

MODEL MIXTURE SURVIVAL PADA KETAHANAN HIDUP PENDERITA TUMOR DENGAN PENDEKATAN REGRESI COX PROPORTIONAL HAZARD

Adnan Sauddinⁱ, Indo Upeⁱⁱ

ⁱ Prodi Matematika FST, UINAM, Adnan.sauddin@uin-alauddin.ac.id

ⁱⁱ Mahasiswa Program Studi Matematika-FST, UINAM

ABSTRAK. *Mamae cancer* merupakan suatu penyakit yang berkaitan dengan pertumbuhan sel yang abnormal dalam kategori merusak atau penyakit yang menyerang hampir sepertiga dari penyakit yang dijumpai pada wanita. Dalam artikel ini bertujuan menggambarkan tingkat survival penderita tumor dengan pendekatan Regresi *Cox Proportional Hazard*. Hasil analisis menunjukkan bahwa umur pasien dan stadium klinis dengan tempat penelitian di rumah sakit Labuang Baji Makassar. Berdasarkan hasil analisis, diperoleh model *mixture* pertama $h_{mix1}(t) = h_0(t) \cdot \exp(-0.0197 x_1 - 4.152 x_{2[3]} - 3.185 x_{2[4]})$ dan model *mixture* kedua $h_{mix2}(t) = h_0(t) \cdot \exp(-0.03083 x_1)$. Perbedaan antara hasil dari kedua model *mixture* disebabkan oleh proporsi data komponen yang terbagi atas 2 titik puncak.

Kata Kunci: *mamae cancer, mixture model, proportional hazard, cox regression, klinis, rumah sakit labuang baji makassar*

1. PENDAHULUAN

Kanker payudara ini merupakan penyebab kematian kedua setelah dari kanker paru pada wanita dan menempati urutan tertinggi dari seluruh jenis penyakit. Setiap tahun ditemukan kurang lebih dari 1,1 juta kasus baru dengan angka kematian lebih dari 410.000 kasus dan mengalami peningkatan lebih dari 5% per tahun[1].

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang berasal dari kelenjar payudara. Ketika sekelompok sel tidak normal pada payudara yang terus tumbuh berupa penggandaan[2]. Sel-sel ini berbentuk benjolan di payudara. Jika benjolan kanker tidak dibuang ataupun tak terkontrol, sel-sel kanker bisa menyebar pada bagian tubuh yang lain.

Menurunkan resiko yang dapat muncul akibat dari adanya kanker payudara, atau menaikkan ketahanan hidup pasien berkaitan dengan adanya penyakit ini, mempelajari dan memahami faktor-faktor yang dapat meningkatkan daya tahan atau

survival pasien merupakan hal yang mungkin untuk dilakukan.

Mempelajari, mengamati, serta penelitian terkait Prilaku penyakit dan faktor penyebabnya serta faktor yang dapat mendorong survivalnya seorang pasien telah banyak dilakukan dengan menggunakan berbagai metode. Analisis survival merupakan salah satu metode yang paling populer penggunaannya untuk penelitian pada bidang medis. Keterbatasan jumlah data yang dapat diperoleh atau harapan jumlah kejadian yang sangat kecil pada bidang medis, kondisi tersebut menyebabkan sangat sulit untuk memenuhi kaidah-kaidah data atau kriteria-kriteria dalam uji statistik.

Salah satu analisis statistik yang populer digunakan dalam analisis survival khususnya pada bidang-bidang medis adalah Regresi *cox*[4]. *Mixture survival* merupakan pengembangan lebih lanjut dari pemodelan data survival. Model ini digunakan untuk mengestimasi proporsi pasien yang sembuh juga digunakan untuk mengestimasi probabilitas survival pasien yang tak sembuh.

2. TINJAUAN PUSTAKA

Analisis survival merupakan salah satu cabang statistika yang mempelajari teknik analisis data survival. Data survival merupakan data yang berkaitan dengan lama waktu bertahan dari suatu individu sampai munculnya kejadian tertentu. Misalnya waktu terjadinya infeksi terhadap penyakit tertentu, waktu yang dibutuhkan seorang pasien untuk memberikan respon setelah dilakukan terapi, waktu bertahan hidup bagi penderita tumor, dan sebagainya[5].

