



TUGAS AKHIR - KS184822

REGRESI COX DENGAN FUNGSI *B-SPLINE* PADA KASUS KANKER SERVIKS

NAILATUL MUNA
NRP 0621 16 4000 0092

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

PROGRAM STUDI SARJANA
DEPARTEMEN STATISTIKA
FAKULTAS SAINS DAN ANALITIKA DATA
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER
SURABAYA 2020



TUGAS AKHIR - KS184822

**REGRESI COX DENGAN FUNGSI *B-SPLINE* PADA
KASUS KANKER SERVIKS**

NAILATUL MUNA

NRP 0621 16 4000 0092

Dosen Pembimbing

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

PROGRAM STUDI SARJANA
DEPARTEMEN STATISTIKA
FAKULTAS SAINS DAN ANALITIKA DATA
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER
SURABAYA 2020

(Halaman ini sengaja dikosongkan)



FINAL PROJECT - KS184822

**COX REGRESSION WITH *B-SPLINE* FUNCTION
TO CERVICAL CANCER CASE**

NAILATUL MUNA

SN 0621 16 4000 0092

Supervisor

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

**UNDERGRADUATE PROGRAMME
DEPARTEMENT OF STATISTICS
FACULTY OF SCIENCE AND DATA ANALYTICS
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER
SURABAYA 2020**

(Halaman ini sengaja dikosongkan)

LEMBAR PENGESAHAN

**REGRESI COX DENGAN FUNGSI *B-SPLINE* PADA
KASUS KANKER SERVIKS**

TUGAS AKHIR

Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Sarjana Statistika

Pada

Program Studi Sarjana Departemen Statistika
Fakultas Sains dan Analitika Data
Institut Teknologi Sepuluh Nopember

Oleh :

Nailatul Muna

NRP. 0621164000092

Disetujui oleh Pembimbing Tugas Akhir :

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

NIP. 19810223 200812 1 003



Mengetahui,

Kepala Departemen



Dr. Dra. Kartika Fithriasari, M.Si.

NIP. 19691212 199303 2 002

SURABAYA, AGUSTUS 2020

(Halaman ini sengaja dikosongkan)

REGRESI COX DENGAN FUNGSI *B-SPLINE* PADA KASUS KANKER SERVIKS

Nama Mahasiswa : Nailatul Muna
NRP : 0621164000092
Departemen : Statistika
Dosen Pembimbing : Jerry Dwi Trijoyo Purnomo, Ph. D.

Abstrak

Kematian yang disebabkan oleh kanker serviks di dunia terus meningkat. International Agency for Research on Cancer (IARC) merilis data kematian akibat kanker serviks tahun 2008 yaitu sebanyak 275.000 jiwa dan meningkat pada tahun 2018 mencapai 311.365 jiwa. Kematian yang terjadi akibat kanker serviks tidak hanya dikarenakan tumor primer melainkan juga akibat terjadinya invasi dan metastasis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi pasien kanker serviks untuk tidak mengalami metastasis. Metode yang digunakan yaitu regresi Cox proportional hazard (PH) dengan asumsi log hazard ratio (HR) linear terhadap kovariat. Asumsi linearitas tersebut dapat dievaluasi menggunakan grafik martingale residual. Namun, seringkali diperoleh garis martingale residual yang tidak ideal, sehingga digunakan fungsi spline dalam regresi Cox PH dengan basis fungsi yaitu B-spline sebagai fungsi smoothing. Data penelitian yang digunakan yaitu data rekam medis pasien kanker serviks yang pernah menjalani perawatan di RS Onkologi Surabaya pada rentang waktu 1 Januari 2008 sampai 31 Desember 2016. Hasil regresi Cox PH dengan fungsi B-spline pada model terbaik menunjukkan bahwa faktor yang mempengaruhi pasien kanker serviks untuk tidak mengalami metastasis yaitu faktor stadium yaitu stadium II dan stadium IV dan status pernikahan menikah dan janda.

Kata Kunci: *B-spline, Kanker Serviks, Martingale Residual, Metastasis*

(Halaman ini sengaja dikosongkan)

COX REGRESSION WITH *B-SPLINE* FUNCTION TO CERVICAL CANCER CASE

Name : Nailatul Muna
Student Number : 0621164000092
Department : Statistics
Supervisor : Jerry Dwi Trijoyo Purnomo, Ph. D.

Abstract

Deaths caused by cervical cancer in the world continue to increase. The International Agency for Research on Cancer (IARC) released data on deaths from cervical cancer in 2008, totaling 275,000, and increased in 2018 to reach 311,365 people. Deaths that occur due to cervical cancer are not only due to primary tumors but also due to invasion and metastasis. This study aims to determine the factors that influence cervical cancer patients not to experience metastasis. The method used is Cox proportional hazard (PH) regression where the assumption that log hazard ratio (HR) linear to covariates. The linearity assumption can be evaluated using a residual martingale graph. However, residual martingale lines are often obtained which is not ideal, so researchers apply the spline function in the Cox PH regression, B-spline as a smoothing function. The research data used were medical records of cervical cancer patients who had undergone treatment at the Surabaya Oncology Hospital in the period of 1 January 2008 to 31 December 2016. The results of the Cox PH regression with B-spline function of the best model suggest that the factors affecting cervical cancer patients did not experience metastasis are the patient' stage which stage II and stage IV and marital and widow marital status.

Keywords : *B-spline, Cervical Cancer, Martingale residual, Metastasis*

(Halaman ini sengaja dikosongkan)

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan atas rahmat dan hidayah yang diberikan oleh Allah SWT sehingga penulis dapat menyelesaikan laporan Tugas Akhir yang berjudul “*Regresi Cox dengan Fungsi B-spline pada Kasus Kanker Serviks*” dengan baik, lancar, dan tepat waktu.

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

1. Ayah dan mamak adalah orang tua dan keluarga yang sangat berharga dan penulis sayangi, atas setiap doa, nasihat, dan dukungan semangat yang senantiasa diberikan, serta menjadi alasan utama penulis untuk menyelesaikan Tugas Akhir ini dengan baik.
2. Bapak Jerry Dwi Trijoyo Purnomo, S.Si, M.Si, Ph.D selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu dan dengan sangat sabar memberi bimbingan, saran, serta dukungan kepada penulis selama proses pengerjaan Tugas Akhir ini.
3. Bapak Dr. Sutikno dan Ibu Dr. Santi Wulan Purnami, S.Si, M.Si selaku dosen penguji yang telah memberi saran dan motivasi demi kebaikan Tugas Akhir ini.
4. Ibu Dr. Dra. Kartika Fithriasari, M.Si selaku Kepala Departemen yang telah memberikan saran dan arahan dalam proses belajar di Departemen Statistika ITS.
5. Seluruh teman-teman TR16GER $\Sigma 27$, Statistika ITS angkatan 2016. Serta para sahabat, Yuli, Opa, Athiya, Irma, Nimas, Erina, Della yang telah membantu, mendukung, dan mendengarkan keluh kesah penulis selama masa perkuliahan berlangsung.

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

Penulis berharap Laporan Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi masyarakat dan bidang ilmu pengetahuan. Kritik dan saran yang bersifat membangun akan sangat berguna bagi penelitian penulis yang lebih baik ke depannya.

Surabaya, Agustus 2020

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
<i>TITLE PAGE</i>	iii
LEMBAR PENGESAHAN.....	v
ABSTRAK	vii
<i>ABSTRACT</i>	viii
KATA PENGANTAR	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan.....	3
1.4 Manfaat	3
1.5 Batasan Masalah	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Analisis Survival.....	5
2.1.1 Fungsi Hazard.....	6
2.1.2 Kurva Kaplan Meier	6
2.1.3 Uji Log Rank	7
2.2 Regresi Cox Proportional Hazard (PH)	8
2.3 <i>Martingale Residual</i>	12
2.4 Fungsi <i>B-spline</i>	13
2.5 Uji Hipotesis dan <i>Martingale Residual</i> dengan <i>B-spline</i>	16
2.6 Tinjauan Non-Statistik : Kanker Serviks	16
2.7 Faktor-Faktor Yang Diduga Berpengaruh Terhadap Kanker Serviks.....	18
BAB III METODE PENELITIAN.....	21
2.3 Sumber Data	21
2.4 Kerangka Konsep.....	22
2.3 Variabel Penelitian.....	22
2.4 Langkah Analisis	25
BAB IV ANALISIS DAN PEMBAHASAN	28
2.3 Karakteristik Data Pasien Kanker Serviks.....	28
2.4 Kurva Kaplan Meier Dan Uji Log Rank.....	30

4.2.1 Stadium.....	30
4.2.2 Usia.....	32
4.2.3 Status Pernikahan	33
4.2.4 Riwayat Kanker Keluarga	34
4.2.5 <i>Treatment</i> Operasi	35
4.2.6 <i>Treatment</i> Radioterapi	36
4.2.7 <i>Treatment</i> Kemoterapi.....	37
2.4 Regresi Cox Proportional Hazard (Cox PH).....	37
4.3.1 Asumsi <i>Proportional Hazard</i>	38
4.3.2 Regresi Cox PH.....	39
2.4 Asumsi <i>Martingale Residuals</i>	41
4.4.1 Stadium.....	41
4.4.2 Usia.....	42
4.4.3 Status Pernikahan	43
4.4.4 Riwayat Kanker Keluarga	44
4.4.5 <i>Treatment</i> Operasi	45
4.4.6 <i>Treatment</i> Radioterapi	46
4.4.7 <i>Treatment</i> Kemoterapi.....	47
2.4 Aplikasi Fungsi <i>B-spline</i> Pada Faktor Usia	47
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	53
2.4 Kesimpulan	53
2.4 Saran	54
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN.....	59
BIODATA PENULIS	69

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Klasifikasi Stadium Menurut FIGO.....	17
Tabel 2.2	Klasifikasi Stadium Menurut FIGO (Lanjutan)..	18
Tabel 3.1	Variabel Penelitian.....	23
Tabel 3.2	Variabel Penelitian (Lanjutan).....	24
Tabel 3.3	Struktur Data.....	24
Tabel 4.1	Uji Log Rank Variabel Stadium	4831
Tabel 4.2	Uji Log Rank Variabel Usia yang Dikategorikan	32
Tabel 4.3	Uji Log Rank Variabel Status Pernikahan.....	33
Tabel 4.4	Uji Log Rank Variabel Riwayat Kanker Keluarga.....	34
Tabel 4.5	Uji Log Rank Variabel Treatment Operasi.....	36
Tabel 4.6	Uji Log Rank Variabel Treatment Radioterapi..	37
Tabel 4.7	Uji Log Rank Variabel Treatment Kemoterapi .	38
Tabel 4.8	Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i>	38
Tabel 4.9	Uji Serentak Menggunakan Uji <i>Likelihood Ratio</i>	39
Tabel 4.10	Estimasi Parameter Regresi Cox PH	39
Tabel 4.12	Estimasi Parameter Model Terbaik Pada Regresi Cox PH	40
Tabel 4.13	Estimasi Parameter Regresi Cox PH dengan Aplikasi Fungsi B-spline Sebagai Fungsi <i>Smoothing</i> (df = 4).....	48
Tabel 4.14	Estimasi Parameter Model Terbaik Regresi Cox PH dengan Aplikasi Fungsi B-spline Sebagai Fungsi <i>Smoothing</i> (df = 4)	49

(Halaman ini sengaja dikosongkan)

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Kurva Survival (Kleinbaum dan Klein, 2012).....	7
Gambar 3.1	Kerangka Konsep Penelitian	22
Gambar 3.2	Diagram Alir Analisis Data	26
Gambar 4.1	Persentase Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Stadium	28
Gambar 4.2	Persentase Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Status Pernikahan	29
Gambar 4.3	Persentase Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor (a) Riwayat Kanker Keluarga; (b) <i>Treatment</i> Operasi; (c) <i>Treatment</i> Radioterapi; Dan (d) <i>Treatment</i> Kemoterapi	30
Gambar 4.3	Kurva Kaplan Meier Variabel Stadium.....	31
Gambar 4.4	Kurva Kaplan Meier Variabel Usia yang Dikategorikan	32
Gambar 4.5	Kurva Kaplan Meier Variabel Status Pernikahan	33
Gambar 4.6	Kurva Kaplan Meier Variabel Riwayat Kanker Keluarga.....	34
Gambar 4.7	Kurva Kaplan Meier Variabel Treatment Operasi.....	35
Gambar 4.8	Kurva Kaplan Meier Variabel Treatment Radioterapi	36
Gambar 4.9	Kurva Kaplan Meier Variabel Treatment Kemoterapi	37
Gambar 4.10	Plot Martingale Residual Variabel Stadium	41
Gambar 4.11	Plot Martingale Residual Variabel Usia	42
Gambar 4.12	Plot Martingale Residual Variabel Status Pernikahan	43
Gambar 4.13	Plot Martingale Residual Variabel Riwayat Kanker Keluarga.....	44

Gambar 4.14	Plot Martingale Residual Variabel <i>Treatment</i> Operasi	45
Gambar 4.15	Plot Martingale Residual Variabel <i>Treatment</i> Radioterapi	46
Gambar 4.16	Plot Martingale Residual Variabel <i>Treatment</i> Kemoterapi.....	47
Gambar 4.17	Plot Martingale Residual Faktor Usia dengan Aplikasi B-spline Pada Faktor Usia	50
Gambar 4.18	Plot Martingale Residual dengan Fungsi LOWESS dan Aplikasi B-spline Pada Faktor Usia : (a) Riwayat Kanker Keluarga; (b) Radioterapi; dan (c) Kemoterapi	51

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Surat Pernyataan Keabsahan Data.....	59
Lampiran 2.	Data Penelitian.....	60
Lampiran 3.	Estimasi Parameter Regresi Cox PH dengan Aplikasi Fungsi B-spline Sebagai Fungsi Smoothing (df = 5)	61
Lampiran 4.	`Syntax R Kurva Kaplan Meier dan Uji Log Rank	62
Lampiran 5.	Syntax R Kurva Kaplan Meier dan Uji Log Rank	63
Lampiran 6.	Syntax R Kurva Kaplan Meier dan Uji Log Rank (Lanjutan)	64
Lampiran 7.	Syntax R untuk Regresi Cox PH dan Martingale Residual.....	65
Lampiran 8.	Syntax R untuk Regresi Cox PH dan Martingale Residual (Lanjutan).....	66
Lampiran 9.	Syntax R untuk Fungsi B-spline Pada Faktor Usia	67
Lampiran 10.	Syntax R untuk Fungsi B-spline Pada Faktor Usia (Lanjutan)	68

(Halaman ini sengaja dikosongkan)

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker serviks merupakan penyakit yang mematikan keempat di dunia setelah kanker paru, payudara, dan kolorektal. Sekitar 527.600 kasus baru dilaporkan setiap tahun di seluruh dunia dan 265.700 wanita meninggal pada tahun 2012 (Torre, 2012). Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) melaporkan angka kanker melonjak nyaris 10 juta kematian di tahun 2018. Ketua yayasan kanker indonesia (YKI) menyatakan bahwa setiap tahun tidak kurang dari 15.000 kasus kanker serviks terjadi di Indonesia. Hasil penelitian kementerian kesehatan RI yang di publikasi oleh Pusat Data dan Informasi kementerian kesehatan RI (InfoDatin) yaitu penyakit kanker serviks merupakan penyakit kanker dengan prevalensi tertinggi di indonesia pada tahun 2013 sebesar 0,8 %.

Angka kematian akibat kanker serviks terus meningkat sebagaimana data yang dirilis oleh IARC tahun 2008 bahwa kematian akibat kanker serviks sebanyak 275.000 jiwa sedangkan pada tahun 2018 angka kematian mencapai 311.365 jiwa. Risiko kematian semakin tinggi seiring dengan meningkatnya stadium klinis pasien. Sebagaimana hasil suatu penelitian menyatakan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun untuk stadium I sekitar 70,2%, stadium II sekitar 37,4%, stadium III sekitar 12,4% sedangkan pada stadium IV pasien yang masih hidup hingga tahun kedua sehingga probabilitas hidup 5 tahun stadium ini adalah 0% (Gayatri, Besral, dan Nurachmah, 2013). Dalam penelitian lain disebutkan bahwa 90 persen dari semua kematian akibat kanker dapat dikaitkan dengan metastasis dan bukan karena tumor primer (Leber dan Efferth, 2009).

