

Uji *Proportional Hazard* pada Data Penderita Kanker Serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya

Arina Nur Afifah dan Santi Wulan Purnami
Jurusan Statistika, Fakultas MIPA, Institut Teknologi Sepuluh Nopember (ITS)
Jl. Arief Rahman Hakim, Surabaya 60111 Indonesia
e-mail: santi_wp@statistika.its.ac.id

Abstrak—Kanker serviks adalah salah satu kanker penyebab kematian tertinggi di negara berkembang termasuk Indonesia. Keberhasilan penanganan kanker serviks salah satunya dapat dilihat dari probabilitas ketahanan hidup kanker serviks. Untuk mengidentifikasi probabilitas ketahanan hidup suatu objek, digunakan analisis *survival* dengan memodelkan faktor-faktor yang diduga berpengaruh terhadap probabilitas ketahanan hidup. Metode ini dapat digunakan untuk mengetahui bagaimana probabilitas terjadinya *failure* pada objek atau sering disebut dengan *hazard ratio*. Dalam pemodelan *survival* menggunakan pendekatan semiparametrik dibutuhkan terpenuhinya asumsi *hazard ratio* yang konstan yang disebut asumsi *proportional hazard*. Berdasarkan hasil analisis, pengujian menggunakan pendekatan grafik menghasilkan kesimpulan bahwa variabel usia, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi dan status anemia memenuhi asumsi *proportional hazard*. Pendekatan *goodness of fit* menghasilkan kesimpulan bahwa variabel stadium 1 dan stadium 4 tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* dan menggunakan variabel *time dependent* disimpulkan bahwa hanya variabel 4 saja yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*.

Kata Kunci—Analisis *Survival* Kanker Serviks dan Uji *Proportional Hazard*.

I. PENDAHULUAN

KANKER serviks adalah penyebab 270.000 kematian pada wanita setiap tahunnya dan lebih dari 85% dari kematian tersebut terjadi di negara berkembang [1]. Pada tahun 2011 angka kejadian kanker serviks mencapai 100 penderita per 100.000 penduduk per tahun dengan penyebaran penderita terakumulasi di Jawa dan Bali. Angka ini diperkirakan akan terus meningkat sebesar 25% dalam kurun waktu 10 tahun jika tidak dilakukan pencegahan [2]. Pemerintah Indonesia juga terus berupaya untuk menurunkan kejadian kanker serviks di Indonesia salah satunya dengan cara mengeluarkan keputusan menteri kesehatan Republik Indonesia tentang kelompok kerja pengendalian penyakit kanker serviks [3].

Keberhasilan penanganan kanker serviks di suatu negara dapat dilihat dari probabilitas ketahanan hidup penderita kanker serviks [4]. Semakin tinggi probabilitas ketahanan hidup kanker serviks di suatu negara mengindikasikan bahwa negara tersebut telah berhasil mengatasi kejadian kanker serviks. Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks yaitu usia, stadium, komplikasi dan kelas sosial [5], selain itu jenis pengobatan juga merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks [6]. Beberapa penelitian yang

sudah pernah dilakukan menyebutkan bahwa stadium kanker serviks, anemia, kelengkapan pengobatan [7] [8], usia [9] dan komplikasi [4] merupakan faktor yang signifikan mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks.

Dalam statistika terdapat satu metode yang digunakan untuk menganalisis ketahanan hidup yaitu analisis *survival*. Metode ini dapat digunakan untuk mengetahui bagaimana probabilitas suatu objek dapat bertahan hidup hingga waktu tertentu dan mengetahui bagaimana probabilitas terjadinya *failure* pada objek atau yang sering disebut dengan *hazard ratio* [10]. Dalam pemodelan *survival* menggunakan pendekatan semiparametrik dibutuhkan terpenuhinya asumsi bahwa probabilitas terjadinya *failure* pada objek harus konstan sepanjang waktu yang disebut dengan asumsi *proportional hazard* [11]. Penelitian sebelumnya yang meneliti ketahanan hidup penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya [4] menyebutkan bahwa terdapat variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Berdasarkan permasalahan tersebut maka pada penelitian kali ini dilakukan pengujian asumsi *proportional hazard* pada data penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya.