Fungsi survival misalkan T adalah waktu bertahan hidup sampai munculnya kejadian tertentu. Kejadian yang dimaksud misalnya kematian, berkembangnya penyakit tertentu,

kambuhnya penyakit setelah dilakukan terapi, dan lain-lain. Fungsi survival $S(t)$, mendefinisikan probabilitas dari suatu individu untuk bertahan hidup setelah waktu yang ditetapkan, namakan t ,

$$\begin{aligned} S(t) &= P(T \geq t) \\ &= 1 - P(T \leq t) \\ S(t) &= 1 - F(t) \end{aligned} \quad (0.1)$$

Fungsi kepadatan peluang didefinisikan sebagai batas probabilitas bahwa suatu individu mati interval waktu yang pendek dari t hingga $t + \Delta t$ atau secara sederhana probabilitas kematian dalam interval yang pendek per unit waktu.

$$\begin{aligned} f(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < (t + \Delta t))}{\Delta t} \\ f(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t} \end{aligned} \quad (0.2)$$

Fungsi hazard $h(t)$ mendefinisikan laju kegagalan atau kematian dari suatu individu untuk mampu bertahan setelah melewati waktu yang ditetapkan yaitu t hingga $t + \Delta t$. Hal ini dapat dituliskan sebagai berikut:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < (t + \Delta t) | T \geq t)}{\Delta t} \quad (0.3)$$

PEMODELAN MIXTURE SURVIVAL

Mixture survival merupakan pengembangan dari pemodelan data survival[6]. Model mixture survival dengan pendekatan regresi cox proportional hazard dapat tuliskan dalam bentuk[7]:

$$f(x | \pi, \theta) = \pi f(x | \theta_1) + (1 - \pi) f(x | \theta_2)$$

Fungsi survival distribusi mixture weibull dengan persamaan didefinisikan sebagai berikut:

$$S(t | \theta) = \pi e^{\lambda_1 t^{\gamma_1}} + (1 - \pi) e^{\lambda_2 t^{\gamma_2}} \quad (0.4)$$

Fungsi laju kegagalan yang sesuai dapat didefinisikan sebagai berikut:

$$h(t | \theta) = \pi \lambda_1 \gamma_1 t^{\gamma_1 - 1} + (1 - \pi) \lambda_2 \gamma_2 t^{\gamma_2 - 1} \quad (0.5)$$

REGRESI COX PROPORTIONAL HAZARD

Model Cox dapat dilihat hubungan antara variabel bebas terhadap variabel terikat yaitu waktu survival melalui fungsi hazardnya[8]. Risiko kematian individu pada waktu tertentu bergantung pada nilai x_1, x_2, \dots, x_p dari p variabel bebas. Himpunan nilai variabel bebas pada model Cox direpresentasikan oleh vector \mathbf{x} , sehingga $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_p)$. Diasumsikan X

merupakan variabel bebas yang independen terhadap waktu. Model Cox dapat dituliskan sebagai berikut:

$$h_i(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_p x_{pi}) \quad (0.6)$$

$$h_0(t) = \lambda \gamma t^{\gamma - 1}$$

sehingga

$$h_i(t) = \exp(\beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{pi}) \lambda \gamma t^{\gamma - 1} \quad (0.7)$$

Rumus model Cox pada persamaan (1.3) memiliki sifat bahwa jika semua X sama dengan nol, maka rumus tereduksi menjadi fungsi hazard dasar $h_0(t)$. Dengan demikian $h_0(t)$ dianggap sebagai awal atau dasar dari fungsi hazard, dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} h_i(t) &= h_0(t) \exp(\beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_p x_{pi}) \\ &= h_0(t) \exp(\beta_1 \times 0 + \dots + \beta_p \times 0) \\ &= h_0(t) \exp(0) \\ &= h_0(t) \end{aligned} \quad (0.8)$$

3. METODOLOGI

Data rekam medis dari salah satu rumah sakit di Sulawesi Selatan reang waktu tahun 2014 hingga 2015 menjadi obyek dari analisis survive yang berkaitan dengan penyakit kanker payudara. Variabel yang diperhatikan adalah lama waktu rawat inap pasien (hari) dengan faktor-faktor yang mempengaruhinya dari variabel independent, diantaranya-faktor usia, stadium klinis-I (*Ca-Mammae*), II (*Tumor Mammae*), III (*Tumor Mamme Multiple dan hepatitis*), IV (*Tumor Mammae Post dan Post OP*)

