dengan cepat. Selanjutnya apabila dilihat dari hari ke-601 tersebut hingga hari ke-1900 (5 tahun) laju kematian pasien kanker otak berubah secara lambat. Akan tetapi, laju kematian konstan setelah melakukan terapi ECCT pada tahun kelima (setelah hari ke-1900). Kemudian akan dilakukan pengecekan nilai koefisien regresi linier antara  $\hat{h}_0$  dengan waktu *survival* untuk mendukung hasil visualisasi pada Gambar 4.18.

Berikut ini adalah hasil analisis regresi linier pada masing-masing pembagian waktu *survival* untuk mendukung hasil interpretasi Gambar 4.18.

- a. Model regresi linier antara  $\hat{h}_0$  dengan waktu *survival* hari ke-0 hingga ke-600

$$\hat{h}_0(t) = 0,00224 - 0,00000008t$$

Model di atas merupakan model regresi linier antara  $\hat{h}_0$  dengan waktu *survival* hari ke-0 hingga ke-600. Berdasarkan model tersebut dapat dikatakan bahwa setiap kenaikan waktu *survival* selama satu hari, maka nilai *baseline hazard* akan menurun sebesar 0,00000008 kali.

- b. Model regresi linier antara  $\hat{h}_0$  dengan waktu *survival* hari ke-601 hingga ke-1900

$$\hat{h}_0(t) = 0,00219 - 0,00000002t$$

Berdasarkan model regresi linier di atas diketahui bahwa nilai koefisien regresinya sebesar 0,00000002. Hal ini menandakan bahwa setiap kenaikan waktu *survival* satu satuan (hari), maka nilai *baseline hazard* akan menurun sebesar 0,00000002 kali.

- c. Model regresi linier antara  $\hat{h}_0$  dengan waktu *survival* hari ke-1901 dan seterusnya

$$\hat{h}_0(t) = 0,00216 - 0,00000000t$$

Diketahui bahwa koefisien regresi pada model regresi linier antara  $\hat{h}_0$  dengan waktu *survival* hari ke-1901 dan seterusnya sebesar 0,00000000. Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa tidak ada penurunan fungsi *baseline hazard* setiap kenaikan waktu *survival* satu satuan waktu (hari). Hal ini sesuai dengan visualisasi pada Gambar 4.18 yang menunjukkan bahwa laju kematian pasien kanker otak konstan setelah melakukan terapi ECCT pada tahun kelima (setelah hari ke-1900) karena waktu *survival*nya tidak mempengaruhi nilai fungsi *baseline hazard*.

Berdasarkan ketiga model regresi linier di atas, dapat disimpulkan bahwa terdapat perubahan pola pada fungsi *baseline hazard* di hari ke-0 hingga ke-600 dengan hari ke-601 hingga ke-1900, dan hari ke-1901 dan seterusnya. Oleh karena itu, hal ini dapat mendukung hasil visualisasi plot  $\hat{h}_0$  dengan waktu *survival* pada Gambar 4.18.



Setelah melihat grafik laju kematian pasien kanker otak, kemudian akan dilihat nilai *hazard ratio* dari masing-masing variabel. Berikut ini akan ditampilkan *hazard ratio* dari variabel jenis kelamin, frekuensi monitoring, dan status radioterapi.

**Tabel 4.26** *Hazard Ratio* pada Model Cox PH dengan MPL pada Taraf Signifikansi 10%

<b>Variabel</b>	<b><i>Hazard Ratio</i></b>
Jenis Kelamin	0,625095
Frekuensi Monitoring	0,858577
Status Radioterapi	2,316001

Pada tabel 4.27 ditunjukkan nilai *hazard ratio* pada masing-masing variabel. Diketahui bahwa nilai *hazard ratio* pada variabel jenis kelamin sebesar  $0,625095 \approx 0,63$  yang artinya bahwa resiko pasien kanker otak yang berjenis kelamin perempuan untuk meninggal lebih kecil 0,63 dibandingkan pasien kanker otak yang berjenis kelamin laki-laki. Sama halnya dengan model sebelumnya, pada model ini diketahui bahwa *hazard ratio* pada frekuensi monitoring kurang dari satu. Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa terdapat penurunan resiko kematian pasien kanker otak sebesar  $0,858577 \approx 0,86$  setiap pasien melakukan konsultasi atau dengan kata lain semakin sering pasien kanker otak melakukan konsultasi akan memiliki resiko untuk meninggal lebih kecil. Selanjutnya nilai *hazard ratio* pada variabel status radioterapi menjelaskan bahwa pasien kanker otak yang melakukan radioterapi memiliki resiko untuk meninggal  $2,316001 \approx 2,32$  kali lebih besar dibandingkan yang tidak melakukan radioterapi.

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dari analisis dan pembahasan yang telah dilakukan, maka didapatkan kesimpulan sebagai berikut.

1. Hasil estimasi fungsi *baseline hazard* menggunakan *maximum penalized likelihood* diperoleh dengan menetapkan fungsi *log-likelihood* yang dikurangkan dengan fungsi *penalized* sehingga menjadi fungsi *penalized log-likelihood*. Dari fungsi tersebut kemudian didapatkan turunan pertama dan kedua terhadap  $\beta$ . Hasil turunan ini diperoleh berbentuk eksplisit, sehingga diperlukan metode iterasi Newton-Raphson untuk mendapatkan estimasi parameter  $\beta$ . Nilai tersebut kemudian digunakan untuk mendapatkan turunan pertama dari fungsi *penalized log-likelihood* terhadap  $\theta$ . Turunan ini juga berbentuk eksplisit, maka diperlukan metode *multiplicative iterative* untuk mendapatkan estimasi parameter  $\theta$ . Estimasi parameter  $\beta$  dan  $\theta$  dikatakan konvergen apabila memenuhi persamaan Karush-Kuhn-Tucker (KKT).
2. Hasil estimasi fungsi *baseline hazard* pada model Cox PH dengan MPL pada taraf signifikansi 5% disimpulkan bahwa laju kematian pasien kanker otak dari hari ke-0 saat melakukan terapi ECCT hingga hari ke-600 (2 tahun) turun dengan cepat, akan tetapi setelah 2 tahun laju kematian pasien kanker otak menurun secara perlahan. Berdasarkan nilai *hazard ratio* diketahui bahwa terdapat penurunan resiko kematian pasien kanker otak sebesar 0,84 setiap pasien melakukan konsultasi ECCT dan diketahui pula bahwa pasien kanker otak yang melakukan radioterapi memiliki resiko untuk meninggal 2,58 kali lebih besar dibandingkan yang tidak melakukan radioterapi.
3. Pada hasil estimasi fungsi *baseline hazard* pada model Cox PH dengan MPL pada taraf signifikansi 10% disimpulkan bahwa laju kematian pasien kanker otak dari hari ke-0 saat melakukan terapi ECCT hingga hari ke-600 (2 tahun) turun dengan cepat. Selanjutnya apabila dilihat dari hari ke-600 tersebut hingga hari ke-1900 (5 tahun) laju kematian pasien kanker otak berubah secara lambat. Akan tetapi, laju kematian konstan setelah melakukan terapi