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Analisis *Survival*

Analisis *survival* adalah salah satu metode dalam statistika yang memperhatikan waktu hingga terjadinya suatu *event* [10]. Dalam hal ini *event* yang dimaksud adalah kematian, terjangkit penyakit, kambuh dari penyakit dan kejadian lain yang bisa terjadi pada seseorang. Waktu yang menjadi fokus dalam analisis *survival* disebut waktu *survival* (T) yang menunjukkan waktu suatu objek dapat *survive* dalam periode pengamatan tertentu. Sedangkan *event* dapat didefinisikan sebagai suatu kegagalan atau *failure* (d). Nilai $d=1$ menunjukkan *failure* dan $d=0$ menunjukkan tersensor. Secara umum tujuan dari analisis *survival* yaitu

- Mengestimasi dan menginterpretasikan *survivor function* dan/atau *hazard function* dari data *survival*.
- Membandingkan *survivor function* dan/atau *hazard function*.
- Mengetahui pengaruh dari variabel prediktor terhadap waktu *survival*.

Secara umum terjadinya *censored* pada data disebabkan karena tiga hal yaitu tidak ada *event* hingga penelitian berakhir, objek hilang dari pengamatan (*lost to follow up*) dan objek yang diobservasi mengalami *event* karena penyebab lain

(withdraws).

B. Kurva Kaplan-Meier

Kurva *Kaplan-Meier* merupakan kurva yang menggambarkan hubungan antara estimasi *survivor function* dengan waktu *survival* [10]. Jika probabilitas dari *Kaplan-Meier* dinotasikan dengan $\hat{S}(t_{(j)})$ maka persamaan umum *Kaplan-Meier* adalah sebagai berikut

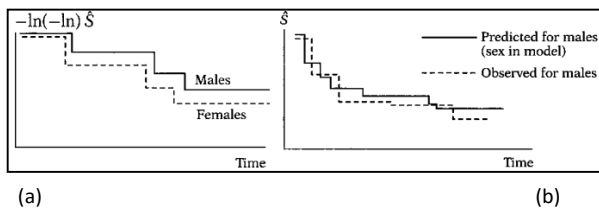
$$\hat{S}(t_{(j)}) = \prod_{i=1}^j \hat{Pr}(T > t_{(i)} | T \geq t_{(i)}) \quad (1)$$

C. Pengujian Asumsi Proportional Hazard

Asumsi *proportional hazard* adalah suatu keadaan dimana *hazard ratio* bersifat konstan terhadap waktu [10]. Terdapat tiga pendekatan yang dapat digunakan untuk menguji asumsi *proportional hazard* yaitu pendekatan grafik, pendekatan *goodness of fit* dan pendekatan variabel *time dependent*. Berikut ini merupakan penjelasan mengenai pengujian asumsi *proportional hazard* dengan menggunakan ketiga pendekatan tersebut

1. Pendekatan Grafik

Terdapat dua jenis grafik yang dapat digunakan dalam pengujian asumsi *proportional hazard* yaitu grafik plot $\ln(-\ln S(t))$ terhadap waktu *survival* dan plot *Kaplan-Meier* pengamatan (*observed*) dan prediksi (*expected*) dari model *Cox proportional hazard*. Berikut ini adalah ilustrasi gambar plot $\ln(-\ln S(t))$ dan plot *observed versus expected* kurva *survival*.



Gambar 1. Ilustrasi Grafik untuk Asumsi PH [10]

Gambar 1 (a), asumsi *proportional hazard* terpenuhi apabila garis antara kategori sejajar sedangkan Gambar 1 (b), asumsi *proportional hazard* terpenuhi apabila kurva *survival* pengamatan (*observed*) dan prediksi (*expected*) berdekatan (hampir berhimpit).

2. Pendekatan Goodness of Fit

Goodness of fit merupakan salah satu pendekatan secara statistika. Langkah-langkah pengujian asumsi *proportional hazard* dengan uji *goodness of fit* adalah sebagai berikut

- a. Menggunakan model *Cox proportional hazard* untuk mendapatkan residual *schoenfeld* untuk setiap variabel prediktor. Residual *schoenfeld* ada pada setiap variabel prediktor pada model dan pada setiap objek yang mengalami *event*.
- b. Membuat variabel *rank* waktu *survival* yang telah diurutkan berdasarkan waktu *survival* mulai dari individu yang mengalami *event* pertama kali.
- c. Menguji korelasi antara variabel residual *schoenfeld* dan *rank* waktu *survival*.