Ketahanan hidup (*survival*) dari suatu penyakit sangat penting agar tidak mengurangi populasi dalam kurun cepat. WHO memprediksi kanker akan menjadi penyebab kematian nomor satu di dunia dan menjadi penghalang terbesar bagi

manusia untuk meningkatkan angka harapan hidup. Di Indonesia angka harapan hidup (AHH) terus meningkat tiap tahun dengan persentase kecil. Hal tersebut tentu perlu diperhatikan karena salah satu tujuan SDG'S (*Sustainable Development Goals*) yaitu memastikan kehidupan yang sehat dan mendukung kesejahteraan bagi semua usia. Sehingga upaya survival dari kanker serviks sebagai pembunuh nomor satu perempuan ini penting untuk diperhatikan.

Penelitian terkait analisis ketahanan hidup atau analisis survival pada pasien kanker serviks telah banyak dilakukan untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup pasien. Namun berdasarkan penelitian (Leber dan Efferth, 2009), maka perlu diketahui pula faktor-faktor yang mempengaruhi pasien kanker serviks untuk tidak mengalami metastasis menggunakan analisis survival. Metode analisis survival yang umum digunakan adalah regresi *Cox Proportional Hazard* (PH) dimana *log hazard ratio* (HR) model regresi Cox PH linear terhadap kovariatnya. Untuk menguji linearitas tersebut dapat menggunakan grafik *martingale residual*. *Martingale residual* ini berfungsi untuk mengetahui bentuk fungsional suatu kovariat, sehingga kovariat tersebut menjadi prediktor pada model regresi Cox PH (Klein dan Moeschberger, 2003). Asumsi linearitas kovariat dikatakan terpenuhi apabila garis *martingale residual* jatuh di sekitar titik nol. Namun biasanya, *martingale residual* cenderung asimetris dan garis tidak berada di sekitar nol, sehingga dalam penelitian ini akan dilakukan pemulusan (*smoothing*) pada *martingale residual*. Metode pemulusan yang mempunyai fleksibilitas tinggi yaitu *B-spline*. Berdasarkan penelitian (Sugiarti, 2012) diperoleh bahwa *B-spline* merupakan metode non-parametrik yang menduga kurva regresi dengan koefisien determinasi tertinggi dan MSE terendah pada data bangkitan R dibandingkan dengan spline lainnya. Model *B-spline* juga memberikan hasil yang optimal atau hasil yang mendekati nilai-nilai yang dihasilkan oleh

model lain dalam mengestimasi *threshold log hazard ratio* model Cox dengan aplikasi pada data transplantasi jantung di Stanford (Molinari, Daures, dan Durand, 2001). Oleh karena itu, pada penelitian ini diterapkan metode spline dengan basis fungsi *B-spline* pada regresi Cox PH untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi pasien kanker serviks untuk tidak mengalami metastasis secara linear. Penelitian terkait analisis survival ini perlu diteliti agar dapat menekan angka kematian akibat kanker pada umumnya dan kanker serviks pada khususnya.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian maka permasalahan yang muncul yaitu penanganan asumsi linearitas prediktor dalam model Cox PH. Seringkali, asumsi linearitas prediktor dalam Cox PH tidak terpenuhi, sehingga menyebabkan kesimpulan terkait pengaruh prediktor terhadap waktu *survival* yang diperoleh tidak tepat. Asumsi linearitas ini ditunjukkan oleh plot *martingale residual* dari masing-masing prediktor dalam model Cox PH.

1.3 Tujuan

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dipaparkan, maka penelitian ini bertujuan untuk memodelkan faktor-faktor yang mempengaruhi waktu *survival* pasien kanker serviks untuk tidak mengalami metastasis. Metode yang digunakan yaitu regresi Cox PH dengan menambahkan fungsi *B-spline* sebagai fungsi *smoothing*.

1.4 Manfaat

Penelitian ini merupakan penelitian dengan kasus di bidang kesehatan dengan menggunakan metode statistika terapan sehingga dapat dijadikan sebagai bahan referensi dalam keilmuan bidang kesehatan dan statistika. Selanjutnya, akan berguna sebagai informasi terkait faktor-faktor yang

mempengaruhi pasien kanker serviks untuk tidak mengalami metastasis kanker serviks.

1.5 Batasan Masalah

Dalam penelitian tugas akhir ini, faktor internal yang diduga berpengaruh terhadap kejadian metastasis yaitu usia, stadium kanker, dan status pernikahan. Sedangkan faktor eksternal yang digunakan yaitu riwayat kanker keluarga dan jenis *treatment* yaitu operasi, radioterapi, dan kemoterapi yang diberikan kepada pasien.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Analisis Survival

Secara umum, analisis survival adalah suatu prosedur statistika untuk menganalisis data dengan waktu sampai terjadinya suatu peristiwa tertentu (Kleinbaum dan Klein, 2012). ‘Peristiwa tertentu’ tersebut dalam analisis survival lazimnya disebut sebagai ‘kegagalan’ (*failure*) karena biasanya berupa kejadian kematian, insiden suatu penyakit, atau kejadian buruk suatu subjek lainnya. Sedangkan variabel waktu *survive* subjek (T) sebagai variabel respon.

Waktu *survive* subjek dengan notasi T adalah variabel random non-negatif yang menyatakan waktu sampai dengan terjadinya suatu *event*, maka $f(t)$ menyatakan fungsi densitas probabilitasnya dan $F(t) = P(T < t)$ menyatakan fungsi distribusi kumulatifnya.

Komplemen fungsi distribusi kumulatif $F(t)$ adalah fungsi survival $S(t)$ bahwa subjek *survive* lebih lama daripada waktu t atau probabilitas bahwa variabel random T melebihi waktu t atau dapat dituliskan :

$$S(t) = P(T > t) = 1 - F(t) = \int_{u=t}^{\infty} f(u) du \quad (1)$$

Fungsi densitas $f(t)$ adalah turunan pertama $F(t)$ terhadap t , yaitu :

$$\begin{aligned} f(t) &= \frac{dF(t)}{dt} \\ &= \frac{d}{dt} \{1 - S(t)\} = -S'(t) \end{aligned} \quad (2)$$

Sehingga, fungsi survival $S(t)$ yaitu probabilitas subjek bertahan (*survive*) sampai sebelum terjadinya *event* dalam suatu interval waktu.

2.1.1 Fungsi Hazard

Fungsi hazard adalah laju terjadinya *event* pada suatu interval waktu, dimana subjek tersebut telah *survive* hingga waktu t . Fungsi hazard $h(t)$ yang juga dikenal sebagai ‘laju kegagalan bersyarat’ (*conditional failure rate*) dalam kasus reliabilitas, ‘kekuatan mortalitas’ (*force of mortality*), atau laju kegagalan pada suatu usia dalam kasus epidemiologi. Fungsi hazard bukan merupakan probabilitas seperti fungsi survival, melainkan berupa *rate* (kelajuan), sehingga fungsi hazard disebut juga sebagai *rate hazard* (Harlan, 2017).

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = -\frac{d}{dt} \ln(S(t)) \quad (3)$$

Dimana $f(t)$ dan $S(t)$ adalah *probability density function* (pdf) dan fungsi probabilitas kelangsungan hidup pada waktu t . Fungsi hazard $h(t)$ mempunyai dua karakteristik yaitu selalu non-negatif atau $h(t) \geq 0$ dan tidak memiliki batas atas.

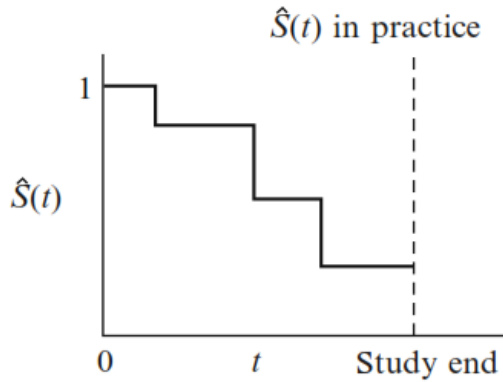
2.1.2 Kurva Kaplan Meier

Pada umumnya, estimasi Kaplan Meier dikenal juga sebagai estimasi limit-produk (*product-limit*). Metode kaplan Meier digunakan untuk melakukan estimasi dan menggambarkan kurva survival. Menurut Johan Harlan, karakteristik estimasi Kaplan-Meier yaitu:

- Interval waktu seringkali tidak sama, perhitungan dilakukan setiap ada kegagalan.
- Fungsi survival untuk suatu interval waktu adalah proporsi jumlah subjek survive pada awal interval dikurangi jumlah kegagalan dalam interval tersebut :

$$\hat{S}(t_i) = \frac{N_{i-1} - d_i}{N_{i-1}} \quad (4)$$

Jumlah sensing ataupun *withdrawal* tidak diperhitungkan dalam estimasi Kaplan-Meier.



Gambar 2.1 Kurva Survival (Kleinbaum dan Klein, 2012)

2.1.3 Uji Log Rank

Uji log-rank adalah uji statistik untuk membandingkan dua atau lebih fungsi survival, baik dalam tabel kehidupan ataupun grafik kurvanya. Uji log-rank adalah uji *chi-square* untuk sampel besar, yang membandingkan frekuensi sel *observed* dengan *expected* untuk seluruh kategori interval waktu dengan hipotesis sebagai berikut.

H_0 : Tidak terdapat perbedaan kurva survival antar kelompok yang berbeda

H_1 : Minimal terdapat satu perbedaan pada kurva survival antar kelompok yang berbeda

Statistik uji :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^G \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \quad (5)$$

Observed value dikurangi *expected value* dapat ditunjukkan pada persamaan berikut.

$$O_i - E_i = \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^{G-1} (m_{ij} - e_{ij}) \quad (6)$$

$$e_{ij} = \left(\frac{n_{ij}}{\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^G n_{ij}} \right) \left(\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^G m_{ij} \right) \quad (7)$$

Keterangan :

O_i : nilai observasi individu kelompok ke-i

E_i : nilai ekspektasi individu kelompok ke-i

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

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

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

G : banyaknya kelompok

Keputusan uji tolak H_0 jika χ^2 hitung lebih besar dari $\chi^2_{\alpha; G-1}$ tabel atau p -value lebih kecil dari taraf signifikansi (α).

2.2 Regresi Cox *Proportional Hazard* (PH)

Regresi Cox *Proportional Hazard* atau dikenal dengan regresi Cox merupakan salah satu metode analisis *survival* yang sering digunakan. Hal tersebut dikarenakan metode yang pertama kali dikenalkan oleh Cox (1972) ini memiliki beberapa keunggulan, yaitu : 1) merupakan model yang robust sehingga model yang terbentuk akan mendekati model parametriknya, 2) tidak mempunyai asumsi mengenai sifat dan bentuk atau minim asumsi namun informasi utama tetap diperoleh dari model, 3) *baseline hazard* yang tidak ditentukan namun estimasi koefisien regresi, rasio hazard, dan kurva *survival* tetap dapat ditentukan (semi-parametrik).

Fungsi hazard $h(t)$ merupakan suatu nilai rate dan $h_0(t)$ dinyatakan sebagai hazard *baseline*. Model umum Cox *proporsional hazard* atau model hazard adalah :

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp \left(\sum_{i=1}^p \beta_i X_i \right) \quad (8)$$

Dimana \mathbf{X} adalah vektor variabel prediktor atau kovariat vektor dan $h_0(t)$ adalah fungsi yang tidak ditentukan. Model Cox PH dapat ditentukan tanpa menspesifikasi fungsi hazard *baseline* $h_0(t)$, sehingga model Cox PH dinyatakan sebagai model semi-parametrik. Dari persamaan (6) diperoleh:

$$\frac{h(t, \mathbf{X})}{h_0(t)} = HR = \exp \left(\sum_{i=1}^p \beta_i X_i \right) \quad (9)$$

Sehingga model Cox PH sederhana dapat dinyatakan sebagai :

$$\ln(HR) = \beta_1 X \quad (10)$$

Model Cox PH ganda adalah :

$$\ln(HR) = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p \quad (11)$$

Dalam kedua model regresi di atas dapat dilihat bahwa model Cox PH tidak terdapat suku konstanta β_0 dan tidak ada suku residual. Rasio pada HR adalah rasio hazard untuk suatu nilai kovariat X terhadap hazard *baseline*. Nilai rasio hazard berkisar dari nol sampai dengan tak berhingga. Interpretasi nilai rasio hazard kurang lebih adalah sama dengan interpretasi rasio odds, yaitu:

- $HR < 1$ mengindikasikan bahwa kovariat X merupakan faktor preventif terhadap terjadinya kegagalan.
- $HR = 1$ mengindikasikan bahwa tidak ada asosiasi antara kovariat X dengan kejadian kegagalan.
- $HR > 1$ mengindikasikan bahwa kovariat X merupakan faktor risiko terhadap terjadinya kegagalan.

Estimasi parameter model Cox PH ($\hat{\beta}_i$) menggunakan metode *maximum likelihood* yaitu memaksimalkan fungsi

likelihood. Sedangkan fungsi persamaan model Cox *likelihood* disebut *partial likelihood*, karena hanya memperhitungkan probabilitas kegagalan dan tidak memperhitungkan probabilitas sensoring. Fungsi *partial likelihood* dari model *cox proportional hazard* dirumuskan sebagai berikut.

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^r \left[\frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{X}_i)}{\sum_{l \in R(t_{(i)})} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{X}_l)} \right] \quad (12)$$

dimana r merupakan individu yang mengalami *event* dengan waktu survival terurut dari r individu dinotasikan $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(r)}$ dan $R(t_{(i)})$ merupakan himpunan individu yang mengalami *event* sebelum waktu $t_{(i)}$.

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

$$\boldsymbol{\beta}^{i+1} = \boldsymbol{\beta}^i - \mathbf{H}^{-1}(\boldsymbol{\beta}^i) \mathbf{g}(\boldsymbol{\beta}^i) \quad (13)$$

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

2.2.1 Pengujian Signifikansi Parameter

Pengujian signifikansi parameter bertujuan untuk memeriksa apakah variabel bebas memiliki pengaruh dalam model, baik secara serentak atau secara parsial. Berikut pengujian signifikansi parameter yang digunakan dalam penelitian ini :

a. Uji serentak

Pengujian signifikansi parameter secara serentak pada model Cox PH menggunakan uji *partial likelihood ratio*, dengan hipotesis sebagai berikut.

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

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

Statistik uji :

$$G^2 = -2 \ln \frac{L(\hat{\omega})}{L(\hat{\Omega})} \quad (14)$$

keterangan :

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

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

H_0 ditolak jika $G^2 \geq \chi^2_{(\alpha, p)}$ dimana p adalah banyaknya parameter dalam model atau *p-value* kurang dari taraf signifikansi (α).

b. Uji parsial

Pengujian signifikansi parameter secara parsial pada model Cox PH dapat menggunakan uji *wald* dan uji *likelihood ratio* (LR). Dalam penelitian ini, akan digunakan uji *wald* dengan hipotesis sebagai berikut.

$$H_0 : \beta_j = 0$$

$$H_1 : \beta_j \neq 0, j = 1, 2, \dots, p$$

Statistik uji :

$$W = \frac{\hat{\beta}_j}{SE(\hat{\beta}_j)} \quad (15)$$

H_0 ditolak jika $W \geq Z_{\alpha/2}$ atau *p-value* kurang dari taraf signifikansi (α).