ECCT pada tahun kelima (setelah hari ke-1900). *Hazard ratio* pada model ini menjelaskan bahwa resiko pasien kanker otak yang berjenis kelamin perempuan untuk meninggal lebih kecil 0,63 dibandingkan pasien kanker otak yang berjenis kelamin laki-laki. Selain itu, diketahui pula bahwa terdapat penurunan resiko kematian pasien kanker otak sebesar 0,86 setiap pasien melakukan konsultasi atau dengan kata lain semakin sering pasien kanker otak melakukan konsultasi akan memiliki resiko untuk meninggal lebih kecil. Selanjutnya nilai *hazard ratio* pada variabel status radioterapi menjelaskan bahwa pasien kanker otak yang melakukan radioterapi memiliki resiko untuk meninggal 2,32 kali lebih besar dibandingkan yang tidak melakukan radioterapi.

## **5.2 Saran**

Setelah dilakukan analisis hingga didapatkan kesimpulan, saran yang akan disampaikan adalah bagi C-Tech Labs Edwar Technology, Tangerang diharapkan mencatat lebih detail tentang riwayat pasien yang melakukan pengobatan seperti stadium, penyakit penyerta, maupun penyakit komplikasi. Hal ini dilakukan untuk memudahkan C-Tech Labs Edwar Technology mengontrol pengobatan pasien. Selain itu, perlu dilakukan pencatatan tanggal pasien pernah melakukan perawatan operasi, radioterapi, kemoterapi, penggunaan herbal, dan penggunaan terapi lainnya untuk memastikan bahwa pasien kanker otak tidak sedang mengalami efek dari perawatan tersebut.

*(halaman ini sengaja dikosongkan)*

## DAFTAR PUSTAKA

- Afifah, A. N, dan Purnami, S. W. (2016). Uji Proportional Hazard pada Data Penderita Kanker Serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya. *Jurnal Sains dan Seni ITS*. 5,1.
- Agresti, A. (1990). *Categorical Data Analysis*. New York: John Wiley and Sons.
- Akaike, H. (1974). A New Look at the Statistical Model Identification, *IEEE Transaction on Automatic Control*, AC-19, 716-723.
- Alodokter. (2018). Kanker Otak. Diakses tanggal 15 Oktober 2019 di <https://www.alodokter.com/kanker-otak>.
- Anderson, J. A., & Senthilselvan, A. (1980). Smooth Estimates for the Hazard Function. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 42(3), 322–327.
- Andiani, L. (2017). Analisa Distribusi Medan Listrik Electro Capacitive Cancer Treatment (Ecct) Menggunakan Elektroda Wire Mesh: Studi Kasus Terapi Kanker Otak. 1–93. Tugas Akhir ITS.
- Auliani, P. A. (2014, September 04). Mengapa Pria Lebih Rentan Terkena Tumor Otak?. *National Geographic Indonesia*. Diakses tanggal 01 April 2020 di <https://nationalgeographic.grid.id/read/13293773/mengapa-pria-lebih-rentan-terkena-tumor-otak>.
- Breslow, N. E. (1972). Discussion of The Paper by D.R Cox. *J. Roy. Statist. Soc. B*.42, 216-217.
- Cancer Treatment Centers of America. (2019). Brain Cancer: Diakses tanggal 01 Agustus 2019 di <https://www.cancercenter.com/cancer-types/brain-cancer/risk-factors>.
- Cokk, R., & Lawless, J. (2007). The Statistical Analysis of Recurrent Event. *Journal of Chemical Information and Modeling.*, vol. 8, issue 9. New York: Springer.
- Collet, D. (1994). *Modelling Survival Data in Medical Research*. London: Chapman and Hall.
- Collet, D. (2003). *Modelling Survival Data in Medical Research (Sedond Edition)*. CRC Press.
- Cox, D. (1972). Regression Model and Life Table. *J Roy Stat Soc B*, 34, 187-202.
- Cox, D., dan Oakes, D. (1984). *Analysis of Survival Data*. London: Chapman and Hall.
- Cox, D. R., & Snell, E. J. (1968). A General Definition of Residuals. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 30(2), 248–265.
- C-Tech Labs Edwar Technology (2015). Diakses tanggal 01 Agustus 2019: [http://www.c-techlabs.com/brosur/ECCT\\_Brosur\\_Eng\\_New\\_Small\\_2015.pdf](http://www.c-techlabs.com/brosur/ECCT_Brosur_Eng_New_Small_2015.pdf).
- Gray, R. J. (1990). Some Diagnostic Methods for Cox Regression Models Through Hazard Smoothing. *Biometrics*, 46(1), 93-102.
- Hosmer, D. W., Lemeshow, S., & May, S. (2008). *In Applied Survival Analysis: Regression Modelling of Time to Event Data*. . Hoboken: John Wiley and Sons.
- Kalbfleisch, J., Prentice, R. (2002). *The Statistical Analysis of Failure Time Data. Technometrics.*, vol. 45, issue 3.