Residual *schoenfeld* dari variabel prediktor ke-*k* dari individu yang mengalami *event* pada waktu $t_{(j)}$ dirumuskan sebagai $PR_{kj} = x_{kj} - E\langle x_{kj} | R(t_{(j)}) \rangle$ [12] dimana

$$E\langle x_{kj} | R(t_{(j)}) \rangle = \frac{\sum_{l \in R(t_{(j)})} x_{kl} \exp(\beta' x_l)}{\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp(\beta' x_l)} \quad (2)$$

Keterangan

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

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

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

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

$$r_{RT, PR_k} = \frac{\sum_{j=1}^n (PR_{kj} - \overline{PR_{kj}})(RT_j - \overline{RT_j})}{\sqrt{\sum_{j=1}^n (PR_{kj} - \overline{PR_{kj}})^2} \sqrt{\sum_{j=1}^n (RT_j - \overline{RT_j})^2}} \quad (3)$$

dengan hipotesis sebagai berikut

$H_0 : \rho = 0$

$H_1 : \rho \neq 0$

Statistik uji

$$t_{hit} = \frac{r_{RT, PR_k} \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r_{RT, PR_k}^2}} \quad (4)$$

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

3. Pendekatan Variabel Time Dependent

Uji asumsi *proportional hazard* dengan menggunakan variabel *time dependent* menggunakan model *Cox extended* yang melibatkan fungsi waktu. Hipotesis yang digunakan sebagai berikut

$H_0 : \delta_1 = \delta_2 = \dots = \delta_q = 0$

H_1 : minimal terdapat satu $\delta_m \neq 0$; $m = 1, 2, 3, \dots, q$

dimana δ_m merupakan koefisien dari *q* variabel prediktor yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Fungsi waktu yang digunakan dapat berupa $t, \ln(t)$ dan fungsi waktu yang lain yang mengandung t . Pemilihan fungsi waktu yang digunakan dapat berdasarkan *p-value* yang dihasilkan dari variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* yang diinteraksikan dengan fungsi waktu. Fungsi waktu yang digunakan adalah fungsi waktu yang menghasilkan *p-value* terkecil. Statistik Uji yang digunakan menggunakan *likelihood ratio* sebagai berikut

$LR = -2 \ln L_{PH \text{ model}} - (-2 \ln L_{ext.cox \text{ model}}) \sim X_p^2$ (5)

D. Kanker Serviks

Kanker serviks atau disebut juga kanker leher rahim merupakan kanker yang tumbuh di dalam leher rahim (serviks) yaitu daerah yang terdapat pada organ reproduksi wanita, yang merupakan pintu masuk kearah rahim (uterus) dengan vagina [12]. Kanker serviks adalah kanker nomor tiga yang umum terjadi pada sistem reproduksi wanita setelah kanker ovarium dan endometrium [13][14].

Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks [15] yaitu usia, stadium,

adanya komplikasi, jenis pengobatan [16] serta kelas sosial [5]. Penelitian sebelumnya [4] memberikan hasil bahwa komplikasi merupakan faktor yang signifikan mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya dan probabilitas ketahanan hidup 1 tahun penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya sebesar 82%.

III. METODOLOGI PENELITIAN

A. Sumber Data

Data yang digunakan merupakan data sekunder yang didapatkan dari data rekam medis 817 pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD dr. Soetomo Surabaya sepanjang tahun 2014. Data tersebut diperoleh dari penelitian yang sebelumnya [4] dengan beberapa penambahan data.