2.3 *Martingale Residual*

Model Cox PH menghasilkan berbagai macam jenis residual, diantaranya *martingale residual* dan *deviance residual*. Dalam analisis data survival residual digunakan untuk menilai hal-hal berikut (Therneau, Grambsch, dan Fleming, 1988) :

1. Bentuk fungsional untuk mengetahui pengaruh dari variabel prediktor pada suatu model
2. Ketepatan suatu model dengan memperhitungkan asumsi-asumsi pada pemodelan *proportional hazard*
3. Ketepatan suatu model dengan memperhitungkan signifikansi dari masing-masing variabel
4. Pengaruh yang diberikan untuk suatu variabel dalam estimasi parameter

Martingale residual berguna untuk penentuan bentuk fungsional suatu kovariat sehingga kovariat tersebut menjadi prediktor pada model regresi Cox PH (Klein dan Moeschberger, 2003). Selain itu, *martingale residual* dapat mengevaluasi asumsi linearitas log *hazard ratio* terhadap kovariat. *Martingale residual* dinyatakan dalam persamaan berikut :

$$\hat{M}_j = N_j(\infty) - \int_0^{\infty} Y_j(t) e^{\hat{\beta} \mathbf{X}_j(t)} d\hat{H}_0(t), \quad j = 1, 2, \dots, n \quad (16)$$

Dimana t merupakan waktu *survive* untuk masing-masing subjek, $N_j(t)$ bernilai 1 jika observasi ke- i mengalami *event* dan 0 untuk lainnya, dan $Y_j(t)$ merupakan indikator yang menandakan bahwa subjek ke- j merupakan subjek yang berisiko pada waktu t . Kemudian $\mathbf{X}_j(t)$ adalah vektor kovariat, sedangkan $\hat{\beta}$ adalah vektor koefisien regresi dan $\hat{H}_0(t)$ yaitu *baseline hazard* kumulatif yang diestimasi menggunakan Breslow (1974) :

$$\hat{H}_0(t) = \int_0^t \frac{\sum_{j=1}^n dN_j(t)}{\sum_{j=1}^n Y_j(t) e^{\beta \mathbf{x}_j(t)}} \quad (17)$$

Residual memiliki beberapa sifat yaitu $\sum_{j=1}^n \hat{M}_j = 0$ untuk sembarang t dan $E(\hat{M}_j) = \text{cov}(\hat{M}_i, \hat{M}_j) = 0$ secara asimtotik. Jika data yang digunakan mengalami sensor kanan dan semua kovariat telah memenuhi *time-independent*, maka persamaan *martingale residual* tereduksi menjadi:

$$\hat{M}_j = \delta_j - \hat{H}_0(T_j) \exp\left(\sum_{k=1}^p \mathbf{X}_{jk} b_k\right) = \delta_j - r_j \quad (18)$$

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

Jika *true value* dari β dan $H_0(t)$ lebih besar dari *sample value* pada persamaan (14) maka fungsi M_j adalah *martingale*. Nilai *martingale residual* yaitu antara $-\infty$ hingga 1 dengan distribusi *martingale residual* mendekati 0 dan nilai tersebut negatif untuk data tersensor. *Martingale residual* dapat dijelaskan untuk mengestimasi jumlah *event* yang berada pada data namun tidak diprediksi oleh model. Sehingga ketika perbedaan antara hasil pengamatan dengan angka prediksi untuk subjek ke- j cukup besar maka hal tersebut menunjukkan bahwa subjek ke- j tidak sesuai dengan model dan mengakibatkan suatu nilai besar pada $M_j(t)$.

2.4 Fungsi *B-spline*

Spline merupakan potongan polinomial yang memiliki sifat tersegmen, sehingga model *spline* memiliki fleksibilitas yang tinggi dan memiliki kemampuan sangat baik untuk menangani karakteristik lokal suatu fungsi atau data yang perilakunya berubah pada sub-interval tertentu. Salah satu basis fungsi *spline* yaitu *B-spline* yang merupakan model *spline* untuk mengatasi kelemahan fungsi *spline* pada saat orde

spline tinggi, knot yang banyak dan knot yang terlalu dekat. Sehingga, *B-spline* adalah model *spline free-knot* yang mempunyai fleksibilitas paling tinggi dibandingkan dengan metode *spline* lain (Purnomo, Purnami, dan Mulyani, 2019).

Diberikan basis fungsi B_1, \dots, B_d dan ditunjukkan bahwa fungsi *spline* dapat ditulis sebagai kombinasi linear dengan basis B (Wahba, 1990) :

$$s(x) = \sum_{j=1}^d \alpha_j B_j(x) \quad (19)$$

dengan α_j adalah estimator *B-spline* ke- j dan $B_j(x)$ merupakan basis *B-spline*. Fungsi basis *B-spline* secara rekursif didefinisikan sebagai berikut. Terdapat 3 sifat matematis penting dari *B-spline* yaitu :

- a. $B_j(x) = 0$ jika $x \notin [\tau_j, \tau_{j+r}]$
- b. $B_j(x) > 0$ jika $\tau_j \leq x \leq \tau_{j+r}$
- c. $\sum_{j=1}^d B_j(x) = 1$

dimana urutan knot τ dinyatakan sebagai berikut.

$$\tau = \{a = \tau_1 = \dots = \tau_r, \tau_{r+1} = \xi_1, \dots, \tau_{r+m} = \xi_m, \tau_{r+m+1} = \dots = \tau_{M+2} = b\}$$

dimana a adalah minimum nilai x dan b adalah maksimum nilai x . Sifat (a) menunjukkan bahwa untuk sembarang x , r *B-spline* adalah bukan nol. Sifat (b) menunjukkan *B-spline* yang perlu dievaluasi. Sifat (c) menunjukkan bahwa basis adalah partisi tunggal dan berarti bahwa setiap fungsi konstan berada dalam rentang dasar.

- a. Estimasi Koefisien *B-spline*

Model Cox PH pada persamaan (8) yang telah dijelaskan merupakan model regresi semi-parametrik, namun jika $\sum_{i=1}^p \beta_i X_i$ merupakan suatu fungsi yang tidak diketahui

karakteristiknya $g(\mathbf{X})$, maka model Cox PH menjadi regresi non-parametrik yang dapat ditulis :

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp(g(\mathbf{X})) \quad (20)$$

Ketika asumsi PH tidak terpenuhi maka g menjadi fungsi *smoothing* (pemulus) X yang menggunakan pendekatan fungsi *spline* s. Dalam penelitian ini, model Cox yang memiliki p komponen kovariat diestimasi menggunakan pendekatan fungsi *spline* :

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp(s_1(x_1) + s_2(x_2) + \dots + s_p(x_p)) \quad (21)$$

Sehingga model Cox dengan fungsi *B-spline* dimana kovariat X ditransformasi menjadi d -dimensi vektor $[B_1(x), \dots, B_d(x)]$ yaitu :

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp\left(\sum_{j=1}^d \alpha_j B_j(x)\right) \quad (22)$$

Rasio *log hazard* pada persamaan (18) diestimasi menggunakan $\sum_{j=1}^d \hat{\alpha}_j B_j(x)$. Misalkan nilai kovariat *baseline* merupakan data dependen, maka hazard $h_0(t)$ ketika x nilai yang berubah-ubah memenuhi $s(x) = 0$. Jika kovariat *baseline* diatur menjadi suatu nilai yang ditentukan (x^*), maka memenuhi :

$$\hat{s}(x^*) = \hat{\alpha}_1 B_1(x^*) + \dots + \hat{\alpha}_d B_d(x^*) + c(x^*) = 0 \quad (23)$$

Ketika $\alpha_d = 0$, maka :

$$c(x^*) = -\sum_{j=1}^{d-1} \hat{\alpha}_j B_j(x^*) \quad (24)$$

Akibatnya, berdasarkan sifat matematis *B-spline* (c) maka estimasi perbedaan antara *log hazard* pada x dan pada x^* pada sembarang waktu t yaitu:

$$\hat{s}(x^*) = [\hat{\alpha}_1 + c(x^*)]B_1(x) + \dots + [\hat{\alpha}_{d-1} + c(x^*)]B_{d-1}(x) + [c(x^*)]B_d(x) \quad (25)$$

2.5 Uji Hipotesis dan *Martingale Residual* dengan *B-spline*

Pengujian hipotesis untuk mengetahui bahwa tidak ada hubungan antar X dan *survival*, dimana X merupakan kovariat kontinu dengan asumsi bahwa fungsi kovariat non-linear. Pengujian hipotesis tersebut yaitu menggunakan uji *likelihood ratio* (LR) dengan hipotesis $H_0: \alpha = 0$. H_0 ditolak jika $LR \geq \chi_{d-1}^2$.

Persamaan umum untuk mendapatkan perbedaan antara proses perhitungan dan fungsi intensitas terintegrasi yaitu :

$$M_j(t) = N_j(t) - \int_0^t Y_j(s) \exp[g(x)] dH_0(s) \quad (26)$$

Sehingga, *martingale residual* untuk *B-spline* didefinisikan sebagai berikut.

$$\hat{M}_j(t) = N_j(t) - \int_0^t Y_j(s) \exp \left[\sum_{j=1}^d \hat{\alpha}_j B_j(x) \right] d\hat{H}_0(s) \quad (27)$$

2.6 Tinjauan Non-Statistik : Kanker Serviks

Kanker serviks atau kanker leher rahim adalah keganasan yang terjadi pada jaringan leher rahim yang merupakan bagian terendah dari leher rahim dan menonjol ke puncak liang senggama (Kemenkes RI, 2019). Penyebab kanker serviks diketahui adalah virus HPV (*Human Papilloma Virus*) sub tipe onkogenik, terutama sub tipe 16 dan 18. Menurut Kementerian Kesehatan (kemenkes) RI, faktor-faktor risiko terjadinya kanker serviks (perempuan yang terpapar HPV) antara lain: aktivitas seksual pada usia muda (kurang dari 20 tahun), berhubungan seksual dengan multipartner, berhubungan seks dengan laki-laki yang sering berganti pasangan, riwayat infeksi di daerah kelamin atau radang

panggul, melahirkan/mempunyai anak banyak, dan merokok aktif maupun pasif.

Perkembangan, pertumbuhan, atau perluasan karsinoma, lesi dan tumor ke bagian lain mulai dari uterus atau disebut stadium. Secara umum ada 4 stadium, yaitu stadium I, stadium II, stadium III, dan stadium IV. Secara rinci klasifikasi stadium dikenalkan oleh FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) adalah sebagai berikut :

Tabel 2.1 Klasifikasi Stadium Menurut FIGO

0	Karsinoma in situ (karsinoma preinvasif)
I	Karsinoma serviks terbatas di uterus (ekstensi ke korpus uterus dapat diabaikan)
IA	Karsinoma invasif didiagnosis hanya dengan mikroskop. Semua lesi yang terlihat secara makroskopik, meskipun invasi hanya superfisial, dimasukkan ke dalam stadium IB
IA1	Invasi stroma tidak lebih dari 3,0 mm kedalamannya dan 7,0 mm atau kurang pada ukuran secara horizontal
IA2	Invasi stroma lebih dari 3,0 mm dan tidak lebih dari 5,0mm dengan penyebaran horizontal 7,0 mm atau kurang
IB	Lesi terlihat secara klinik dan terbatas di serviks atau secara mikroskopik lesi lebih besar dari IA2
IB1	Lesi terlihat secara klinik berukuran dengan diameter terbesar 4,0 cm atau kurang
IB2	Lesi terlihat secara klinik berukuran dengan diameter terbesar lebih dari 4,0 cm
II	Invasi tumor keluar dari uterus tetapi tidak sampai ke dinding panggul atau mencapai 1/3 bawah vagina
IIA	Tanpa invasi ke parametrium
IIA2	Lesi terlihat secara klinik berukuran dengan diameter terbesar lebih dari 4,0 cm
IIB	Tumor dengan invasi ke parametrium
III	Tumor meluas ke dinding panggul atau mencapai 1/3 bawah vagina dan/atau menimbulkan hidronefrosis atau fungsi ginjal

Tabel 2.2 Klasifikasi Stadium Menurut FIGO (Lanjutan)

IIIA	Tumor mengenai 1/3 bawah vagina tetapi tidak mencapai dinding panggul
IIIB	Tumor meluas sampai ke dinding panggul dan atau menimbulkan hidronefrosis atau afungsi ginjal
IVA	Tumor menginvasi mukosa kandung kemih atau rektum dan/atau meluas keluar panggul kecil (true pelvis)
IVB	Metastasis jauh (termasuk penyebaran pada peritoneal, keterlibatan dari kelenjar getah bening supraklavikula, mediastinal, atau para aorta, paru, hati, atau tulang)

Selain stadium, dapat terjadi pula penyebaran sel tumor ke organ atau jaringan lain yang jauh dari tumor asal tumbuh. Penyebaran sel tumor tersebut disebut metastasis. Secara rinci, metastasis adalah penyebaran sel kanker dari tempat di mana mereka pertama kali terbentuk ke bagian lain dari tubuh. Dalam metastasis, sel-sel kanker melepaskan diri dari tumor asli (primer), melakukan perjalanan melalui darah atau sistem getah bening, dan membentuk tumor baru di organ atau jaringan lain dari tubuh. Tumor metastatik yang baru adalah jenis kanker yang sama dengan tumor primer. Misalnya, jika kanker payudara menyebar ke paru-paru, sel-sel kanker di paru-paru adalah sel-sel kanker payudara, bukan sel-sel kanker paru-paru (NCI, 1937).

2.6.1 Faktor-faktor yang Diduga Berpengaruh Terhadap Kanker Serviks

Penyebaran sel tumor ke organ lain atau jaringan lain yang jauh dari tumor primer tumbuh atau disebut metastasis menjadi penyebab paling utama kematian penderita kanker (Mehlen dan Puisieux, 2006). Berdasarkan beberapa penelitian, diperoleh faktor-faktor yang dapat memicu kanker serviks untuk mengalami metastasis sebagai berikut.

a. Stadium

Stadium adalah perkembangan, pertumbuhan, atau perluasan karsinoma, lesi dan tumor ke bagian lain mulai dari

uterus. Berdasarkan penelitian (Gayatri, Besral, dan Nurachmah, 2013) menyatakan bahwa semakin meningkatnya stadium klinis pasien kanker serviks, maka risiko untuk meninggal semakin tinggi pula. Dibanding dengan stadium I maka risiko meninggal untuk stadium II 2 kali lebih besar, stadium III 6,3 kali, dan stadium IV hampir 4 kalinya.

b. Usia

Usia pasien merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap terjadinya metastasis pasien kanker serviks. Dimana pasien dengan usia lebih dari 35 tahun memiliki risiko metastasis sebesar 0,454 dibandingkan pasien dengan usia kurang dari 35 tahun (Wang dkk, 2015).

c. Status Pernikahan

Marital status atau status pernikahan merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap kanker serviks karena berkaitan dengan kematangan serviks dan hubungan seksual. Usia wanita yang berhubungan seksual di bawah 20 tahun lebih berisiko terkena kanker serviks (Kemenkes, 2015).

d. Riwayat Kanker Keluarga

Riwayat kanker keluarga atau keturunan yang memiliki kanker sangat berpengaruh terhadap kejadian penyakit kanker serviks. Dimana berdasarkan penelitian (Sharma dan Pattanshetty, 2018) menyatakan bahwa seseorang pengindap kanker serviks yang memiliki riwayat kanker keluarga berisiko kematian sebesar 12,37 kali lipat dibandingkan seseorang yang terserang kanker serviks bukan karena keturunan keluarga.

e. Jenis Pengobatan (*Treatment*)

Jenis pengobatan atau *treatment* yang diterima oleh pasien kanker serviks disesuaikan dengan stadium kanker, jenis kanker, serta kondisi kesehatana pasien. Terdapat berbagai jenis *treatment* antara lain yaitu operasi, kemoterapi, radioterapi atau kombinasi ketiganya. Kemoterapi direkomendasikan sebagai penanganan lini pertama pada kanker serviks metastasis ataupun kambuhan (Oktaviani,

Dwiprahasto, dan Andayani, 2012). Pasien yang mengalami metastasis maka jenis *treatment* yang dilakukan sedikit bervariasi misalnya *Concurrent Chemoradiotherapy* (Li, Wu, dan Cheng, 2016).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Sumber Data