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2017). Panduan Pelaksanaan Tumor Otak. Diakses tanggal 01 Agustus 2019 di <http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PPKOtak.pdf>
- Kleinbaum, D. G., dan Klein, M. (2012). *Survival Analysis A Self Learning Text*. Media.
- National Cancer Institute. (2019). Radiation Therapy to Treat Cancer. Diakses tanggal 04 Juni 2020 di <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy#:~:text=Radiation%20therapy%20is%20used%20to,are%20known%20as%20palliative%20treatments>.
- Notoadmojo, S. (2002). *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: PT. Rineka Cipta.
- Ma, J. (2010). Algorithm for Maximum Penalized Likelihood Tomographic Reconstruction. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 57(1), 181–192.
- Ma, J., Heritier, S., & Lô, S. N. (2014). On the maximum penalized likelihood approach for proportional hazard models with right censored survival data. *Computational Statistics and Data Analysis*, 74, 142–156.
- Michl, M., Thurmaier, J., Fritsle, G. S., dan Wiedemann, M. (2015). *Brain Metasis in Colorectal Cancer Patients: Survival and Analysis of Prognostic Factors*. Elsevier.
- Palti, Yoram. Method for Selectively Destroying Dividing Cells. Patent Application Publication. US 20070033660A1. 8 Februari 2007. pp. 1-3.
- Purnami, S. W., Inayati, K. D., Sari, N. W. W., Chosuvivatwong, V., & Sriplung, H. (2016). Survival analysis of cervical cancer using stratified Cox regression. *AIP Conference Proceedings*, 1723.
- Prayetni. (1997). *Asuhan Keperawatan Ibu Dengan Gangguan Sistem Reproduksi*. Jakarta: Pusdiknakes.
- Renz, P., Hasan, S., dan Wegner, R. E. (2019). Survival Outcomes After Whole Brain Radiotherapy for Brain Metastases in Older Adults with Newly Diagnosed Mtastic Small Cell Sarcinoma : A National Cancer Database (NCDB) Analysis. *Elsevier*.
- Ritz, C. (2013). Penalized likelihood ratio tests for repeated measurement models. *Test*, 22(3), 534–547.
- Royston, P. (2011). Estimating a smooth baseline hazard function for the Cox. *Methods*, 314, 1–16.
- Yayasan Kanker Indonesia. (2017). Tentang Kanker. Diakses tanggal 01 Agustus 2020 di <http://yayasankankerindonesia.org/tentang-kanker>
- Yayasan Kanker Indonesia. (2018). Mengenal Kanker Otak. Diakses tanggal 01 Agustus 2020 di <http://yayasankankerindonesia.org/article/mengenal-kanker-otak>.
- Yoshimine, T., Hayakawa, T., dan Mogami, H. (1988). Factors affecting the prognosis of brain tumors. *NCBI*, 2022.
- Zangwill, W. (1969). *Nonlinear Programming: A Unified Approach*. Prentice-Hall. New York: Englewood Cliffs, N.J.

## LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Legalitas Data dari C-Tech Labs Edwar Technology

### SURAT KETERANGAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menerangkan bahwa :

1. Mahasiswa Statistika FSAD-ITS dengan identitas berikut :

Nama : Almira Ivah Edina

NRP : 06211850010013

Telah mengambil data di instansi/perusahaan kami :

Nama Instansi : C-TECH LABS EDWAR TECHNOLOGY

Divisi/ bagian : *Department of Research and Development*

Terhitung pada tanggal 18 Februari 2020 sampai dengan 24 Februari 2020 untuk keperluan ~~Tugas Akhir/~~ Thesis Semester ~~Gasal/~~Genap\* 2019/ 2020.

2. Tidak Keberatan/~~Keberatan\*~~ nama perusahaan dicantumkan dalam ~~Tugas Akhir/~~ Thesis mahasiswa Statistika yang akan di simpan di Perpustakaan ITS dan dibaca di lingkungan ITS.
3. Tidak Keberatan/~~Keberatan\*~~ bahwa hasil analisis data dari perusahaan dipublikasikan dalam E *journal* ITS yaitu Jurnal Sains dan Seni ITS.
4. Tidak Keberatan/~~Keberatan\*~~ bahwa hasil analisis data dari perusahaan dipublikasikan dalam Seminar dan Jurnal Internasional.

Tangerang, 24 Februari 2020  
Asisten Direktur Bidang Hubungan  
dan Kerjasama



Syamsul Ma'arif S.Si. M.B.A

\*~~(coret yang tidak perlu)~~

**Lampiran 2.** Data Pasien Kanker Otak yang Melakukan Terapi ECCT di C-Tech Labs Edwar Technology Setelah Dilakukan *Preprocessing Data*

Nomer	t	d	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8
1	1004	0	1	1	1	1	0	0	1	0
2	1505	0	1	0	3	0	0	0	1	0
3	609	1	0	0	1	1	0	0	0	0
4	467	1	1	1	1	0	0	0	0	1
5	1360	0	0	0	3	0	0	0	0	0
6	189	0	1	0	1	0	0	0	0	0
7	2382	0	1	0	3	0	0	0	0	1
8	409	1	0	0	2	0	0	0	1	0
9	366	1	1	1	0	0	0	0	0	0
10	699	1	1	0	3	1	0	0	0	0
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
171	204	0	1	1	2	0	0	0	1	0
172	240	0	0	0	2	0	0	0	0	0

**Lampiran 3.** Syntax R Kurva Kaplan-Meier

```

data=read.csv(file.choose(), header=T, sep=";")
library(foreign)
library(survival)

#Kaplan-Meier semua
km<-survfit(Surv(t,d)~1, data=data)
plot(km, lwd=1,lty=1, col=c(1), mark.time=FALSE, xlab='waktu survival (hari)',
ylab='Fungsi Survival')

#Kaplan-Meier Jenis Kelamin
km<-survfit(Surv(t,d)~jk, data=data)
plot(km, lwd=1,lty=1, col=c(1,3), mark.time=FALSE, xlab='waktu survival (hari)',
ylab='Fungsi Survival')
legend(17,0.2,c("laki-laki","perempuan"),col=c(1,3),lty=1:3)
legend(17,0.4,c('logrank-test','pvalue=0,009'))

#Kaplan-Meier Usia
km<-survfit(Surv(t,d)~usia_kat, data=data)
plot(km, lwd=1,lty=1, col=c(1,3), mark.time=FALSE, xlab='waktu survival (hari)',
ylab='Fungsi Survival')
legend(17,0.2,c("<=50",">50"),col=c(1,3),lty=1:3)
legend(17,0.4,c('logrank-test','pvalue=0,08'))

#Kaplan-Meier Frekuensi Monitoring
km<-survfit(Surv(t,d)~konsul.kat, data=data)
plot(km, lwd=1,lty=1, col=c(1,2,3,4), mark.time=FALSE, xlab='waktu survival (hari)',
ylab='Fungsi Survival')
legend(17,0.2,c("<2","2-4","4-7",>7"),col=c(1,2,3,4),lty=1:3)
legend(17,0.4,c('logrank-test','pvalue=0,00005'))

#Kaplan-Meier Status Operasi
km<-survfit(Surv(t,d)~operasi, data=data)