B. Variabel Penelitian

Variabel yang digunakan pada penelitian kali ini adalah sebagai berikut

Tabel 1. Variabel Penelitian

Variabel	Nama Variabel	Deskripsi
T	Waktu <i>Survival</i>	Waktu pasien kanker serviks menjalani perawatan hingga dinyatakan meninggal atau berhenti / pindah saat penelitian berlangsung
d	Status Penderita	1: Pasien kanker serviks meninggal 0: Pasien kanker serviks tidak meninggal/ pindah berobat /meninggal karena hal lain.
X_1	Usia	Usia dari pasien
X_2	Stadium	0: Stadium 0 1: Stadium I (IA dan IB) 2: Stadium II (IIA dan IIB) 3: Stadium III (IIIA dan IIIB) 4: Stadium IV (IVA dan IVB)
X_3	Jenis Pengobatan	1: Kemoterapi 2: Transfusi PRC 3: Operasi 4: Kemoterapi + transfusi PRC
X_4	Penyakit penyerta	0: Tidak (Sebagai penyakit utama) 1: Ya (sebagai penyakit penyerta)
X_5	Komplikasi	0: Tidak ada komplikasi 1: Ada komplikasi
X_6	Status Anemia	0: Tidak menderit anemia 1: Menderit anemia

Skema *survival* pada penelitian kali ini adalah sebagai berikut

1. *Event* yang diteliti pada penelitian ini adalah kondisi pada saat pasien kanker serviks dinyatakan meninggal selama menjalani rawat inap.
2. Skala pengukuran penelitian ini adalah dalam satuan hari dimana penelitian dimulai pada tanggal 1 Januari 2014 – 31 Desember 2014.
3. Tipe sensor kanan dalam penelitian ini adalah kondisi saat pasien tidak dinyatakan meninggal hingga penelitian berakhir yaitu hingga tanggal 31 Desember 2014 atau selama periode penelitian pasien berhenti atau pindah pengobatan atau pasien kanker serviks meninggal dikarenakan penyebab lain selain kanker serviks.

C. Tahapan Analisis Data

Berikut ini adalah tahapan yang dilakukan dalam analisis data pada penelitian kali ini:

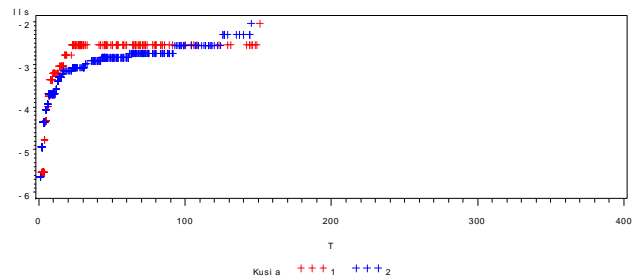
1. Menguji asumsi *proportional hazard* pada variabel prediktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks dengan tahapan sebagai berikut:
 - a. Menggunakan pendekatan grafik plot $\ln(-\ln S(t))$ untuk mengetahui apakah asumsi *proportional hazard* terpenuhi jika dilihat secara visual.
 - b. Menggunakan pendekatan uji *goodness of fit* untuk mengetahui apakah secara statistika asumsi *proportional hazard* terpenuhi.
 - c. Menentukan fungsi waktu yang digunakan pada pengujian asumsi *proportional hazard* menggunakan pendekatan variabel *time dependent* dan selanjutnya dilakukan pengujian menggunakan pendekatan variabel *time dependent*.
2. Mengidentifikasi variabel prediktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*.

IV. ANALISIS DAN PEMBAHASAN

A. Pengujian Asumsi Proportional Hazard

Pengujian asumsi *proportional hazard* pada data kasus kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya digunakan untuk mengetahui apakah laju terjadinya kematian pada penderita kanker serviks berdasarkan faktor-faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks bernilai konstan atau berubah bergantung waktu. Pada penelitian kali ini digunakan tiga pendekatan dalam pengujian asumsi *proportional hazard* yaitu metode grafik, metode *goodness of fit* dan metode variabel *time dependent*.

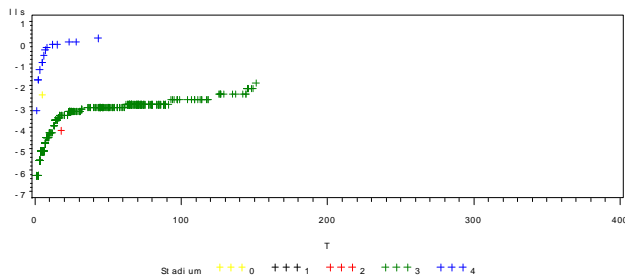
Metode grafik yang digunakan untuk pengujian asumsi *proportional hazard* adalah plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ untuk setiap faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks. Berikut ini akan ditunjukkan bagaimana bentuk plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ untuk faktor usia penderita