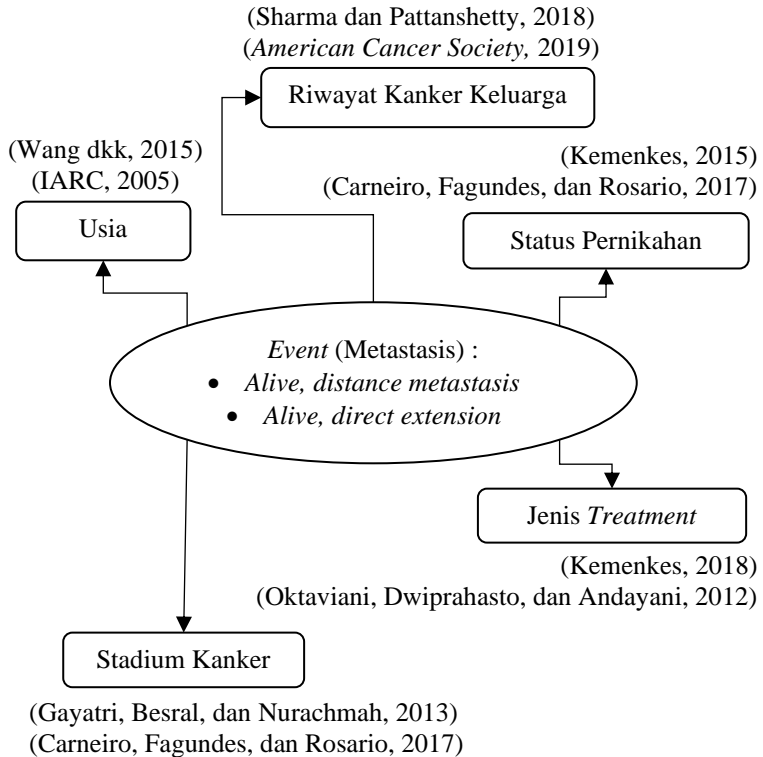
Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder yang diperoleh dari data rekam medis pasien kanker serviks yang pernah menjalani perawatan di RS Onkologi Surabaya pada rentang waktu 1 januari 2008 sampai 31 Desember 2016 sehingga terdapat 120 data pasien. Data yang diperoleh merupakan data mentah yang tidak dapat diolah secara langsung menggunakan *software* sehingga peneliti melakukan proses *coding* yang dapat dilihat pada Tabel 3.1. Pada data terdapat variabel *Status Last Contact* (SLC) yang merupakan kondisi terakhir pasien saat terakhir kontak dengan rumah sakit. Terdapat 6 kondisi atau status pada SLC, yaitu :

- a. *No follow up* : Tidak ada keterangan mengenai status terakhir pasien kanker serviks
- b. *Alive, distance metastasis* : Pasien kanker serviks yang masih hidup dan mengalami metastasis yang jauh dari tempat awal kanker tumbuh
- c. *Alive, direct extension* : Pasien kanker serviks masih hidup dan mengalami metastasis di sekitar kanker tumbuh
- d. *Alive, no evidence of cancer* : Tidak ada kanker yang tumbuh
- e. *Alive, localized tumour* : Pasien kanker serviks masih hidup, belum menjalani operasi dan tumor masih ada
- f. *Alive, nothing further specified* : Tidak ada perubahan pada kanker

Pada penelitian ini, SLC nomor 2 (*Alive, distance metastasis*) dan nomor 3 (*Alive, direct extension*) akan dijadikan sebagai *event*. Waktu *survival* (T) adalah lama pasien kanker serviks menjalani perawatan di rumah sakit onkologi surabaya sampai *status last contact* (metastasis/lainnya) karena pasien mengakhiri perawatan.

3.2 Kerangka Konsep

Kerangka konsep dari variabel atau faktor yang diduga berpengaruh terhadap kejadian metastasis pada pasien kanker serviks dapat dilihat pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian

3.3 Variabel Penelitian

Berdasarkan kerangka konsep tersebut, maka pada penelitian ini variabel yang digunakan terdiri dari variabel dependen (respon) dan variabel independen (prediktor). Respon adalah waktu ketahanan pasien kanker serviks untuk tidak mengalami metastasis, sedangkan variabel prediktor yang diduga mempengaruhi waktu ketahanan untuk tidak

mengalami metastasis pada pasien kanker serviks yaitu stadium, usia, status pernikahan, histori kanker, dan *treatment*.

Variabel-variabel yang digunakan dalam penelitian ini sebagai faktor-faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks untuk tidak mengalami metastasis di RS Onkologi Surabaya dengan penjelasan sebagai berikut.

Tabel 3.1 Variabel Penelitian

	Variabel	Deskripsi	Skala
T	<i>Survival time</i>	Lama pasien kanker serviks mendapatkan diagnosis sampai mengalami metastasis	Rasio
d	Status atau <i>event</i> 0 = <i>censored</i> (tersensor) 1 = <i>event</i>	Pasien mengalami <i>event</i> (metastasis kondisi SLC 2 dan 3) atau tidak	Nominal
X₁	Stadium kanker 1 = stadium I 2 = stadium II 3 = stadium III 4 = stadium IV	Stadium klinis pasien kanker serviks saat diagnosis awal atau sebelum mengalami metastasis	Ordinal
X₂	Usia	Usia pasien saat diagnosis awal	Rasio
X₃	Status pernikahan 0 : Lajang 1 : Menikah 2 : Janda	Status pernikahan pasien saat diagnosis awal	Nominal
X₄	Riwayat kanker keluarga 0 = Tidak 1 = Ya	Riwayat keturunan (keluarga) pasien ada atau tidak ada yang pernah mengindap kanker	Nominal
X₅	<i>Treatment</i> operasi 0 = Tidak 1 = Ya	Jenis <i>treatment</i> yang dijalani selama perawatan adalah pembedahan atau operasi	Nominal
X₆	<i>Treatment</i> radioterapi 0 = Tidak 1 = Ya	Jenis <i>treatment</i> yang dijalani selama perawatan adalah radioterapi	Nominal

Tabel 3.2 Variabel Penelitian (Lanjutan)

	Variabel	Deskripsi	Skala
X_7	<i>Treatment</i> kemoterapi 0 = Tidak 1 = Ya	Jenis <i>treatment</i> yang dijalani selama perawatan adalah kemoterapi	Nominal

Berdasarkan variabel penelitian yang dipaparkan pada Tabel 3.1 maka struktur data pada penelitian ini adalah sebagai berikut. Dimana kolom subjek merupakan pasien kanker serviks yang menjalani pengobatan di RS Onkologi Surabaya tahun 2008 sampai 2016.

Tabel 3.3 Struktur Data

Subjek	T	d_j	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7
1.	26	0	2	59	3	1	1	1	1
2.	45	0	3	33	2	1	1	1	1
3.	182	0	3	53	3	1	1	1	1
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
116.	7	0	3	64	2	1	1	1	1
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
120.	666	0	2	37	3	1	1	1	1

Keterangan :

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

T_j : waktu survival untuk pasien ke- j (hari)

d_j : status untuk pasien ke- j

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

$X_{j,2}$: usia pasien ke- j

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

$X_{j,4}$: riwayat keluarga pasien ke- j

$X_{j,5}$: jenis *treatment* yaitu operasi pada pasien ke- j

$X_{j,6}$: jenis *treatment* yaitu radioterapi pada pasien ke- j

$X_{j,7}$: jenis *treatment* yaitu kemoterapi pada pasien ke- j

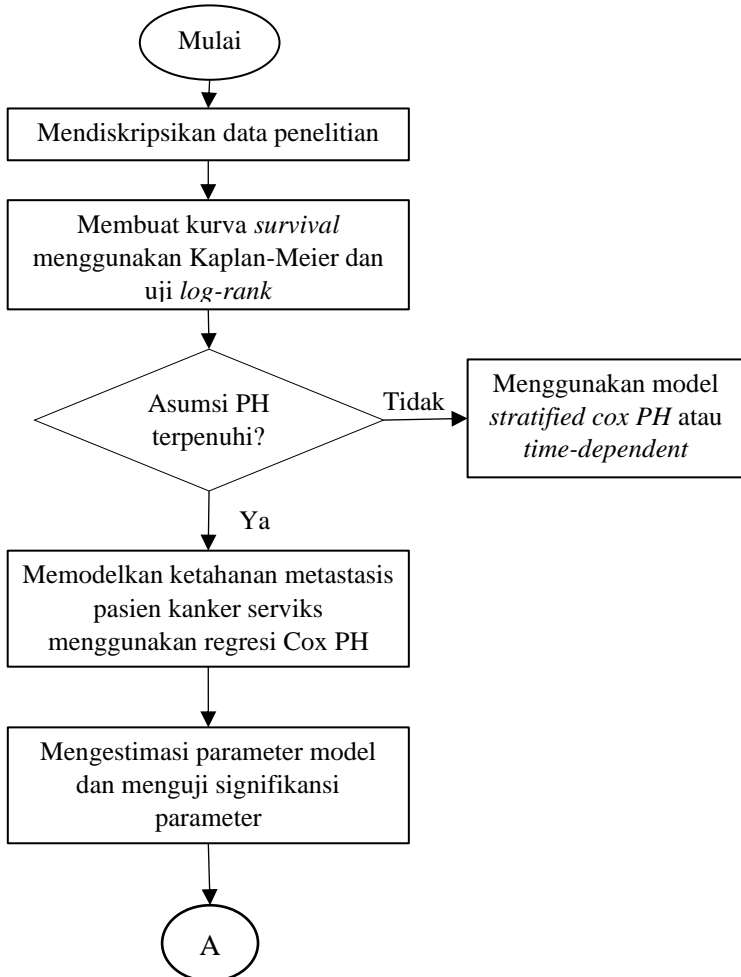
3.4 Langkah Analisis

Langkah-langkah analisis pada penelitian ini sebagai berikut.

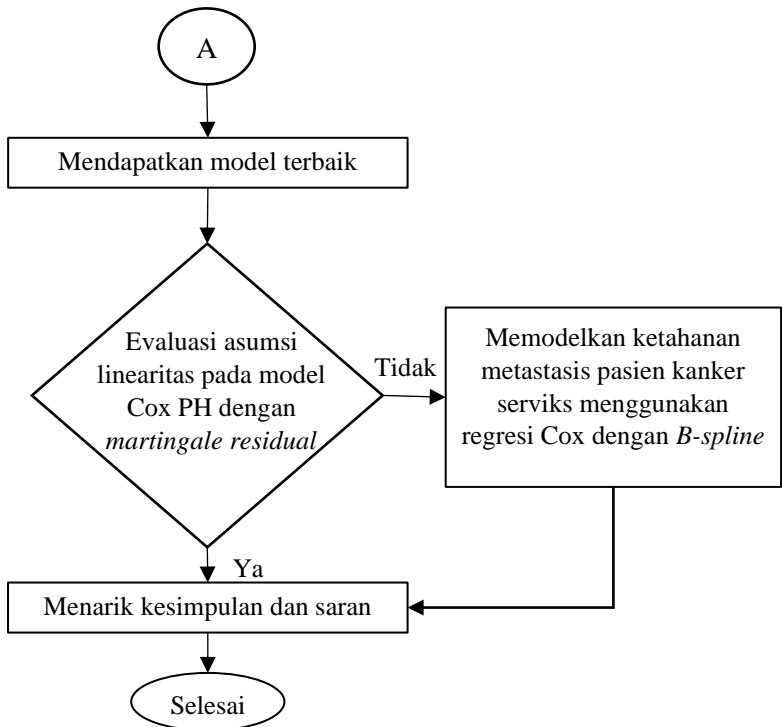
1. Mendeskripsikan karakteristik data survival time dan faktor-faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan untuk tidak mengalami metastasis pada pasien kanker serviks.
2. Mendapatkan kurva *survival* pasien kanker serviks dengan menggunakan analisis Kaplan-Meier berdasarkan faktor-faktor dugaan yang berpengaruh terhadap *survival time* pasien kanker serviks yaitu stadium, usia, status pernikahan, riwayat kanker keluarga, dan jenis *treatment*.
3. Melakukan pengujian perbedaan kurva *survival* pasien kanker serviks antar kelompok variabel prediktor kategorik.
4. Melakukan pemeriksaan asumsi *proportional hazard* untuk masing-masing faktor.
5. Melakukan pemodelan terhadap *survival time* pasien kanker serviks menggunakan regresi Cox PH dengan langkah sebagai berikut.
 - a. Menghitung estimasi parameter model regresi Cox *proportional hazard* (PH).
 - b. Melakukan uji signifikansi parameter model.
 - c. Mendapatkan model terbaik dengan meregresikan variabel respon terhadap variabel prediktor yang berpengaruh pada poin b.
 - d. Menghitung *hazard ratio* dari variabel independen yang berpengaruh terhadap ketahanan pasien kanker serviks.
6. Evaluasi model Cox PH menggunakan *martingale residual* untuk mengkaji asumsi linearitas kovariat terhadap *log hazard ratio*, dimana jika *martingale residual* jatuh disekitar nol maka asumsi linearitas terpenuhi.

7. Jika *martingale residual* tidak ideal maka dilakukan pemodelan menggunakan regresi Cox PH dengan menambahkan fungsi *B-spline* sebagai fungsi *smoothing*.
8. Menarik kesimpulan dan saran.

Diagram alir analisis data pada penelitian ini adalah sebagai berikut.



Gambar 3.2 Diagram Alir Analisis Data

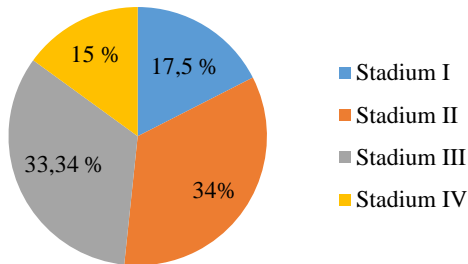


Gambar 3.3 Diagram Alir Analisis Data (Lanjutan)

BAB IV ANALISIS DAN PEMBAHASAN

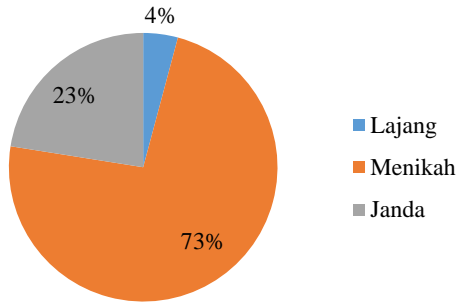
4.1 Karakteristik Data Pasien Kanker Serviks

Pada penelitian ini, data yang digunakan merupakan data pasien kanker serviks di Rumah Sakit Onkologi Surabaya (RSOS) sebanyak 120 pasien dimana jumlah pasien yang mengalami metastasis (*event*) yaitu 31 pasien. Rata-rata *survival time* pasien kanker serviks yaitu 1461,978 hari yang berarti bahwa rata-rata waktu pasien kanker serviks di RSOS dapat bertahan untuk tidak mengalami metastasis adalah 1461,978 hari atau berkisar 4 tahun dan median *survival time* sebesar 1036 hari yang berarti 50 persen pasien kanker serviks tersebut dapat bertahan untuk tidak mengalami metastasis adalah 1036 hari atau berkisar 2 tahun 8 bulan.



Gambar 4.1 Persentase Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Stadium

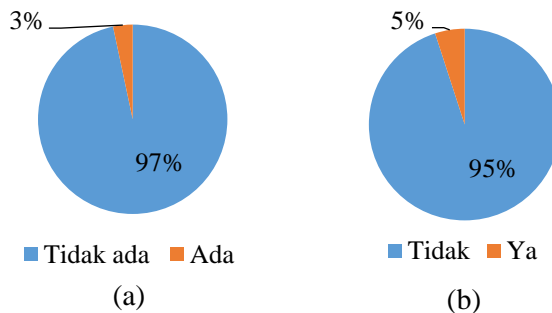
Berdasarkan Gambar 4.1, dapat diketahui bahwa pasien kanker serviks paling banyak merupakan pasien pada stadium II yaitu luasan *pie chart* berwarna oranye sebesar 34 persen dan stadium III yang ditunjukkan dari luasan *pie chart* berwarna abu-abu sebesar 33,34 persen. Pasien dengan stadium IV memiliki persentase paling kecil yaitu sebesar 15 persen.

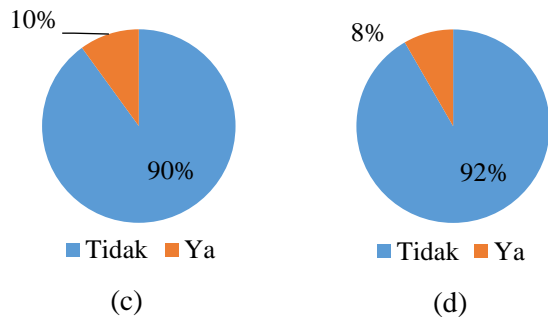


Gambar 4.2 Persentase Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Status Pernikahan

Persentase pasien kanker serviks berdasarkan status pernikahan dapat dilihat pada Gambar 4.2. Warna biru, oranye, dan abu-abu pada *pie chart* masing-masing menunjukkan pasien dengan status lajang, menikah, dan janda. Pasien kanker serviks RSOS didominasi oleh pasien dengan status pernikahan menikah yaitu sebesar 73 persen. Sebaliknya, pasien dengan status lajang merupakan persentase paling sedikit yaitu sebesar 4 persen.