```



```

plot(km, lwd=1,lty=1, col=c(1,3), mark.time=FALSE, xlab='waktu survival (hari)',
ylab='Fungsi Survival')
legend(17,0.2,c("tidak operasi", "operasi"),col=c(1,3),lty=1:3)
legend(17,0.4,c('logrank-test','pvalue=0,4'))

#Kaplan-Meier Status Kemoterapi
km<-survfit(Surv(t,d)~kemoterapi, data=data)
plot(km, lwd=1,lty=1, col=c(1,3), mark.time=FALSE, xlab='waktu survival (hari)',
ylab='Fungsi Survival')
legend(17,0.2,c("tidak kemoterapi", "kemoterapi"),col=c(1,3),lty=1:3)
legend(17,0.4,c('logrank-test','pvalue=0,4'))

#Kaplan-Meier Status Radioterapi
km<-survfit(Surv(t,d)~radioterapi, data=data)
plot(km, lwd=1,lty=1, col=c(1,3), mark.time=FALSE, xlab='waktu survival (hari)',
ylab='Fungsi Survival')
legend(17,0.2,c("tidak radioterapi", "radioterapi"),col=c(1,3),lty=1:3)
legend(17,0.4,c('logrank-test','pvalue=0,01'))

#Kaplan-Meier Status Penggunaan Herbal
km<-survfit(Surv(t,d)~herbal, data=data)
plot(km, lwd=1,lty=1, col=c(1,3), mark.time=FALSE, xlab='waktu survival (hari)',
ylab='Fungsi Survival')
legend(17,0.2,c("tidak konsumsi herbal", "konsumsi herbal"),col=c(1,3),lty=1:3)
legend(17,0.4,c('logrank-test','pvalue=0,7'))

#Kaplan-Meier Status Penggunaan Terapi Lainnya
km<-survfit(Surv(t,d)~terapilain, data=data)
plot(km, lwd=1,lty=1, col=c(1,3), mark.time=FALSE, xlab='waktu survival (hari)',
ylab='Fungsi Survival')
legend(17,0.2,c("tidak menggunakan terapi lain", "menggunakan terapi
lain"),col=c(1,3),lty=1:3)
legend(17,0.4,c('logrank-test','pvalue=0,08'))

```

#### Lampiran 4. Syntax R Uji Log-Rank

```
#Uji Log-Rank Jenis Kelamin
logrank1<-survdif(Surv(t,d)~jk, data=data)
logrank1

#Uji Log-Rank Jenis Kelamin
logrank2<-survdif(Surv(t,d)~usia_kat, data=data)
logrank2

#Uji Log-Rank Frekuensi Monitoring
logrank3<-survdif(Surv(t,d)~konsul.kat, data=data)
logrank3

#Uji Log-Rank Status Operasi
logrank6<-survdif(Surv(t,d)~operasi, data=data)
logrank6

#Uji Log-Rank Status Kemoterapi
logrank7<-survdif(Surv(t,d)~kemoterapi, data=data)
logrank7

#Uji Log-Rank Status Radioterapi
logrank8<-survdif(Surv(t,d)~radioterapi, data=data)
logrank8

#Uji Log-Rank Status Penggunaan Herbal
logrank9<-survdif(Surv(t,d)~herbal, data=data)
logrank9

#Uji Log-Rank Status Penggunaan Terapi Lainnya
logrank10<-survdif(Surv(t,d)~terapilain, data=data)
logrank10
```

#### Lampiran 5. Hasil Uji Log-Rank

```
#Uji Log-Rank Jenis Kelamin
Call:
survdif(formula = Surv(t, d) ~ jk, data = data)

      N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
jk=0 80      37    26.8      3.85    6.91
jk=1 92      24    34.2      3.02    6.91

Chisq= 6.9 on 1 degrees of freedom, p= 0.009

#Uji Log-Rank Jenis Kelamin
Call:
survdif(formula = Surv(t, d) ~ usia_kat, data = data)

      N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
usia_kat=0 127    45    44.2  0.0133  0.0484
usia_kat=1  45    16    16.8  0.0350  0.0484
```

Chisq= 0 on 1 degrees of freedom, p= 0.8

#Uji Log-Rank Frekuensi Monitoring

Call:

survdifff(formula = Surv(t, d) ~ konsul.kat, data = data)

	N	Observed	Expected	(O-E)^2/E	(O-E)^2/V
konsul.kat=0	7	4	1.26	5.98	6.19
konsul.kat=1	27	14	6.90	7.32	8.49
konsul.kat=2	63	20	15.04	1.63	2.25
konsul.kat=3	75	23	37.80	5.80	16.75

Chisq= 22.6 on 3 degrees of freedom, p= 5e-05

#Uji Log-Rank Status Operasi

Call:

survdifff(formula = Surv(t, d) ~ operasi, data = data)

	N	Observed	Expected	(O-E)^2/E	(O-E)^2/V
operasi=0	135	45	47.5	0.136	0.615
operasi=1	37	16	13.5	0.479	0.615

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

#Uji Log-Rank Status Kemoterapi

Call:

survdifff(formula = Surv(t, d) ~ kemoterapi, data = data)

	N	Observed	Expected	(O-E)^2/E	(O-E)^2/V
kemoterapi=0	166	57	58.41	0.0339	0.799
kemoterapi=1	6	4	2.59	0.7628	0.799

Chisq= 0.8 on 1 degrees of freedom, p= 0.4

#Uji Log-Rank Status Radioterapi

Call:

survdifff(formula = Surv(t, d) ~ radioterapi, data = data)

	N	Observed	Expected	(O-E)^2/E	(O-E)^2/V
radioterapi=0	159	52	56.99	0.437	6.69
radioterapi=1	13	9	4.01	6.218	6.69

Chisq= 6.7 on 1 degrees of freedom, p= 0.01

#Uji Log-Rank Status Penggunaan Herbal

Call:

survdifff(formula = Surv(t, d) ~ herbal, data = data)

	N	Observed	Expected	(O-E)^2/E	(O-E)^2/V
herbal=0	157	54	54.81	0.0121	0.119
herbal=1	15	7	6.19	0.1068	0.119

Chisq= 0.1 on 1 degrees of freedom, p= 0.7

#Uji Log-Rank Status Penggunaan Terapi Lainnya

Call:

```
survdif(formula = Surv(t, d) ~ terampilain, data = data)
```

	N	Observed	Expected	(O-E)^2/E	(O-E)^2/V
terampilain=0	167	59	58.6	0.00275	0.0703
terampilain=1	5	2	2.4	0.06707	0.0703

