

## BAB I. PENGANTAR ANALISIS SURVIVAL

### I.1. Apa itu Analisis Survival?

**Analisis survival** adalah suatu himpunan dari prosedur statistika untuk analisis data yang mana variabel menarik yang diakibatkan adalah waktu (time) sampai suatu peristiwa terjadi. **Waktu (time)** yang dimaksud adalah tahun, bulan, minggu atau hari dari awal mengikuti suatu individu sampai suatu peristiwa terjadi. Sebagai alternatif waktu dapat menunjuk ke usia dari individu ketika suatu peristiwa terjadi. **Peristiwa** yang dimaksud adalah kematian, terjadinya penyakit, kambuh dari *remission*, pemulihan atau pengalaman tertentu yang menarik yang mungkin terjadi pada individu. Yang dimaksud **Remission** dalam istilah kedokteran adalah keadaan tidak adanya aktivitas penyakit pada pasien yang diketahui memiliki penyakit kronis yang tidak dapat disembuhkan.

Meski lebih dari satu aktivitas dapat dianggap dalam analisis yang sama, namun diasumsikan bahwa hanya satu peristiwa tertentu yang menarik. Bila dipandang lebih dari satu aktivitas (misal kematian karena beberapa penyebab), problem statistika dapat digolongkan sebagai problem recurrent events (peristiwa berulang) atau competing risks. Dalam analisis survival, biasanya merujuk variabel waktu (time) sebagai waktu survival, sebab waktu survival menyatakan waktu yang mana individu telah "bertahan" selama beberapa periode berlangsung. Tipe peristiwa yang lain merujuk sebagai suatu kegagalan (failure), karena peristiwa yang menarik biasanya adalah kematian, terkena penyakit atau beberapa pengalaman individu yang negatif lainnya.

Berikut adalah contoh problem analisis survival karena outcome variabel adalah waktu sampai suatu peristiwa terjadi.

1. Penelitian dilakukan pada pasien leukimia, bertujuan untuk melihat berapa lama (dalam minggu) pasien berada dalam remission.
2. Penelitian dilakukan pada sekelompok individu yang bebas penyakit selama beberapa tahun untuk melihat siapa yang terkena penyakit jantung.
3. Penelitian dilakukan pada populasi lansia (60+ tahun) selama 13 tahun berlangsung untuk melihat berapa lama individu (lansia) tetap bertahan hidup.
4. Penelitian (bidang sosiologi) dilakukan pada orang (hukuman) yang baru saja dibebaskan dengan jaminan untuk melihat berapa minggu mereka akan ditahan kembali.
5. Penelitian yang dilakukan pasien untuk melihat berapa bulan pasien bertahan hidup setelah menerima transplantasi (pencangkokan) jantung.

## I.2. Data Tersensor

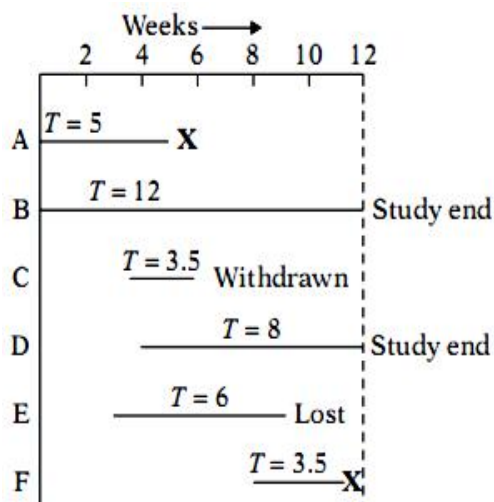
Kebanyakan analisis survival harus mempertimbangkan problem analitis yang utama yang disebut penyensoran. Pada intinya, penyensoran terjadi ketika ada beberapa informasi tentang waktu survival individu, tetapi waktu survival tidak diketahui secara persis. Contoh penyensoran, misalkan penelitian berakhir ketika ada pasien leukemia masih dalam remission (yaitu tidak terjadi peristiwa), maka waktu survival pasien itu dianggap tersensor. Waktu survival pasien tersebut sedikitnya selama periode berlangsung, tetapi jika pasien tersebut keluar dari remission setelah penelitian berakhir, maka waktu survival secara lengkap atau persis pasien tersebut tidak diketahui.