Prosedur Analisis

Langkah-langkah analisis model mixture survival pada life survive dari pasien kanker payudara, dijelaskan sebagai berikut: model mixture survival dengan metode regresi cox proportional hazard dengan cara:

1. Mencari nilai estimasi parameter distribusi weibull.
2. Menghitung fungsi survival dan fungsi hazard dari nilai estimasi parameter distribusi weibull.
3. Membentuk model mixture survival berdasarkan persamaan fungsi waktu survival dengan pendekatan cox hazard

$$h_i(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_p x_{pi}) \quad (0.9)$$

4. HASIL

Profile Data

Terdapat 130 data yang akan dimodel
Tabel 4.1 Sebaran data berdasarkan banyaknya pasien yang dirawat pada Tahun 2014 – 2015

No.	Bulan	Tahun 2014	Tahun 2015
1	Januari	6	6
2	Februari	7	6
3	Maret	7	7
4	April	4	5
5	Mei	4	6
6	Juni	5	6
7	Juli	7	7
8	Agustus	8	3
9	September	6	4
10	Oktober	5	5
11	November	5	3
12	Desember	4	4
Jumlah		68	62

Sumber data: Rumah Sakit Labuang Baji Tahun 2014 – 2015

Dari 130 pasien, terdaot 120 jumlah kejadian yang memenuhi, dan 10 pasien sebagai data tersensor.

Dari 130 pengamatan atau paissen, distribusi berdasarkan usia pasien berkisar antara 15 – 69 tahun. Stadium penyakit yang diderita I (29 Pasien), II (64 Pasien), III (11 Pasien), dan IV (26 Pasien)

Uji Penentuan Distribusi

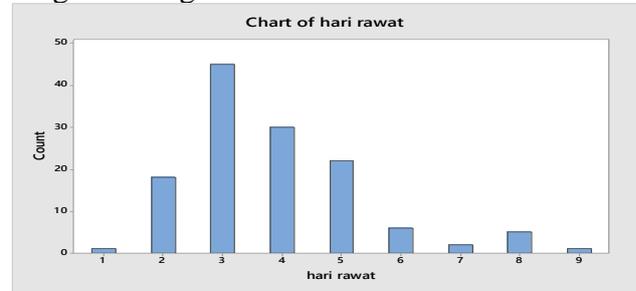
Untuk mendapatkan hasil analisis yang memenuhi kriteria keakuratan, maka data seharus dianalisis berdasarkan distribusi yang sebenar atau yang bersesuaian dengan data. Dari hasil analisi dengan menggunakan uji *Anderson Darling* menunjukkan bahwa data dari variabel lama rawat inap pasien penderita kanker payudara mengikuti **distribusi Weibull**.(lihat table .Tabel 1. Indeks Pendugaan Distribusi).

Tabel 1. Indeks Pendugaan Distribusi

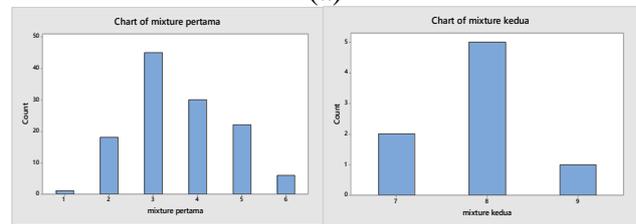
Distribusi	Anderson Darling	Keputusan (P-value)
Normal	5.115	<0.005
Weibull	4.620	<0.010
Exponential	23.755	<0.003

Indentifikasi Pola Mixture

Setelah mendapatkan informasi terkait dengan distribusi yang sesuai dengan data, langkah selanjutnya adalah mendeteksi kemungkinan adanya pola mixture dari data. Dari hasil analisis nampak adanya pola mixture yang ditunjukkan dengan puncak grafik histogram yang bergelombang atau lebih dari satu.