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

#### Lampiran 6. Syntax R Pemodelan Regresi Cox PH dengan MPL

```
library(MASS)
```

```
library(survivalMPL)
```

##### a. Semua Variabel

```
fit_mpl1 <- coxph_mpl(Surv(t,d == 1)
```

```
~as.factor(jk)+as.factor(usia_kat)+konsul+as.factor(operasi)+as.factor(kemoterapi)+as.  
factor(herbal)+as.factor(terampilain)+as.factor(radioterapi), data = data)
```

```
summary(fit_mpl1, full = TRUE)
```

##### b. Model dengan Taraf Signifikansi 5%

```
fit_mpl2 <- coxph_mpl(Surv(t,d == 1) ~konsul+as.factor(radioterapi), data = data)
```

```
summary(fit_mpl2, full = TRUE)
```

```
par(mfrow=c(2,2))
```

```
plot(fit_mpl2, ask=FALSE, cex.main=.75, upper.quantile=.95, which=1:2)
```

##### c. Model dengan Taraf Signifikansi 10%

```
fit_mpl3 <- coxph_mpl(Surv(t,d == 1) ~as.factor(jk)+konsul+as.factor(radioterapi),  
data = data)
```

```
summary(fit_mpl3, full = TRUE)
```

```
par(mfrow=c(2,2))
```

```
plot(fit_mpl3, ask=FALSE, cex.main=.75, upper.quantile=.90, which=1:2)
```

**Lampiran 7. Hasil Pemodelan Regresi Cox PH dengan MPL**

**a. Semua Variabel**

```
coxph_mpl(formula = Surv(t, d == 1) ~ as.factor(jk) + as.factor(usia_kat) +
  konsul + as.factor(operasi) + as.factor(kemoterapi) + as.factor(herbal) +
  as.factor(terapilain) + as.factor(radioterapi), data = data)
```

----

Cox Proportional Hazards Model Fit Using MPL

Penalized log-likelihood : -495.7433  
 Estimated smoothing value : 221562287558  
 Convergence : Yes (30 + 33827 iter.)

Data : data  
 Number of obs. : 172  
 Number of events : 61 (35.46512%)  
 Number of cens. : 111 (64.53488%)

Regression parameters : Surv(t, d == 1) ~ as.factor(jk) + as.factor(usia\_kat) + konsul +  
 as.factor(operasi) + as.factor(kemoterapi) + as.factor(herbal) + as.factor(terapilain) +  
 as.factor(radioterapi)

	Estimate	Std. Error	z-value	Pr(> z )
as.factor(jk)1	-0.5418037	0.2928402	-1.8502	0.0642893 .
as.factor(usia_kat)1	0.1913413	0.3214952	0.5952	0.5517361
konsul	-0.1531666	0.0412159	-3.7162	0.0002022 ***
as.factor(operasi)1	-0.2943677	0.4239721	-0.6943	0.4874884
as.factor(kemoterapi)1	-0.4814234	0.5193671	-0.9269	0.3539564
as.factor(herbal)1	-0.1938708	0.3622281	-0.5352	0.5924996
as.factor(terapilain)1	0.0089263	0.6109085	0.0146	0.9883422
as.factor(radioterapi)1	1.3716754	0.5504106	2.4921	0.0126992 *

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Baseline hazard parameters approximated using a step function :

(11 equal events bins)

	Estimate	Std. Error	z-value	Pr(> z )
1	0.0023319	0.0022610	1.0313	0.3024
2	0.0023310	0.0022602	1.0313	0.3024
3	0.0023269	0.0022562	1.0313	0.3024
4	0.0023205	0.0022500	1.0313	0.3024
5	0.0023129	0.0022427	1.0313	0.3024
6	0.0023052	0.0022353	1.0313	0.3024
7	0.0022985	0.0022289	1.0313	0.3024
8	0.0022936	0.0022240	1.0313	0.3024
9	0.0022901	0.0022207	1.0312	0.3024
10	0.0022883	0.0022189	1.0312	0.3024
11	0.0022878	0.0000000	Inf	<2e-16 ***

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

**b. Model dengan Taraf Signifikansi 5%**

```
coxph_mpl(formula = Surv(t, d == 1) ~ konsul + as.factor(radioterapi),
  data = data)
```

```

-----
Cox Proportional Hazards Model Fit Using MPL

Penalized log-likelihood : -498.2987
Estimated smoothing value : 8843842117
Convergence           : Yes (33 + 12080 iter.)

Data           : data
Number of obs.  : 172
Number of events : 61 (35.46512%)
Number of cens. : 111 (64.53488%)

Regression parameters : Surv(t, d == 1) ~ konsul + as.factor(radioterapi)

```

	Estimate	Std. Error	z-value	Pr(> z )	
konsul	-0.158387	0.038357	-4.1293	3.638e-05	***
as.factor(radioterapi)1	0.947386	0.310503	3.0511	0.00228	**

```

---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Baseline hazard parameters approximated using a step function :
(11 equal events bins)

```

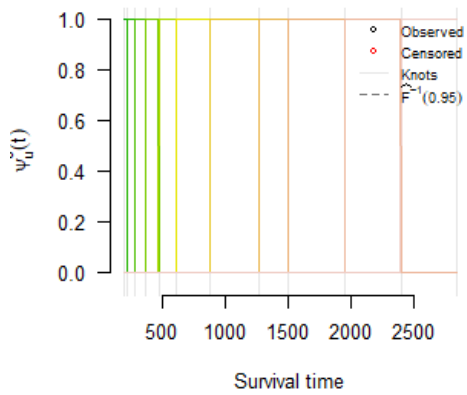
	Estimate	Std. Error	z-value	Pr(> z )	
1	0.00188097	0.00056284	3.3419	0.0008321	***
2	0.00187689	0.00056145	3.3429	0.0008290	***
3	0.00185911	0.00055530	3.3480	0.0008141	***
4	0.00183148	0.00054575	3.3559	0.0007911	***
5	0.00179926	0.00053454	3.3660	0.0007628	***
6	0.00176716	0.00052335	3.3767	0.0007337	***
7	0.00174018	0.00051391	3.3861	0.0007089	***
8	0.00172037	0.00050698	3.3934	0.0006904	***
9	0.00170657	0.00050218	3.3983	0.0006781	***
10	0.00169899	0.00049956	3.4010	0.0006714	***
11	0.00169769	0.00000000	Inf	< 2.2e-16	***

```

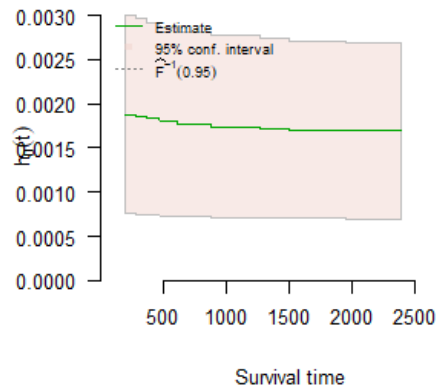
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

Form bases used to approximate the baseline (11 bases)



Estimate of the baseline hazard function



**c. Model dengan Taraf Signifikansi 10%**