Gambar 2. Plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ Penderita Berdasarkan Usia

Gambar 2 menunjukkan plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ dari penderita kanker serviks berdasarkan faktor usia penderita. Warna merah menunjukkan penderita kanker serviks yang berusia dewasa sedangkan warna biru menunjukkan penderita kanker serviks yang berusia lansia. Plot merah dan biru terlihat sejajar, sehingga mengindikasikan bahwa laju terjadinya kematian pada penderita kanker serviks cenderung konstan atau dengan kata lain asumsi *proportional hazard* terpenuhi.

Bentuk plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ penderita kanker serviks berdasarkan faktor stadium ditunjukkan pada gambar sebagai berikut

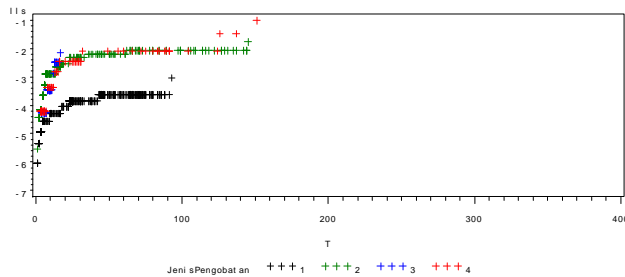


Gambar 3. Plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ Penderita Berdasarkan Stadium

Gambar 3 di atas menunjukkan plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ penderita kanker serviks berdasarkan faktor stadium. Dalam plot hanya muncul empat warna, warna kuning menunjukkan stadium 0, warna merah menunjukkan stadium II, warna hijau menunjukkan stadium III dan warna biru menunjukkan stadium IV. Plot untuk penderita kanker serviks stadium I tidak muncul sebab selama penelitian berlangsung, tidak ada satupun penderita kanker serviks stadium I yang meninggal dunia.

Secara visual, dapat dilihat plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ penderita kanker serviks stadium III dan IV sejajar yang mengindikasikan terpenuhinya asumsi *proportional hazard*. Plot penderita kanker serviks stadium 0 dan II tidak terlalu terlihat apakah sejajar atau tidak karena sedikitnya data. Sehingga tidak dapat disimpulkan secara visual apakah asumsi *proportional hazard* untuk faktor stadium terpenuhi atau tidak.

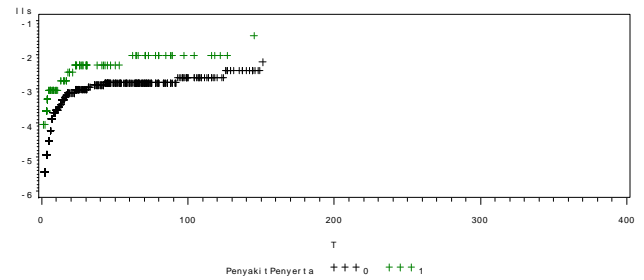
Gambar 4 di bawah ini menunjukkan plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ penderita kanker serviks berdasarkan faktor jenis pengobatan yang diberikan kepada penderita kanker serviks.



Gambar 4. Plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ Penderita Berdasarkan Jenis Pengobatan

Pada gambar di atas, warna hitam menunjukkan jenis pengobatan kemoterapi, warna hijau menunjukkan jenis pengobatan transfusi PRC, warna biru menunjukkan jenis pengobatan operasi dan warna merah menunjukkan jenis pengobatan kemoterapi sekaligus transfusi PRC. Berdasarkan gambar di atas dapat dilihat plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ penderita kanker serviks berdasarkan jenis pengobatan yang diberikan terlihat sejajar, bahkan untuk penderita kanker serviks yang diberikan pengobatan berupa transfusi PRC, operasi dan kemoterapi sekaligus transfusi PRC terlihat berhimpit sehingga mengindikasikan bahwa asumsi *proportional hazard* terpenuhi pada faktor jenis pengobatan.