(a)



(b)

(c)

Gambar 1. (a) Pola lama rawat inap keseluruhan pasien (b) pola pertama dari lama rawat inap (c) pola kedua lama rawa inap pasien)

Dari diagram histogram pada gambar 1 (a) menunjukkan kecenderungan akan adanya pola mixture, jika dilakukan analisis dengan memisahkan kedua keadaan tersebut, nampak bahwa (b) dan (c) adanya pola seragam pada setiap grafik tersebut. Dengan demikian lama rawat inap pasien menunjukkan pola mixture.

Estimasi Parameter

Menentukan nilai *survival* dengan mengestimasi nilai parameter distribusi *weibull*.

Tabel 2. Nilai Estimasi Distribusi Weibull

Node	Mean	2,5%	Median	97,5%
π_1	0.2579	0.1092	0.2454	0.4749
π_2	0.7421	0.5252	0.7546	0.8908
γ_1	0.3496	-1950	2.949	1964
γ_2	1.197	-1949	3.434	1965
λ_1	2.79	2.355	2.786	3.236
λ_2	3.637	3.061	3.635	4.225

Tabel 2 merupakan nilai estimasi parameter dari distribusi Weibull dengan kriteria signifikansi,

bahwa nilai antara interval 2,5% dan 97,5% tidak boleh memuat nol.

Menghitung Nilai fungsi Survival dan Fungsi Hazard

Dengan menggunakan persamaa (0.4) dan (0.5), diperoleh nilai estimasi dari fungsi survive dan fungsi hazard. Sebagaimana ditampilkan dalam table berikut

Tabel 3. Nilai Harapan fungsi Survival dan Fungsi Hazard

Lama rawat inap	$S(t)$	$h(t)$
1 hari	0.035381	3.482276
2 hari	0.007548	3.863683
3 hari	0.00429	4.134484
4 hari	0.002781	4.347379
5 hari	0.001926	4.524367
6 hari	0.001395	4.676719
7 hari	0.001045	4.811018
8 hari	0.000803	4.931461
9 hari	0.00063	5.0409

Interpretasi dari hasil perhitungan nilai fungsi survival dan fungsi hazard, bahwa apabila nilai

Tabel 4. Nilai Estimasi Parameter Mixture Pertama

Node	Mean	Sd	Mc Error	2,5%	Median	97,5%
beta.age	-0.0197	0.00962	0.00148	-0.0394	-0.0192	-0.0027
beta.dis[1]	-1.239	1.371	0.2726	-3.142	-1.593	1.742
beta.dis[2]	-2.541	1.43	0.2866	-4.474	-2.965	0.5794
beta.dis[3]	-4.152	1.719	0.315	-6.657	-4.54	-0.3779
beta.dis[4]	-3.185	1.458	0.2897	-5.088	-3.601	0.03706

Tabel 5. Nilai Estimasi Parameter Mixture Kedua

Node	Mean	Sd	Mc Error	2,5%	Median	97,5%
beta.age	-0.03083	0.04069	0.005643	-0.1066	-0.03399	0.047721
beta.dis[1]	2.915	101.7	2.991	-195.1	5.067	209.2
beta.dis[2]	4.367	4.818	0.7677	-3.54	3.871	15.08
beta.dis[3]	2.393	4.99	0.7923	-5.946	1.822	13.38
beta.dis[4]	2.389	4.935	0.8072	-5.363	1.839	13.41

Regresi-cox proporsional Hazard untuk mixture pertama

Dengan menggunakan persamaan (0.9), serta mengacu pada Tabel 4, diperoleh model

fungsi survival menurun dan fungsi hazard naik, maka dapat disimpulkan bahwa semakin lama pasien dirawat, peluang untuk bertahan akan semakin rendah dan laju kegagalan pasien akan tinggi. Dari table tersebut, untuk 5 hari masa perawatan dari fungsi survival, diberikan nilai sebesar 0.001926 (0.001923%) yang bermakna jumlah pasien yang bertahan dari penyakit. Sedangkan untuk fungsi hazard untuk lama masa perawatan yang sama, diberikan nilai fungsi hazard sebesar 4.524367 yang menunjukkan laju kegagalan pasien untuk bertahan hidup hingga hari ke-5 (4.5%) tiap satu waktu.