```
coxph_mpl(formula = Surv(t, d == 1) ~ as.factor(jk) + konsul +
as.factor(radioterapi), data = data)
```

-----

Cox Proportional Hazards Model Fit Using MPL

Penalized log-likelihood : -496.8528  
 Estimated smoothing value : 100292680370  
 Convergence : Yes (138 + 25164 iter.)

Data : data  
 Number of obs. : 172  
 Number of events : 61 (35.46512%)  
 Number of cens. : 111 (64.53488%)

Regression parameters : Surv(t, d == 1) ~ as.factor(jk) + konsul + as.factor(radioterapi)

	Estimate	Std. Error	z-value	Pr(> z )
as.factor(jk)1	-0.469852	0.274228	-1.7134	0.08665 .
konsul	-0.152502	0.038843	-3.9261	8.632e-05 ***
as.factor(radioterapi)1	0.839842	0.329431	2.5494	0.01079 *

---  
 Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Baseline hasard parameters approximated using a step function :  
 (11 equal events bins)

	Estimate	Std. Error	z-value	Pr(> z )
1	0.00221806	0.00060186	3.6854	0.0002284 ***
2	0.00221670	0.00060149	3.6854	0.0002284 ***
3	0.00221074	0.00059985	3.6855	0.0002283 ***
4	0.00220153	0.00059734	3.6855	0.0002282 ***
5	0.00219071	0.00059439	3.6856	0.0002281 ***
6	0.00217993	0.00059146	3.6857	0.0002281 ***