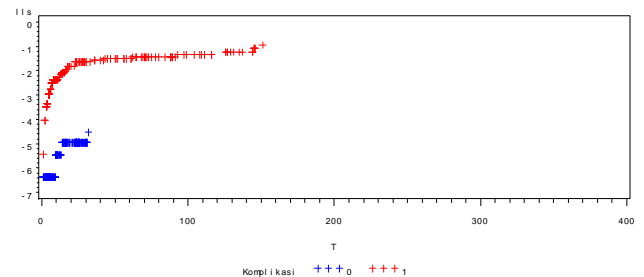
Bentuk plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ penderita kanker serviks berdasarkan faktor apakah kanker serviks merupakan penyakit utama atau penyakit penyerta ditunjukkan melalui Gambar 5.



Gambar 5. Plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ Penderita Berdasarkan Penyakit Penyerta

Warna hijau menunjukkan plot penderita dengan kanker serviks sebagai penyakit penyerta sedangkan warna hitam menunjukkan plot penderita dengan kanker serviks sebagai penyakit utama. Dari gambar tersebut terlihat plot tersebut sejajar dari awal hingga akhir, hal tersebut mengindikasikan bahwa laju terjadinya kematian pada kedua kelompok penderita kanker serviks cenderung konstan dan tidak berubah bergantung waktu. Sehingga secara visual dapat disimpulkan bahwa asumsi *proportional hazard* untuk faktor penyakit penyerta terpenuhi.

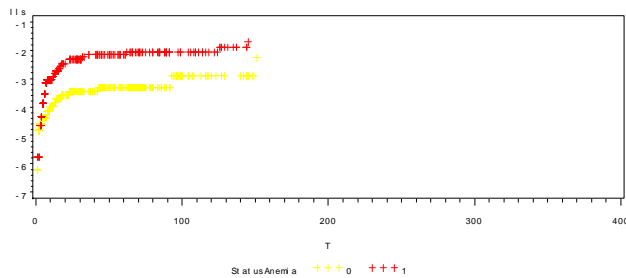
Pengujian asumsi *proportional hazard* menggunakan plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ pada faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks yaitu faktor komplikasi adalah sebagai berikut



Gambar 6. Plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ Penderita Berdasarkan Komplikasi

Warna biru pada gambar di atas menunjukkan penderita kanker serviks yang tidak mengalami komplikasi sedangkan warna merah menunjukkan penderita kanker serviks yang mengalami komplikasi. Berdasarkan gambar di atas dapat dilihat hingga hari ke 40 plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ untuk penderita kanker serviks yang tidak mengalami komplikasi cukup sejajar dengan plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ untuk penderita kanker serviks yang mengalami komplikasi. Namun karena sedikitnya data maka tidak diketahui apakah selanjutnya akan tetap sejajar atau tidak. Sehingga secara visual disimpulkan bahwa asumsi *proportional hazard* terpenuhi untuk faktor komplikasi.

Faktor status anemia pada penderita kanker serviks juga merupakan faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks sehingga perlu dilakukan pengujian asumsi *proportional hazard*. Warna kuning untuk penderita kanker serviks yang tidak mengalami anemia sedangkan warna merah untuk penderita kanker serviks yang mengalami anemia



Gambar 7. Plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ Penderita Berdasarkan Status Anemia

Gambar 7 di atas merupakan plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ penderita kanker serviks berdasarkan status anemia yang dimiliki penderita kanker serviks. Berdasarkan gambar di atas dapat dilihat plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ terlihat sejajar. Hal ini mengindikasikan bahwa faktor status anemia yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks memenuhi asumsi *proportional hazard*, yang berarti laju terjadinya kematian pada penderita kanker serviks baik yang mengalami anemia ataupun tidak mengalami anemia cenderung konstan. Gambar 7 di atas merupakan plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ penderita kanker serviks berdasarkan status anemia yang dimiliki penderita kanker serviks. Berdasarkan gambar di atas dapat dilihat plot $\ln(-\ln \hat{S}(t))$ terlihat sejajar. Hal ini mengindikasikan bahwa faktor status anemia yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks memenuhi asumsi *proportional hazard*, yang berarti laju terjadinya kematian pada penderita kanker serviks baik yang mengalami anemia ataupun tidak mengalami anemia cenderung konstan.