Karakteristik data pasien kanker serviks dalam penelitian ini berdasarkan faktor riwayat kanker keluarga dan *treatment* sebagai berikut.





Gambar 4.3 Persentase Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor (a) Riwayat Kanker Keluarga, (b) *Treatment* Operasi, (c) *Treatment* Radioterapi, (d) *Treatment* Kemoterapi

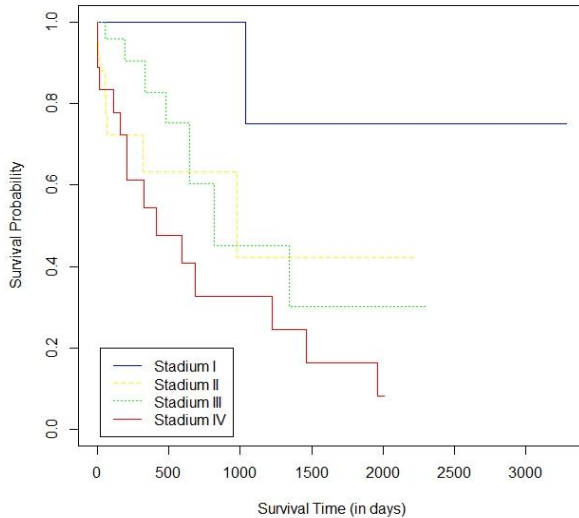
Gambar 4.3 menunjukkan persentase pasien kanker serviks terkait riwayat kanker keluarga dan *treatment* yang dijalani pasien di RSOS. Dapat diketahui pada *pie chart* (a) bahwa pasien kanker serviks di RSOS yang memiliki riwayat kanker keluarga yaitu sebesar 3 persen sedangkan sisanya 97 persen pasien tidak memiliki riwayat kanker keluarga. Pasien mendapat penanganan atau *treatment* operasi sebesar 5 persen dan tidak mendapat *treatment* operasi sebesar 95 persen, pasien dengan *treatment* radioterapi sebesar 10 persen dan yang tidak mendapat *treatment* radioterapi sebesar 90 persen, dan pasien yang mendapat *treatment* kemoterapi sebanyak 8,34 persen sedangkan pasien yang tidak mendapat *treatment* kemoterapi sebesar 91,67 persen.

4.2 Kurva Kaplan Meier Dan Uji Log Rank

Berikut kurva Kaplan Meier dan pengujian log rank untuk masing-masing variabel atau faktor yang berpengaruh terhadap kejadian metastasis pada pasien kanker serviks.

4.2.1 Stadium

Kurva kaplan meier untuk faktor stadium dengan kategori stadium I, stadium II, stadium III, dan stadium IV dapat dilihat pada Gambar 4.3.



Gambar 4.4 Kurva Kaplan Meier Variabel Stadium

Kurva Kaplan Meier variabel stadium menunjukkan bahwa ketahanan pasien kanker serviks stadium I lebih lama untuk tidak mengalami metastasis dibandingkan dengan pasien pada stadium II, stadium III, dan stadium IV. Terlihat bahwa kurva *survival* stadium II, stadium III, dan stadium IV saling berpotongan sehingga dilakukan pengujian untuk mengetahui ada atau tidak adanya perbedaan antar 4 kurva *survival* tersebut menggunakan uji log rank sebagai berikut.

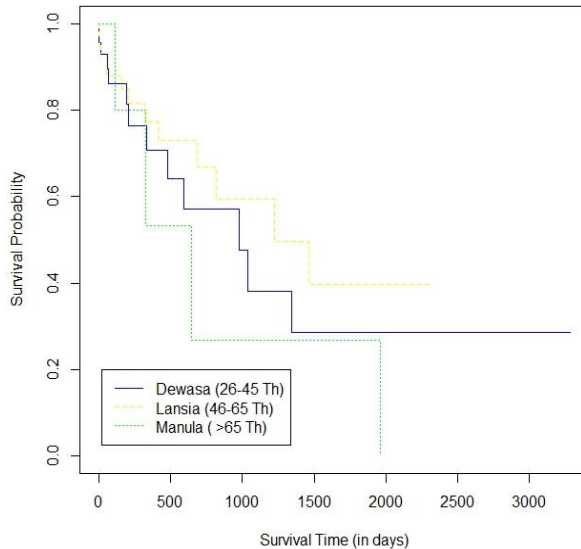
Tabel 4.1 Uji Log Rank Variabel Stadium

χ^2	df	<i>P-value</i>
11,70	3	0,00

Diperoleh nilai statistik uji *chi-square* sebesar 11,70 dengan *p-value* 0,00 dimana *p-value* lebih kecil dari taraf signifikansi 5 persen ($\alpha=0,05$) maka disimpulkan bahwa minimal terdapat satu kurva *survival* yang berbeda antar kelompok stadium.

4.2.2 Usia

Faktor usia yang digunakan dalam penelitian ini berskala rasio namun jika usia dikelompokkan menurut kementerian kesehatan (2019), maka diperoleh kurva survival masing-masing kelompok usia sebagai berikut.



Gambar 4.5 Kurva Kaplan Meier Variabel Usia yang Dikategorikan

Berdasarkan Gambar 4.4, dapat dilihat kurva survival dari ketiga kelompok usia saling berpotongan sebelum hari ke-500. Namun setelah hari ke-500 diperoleh kurva survival kelompok lansia (46-65 tahun) berada di atas 2 kurva survival kelompok usia lain yang berarti kelompok lansia memiliki probabilitas ketahanan untuk tidak mengalami metastasis yang lebih besar.

Tabel 4.2 Uji Log Rank Variabel Usia yang Dikategorikan

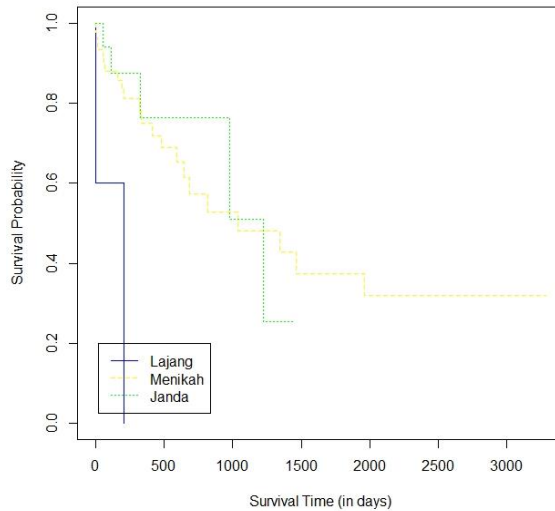
χ^2	df	<i>P-value</i>
1,60	2	0,40

Uji log rank untuk kelompok usia diperoleh nilai statistik uji chi square sebesar 1,60 dengan p-value 0,40,

dimana p -value lebih besar dari taraf signifikansi ($\alpha=0,05$), maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan kurva survival antar kelompok usia.

4.2.3 Status Pernikahan

Berdasarkan faktor status pernikahan diperoleh kurva Kaplan Meier sebagai berikut.



Gambar 4.6 Kurva Kaplan Meier Variabel Status Pernikahan

Dari Gambar 4.5 dapat dilihat bahwa kurva survival kelompok lajang menurun tajam sebelum hari ke-300. Hal tersebut menunjukkan bahwa kelompok lajang memiliki ketahanan untuk tidak mengalami metastasis paling buruk. Pengujian perbedaan kurva survival ketiga kelompok status pernikahan menggunakan statistik uji log rank diperoleh sebagai berikut.

Tabel 4.3 Uji Log Rank Variabel Status Pernikahan

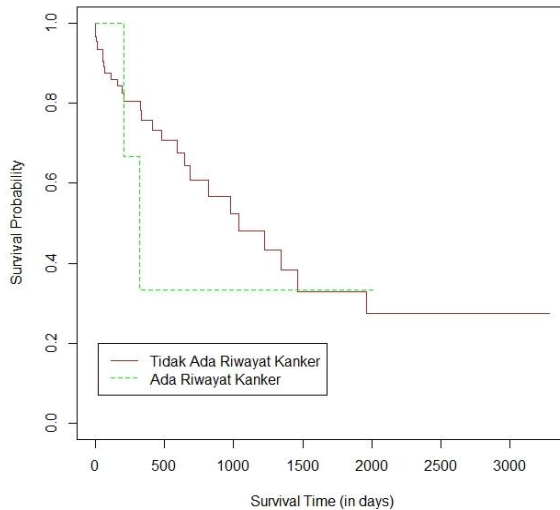
χ^2	df	P -value
18,90	2	0,00

Pada Tabel 4.5 diperoleh bahwa nilai statistik uji chi square sebesar 18,90 dengan p -value 0,00. P -value (0,00) yang

lebih kecil dari taraf signifikansi 5 persen ($\alpha=0,05$) menunjukkan bahwa terdapat minimal satu kurva survival antar kelompok status pernikahan yang berbeda.

4.2.4 Riwayat Kanker Keluarga

Kurva kaplan meier variabel riwayat kanker keluarga terbagi dalam 2 kelompok yaitu kelompok ada dan tidak ada riwayat kanker keluarga dapat dilihat pada Gambar 4.6.



Gambar 4.7 Kurva Kaplan Meier Variabel Riwayat Kanker Keluarga

Berdasarkan Gambar 4.6 dapat dilihat bahwa median waktu ketahanan pasien kanker serviks untuk tidak mengalami metastasis lebih besar untuk pasien dengan kondisi tidak ada riwayat kanker keluarga dibandingkan dengan pasien yang memiliki riwayat kanker keluarga. Pengujian log rank untuk variabel riwayat kanker keluarga ditampilkan pada Tabel 4.6.

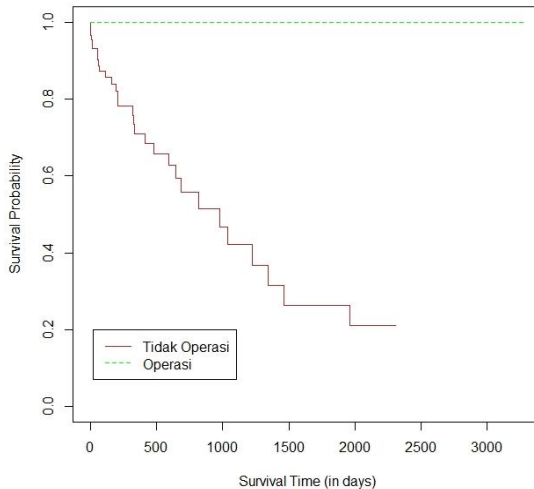
Tabel 4.4 Uji Log Rank Variabel Riwayat Kanker Keluarga

χ^2	df	<i>P-value</i>
0,10	1	0,80

Diperoleh nilai statistik uji *chi-square* sebesar 0,10 dengan *degree of freedom* (df) 1 dan *p-value* sebesar 0,80 dimana *p-value* lebih besar dari taraf signifikansi 0,05 ($\alpha=0,05$), maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kurva survival antar kelompok variabel riwayat kanker keluarga.

4.2.5 Treatment Operasi

Salah satu penanganan atau *treatment* untuk pasien kanker serviks yang diduga berpengaruh terhadap ketahanan pasien kanker serviks untuk tidak mengalami metastasis adalah operasi. Berikut kurva Kaplan Meier variabel *treatment* operasi.



Gambar 4.8 Kurva Kaplan Meier Variabel *Treatment* Operasi

Berdasarkan Gambar 4.7 dapat dilihat bahwa kurva survival kelompok pasien dengan penanganan operasi memiliki probabilitas ketahanan sama dengan 1 atau dengan kata lain pasien dengan penanganan operasi tidak akan mengalami metastasis. Kemudian dilakukan uji log rank untuk mendukung pernyataan visual kurva sebagai berikut.

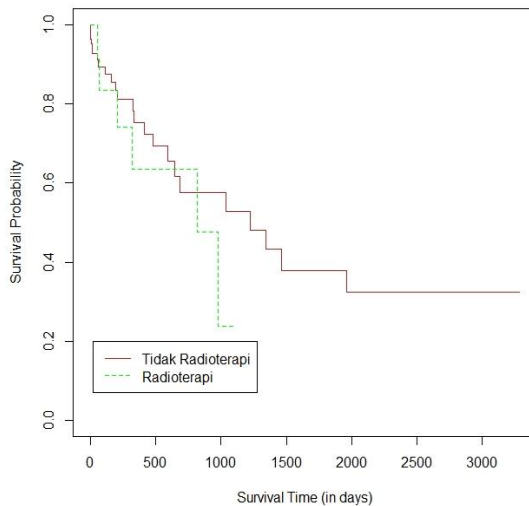
Tabel 4.5 Uji Log Rank Variabel *Treatment* Operasi

χ^2	df	<i>P-value</i>
4,40	1	0,04

Tabel 4.7 menunjukkan hasil uji log rank yaitu diperoleh nilai statistik uji chi square sebesar 4,40 dengan *p-value* sebesar 0,04. *P-value* (0,04) lebih kecil dari taraf signifikansi 0,05 ($\alpha=0,05$) yang berarti bahwa terdapat perbedaan antara kurva survival kelompok pasien dengan *treatment* operasi dengan kelompok pasien tidak mendapat *treatment* operasi.

4.2.6 *Treatment* Radioterapi

Kurva Kaplan Meier untuk variabel *treatment* radioterapi ditampilkan pada Gambar 4.8 berikut.

**Gambar 4.9** Kurva Kaplan Meier Variabel *Treatment* Radioterapi

Pada Gambar 4.8 dapat dilihat bahwa kurva survival dari kelompok pasien dengan *treatment* radioterapi dan tidak radioterapi saling berpotongan yang menunjukkan secara visual bahwa tidak terdapat perbedaan antar kurva survival.

Maka dilakukan uji log rank untuk mengetahui ada atau tidak ada perbedaan antar kurva survival kedua kelompok tersebut.

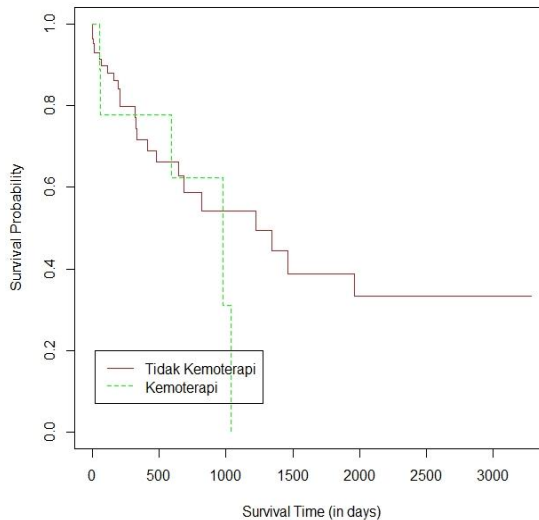
Tabel 4.6 Uji Log Rank Variabel *Treatment* Radioterapi

χ^2	df	<i>P-value</i>
0,60	1	0,40

Hasil uji log rank ditampilkan dalam Tabel 4.8 yaitu nilai statistik uji chi square sebesar 0,60 dengan *p-value* 0,40 dimana *p-value* lebih besar dari taraf signifikansi ($\alpha=0,05$) yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan antar kurva survival berdasarkan variabel *treatment* radioterapi.

4.2.7 *Treatment* Kemoterapi

Penanganan atau *treatment* menggunakan kemoterapi diduga berpengaruh terhadap waktu ketahanan pasien kanker serviks untuk tidak mengalami metastasis. Berikut kurva Kaplan Meier variabel *treatment* kemoterapi.