```

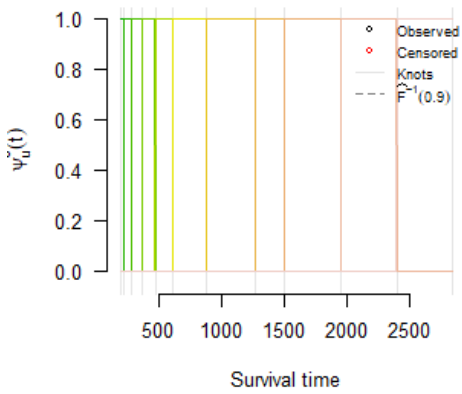
7 0.00217064 0.00058895 3.6856 0.0002282 ***
8 0.00216371 0.00058709 3.6855 0.0002283 ***
9 0.00215881 0.00058578 3.6853 0.0002284 ***
10 0.00215629 0.00058512 3.6852 0.0002285 ***
11 0.00215565 0.00000000 Inf < 2.2e-16 ***

```

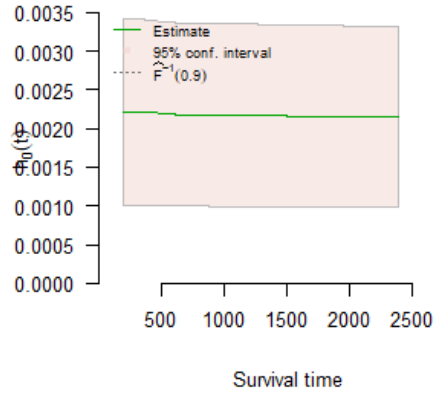
---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

**Form bases used to approximate the baseline (11 bases)**



**Estimate of the baseline hazard function**





**Lampiran 8.** Nilai Fungsi *Baseline Hazard* pada Model dengan Taraf Signifikansi 5%

$t$	$\psi_1(t)$	$\psi_2(t)$	$\psi_3(t)$	$\psi_4(t)$	$\psi_5(t)$	$\psi_6(t)$	$\psi_7(t)$	$\psi_8(t)$	$\psi_9(t)$	$\psi_{10}(t)$	$\psi_{11}(t)$	$\hat{h}_0(t)$	FM	SR	$\hat{h}(t, x)$
187	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,001881	3	0	1,62x10 <sup>-5</sup>
188	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,001881	20	0	3,29x10 <sup>-17</sup>
189	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,001881	2	0	7,92x10 <sup>-5</sup>
190	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,001881	2	0	7,92x10 <sup>-5</sup>
192	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,001881	9	0	1,21x10 <sup>-9</sup>
193	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,001881	3	0	1,62x10 <sup>-5</sup>
197	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,001881	10	0	2,49x10 <sup>-10</sup>
201	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,001881	6	0	1,40x10 <sup>-7</sup>
202	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,001881	1	0	0,000386
204	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,001881	10	0	2,49x10 <sup>-10</sup>
204	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,001881	2	0	7,92x10 <sup>-5</sup>
207	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,001881	25	0	1,19x10 <sup>-20</sup>
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
217	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,001881	6	0	1,40 x10 <sup>-7</sup>
217	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,001881	8	0	5,91 x10 <sup>-9</sup>
222	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,001877	1	1	0,000993
233	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,001877	11	0	5,09 x10 <sup>-11</sup>
240	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,001877	1	0	0,000385
240	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,001877	6	0	1,40 x10 <sup>-7</sup>
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
2840	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,001698	6	0	1,27 x10 <sup>-7</sup>

\*FM = Frekuensi Monitoring

\*SR = Status Radioterapi

**Lampiran 9.** Nilai Fungsi *Baseline Hazard* pada Model dengan Taraf Signifikansi 10%

$t$	$\psi_1(t)$	$\psi_2(t)$	$\psi_3(t)$	$\psi_4(t)$	$\psi_5(t)$	$\psi_6(t)$	$\psi_7(t)$	$\psi_8(t)$	$\psi_9(t)$	$\psi_{10}(t)$	$\psi_{11}(t)$	$\hat{h}_0(t)$	JK	FM	SR	$\hat{h}(t,x)$
187	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,002218	1	3	0	0,000877435
188	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,002218	1	20	0	6,5659 x10 <sup>-5</sup>
189	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,002218	0	2	0	0,001634933
190	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,002218	1	2	0	0,001021988
192	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,002218	0	9	0	0,000562192
193	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,002218	1	3	0	0,000877435
197	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,002218	1	10	0	0,000301717
201	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,002218	0	6	0	0,000888335
202	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,002218	1	1	0	0,001190355
204	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,002218	1	10	0	0,000301717
204	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,002218	0	2	0	0,001634933
207	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,002218	1	25	0	3,0629x10 <sup>-5</sup>
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
217	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,002218	0	6	0	0,000888335
217	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,002218	1	8	0	0,000409318
222	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,002217	1	1	1	0,002754459
233	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,002217	1	11	0	0,000258924
240	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,002217	0	1	0	0,001903421
240	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,002217	1	6	0	0,000555043
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
2840	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,002156	0	6	0	0,000863503

\*JK = Jenis Kelamin

\*FM = Frekuensi Monitoring

\*SR = Status Radioterapi

**Lampiran 10.** Output Minitab Model Regresi Linier antara  $\hat{h}_0$  dengan waktu *survival* untuk model Cox PH dengan MPL pada taraf Signifikansi 5%

**a. Output Minitab Model Regresi Linier antara  $\hat{h}_0$  dengan waktu *survival* hari ke-0 hingga ke-600**

**Regression Analysis: h0(t) versus waktu *survival***

The regression equation is

$$h_0(t) = 0,00194 - 0,00000025 \text{ waktu } survival$$

Predictor	Coef	SE Coef	T	P
Constant	0,00193632	0,00000136	1421,33	0,000
Waktu <i>survival</i>	-0,00000025	0,00000000	-75,67	0,000

S = 8,055424E-06 R-Sq = 93,3% R-Sq(adj) = 93,3%

Analysis of Variance

Source	DF	SS	MS	F	P
Regression	1	3,71572E-07	3,71572E-07	5726,19	0,000
Residual Error	412	2,67346E-08	6,48899E-11		
Total	413	3,98306E-07			

**b. Output Minitab Model Regresi Linier antara  $\hat{h}_0$  dengan waktu *survival* hari ke-601 dan seterusnya**

**Regression Analysis: h0(t) versus waktu *survival***

The regression equation is

$$h_0(t) = 0,00178 - 0,00000003 \text{ waktu } survival$$

Predictor	Coef	SE Coef	T	P
Constant	0,00177558	0,00000063	2799,17	0,000
Waktu <i>survival</i>	-0,00000003	0,00000000	-96,85	0,000

S = 0,0000105620 R-Sq = 80,7% R-Sq(adj) = 80,7%

Analysis of Variance

Source	DF	SS	MS	F	P
Regression	1	1,04648E-06	1,04648E-06	9380,77	0,000
Residual Error	2238	2,49663E-07	1,11556E-10		
Total	2239	1,29615E-06			

**Lampiran 11.** *Output* Minitab Model Regresi Linier antara  $\hat{h}_0$  dengan waktu *survival* untuk model Cox PH dengan MPL pada taraf Signifikansi 10%

**a. *Output* Minitab Model Regresi Linier antara  $\hat{h}_0$  dengan waktu *survival* hari ke-0 hingga ke-600**  
**Regression Analysis: h0(t) versus waktu *survival***

The regression equation is  
 $h_0(t) = 0,00224 - 0,00000008 \text{ waktu } survival$

Predictor	Coef	SE Coef	T	P
Constant	0,00223672	0,00000046	4878,32	0,000
Waktu <i>survival</i>	-0,00000008	0,00000000	-74,86	0,000

S = 2,711106E-06 R-Sq = 93,2% R-Sq(adj) = 93,1%

Analysis of Variance

Source	DF	SS	MS	F	P
Regression	1	4,11890E-08	4,11890E-08	5603,87	0,000
Residual Error	412	3,02824E-09	7,35010E-12		
Total	413	4,42172E-08			

**b. *Output* Minitab Model Regresi Linier antara  $\hat{h}_0$  dengan waktu *survival* hari ke-601 hingga ke-600**  
**Regression Analysis: h0(t) versus waktu *survival***

The regression equation is  
 $h_0(t) = 0,00219 - 0,00000002 \text{ waktu } survival$

Predictor	Coef	SE Coef	T	P
Constant	0,00219332	0,00000023	9335,63	0,000
Waktu <i>survival</i>	-0,00000002	0,00000000	-112,61	0,000

S = 2,434853E-06 R-Sq = 90,7% R-Sq(adj) = 90,7%

Analysis of Variance

Source	DF	SS	MS	F	P
Regression	1	7,51840E-08	7,51840E-08	12681,78	0,000
Residual Error	1298	7,69520E-09	5,92851E-12		
Total	1299	8,28792E-08			

**c. *Output* Minitab Model Regresi Linier antara  $\hat{h}_0$  dengan waktu *survival* hari ke-0 hingga ke-600**  
**Regression Analysis: h0(t) versus waktu *survival***

The regression equation is

$h_0(t) = 0,00216 - 0,000000 \text{ waktu } survival$

Predictor	Coef	SE Coef	T	P
Constant	0,00215821	0,00000017	12632,35	0,000
Waktu <i>survival</i>	-0,00000000	0,00000000	-12,19	0,000

S = 5,957225E-07 R-Sq = 13,7% R-Sq(adj) = 13,6%

Analysis of Variance

Source	DF	SS	MS	F	P
Regression	1	5,27293E-11	5,27293E-11	148,58	0,000
Residual Error	938	3,32882E-10	3,54885E-13		
Total	939	3,85612E-10			

### Lampiran 12. Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* dengan Cox-Snell

```
#Cox-Snell Residual Jenis Kelamin
win.graph()
cph1=coxph(Surv(t,d)~jk,data=data)
rc1=abs(d-residuals(cph1))
km.rc1=survfit(Surv(rc1,d)~1,data=data)
summary.km.rc1=summary(km.rc1)
rcu1=summary.km.rc1$time
surv.rc1=summary.km.rc1$urv
plot(rcu1,-log(surv.rc1),type="p",xlab="Residual Cox-Snell",ylab="Hazard
Kumulatif")
abline(a=0,b=1)