Pengujian asumsi *proportional hazard* dengan pendekatan grafik, biasanya menghasilkan keputusan yang berbeda antara satu pengamat dan pengamat yang lain sehingga perlu digunakan pendekatan lain yang lebih dapat menguatkan keputusan apakah asumsi *proportional hazard* terpenuhi atau tidak. Salah satu pendekatan statistik yang dapat digunakan adalah *goodness of fit*. Metode ini menghasilkan *p-value* untuk setiap faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks, sehingga dapat lebih meyakinkan jika dibandingkan metode grafik. *Goodness of fit* untuk setiap faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks ditunjukkan pada Tabel 2 berikut ini

Tabel 2. Uji Asumsi *Proportional Hazard* Pendekatan *Goodness of Fit*

Variabel	Korelasi	p-Value	Keputusan
Usia	0,012	0,9412	Gagal tolak H_0
Stadium (1)	0,866	<0,0001	Tolak H_0
Stadium (2)	0,119	0,4633	Gagal tolak H_0
Stadium (3)	0,267	0,0948	Gagal tolak H_0
Stadium (4)	-0,322	0,0425	Tolak H_0
Jenis Pengobatan (2)	-0,133	0,4098	Gagal tolak H_0
Jenis Pengobatan (3)	0,148	0,3613	Gagal tolak H_0
Jenis Pengobatan (4)	0,156	0,3342	Gagal tolak H_0
Penyakit Penyerta (1)	-0,165	0,3085	Gagal tolak H_0
Komplikasi (1)	0,089	0,5817	Gagal tolak H_0
Status Anemia (1)	0,011	0,9433	Gagal tolak H_0

Laju terjadinya kematian pada penderita kanker serviks dikatakan konstan atau tidak bergantung kepada waktu, jika tidak ada korelasi yang besar antara faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks dengan waktu

survival. Berdasarkan Tabel 2 di atas dapat diketahui variabel stadium 1 dan stadium 4 memiliki korelasi yang tinggi dengan waktu *survival*. Jika digunakan α sebesar 0,01 maka hanya variabel stadium 1 yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Namun jika digunakan α sebesar 0,05 maka variabel stadium 1 dan stadium 4 tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Namun jika dilihat dari karakteristik pada data, tidak satupun terjadi kematian pada penderita kanker serviks stadium 1, sehingga untuk meyakinkan apakah memang variabel stadium 1 dan stadium 4 tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* digunakan pendekatan variabel *time dependent*.

Pendekatan variabel *time dependent* menggunakan metode *extended Cox model* dengan menambahkan variabel bergantung waktu pada model. Digunakan fungsi waktu yaitu $\ln(T)$ sebab dapat memberikan *p-value* yang terkecil jika dibandingkan fungsi waktu yang lain. Hasil pengujian asumsi *proportional hazard* adalah sebagai berikut

Tabel 3. Uji Asumsi *Proportional Hazard*

Variabel	Chi-Square	p-Value	Keputusan
Usia $\times g(t)$	0,005	0,942	Gagal tolak H_0
Stadium (1) $\times g(t)$	0,000	0,999	Gagal tolak H_0
Stadium (2) $\times g(t)$	0,106	0,744	Gagal tolak H_0
Stadium (3) $\times g(t)$	2,466	0,116	Gagal tolak H_0
Stadium (4) $\times g(t)$	3,243	0,071	Tolak H_0
Jenis Pengobatan (2) $\times g(t)$	0,793	0,373	Gagal tolak H_0
Jenis Pengobatan (3) $\times g(t)$	1,182	0,276	Gagal tolak H_0
Jenis Pengobatan (4) $\times g(t)$	1,152	0,283	Gagal tolak H_0
Penyakit Penyerta (1) $\times g(t)$	1,045	0,306	Gagal tolak H_0
Komplikasi (1) $\times g(t)$	0,764	0,382	Gagal tolak H_0
Status Anemia (1) $\times g(t)$	0,002	0,959	Gagal tolak H_0

Tabel 3 menunjukkan hasil pengujian asumsi *proportional hazard* pada data menggunakan metode variabel *time dependent*. Berdasarkan tabel di atas dapat diketahui hanya variabel stadium 4 tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* pada taraf signifikansi 10. Hal tersebut menunjukkan penderita kanker serviks stadium 4 memiliki probabilitas ketahanan hidup yang berubah-ubah bergantung pada waktu.