Gambar 4.10 Kurva Kaplan Meier Variabel *Treatment* Kemoterapi

Gambar 4.9 menunjukkan kurva survival antar kelompok pada variabel *treatment* kemoterapi saling

berpotongan. Dimana secara visual dapat dikatakan bahwa tidak terdapat perbedaan antar kurva survival tersebut. Kemudian dilakukan uji statistik menggunakan uji log rank untuk mengetahui ada atau tidak ada perbedaan antar kurva survival dari variabel *treatment* kemoterapi sebagai berikut.

Tabel 4.7 Uji Log Rank Variabel *Treatment* Kemoterapi

χ^2	df	P-value
0,70	1	0,40

Berdasarkan Tabel 4.9 diperoleh nilai statistik uji chi square sebesar 0,70 dengan *p-value* sebesar 0,40 dimana *p-value* lebih besar dari taraf signifikansi 0,05 ($\alpha=0,05$), maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kurva survival antar kelompok variabel *treatment* kemoterapi.

4.3 Regresi Cox Proportional Hazard (Cox PH)

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

4.3.1 Asumsi Proportional Hazard (PH)

Pada penelitian ini, asumsi PH masing-masing faktor diuji menggunakan uji *goodness of fit*. Hasil dari pengujian ditampilkan dalam Tabel 4.8 sebagai berikut.

Tabel 4.8 Pengujian Asumsi *Proportional Hazard*

Variabel	χ^2	df	P-value
Stadium	4,18	3	0,24
Usia	0,26	1	0,60
Status Pernikahan	1,32	2	0,51
Histori Kanker	1,47	1	0,23
Menjalani Operasi	0,00	1	1,00
Menjalani Radioterapi	1,10	1	0,29
Menjalani Kemoterapi	2,93	1	0,08

Berdasarkan Tabel 4.8 diperoleh kesimpulan bahwa semua variabel telah memenuhi asumsi *proportional hazard* (PH) pada taraf signifikansi ($\alpha=0,05$) yang ditunjukkan dari *p-value* masing-masing faktor yang lebih besar dari taraf signifikansi ($\alpha=0,05$).

4.3.2 Regresi Cox PH

Pada subbab 4.3.1 diperoleh bahwa semua variabel telah memenuhi asumsi, sehingga analisis menggunakan regresi Cox PH dapat dilanjutkan untuk mendapatkan estimasi parameter dari regresi Cox PH dan hasil estimasi ditampilkan pada Tabel 4.11.

Tabel 4.9 Uji Serentak Menggunakan Uji Likelihood Ratio

<i>Likelihood Ratio</i>	<i>df</i>	<i>P-value</i>
24,28	10	0,00*

*Signifikan pada $\alpha=0,05$

Diperoleh hasil uji serentak regresi Cox PH pada faktor-faktor yang berpengaruh terhadap waktu ketahanan pasien kanker serviks untuk tidak mengalami metastasis menggunakan uji *likelihood ratio* menunjukkan *p-value* (0,00) kurang dari taraf signifikansi ($\alpha=0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa minimal terdapat satu variabel yang berpengaruh signifikan. Selanjutnya dilakukan pengujian individu untuk masing-masing variabel sebagai berikut.

Tabel 4.10 Estimasi Parameter Regresi Cox PH

Variabel	Coef	HR	P-value
Stadium			
Stadium 2	1,70	5,48	0,11
Stadium 3	1,27	3,55	0,24
Stadium 4	2,20	9,10	0,04*
Usia	-0,03	0,85	0,18
Status Pernikahan			
Menikah	-1,71	0,18	0,03*
Janda	-1,92	0,14	0,02*

* signifikan pada $\alpha=0,05$

Tabel 4.11 Estimasi Parameter Regresi Cox PH (Lanjutan)

Variabel	Coef	HR	P-value
Histori Kanker			
Ada histori kanker	-0,4	0,67	0,61
Menjalani Operasi	-17,99	0,00	0,99
Menjalani Radioterapi	0,04	1,04	0,93
Menjalani Kemoterapi	0,02	1,16	0,78

Tabel 4.10 merupakan hasil estimasi masing-masing variabel, sehingga dilakukan pengujian individu dan diperoleh bahwa variabel yang signifikan berpengaruh terhadap waktu ketahanan pasien kanker serviks untuk tidak mengalami metastasis secara individu pada taraf signifikansi ($\alpha=0,05$) adalah variabel stadium IV dan variabel status pernikahan menikah dan janda.

Pada penelitian ini, akan dilakukan pemodelan untuk mendapatkan model terbaik dengan meregresikan waktu ketahanan pasien dengan faktor yang signifikan. Pengujian serentak menggunakan uji *Likelihood ratio* model terbaik yaitu sebesar 19,27 dengan *p-value* sebesar 0,002. *P-value* kurang dari taraf signifikansi ($\alpha=0,05$) yang berarti bahwa minimal terdapat satu variabel yang berpengaruh terhadap waktu ketahanan pasien kanker serviks untuk tidak mengalami metastasis. Maka, dilakukan uji individu dengan estimasi parameter masing-masing faktor pada Tabel 4.12.

Tabel 4.12 Estimasi Paramter Model Terbaik Regresi Cox PH

Variabel	Coef	HR	P-value
Stadium			
Stadium 2	2,17	8,77	0,04*
Stadium 3	1,67	5,31	0,12
Stadium 4	2,43	11,41	0,02*
Status Pernikahan			
Menikah	-1,79	0,16	0,00*
Janda	-2,11	0,12	0,00*

* signifikan pada $\alpha=0,05$

Berdasarkan Tabel 4.11 diperoleh informasi bahwa variabel yang signifikan berpengaruh terhadap waktu

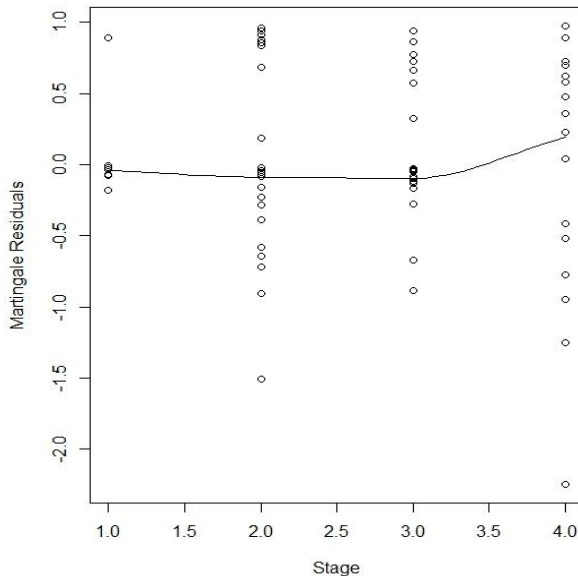
ketahanan pasien kanker serviks untuk tidak mengalami metastasis yaitu pasien dengan stadium II dan stadium IV dan pasien dengan status menikah dan sudah janda.

4.4 Asumsi *Martingale Residuals*

Regresi Cox *Proportional Hazard* (PH) memiliki asumsi krusial yaitu *log hazard ratio* yang linear terhadap kovariat. Asumsi linearitas tersebut dapat dievaluasi menggunakan *martingale residual* plot guna mengetahui bentuk fungsional variabel. Berikut plot *martingale residual* masing-masing variabel yang digunakan dalam penelitian ini.

4.4.1 Stadium

Plot *martingale residual* dari variabel stadium yang diperoleh menggunakan bantuan *software* R dapat dilihat pada Gambar 4.10.



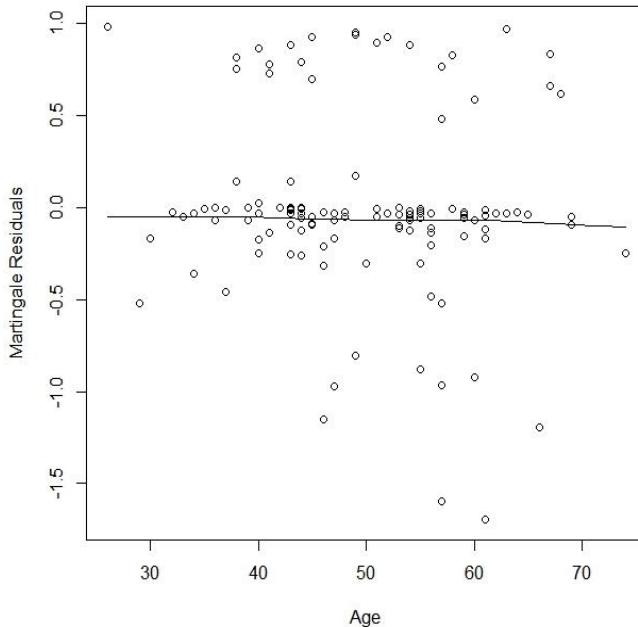
Gambar 4.11 Plot *Martingale Residual* Variabel Stadium

Dapat dilihat pada Gambar 4.10, garis *martingale residual* faktor stadium jatuh disekitar titik nol dan tidak

melewati batas $\pm 0,5$. Hal tersebut mengindikasikan bahwa asumsi *log hazard ratio* variabel stadium telah terpenuhi.

4.4.2 Usia

Variabel usia dengan skala data rasio memiliki plot *martingale residual* sebagai berikut.

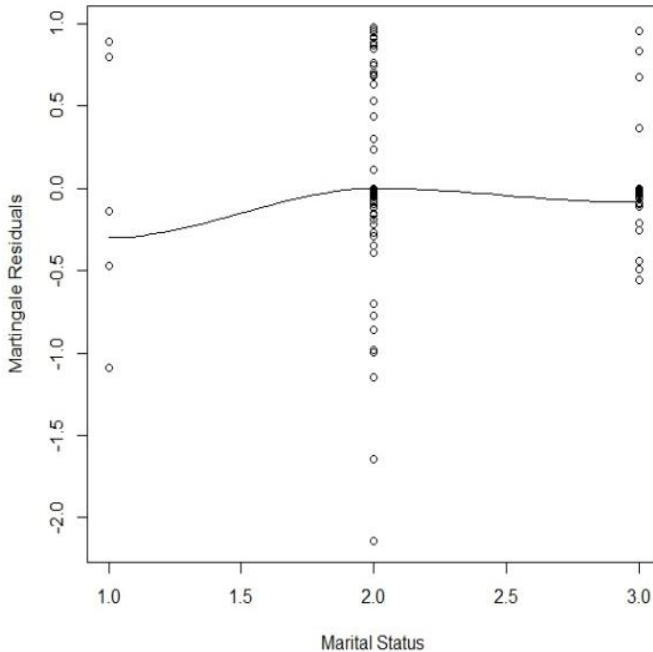


Gambar 4.12 Plot *Martingale Residual* Variabel Usia

Pada Gambar 4.11 dapat dilihat garis *martingale residual* untuk variabel usia berada di sekitar nol namun mengalami penurunan yang kecil seiring pertambahan usia. Hal tersebut menandakan bahwa asumsi linearitas *log hazard ratio* terhadap variabel usia telah terpenuhi.

4.4.3 Status Pernikahan

Plot *martingale residual* untuk variabel status pernikahan diperoleh menggunakan bantuan *software* R adalah sebagai berikut.

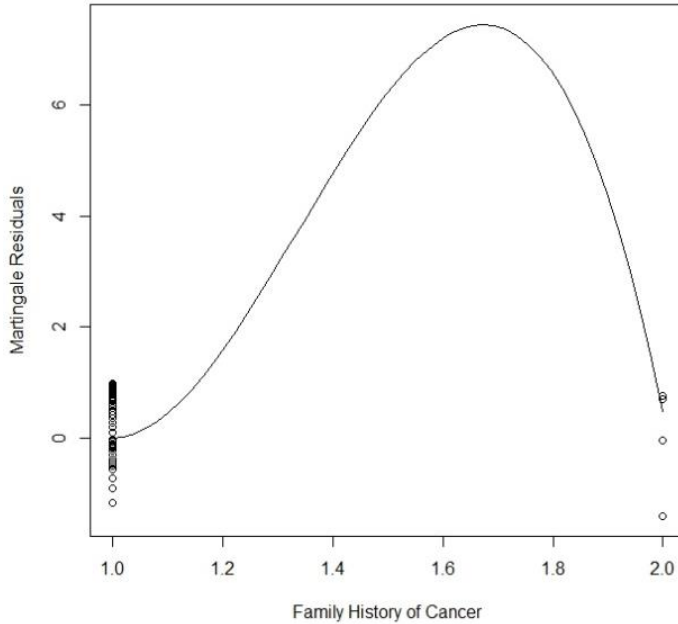


Gambar 4.13 Plot *Martingale Residual* Variabel Status Pernikahan

Berdasarkan Gambar 4.12 dapat diketahui bahwa asumsi linearitas *log hazard ratio* terhadap variabel status pernikahan telah terpenuhi. Hal tersebut dikarenakan garis *martingale residual* berada di sekitar nol dan tidak melewati batas $\pm 0,5$.

4.4.4 Riwayat Kanker Keluarga

Variabel riwayat kanker keluarga memiliki plot *martingale residual* sebagai berikut.

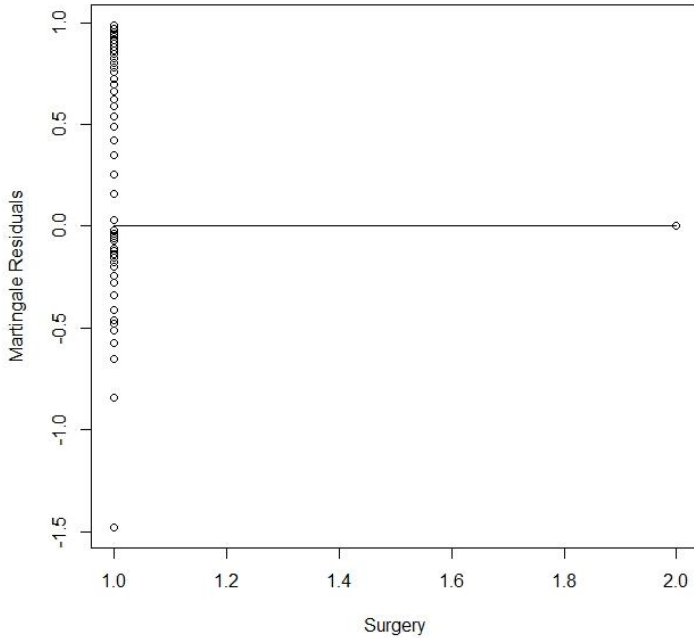


Gambar 4.14 Plot *Martingale Residual* Variabel Riwayat Kanker Keluarga

Pada Gambar 4.13 dapat dilihat garis *martingale residual* pada plot membentuk suatu pola atau dengan kata lain garis tidak linear dan garis melewati batas $\pm 0,5$. Hal tersebut mengindikasikan bahwa asumsi linearitas *log hazard ratio* tidak terpenuhi untuk variabel riwayat kanker keluarga.

4.4.5 Treatment Operasi

Plot *martingale residual* untuk variabel *treatment* operasi dapat dilihat pada Gambar 4.14 berikut ini.

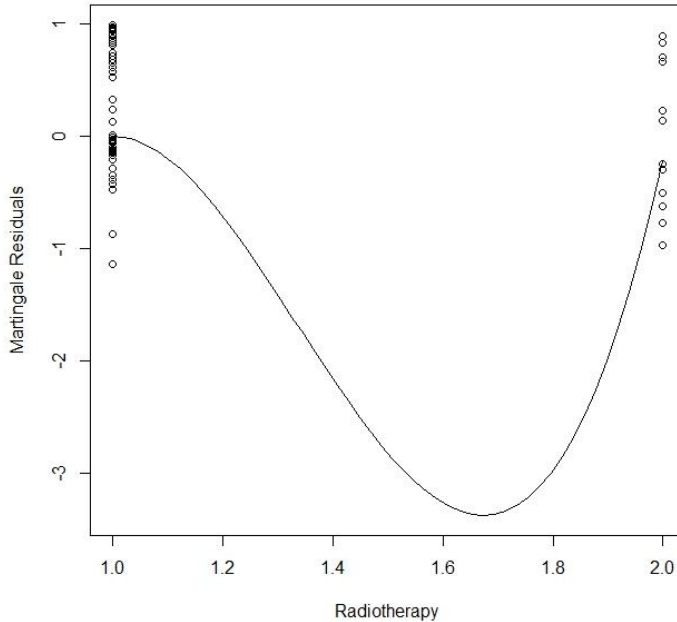


Gambar 4.15 Plot *Martingale Residual* Variabel *Treatment* Operasi

Dapat dilihat pada Gambar 4.14, garis martingale residual linear dan berada di tepat pada nilai nol. Hal ini mengindikasikan bahwa asumsi linearitas *log hazard ratio* terhadap variabel *treatment* operasi telah terpenuhi.