#Cox-Snell Residual Usia
win.graph()
cph2=coxph(Surv(t,d)~usia,data=data)
rc2=abs(d-residuals(cph2))
km.rc2=survfit(Surv(rc2,d)~1,data=data)
summary.km.rc2=summary(km.rc2)
rcu2=summary.km.rc2$time
surv.rc2=summary.km.rc2$urv
plot(rcu2,-log(surv.rc2),type="p",xlab="Residual Cox-Snell",ylab="Hazard
Kumulatif")
abline(a=0,b=1)

#Cox-Snell Residual Frekuensi Monitoring
win.graph()
cph3=coxph(Surv(t,d)~konsul,data=data)
rc3=abs(d-residuals(cph3))
km.rc3=survfit(Surv(rc3,d)~1,data=data)
summary.km.rc3=summary(km.rc3)
rcu3=summary.km.rc3$time
surv.rc3=summary.km.rc3$urv
plot(rcu3,-log(surv.rc3),type="p",xlab="Residual Cox-Snell",ylab="Hazard
Kumulatif")
abline(a=0,b=1)
```

```

#Cox-Snell Residual Status Operasi
win.graph()
cph4=coxph(Surv(t,d)~operasi,data=data)
rc4=abs(d-residuals(cph4))
km.rc4=survfit(Surv(rc4,d)~1,data=data)
summary.km.rc4=summary(km.rc4)
rcu4=summary.km.rc4$time
surv.rc4=summary.km.rc4$surv
plot(rcu4,-log(surv.rc4),type="p",xlab="Residual Cox-Snell",ylab="Hazard
Kumulatif")
abline(a=0,b=1)

```

```

#Cox-Snell Residual Status Kemoterapi
win.graph()
cph5=coxph(Surv(t,d)~kemoterapi,data=data)
rc5=abs(d-residuals(cph5))
km.rc5=survfit(Surv(rc5,d)~1,data=data)
summary.km.rc5=summary(km.rc5)
rcu5=summary.km.rc5$time
surv.rc5=summary.km.rc5$surv
plot(rcu5,-log(surv.rc5),type="p",xlab="Residual Cox-Snell",ylab="Hazard
Kumulatif")
abline(a=0,b=1)

```

```

#Cox-Snell Residual Status Radioterapi
win.graph()
cph6=coxph(Surv(t,d)~radioterapi,data=data)
rc6=abs(d-residuals(cph6))
km.rc6=survfit(Surv(rc6,d)~1,data=data)
summary.km.rc6=summary(km.rc6)
rcu6=summary.km.rc6$time
surv.rc6=summary.km.rc6$surv
plot(rcu6,-log(surv.rc6),type="p",xlab="Residual Cox-Snell",ylab="Hazard
Kumulatif")
abline(a=0,b=1)

```

```

#Cox-Snell Residual Status Penggunaan Herbal
win.graph()
cph7=coxph(Surv(t,d)~herbal,data=data)
rc7=abs(d-residuals(cph7))
km.rc7=survfit(Surv(rc7,d)~1,data=data)
summary.km.rc7=summary(km.rc7)
rcu7=summary.km.rc7$time
surv.rc7=summary.km.rc7$surv
plot(rcu7,-log(surv.rc7),type="p",xlab="Residual Cox-Snell",ylab="Hazard
Kumulatif")
abline(a=0,b=1)

```

```

#Cox-Snell Residual Penggunaan Terapi Lainnya
win.graph()
cph8=coxph(Surv(t,d)~terapilain,data=data)
rc8=abs(d-residuals(cph8))

```

```

km.rc8=survfit(Surv(rc8,d)~1,data=data)
summary.km.rc8=summary(km.rc8)
rcu8=summary.km.rc8$time
surv.rc8=summary.km.rc8$surv
plot(rcu8,-log(surv.rc8),type="p",xlab="Residual Cox-Snell",ylab="Hazard
Kumulatif")
abline(a=0,b=1)

```

**Lampiran 13.** Syntax R Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* dengan GoF

```

#AsumsiPH GOF
ks.cph=coxph(Surv(t,d)~jk+usia_kat+konsul+operasi+kemoterapi+radioterapi+radioter
api+herbal+terapilain, data=data)
gof=cox.zph(ks.cph)
gof

```

**Lampiran 14.** Hasil Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* dengan GoF

	chisq	df	p
jk	0.0821	1	0.77
usia_kat	0.0313	1	0.86
konsul	2.1840	1	0.14
operasi	0.8551	1	0.36
kemoterapi	0.2822	1	0.60
radioterapi	0.7632	1	0.38
herbal	1.0505	1	0.31
terapilain	0.4760	1	0.49
GLOBAL	4.5870	8	0.80

*(halaman ini sengaja dikosongkan)*



## BIODATA PENULIS



Penulis dengan nama lengkap Almira Ivah Edina lahir di Sidoarjo, 01 Agustus 1995. Merupakan anak kedua dari Sugeng Wahyudi dan Asiyani serta adik dari Aditya Dias Pradana. Penulis memulai pendidikan pada tahun 1999 di Taman Kanak-Kanak Dharma Wanita Ganggang Panjang, Tanggulangin, Sidoarjo dan berijazah pada tahun 2001. Setelah itu, penulis melanjutkan pendidikan di Sekolah Dasar Negeri Ganggang Panjang II, Tanggulangin, Sidoarjo pada tahun 2001 hingga 2007. Kemudian pada tahun yang sama melanjutkan pendidikan di Sekolah Menengah Pertama Negeri 2 Sidoarjo dan berijazah pada tahun 2010. Pada tahun 2010 penulis melanjutkan Pendidikan di Sekolah Menengah Atas Negeri 1 Sidoarjo hingga lulus di tahun 2013. Selanjutnya pada tahun 2013 hingga tahun 2017 penulis melanjutkan pendidikan untuk mengambil gelar sarjana (S1) di Departemen Statistika Institut Teknologi Sepuluh Nopember. Setelah lulus S1, penulis melanjutkan studi S2 di departemen Statistika Institut Teknologi Sepuluh Nopember (ITS) pada tahun 2018 hingga 2020 melalui beasiswa *fresh graduate* yang diberikan oleh Institut Teknologi Sepuluh Nopember kepada para alumninya. Bagi pembaca yang ingin berdiskusi, memberikan saran, maupun kritik mengenai isi dari Tesis ini dapat disampaikan melalui email [almira.ivahe@gmail.com](mailto:almira.ivahe@gmail.com).

*(halaman ini sengaja dikosongkan)*