5. PEMBAHASAN

Menentukan Faktor yang Mempengaruhi Laju Kesembuhan

Hasil estimasi parameter model mixture pertama dan kedua, bahwa pada interval 2,5% hingga 97,5% menyatakan nilai estimasi parameter dari distribusi weibul.bahwa faktor yang mempengaruhi lama rawat inap pasien adalah usia dan stadium klinis untuk mixture pertama sedangkan untuk mixture kedua adalah faktor usi

$$h_1(t) = h_0(t) \exp(-0.0197x_1 - 4.152x_{2[3]} - 3.185x_{2[4]})$$

Dari persamaan tersebut, variabel umur (x_1) dengan nilai parameter, $\hat{\beta} = -0.0197$, diperoleh nilai eksponennya 0.980491. Nilai tersebut

memberikan gambaran bahwa, laju kesembuhan pasien lebih rendah dibandingkan dengan usia satu tingkat lebih muda. Sedangkan untuk variabel stadium klinis (x_2) dengan kategori stadium 3 dan stadium 4, diberikan nilai sebesar -4,152 dan -3,185 untuk $\hat{\beta}_{2[3]}$ dan $\hat{\beta}_{2[4]}$ secara berurutan, juga dengan nilai eskponen sebesar 0.015733 dan 0.041378 masing untuk $\hat{\beta}_{2[3]}$ dan $\hat{\beta}_{2[4]}$ secara berurutan. Hal tersebut menjelaskan bahwa, kemampuan pasien dalam keadaan stadium 3 untuk bertahan hidup cenderung lebih besar dibandingkan dengan pasien dalam keadaan stadium 4, dengan perbandingan 63.561% : 24.168%

Regresi-Cox Proporsional Hazard untuk Mixture Kedua

Bahwa faktor yang berpengaruh pada mixture kedua adalah faktor usia saja. Dengan demikian, merujuk persamaan (0.9), model regresi-cox proporsional hazard dapat kita tentukan, yaitu
$$h_{mix2} = h_0(t) \exp(-0.03083x_1)$$

Dari model tersebut, nilai eksponen untuk $\hat{\beta} = -0.03083$ adalah 0.9694, artinya semakin tinggi usia pasien pada saat masuk masa perawatan maka laju kesembuhannya cenderung lambat dibandingkan dengan usia yang lebih muda.

6. KESIMPULAN

Pembahasan hasil menunjukkan bahwa faktor usia, baik pada model mixture pertama dan kedua, sebagai faktor yang mempengaruhi kemampuan untuk bertahan. Bahwa semakin tua usia pasien yang terserang penyakit kanker payudara, daya tahan tidak lebih kuat dibandingkan dengan yang usianya lebih muda. Demikian halnya dengan faktor stadium penyakit kanker payudara yang diderita seorang pasien, hasil penelitian menunjukkan bahwa semakin tinggi stadium maka kemampuan untuk bertahan pun tidak lebih besar yang stadium yang lebih rendah.

7. DAFTAR PUSTAKA

- [1] Tapan, E. (2005). *"Kanker, Antioksidan, dan Terapi Komplementer"*. Jakarta:PT Elex Media Komputindo.
- [2] Purwoastuti, Endang. 2008. *"Kanker Payudara Pencegahan dan Deteksi Dini"*. Yogyakarta: Kanisius, h.3.
- [3] Rahmatika. 2003. *"Penatalaksanaan Kanker Payudara Terkini"*. Jakarta: Pustaka Populer Obor, h.2.
- [4] Lisa. 2012. *"Analisis Survival dengan Model Regresi Cox"*. Jurnal Matematika Vol.2 No. 2, Desember 2012.ISSN:1693-1394, h. 26.
- [5] Saputra, Ari Sigit dkk. 2013. *"Pemodelan Mixture Survival"*. Jurnal Biometrika dan Kependudukan, Vol.2, No.1 Juli 2013:76
- [6] Dwidayati, dkk. 2013. *"Konvergensi Estimator dalam Model Mixture Berbasis Missing Data"*. Jurnal MIPA36(2), h.186.
- [7] Rejki Najihatur, dkk. 2015. *"Bayesian Reversible Jump Markov Chain Monte Carlo untuk Pemodelan Mixture Survival"*. Surabaya: ITS. h. 597.