4.4.6 Treatment Radioterapi

Variabel *treatment* radioterapi menghasilkan plot *martingale residual* seperti pada Gambar 4.15 berikut.

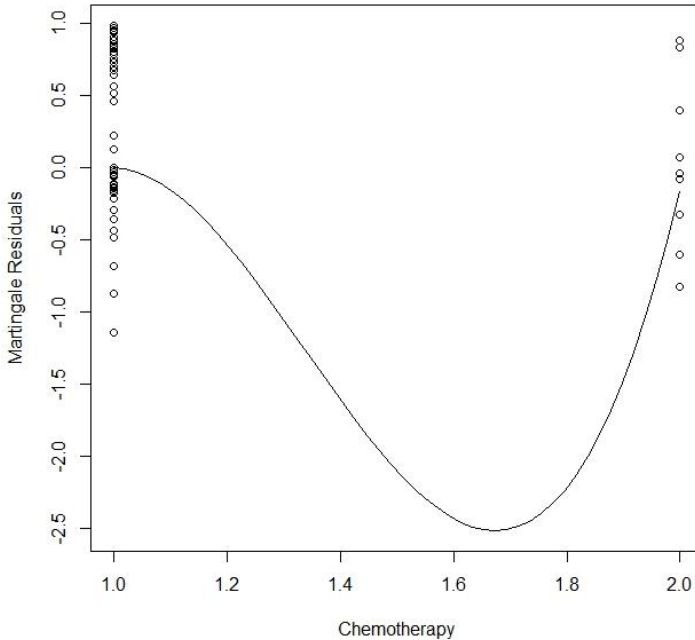


Gambar 4.16 Plot *Martingale Residual* Variabel *Treatment* Radioterapi

Berdasarkan Gambar 4.15 dapat dilihat garis *martingale residual* membentuk suatu pola, sehingga garis *martingale residual* tidak linear yang berarti bahwa variabel *treatment* radioterapi tidak memenuhi asumsi linearitas terhadap *log hazard ratio*.

4.4.7 Treatment Kemoterapi

Plot *martingale residual* untuk variabel *treatment* kemoterapi dapat dilihat pada Gambar 4.16 berikut.



Gambar 4.17 Plot *Martingale Residual* Variabel *Treatment* Kemoterapi

Pada Gambar 4.16 dapat dilihat bahwa garis *martingale residual* pada plot tidak linear, sehingga asumsi linearitas *log hazard ratio* terhadap variabel *treatment* kemoterapi tidak terpenuhi.

4.5 Aplikasi Fungsi *B-spline* Pada Faktor Usia

Estimasi parameter regresi Cox *proportional hazard* menunjukkan bahwa variabel yang signifikan berpengaruh terhadap waktu ketahanan pasien kanker serviks untuk tidak mengalami metastasis pada taraf signifikansi ($\alpha=0,05$) yaitu faktor stadium IV dan faktor status pernikahan menikah dan janda. Namun, plot *martingale residual* faktor usia menunjukkan bahwa terdapat tren penurunan yang kecil

berbanding dengan kenaikan usia. Oleh karena itu, dalam penelitian ini akan diterapkan fungsi *B-spline* pada faktor usia sebagai fungsi *smoothing* untuk menangkap informasi dari interval usia yang berbeda.

Tabel 4.13 Estimasi Parameter Regresi Cox PH dengan Aplikasi Fungsi *B-spline* Sebagai Fungsi *Smoothing* (df = 4)

Variabel	Estimasi	HR	P-value
Usia			
bs (Usia, df = 4) 1	-1,11	0,33	0,70
bs (Usia, df = 4) 2	-1,05	0,35	0,58
bs (Usia, df = 4) 3	-2,66	0,07	0,30
bs (Usia, df = 4) 4	-0,58	0,55	0,78
Stadium			
Stadium 2	1,62	5,03	0,14
Stadium 3	1,26	3,54	0,24
Stadium 4	2,27	9,67	0,03*
Status Pernikahan			
Menikah	-1,65	0,19	0,04*
Janda	-1,82	0,16	0,04*
Histori Kanker			
Ada Histori Kanker	-0,28	0,75	0,71
Menjalani Operasi	-18,00	0,00	0,99
Menjalani Radioterapi	0,22	1,24	0,72
Menjalani Kemoterapi	0,14	1,15	0,81

*Signifikan pada $\alpha=0,05$

Kepanjangan : bs, *B-spline* ; df, *degree of freedom*

Tabel 4.12 menunjukkan bahwa variabel yang signifikan berpengaruh terhadap waktu ketahanan pasien kanker serviks untuk tidak mengalami metastasis dengan fungsi *B-spline* (df = 4) yaitu faktor stadium IV dan faktor status pernikahan menikah dan janda pada taraf signifikansi ($\alpha=0,05$). Model terbaik setelah mengaplikasikan *B-spline* pada faktor usia diperoleh sebagai berikut.

Tabel 4.14 Estimasi Parameter Model Terbaik Regresi Cox PH dengan Aplikasi Fungsi *B-spline* Sebagai Fungsi *Smoothing* (df = 4)

Variabel	Estimasi	HR	<i>P-value</i>
Usia			
bs (Usia, df = 4) 1	-0,86	0,42	0,76
bs (Usia, df = 4) 2	-0,88	0,41	0,62
bs (Usia, df = 4) 3	-2,31	0,09	0,35
bs (Usia, df = 4) 4	-0,45	0,63	0,82
Stadium			
Stadium 2	2,31	10,17	0,03*
Stadium 3	1,78	5,96	0,09
Stadium 4	2,84	17,22	0,00*
Status Pernikahan			
Menikah	-1,73	0,17	0,01*
Janda	-2,02	0,13	0,01*

*Signifikan pada $\alpha=0,05$

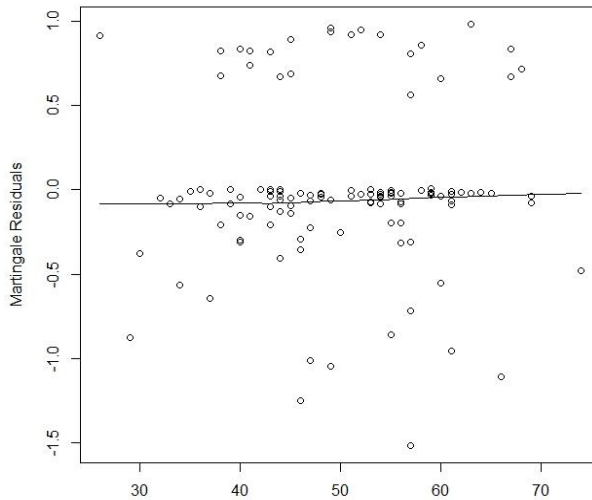
Kepanjangan : bs, *B-spline* ; df, *degree of freedom*

Berdasarkan Tabel 4.13 diperoleh bahwa faktor-faktor yang mempengaruhi waktu ketahanan pasien kanker serviks untuk tidak mengalami metastasis yaitu faktor stadium II dan stadium IV dan status pernikahan menikah dan janda. Oleh karena itu, model regresi Cox PH yang terbentuk adalah sebagai berikut.

$$\hat{h}(t, \mathbf{X}) = \hat{h}_0(t) \exp(2,31X_{1,1} + 1,78X_{1,2} + 2,84X_{1,3} - 1,73X_{3,1} - 2,02X_{3,2})$$

Nilai *hazard ratio* menunjukkan tingkat kecenderungan faktor yang signifikan terhadap waktu ketahanan atau hubungan antara faktor dengan kejadian metastasis dimana pasien kanker serviks dengan stadium II memiliki resiko 10,17 kali untuk mengalami metastasis dibandingkan dengan pasien kanker serviks stadium I dan pasien dengan stadium IV memiliki resiko 17,22 kali untuk mengalami metastasis dibandingkan dengan pasien kanker serviks stadium I. Pasien kanker serviks yang telah menikah

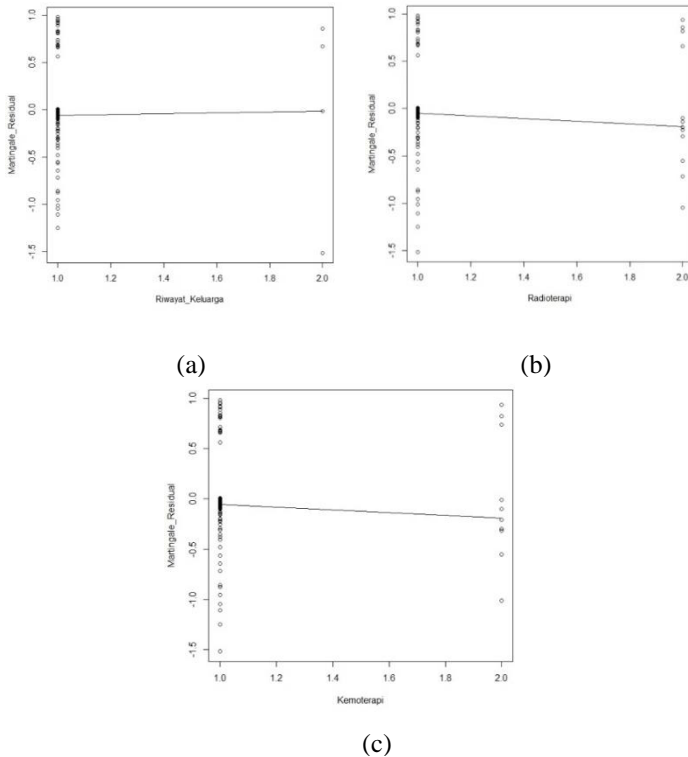
dan janda memiliki *hazard ratio* secara berurut sebesar 0,17 dan 0,13 yang berarti bahwa pasien dengan status telah menikah dan janda memiliki resiko secara berurut sebesar 0,17 kali dan 0,13 kali untuk mengalami metastasis dibandingkan dengan pasien kanker serviks yang masih lajang. Dapat diartikan pula bahwa pasien dengan status lajang memiliki resiko mengalami metastasis sebesar 5,88 kali dibandingkan pasien menikah dan sebesar 7,69 kali dibandingkan pasien janda. Nilai HR faktor-faktor yang signifikan tersebut lebih besar dibandingkan dengan nilai HR pada faktor yang signifikan tanpa menambahkan fungsi *B-spline* (Tabel 4.11). Berikut plot *martingale residual* faktor usia dengan aplikasi fungsi *B-spline* ($df = 4$) dari model terbaik.



Gambar 4.18 Plot *Martingale Residual* Faktor Usia dengan Aplikasi *B-spline* ($df=4$) Pada Faktor Usia

Pada Gambar 4.18 dapat diketahui bahwa garis *martingale residual* jatuh disekitar nol. Dalam penelitian ini, dilakukan percobaan pula dengan nilai df lainnya yang terdapat pada lampiran 3.

Plot *martingale residual* pada pengujian asumsi linearitas sebelumnya menunjukkan bahwa garis pada plot *martingale residual* faktor riwayat kanker keluarga, *treatment* radioterapi, dan *treatment* kemoterapi tidak berada di sekitar nol dan melewati batas $\pm 0,05$. Hal tersebut menunjukkan bahwa asumsi linearitas kovariat terhadap *log hazard* tidak terpenuhi. Namun, tidak dapat diaplikasikan fungsi *B-spline* pada kelima faktor tersebut karena ketiga faktor merupakan faktor kategorik, sehingga akan diterapkan fungsi Lowess sebagai fungsi *smoothing* untuk faktor kategorik yang dapat dilihat pada Gambar 4.18.



Gambar 4.19 Plot *Martingale Residual* dengan Fungsi LOWESS dan Aplikasi *B-spline* Pada Faktor Usia : (a) Riwayat Kanker Keluarga; (b) Radioterapi; dan (c) Kemoterapi

(Halaman ini sengaja dikosongkan)

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan pada Bab IV maka diperoleh kesimpulan sebagai berikut.

1. Pasien kanker serviks di RSOS terbanyak yaitu pada stadium II sebesar 34,17 persen dan stadium III sebesar 33,34 persen. Kelompok usia mayoritas pada pasien kanker serviks yaitu 46-65 tahun dengan status pernikahan menikah yaitu 55,84 persen. Persentase pasien yang mendapatkan *treatment* operasi, radioterapi, dan kemoterapi secara berurut yaitu 5 persen, 10 persen, dan 8,34 persen, sedangkan sisanya tidak mendapatkan *treatment*.
2. Pada faktor stadium yaitu antara stadium I, II, III, dan IV dan faktor status pernikahan yaitu lajang, menikah, dan janda memiliki minimal satu kategori dengan probabilitas ketahanan pasien untuk tidak mengalami metastasis yang berbeda. Antara pasien yang mendapatkan *treatment* operasi dengan yang tidak mendapatkan *treatment* operasi memiliki probabilitas ketahanan pasien untuk tidak mengalami metastasis yang berbeda.
3. Variabel yang signifikan berpengaruh terhadap waktu ketahanan pasien kanker serviks untuk tidak mengalami metastasis dari model terbaik pada taraf signifikansi ($\alpha=0,05$) adalah variabel stadium II dan stadium IV dan variabel status pernikahan menikah dan janda.
4. Variabel yang signifikan berpengaruh terhadap waktu ketahanan pasien kanker serviks untuk tidak mengalami metastasis dengan fungsi *B-spline* ($df = 4$) dari model terbaik yaitu faktor stadium II dan stadium IV dan faktor status pernikahan menikah dan janda pada taraf signifikansi ($\alpha=0,05$).

5. Hubungan faktor yang signifikan terhadap kejadian diperoleh kesimpulan bahwa pasien kanker serviks stadium II memiliki resiko 10,17 kali untuk mengalami metastasis dibandingkan dengan pasien kanker serviks stadium I dan pasien dengan stadium IV memiliki resiko 17,22 kali untuk mengalami metastasis dibandingkan dengan pasien kanker serviks stadium I. Pasien dengan status lajang memiliki resiko mengalami metastasis sebesar 5,88 kali dibandingkan pasien menikah dan sebesar 7,69 kali dibandingkan pasien janda. Nilai HR faktor-faktor yang signifikan tersebut lebih besar dibandingkan dengan nilai HR pada faktor yang signifikan tanpa menambahkan fungsi *B-spline* pada regresi Cox PH.

5.2 Saran

Pada penelitian selanjutnya peneliti perlu mengaplikasikan fungsi *B-spline* dengan *degree of freedom* (df) yang lain. Serta, bagi Rumah Sakit Onkologi Surabaya agar lebih memperhatikan pasien kanker serviks dengan faktor-faktor yang signifikan pada kejadian metastasis dalam proses penanganan pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- American Cancer Society. (2019). *Cancer Facts & Figures*. Atlanta: American Cancer Society.
- Dwi Putri Sulistiya Ningsih, D. P. (2017). Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian kanker serviks di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. *Berita Kedokteran Masyarakat*.
- Fagundes, M. d., Carneiro, S. R., & Rosario, P. (2017). Five-year survival and associated factors in women treated for cervical cancer at a reference hospital in the Brazilian Amazon. *PLoS ONE*(12), 3-9.
- Gayatri, D., Besral, & Nurachmah, E. (2013). Peluang Ketahanan Hidup 5 Tahun Pasien Kanker Serviks di RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo & RSK Dharmai Jakarta. *Jurnal Keperawatan Indonesia*, VII(1), 17-21.
- Harlan, J. (2017). *Analisis Survival* (I ed.). Depok: Gunadarma.
- IARC, I. (2005). *IARC Handbooks of Cancer Prevention : Cervix Cancer Screening*. France: IARC Press.
- Kemenkes RI, P. (2019). *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*. Retrieved Januari 17, 2020, from <http://p2ptm.kemkes.go.id/infographic-p2ptm/penyakit-kanker-dan-kelainan-darah/page/4/mengenal-kanker-leher-rahim>
- Kemenkes, K. (2018). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Serviks*. Jakarta: Kementerian Kesehatan.
- Klein, J. P., & Moeschberger, M. L. (2003). *Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data* (2nd ed.). New York: Springer.