### Leukemia patients in remission:



Secara umum ada tiga alasan mengapa penyensoran mungkin terjadi:

1. individu tidak mengalami peristiwa sebelum penelitian berakhir;
2. individu hilang dari pengamatan pada waktu periode penelitian;
3. individu menarik diri dari penelitian karena suatu peristiwa yang bukan merupakan peristiwa yang menarik dalam penelitian.



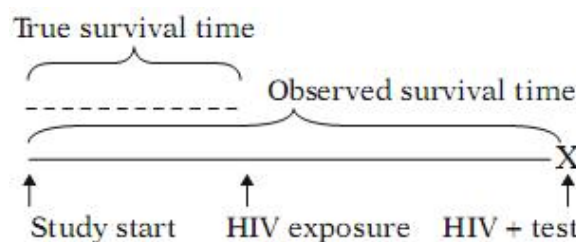
Keadaan ini secara grafis digambarkan pada contoh berikut. Individu A diamati dari awal penelitian sampai terjadi peristiwa pada minggu ke 5; waktu survivalnya adalah 5 minggu dan tidak tersensor. Individu B juga diamati dari awal penelitian, tetapi sampai akhir periode penelitian yakni minggu ke 12 tanpa terjadi peristiwa; waktu survival tersensor karena tidak dapat diketahui persis (sekurang-kurangnya waktu 12 minggu). Individu C masuk dalam penelitian antara minggu kedua dan ketiga dan diamati sampai dia menarik diri dari penelitian pada 6 minggu; waktu survival individu C tersensor setelah 3,5 minggu.

Individu D masuk dalam penelitian pada minggu ke 4 dan diamati sampai akhir penelitian tanpa terjadi peristiwa; waktu survival tersensor yakni sekurang-kurangnya 8 minggu. Orang E masuk dalam penelitian pada minggu ke 3 dan diamati ketika minggu ke 9 hilang dari pengamatan; waktu survival tersensor adalah 6 minggu. Orang F masuk dalam penelitian pada minggu ke 8 dan diamati sampai terjadi peristiwa pada minggu ke 11,5. Seperti orang A, tidak terjadi penyensoran di sini, waktu survivalnya 3,5 minggu.

Person	Survival time	Failed (1); censored (0)
A	5	1
B	12	0
C	3.5	0
D	8	0
E	6	0
F	3.5	1

Tabel data waktu survival untuk enam individu disajikan sebagai ilustrasi sederhana dalam analisis survival. Waktu survival masing-masing individu dicatat sampai terjadinya peristiwa atau sampai dengan penyensoran. Contoh, data untuk individu C adalah waktu survival sebesar 3,5 dan indikator penyensoran adalah 0, sedangkan untuk individu F waktu survival adalah 3,5 dan indikator penyensoran adalah 1 (tidak terjadi peristiwa).

Pada contoh di atas, empat individu tersensor karena waktu survivalnya tidak lengkap di sisi kanan dari periode berikutnya. Ini terjadi saat penelitian berakhir atau ketika orang itu hilang atau ditarik dari pengamatan. Interval waktu survival secara lengkap individu tersebut, tidak diketahui secara riil, karena telah terpotong (yaitu, tersensor) di sisi kanan interval waktu survival yang diamati. Jenis data ini disebut sebagai tersensor kanan. Meskipun data dapat juga tersensor kiri, sebagian besar data survival adalah tersensor kanan.



Data tersensor kiri dapat terjadi jika waktu survival sesungguhnya dari individu adalah kurang dari atau sama dengan waktu survival yang diamati dari individu itu. Sebagai contoh, jika individu diamati sampai mereka menjadi positif HIV, maka akan dicatat sebagai peristiwa yang

terjadi ketika individu pertama kali teruji positif HIV. Padahal mungkin persisnya saat pertama terkena virus tidak diketahui, sehingga persisnya peristiwa itu terjadi juga tidak diketahui. Dengan demikian, waktu survival tersensor pada sisi kiri karena waktu survival sesungguhnya dimulai dari awal penelitian, berakhir saat ketahuan terkena, lebih pendek dari pada waktu pengamatan, yang mana berakhir ketika subjek teruji positif.

### I.3. Terminologi dan Notasi

Berikut adalah istilah matematika dan notasi dasar untuk analisis survival. Pertama, variabel acak  $T$  menyatakan waktu survival seseorang. Karena  $T$  menunjukkan waktu, maka nilai yang mungkin meliputi semua bilangan non negatif. Huruf kecil  $t$  menunjukkan setiap nilai spesifik untuk variabel acak  $T$ . Huruf delta ( $\delta$ ) merupakan suatu variabel acak (0,1) yang menunjukkan kegagalan atau tersensor.  $\Delta=1$  untuk kegagalan yaitu jika peristiwa terjadi selama periode penelitian, atau  $\delta=0$  jika waktu survival tersensor pada akhir periode penelitian.