V. KESIMPULAN DAN SARAN

Pengujian asumsi *proportional hazard* menggunakan pendekatan grafik memberikan kesimpulan bahwa variabel usia, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi dan status anemia memenuhi asumsi *proportional hazard* yang berarti probabilitas penderita kanker serviks meninggal karena kanker serviks konstan sepanjang waktu jika ditinjau dari faktor usia, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi dan status anemia. Sedangkan karena sedikitnya data, maka secara visual tidak dapat disimpulkan apakah variabel stadium memenuhi asumsi *proportional hazard* atau tidak. Dengan menggunakan pendekatan *goodness of fit* didapatkan kesimpulan bahwa variabel stadium 1 dan stadium 4 tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*, tetapi setelah ditinjau kembali kedalam data ternyata tidak terdapat satu kematianpun yang terjadi pada penderita kanker serviks stadium 1. Menggunakan pendekatan variabel *time dependent* didapatkan kesimpulan bahwa hanya variabel stadium 4 yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* sehingga dapat disimpulkan penderita kanker serviks stadium 4 memiliki

probabilitas meninggal karena kanker serviks berubah-ubah bergantung terhadap waktu.

Saran yang diberikan untuk penelitian selanjutnya adalah data yang digunakan sebaiknya ditambah hingga lima tahun karena *survival* kanker serviks lebih efektif jika diteliti selama lima tahun dan agar setiap kelas/ kelompok dapat terwakili.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] WHO. (2013). Comprehensive Cervical Cancer Prevention and Control: a Healthier Future for Girls and Women. *WHO Guidance Note*, 1-12.
- [2] Rasjidi, I. (2012). *Kanker Serviks dan Penanganannya*. Yogyakarta: Nuha Medika.
- [3] Dwipoyono, B. (2009). Kebijakan Pengendalian Penyakit Kanker (Serviks) di Indonesia. *Journal of Cancer Vol III No 3*, 109-116.
- [4] Inayati, K. D. (2015). Analisis *Survival* pada Pasien Kanker Serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya Menggunakan Model *Cox* Stratifikasi. *Tugas Akhir ITS*.
- [5] International Agency for Research on Cancer. (2005). *IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol 10: Cervix Cancer Screening*. Prancis: IARC press.
- [6] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2008). *Management of Cervical Cancer A National Clinic Guideline*. Skotlandia: SIGN.
- [7] Sirait, A. M., Iwan, A., & Farid, A. (1997). Ketahanan Hidup Penderita Kanker Serviks di Rumah Sakit Cipto Mangun Kusumo Jakarta. *Majalah Obstet Ginekologi 21 (3)*, 183-190.
- [8] Wijayanti, R. (2014). Perbandingan Analisis Regresi *Cox* dan Analisis *Survival* Bayesian pada Ketahanan Hidup Kanker Serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. *Tesis ITS*.
- [9] Gayatri, D. (2002). Hubungan Stadium Dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun Pasien Kanker Serviks di RSUPN Cipto Mangun Kusumo dan RSK Dharmais. *Tesis UI*.
- [10] Kleinbaum, D. G., & Klein, M. (2012). *Survival Analysis A Self-Learning Text Third Edition*. Newyork: Springer.
- [11] Aini, I. N. (2011). *Extended Cox Model* untuk *Time Independent Covariate* yang Tidak Memenuhi Asumsi *Proportional Hazard* Pada Model *Cox Proportional Hazard*. *Skripsi Universitas Indonesia*.
- [12] Marjikoen, P. (2007). *Tumor Ganas Alat Genital*. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo.
- [13] Datta, M. (2010). *Rujukan Cepat Obstetri & Ginekologi*. Jakarta: EGC.
- [14] Sari, L. (2008). Pemeriksaan Pap's Smear dengan Metode Thinprep. *Indonesian Journal of Cancer*, 78-81.
- [15] American Cancer Society. (2014). *Cancer Facts in Medical Research*. Atlanta: American Cancer Society.
- [16] Suwiyoga. (2010). Beberapa Masalah Pap Smear Sebagai Alat Diagnosis Dini Kanker Serviks di Indonesia. *Journal Universitas Udayana*.