- Kleinbaum, D. G., & Klein, M. (2012). *Survival Analysis: A Self-Learning Text* (3rd ed.). New York: Springer.
- Leber, M. F., & Efferth, T. (2009). Molecular Principles of Cancer Invasion and Metastasis (Review). *International Journal of Oncology*(34), 881-895.
- Li, H., Wu, X., & Cheng, X. (2016). Advance in Diagnosis and Treatment of Metastatic Cervical Cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*, 1-5.
- Mehlen, P., & Puisieux, A. (2006). Metastasis: a question of life or death. *nature reviews cancer*, 449-458.
- Molinari, N., Daures, J.-P., & Durand, J.-F. (2001). Regression Splines for Threshold Selection in Survival Data Analysis. *Statistics in Medicine*, 237-247.
- NCI, N. (1937). *NCI Dictionary of Cancer Terms*. Retrieved Januari 22, 2020, from National Cancer Institute: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/metastasis>
- Oktaviani, D., Dwiprahasto, I., & Andayani, T. M. (2012). Analisis Biaya Pengobatan Kanker Serviks sebagai Pertimbangan dalam Penetapan Pembiayaan Kesehatan Berdasarkan INA-DRGs Di RSUD Moewardi. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*.
- Purnomo, J. D., Purnami, S. W., & Mulyani, S. (2019). B-Spline in the Cox Regression with Application to Cervical Cancer. 159-168.
- Sharma, P., & Pattanshetty, S. (2018). A study on risk factors of cervical cancer among patients attending a tertiary care hospital: A case-control study. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 83-87.

- Sugiarti, H. (2012). *Kesesuaian Metode Regresi Nonparametrik Spline, B-spline dan P-spline dalam Menduga Kurva Regresi*. Tangerang Selatan: Pusat Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat.
- Therneau, T., Grambsch, P., & Fleming, T. (1988). *Martingale Based Residual For Survival Model*.
- Torre, L. (2012). CA : Cancer J Clin. *Global cancer statistics, II(65)*, 87-108.
- Wahba, G. (1990). *Spline Models for Observational Data*. Pennsylvania: siam.
- Wang, J., Wang, T., Yang, Y.-Y., Chai, Y.-L., Shi, F., & Liu, Z. (2015). Patient Age, Tumor Appearance and Tumor Size are Risk Factors For Early Recurrence of Cervical Cancer. *Molecular and Clinical Oncology*, 363-366.

(Halaman ini sengaja dikosongkan)

LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Pernyataan Keabsahan Data

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini, mahasiswa Departemen Statistika FSADITS

Nama : Nailatul Muna

NRP : 0621164000092

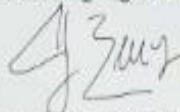
menyatakan bahwa data yang digunakan dalam Tugas Akhir/Thesis ini merupakan data sekunder yang diambil dari penelitian/buku/Tugas Akhir/Thesis/publikasi lainnya yaitu:

Sumber : Penelitian Doktor Baru Jerry Dwi Trijoyo Purnomo

Keterangan : Penelitian Dana Lokal ITS 2019

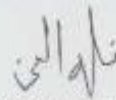
Surat Pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya. Apabila terdapat pemalsuan data maka saya siap menerima sanksi sesuai aturan yang berlaku.

Mengetahui
Pembimbing Tugas Akhir



(Jerry Dwi Trijoyo Purnomo, Ph.D)
NIP.19810223 200812 1 003

Surabaya, 12 Juni 2020



(Nailatul Muna)
NRP. 06211640000092

*(coret yang tidak perlu)

Lampiran 2. Data Penelitian

No.	T	d	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7
1.	26	0	2	59	3	1	1	1	1
2.	45	0	3	33	2	1	1	1	1
3.	182	0	3	53	3	1	1	1	1
4.	51	0	2	47	2	1	1	1	1
5.	1	1	4	26	2	1	1	1	1
6.	56	1	2	51	2	1	1	1	1
7.	66	1	2	43	2	1	1	2	1
8.	21	0	1	61	2	1	1	1	1
9.	1	1	4	54	1	1	1	1	1
10.	3	0	2	63	2	1	1	1	1
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
116.	7	0	3	64	2	1	1	1	1
117.	604	0	4	47	2	1	1	1	2
118.	489	0	3	50	2	1	1	1	1
119.	563	0	3	40	3	1	1	1	1
120.	666	0	2	37	3	1	1	1	1

Keterangan :

T : waktu survival pasien

d : status *event/censored* pasien

X_1 : stadium yang diindap pasien

X_2 : usia pasien

X_3 : status pernikahan pasien

X_4 : riwayat kanker keluarga pasien

X_5 : jenis *treatment* operasi yang diterima pasien

X_6 : jenis *treatment* radioterapi yang diterima pasien

X_7 : jenis *treatment* kemoterapi yang diterima pasien

Lampiran 3. Estimasi Parameter Regresi Cox PH dengan Aplikasi Fungsi *B-spline* Sebagai Fungsi *Smoothing* (df = 5)

Variabel	Estimasi	HR	P-value
Usia			
bs (Usia, df = 5) 1	-5,02	0,00	0,09
bs (Usia, df = 5) 2	-0,38	0,68	0,83
bs (Usia, df = 5) 3	-5,16	0,00	0,02*
bs (Usia, df = 5) 4	-1,30	0,27	0,56
bs (Usia, df = 5) 5	-3,56	0,03	0,27
Stadium			
Stadium 2	1,93	6,85	0,08
Stadium 3	1,42	4,14	0,19
Stadium 4	2,37	10,71	0,03*
Status Pernikahan			
Menikah	-1,98	0,13	0,02*
Janda	-2,17	0,12	0,01*
Histori Kanker			
Ada Histori Kanker	-0,05	0,95	0,94
Menjalani Operasi	-18,13	0,00	0,99
Menjalani Radioterapi	0,03	1,03	0,96
Menjalani Kemoterapi	0,04	1,04	0,94

*Signifikan pada $\alpha=0,05$

Kepanjangan : bs, *B-spline* ; df, *degree of freedom*

Lampiran 4. Syntax R Kurva Kaplan Meier dan Uji Log Rank

```

library(survival)
cancer = read.csv("D:/data.csv", sep=";")

win.graph()
KMSt <- survfit(Surv(T,d)~stadium, data=cancer)
plot(KMSt, col=c("blue","yellow","green","red"),lty=1:3,
      xlab = "Survival Time (in days)", ylab = "Survival
Probability")
legend(17,0.2,c("Stadium I","Stadium II","Stadium III",
               "Stadium IV"),
      col = c("blue","yellow","green","red"),lty=1:3)
LRSt = survdiff(Surv(T,d)~stadium, data=cancer, rho = 0)
LRSt

win.graph()
KMAg <- survfit(Surv(T,d)~usia, data=cancer)
plot(KMAg, col=c("blue","yellow","green"),lty=1:3,
      xlab = "Survival Time (in days)", ylab = "Survival
Probability")
legend(17,0.2,c("Dewasa (26-45 Th)","Lansia (46-65
Th)","Manula (>65 Th)",
               col = c("blue","yellow","green"),lty=1:3)
LRAg = survdiff(Surv(T,d)~usia, data=cancer)
LRAg

```

Lampiran 5. Syntax R Kurva Kaplan Meier dan Uji Log Rank
(Lanjutan)

```
win.graph()
KMNIk <- survfit(Surv(T,d)~ snikah, data=cancer)
plot(KMNIk, col=c("blue","yellow","green"),lty=1:3,
      xlab = "Survival Time (in days)", ylab = "Survival
Probability")
legend(17,0.2,c("Lajang","Menikah","Janda"),
      col = c("blue","yellow","green"),lty=1:3)
LRNIk = survdiff(Surv(T,d)~ snikah, data=cancer)
LRNIk
```

```
win.graph()
KMHis <- survfit(Surv(T,d)~hist, data=cancer)
plot(KMHis, col=c("brown","green"),lty=1:3,
      xlab = "Survival Time (in days)", ylab = "Survival
Probability")
legend(17,0.2,c("Tidak Ada Riwayat Kanker","Ada Riwayat
Kanker"), col = c("brown","green"),lty=1:3)
LRHist = survdiff(Surv(T,d)~hist, data=cancer)
LRHist
```

```
win.graph()
KMOp <- survfit(Surv(T,d)~ op, data=cancer)
plot(KMOp, col=c("brown","green"),lty=1:3,
      xlab = "Survival Time (in days)", ylab = "Survival
Probability")
legend(17,0.2,c("Tidak Operasi","Operasi"),
      col = c("brown","green"),lty=1:3)
LROp = survdiff(Surv(T,d)~ op, data=cancer)
LROp
```

Lampiran 6. Syntax R Kurva Kaplan Meier dan Uji Log Rank
(Lanjutan)

```
win.graph()
KMRad <- survfit(Surv(T,d)~ rad, data=cancer)
plot(KMRad, col=c("brown","green"),lty=1:3,
      xlab = "Survival Time (in days)", ylab = "Survival
      Probability")
legend(17,0.2,c("Tidak Radioterapi","Radioterapi"),
      col = c("brown","green"),lty=1:3)
LRRad = survdiff(Surv(T,d)~ rad, data=cancer)
LRRad

win.graph()
KMKem <- survfit(Surv(T,d)~ kemo, data=cancer)
plot(KMKem, col=c("brown","green"),lty=1:3,
      xlab = "Survival Time (in days)", ylab = "Survival
      Probability")
legend(17,0.2,c("Tidak Kemoterapi","Kemoterapi"),
      col = c("brown","green"),lty=1:3)
LRKem = survdiff(Surv(T,d)~ kemo, data=cancer)
LRKem
```

Lampiran 7. Syntax R untuk Regresi Cox PH dan *Martingale Residual*

```

library(survival)
#load data
cancer = read.csv("D:/data.csv", sep=";")

fit=coxph(Surv(T,d==1)~factor(stadium)+age+factor(hist)+
          factor(op)+factor(rad)+factor(kemo)+factor(snikah),
          data=cancer)
summary(fit)

#Asumsi Proportional Hazard
cox.zph(fit)

# Model Terbaik
fitbest=coxph(Surv(T,d==1)~factor(stadium)+factor(snikah)
, data=cancer)
summary(fitbest)

# Martingale Residual Faktor Usia
fit1=coxph(Surv(T,d==1)~factor(stadium)+factor(hist)+
          factor(op)+factor(rad)+factor(kemo)+factor(snikah),
          data=cancer)

win.graph()
res <- resid(fit1,type='martingale')
plot(cancer$age, res,
      xlab="Age", ylab="Martingale Residuals")
lines(lowess(cancer$age, res),col='black')

# Martingale Residual Faktor Stadium
win.graph()
fit2 <- coxph(Surv(T,d==1) ~ factor(stadium), data=cancer)
scatter.smooth(cancer$stadium, resid(fit2, type =
'martingale'), type="p", xlab="Stage", ylab = "Martingale
Residuals")

```

Lampiran 8. Syntax R untuk Regresi Cox PH dan *Martingale Residual* (Lanjutan)

```
# Martingale Residual Faktor Status Pernikahan
win.graph()
fit3 <- coxph(Surv(T,d==1) ~ factor(snikah), data=cancer)
scatter.smooth(cancer$snikah, resid(fit3, type =
'martingale'),
               type="p", xlab="Marital Status", ylab =
"Martingale Residuals")

# Martingale Residual Faktor Riwayat Kanker Keluarga
win.graph()
fit4 <- coxph(Surv(T,d==1) ~ factor(hist), data=cancer)
scatter.smooth(cancer$hist, resid(fit4, type = 'martingale'),
               type="p", xlab="Family History of Cancer", ylab =
"Martingale Residuals")

# Martingale Residual Faktor Treatment Operasi
win.graph()
fit5 <- coxph(Surv(T,d==1) ~ factor(op), data=cancer)
scatter.smooth(cancer$op, resid(fit5, type = 'martingale'),
               type="p", xlab="Surgery", ylab = "Martingale
Residuals")

# Martingale Residual Faktor Treatment Radioterapi
win.graph()
fit6 <- coxph(Surv(T,d==1) ~ factor(rad), data=cancer)
scatter.smooth(cancer$rad, resid(fit6, type = 'martingale'),
               type="p", xlab="Radiotherapy", ylab = "Martingale
Residuals")

# Martingale Residual Faktor Treatment Kemoterapi
win.graph()
fit7 <- coxph(Surv(T,d==1) ~ factor(kemo), data=cancer)
scatter.smooth(cancer$kemo, resid(fit7, type = 'martingale'),
               type="p", xlab="Chemotherapy", ylab = "Martingale
Residuals")
```

Lampiran 9. Syntax R untuk Fungsi *B-spline* Pada Faktor Usia

```

#load data
cancer = read.csv("D:/data.csv", sep=";")

library(survival)

#Fungsi B-spline Pada Faktor Usia
require(splines)
fit12=coxph(Surv(cancer$T, cancer$d==1) ~ bs(cancer$age,
df=4)+factor(stadium)+factor(hist)+factor(op)+factor(rad)+f
actor(kemo)+factor(snikah), data = cancer)
summary(fit12)

# Fungsi B-spline Pada Faktor Usia Model Terbaik
fit11=coxph(Surv(T,d==1)~factor(stadium)+bs(cancer$age,
df=4)+factor(snikah), data=cancer)
summary(fit11)

# Martingale Residual Faktor Usia dengan B-spline Pada
Model Terbaik
win.graph()
scatter.smooth(cancer$age, resid(fit11, type = 'martingale'),
              type="p", xlab="Usia", ylab = "Martingale
Residuals")

# Martingale Residual Faktor Riwayat Kanker Keluarga
dengan LOWESS
win.graph()
Riwayat_Keluarga <- cancer$hist
Martingale_Residual <- resid(fit11, type = 'martingale')
plot(Riwayat_Keluarga, Martingale_Residual)
lines(lowess(cancer$hist, resid(fit11, type = 'martingale')),
iter=0, f=0.6)

```


Lampiran 10. Syntax R untuk Fungsi B-spline Pada Faktor Usia
(Lanjutan)

```
#Martingale Residual Faktor Treatment Radioterapi dengan  
LOWESS  
win.graph()  
Radioterapi <- cancer$rad  
Martingale_Residual <- resid(fit11, type = 'martingale')  
plot(Radioterapi, Martingale_Residual)  
lines(lowess(cancer$rad, resid(fit11, type = 'martingale')),  
iter=0, f=0.6)  
  
#Martingale Residual Faktor Treatment Kemoterapi dengan  
LOWESS  
win.graph()  
Kemoterapi <- cancer$kemo  
Martingale_Residual <- resid(fit11, type = 'martingale')  
plot(Kemoterapi, Martingale_Residual)  
lines(lowess(cancer$kemo, resid(fit11, type = 'martingale')),  
iter=0, f=0.6)
```

BIODATA PENULIS



Penulis dengan nama lengkap Nailatul Muna merupakan anak bungsu dari pasangan M. Yacob dan Nurhasanah yang lahir di Ulee Gle, Aceh pada 9 November 1998. Pendidikan formal yang diperoleh penulis yaitu SD Negeri 01 Ulee Gle pada tahun 2004-2010, MTsS Jeumala Amal 2010-2013, dan MAS Jeumala Amal 2013-2016. Penulis melanjutkan studi dijenjang perguruan tinggi di Strata I Departemen Statistika ITS pada tahun 2016 dengan pengalaman berorganisasi seperti Staf PERS HIMASTA ITS 17/18, SEKDIV PERS HIMASTA ITS 18/19, delegasi anggota IHMSI 2017-2019, dan panitia PRS 2018. Pengalaman lomba dan prestasi penulis yaitu Juara I Syarhil Quran pada MTQ-ITS 2016, delegasi ITS sebagai pensyarah Syarhil Quran pada MTQMN Malang 2017, Juara I Syarhil Quran dan Juara II Fahmil Quran pada MTQ-ITS 2018, dan delegasi ITS sebagai pensyarah Syarhil Quran pada MTQMN Malang 2019 Aceh. Untuk informasi maupun saran mengenai Tugas Akhir ini, pembaca dapat menghubungi penulis di alamat *email* nailatulmuna1989@gmail.com.