Misalkan waktu survival  $T$  mempunyai fungsi distribusi probabilitas dengan fungsi densitas  $f(t)$ , maka fungsi distribusi kumulatif (cdf) bagi  $T$ , ditulis sbg

$$F(t) = P(T < t) = \int_0^t f(u)du$$

menyatakan probabilitas waktu survival bernilai lebih kecil dari  $t$ .

Fungsi ketahanan (survivor) dari  $T$ ,

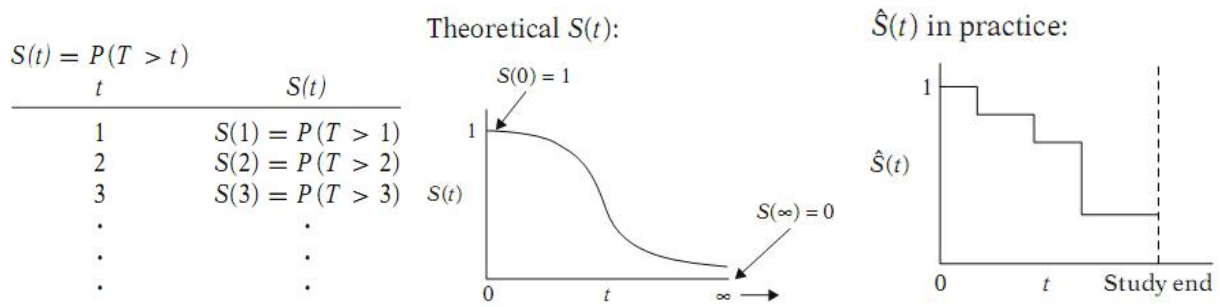
$$S(t) = P(T \geq t) = 1 - F(t)$$

menyatakan probabilitas individu bertahan melebihi waktu  $t$ : yakni,  $S(t)$  adalah probabilitas bahwa variabel acak  $T$  melebihi  $t$ .

Secara teoritis, rentang  $t$  dari 0 sampai tak hingga, fungsi survivor dapat digambarkan sebagai kurva halus. Semua fungsi survivor memiliki karakteristik berikut:

- a. non increasing; yaitu, menuju ke bawah dengan meningkatnya  $t$ ;
- b. pada waktu  $t=0$ ,  $S(t)=S(0)=1$ , yaitu pada awal penelitian, karena belum ada yang mendapat peristiwa, probabilitas untuk bertahan hidup waktu 0 adalah satu;
- c. pada waktu  $t=\infty$ ,  $S(t)=S(\infty)=0$ , yaitu, secara teori, jika periode penelitian ditingkatkan tanpa batas, akhirnya tak seorangpun akan bertahan, sehingga kurva survivor akhirnya pasti turun menuju nol.

Dalam praktek, bila menggunakan data aktual, penaksir fungsi survivor (dinotasikan dengan  $\hat{S}(t)$ ) merupakan fungsi tangga, bukan kurva halus. Karena periode penelitian tidak pernah tak terbatas lamanya dan mungkin ada risiko bersaing untuk gagal, itu adalah mungkin bahwa tidak semua orang meneliti terjadi peristiwa tersebut. sehingga tidak akan mungkin menuju nol pada akhir penelitian.

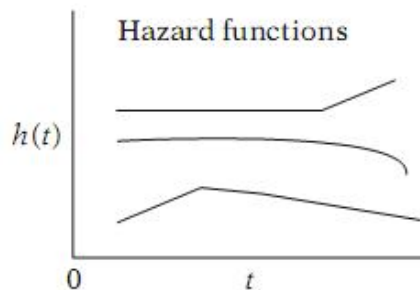


Fungsi kegagalan (hazarda),  $h(t)$ , menyatakan laju kegagalan sesaat pada waktu  $t$  dengan syarat bahwa individu tersebut mampu bertahan sampai  $t$ . Kadang-kadang fungsi hazard disebut laju kegagalan bersyarat. Dinyatakan dengan rumus:

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

$P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t) = P(\text{individu 'gagal' dalam interval } [t, t + \Delta t] \text{ diketahui individu mampu bertahan sampai } t)$ .

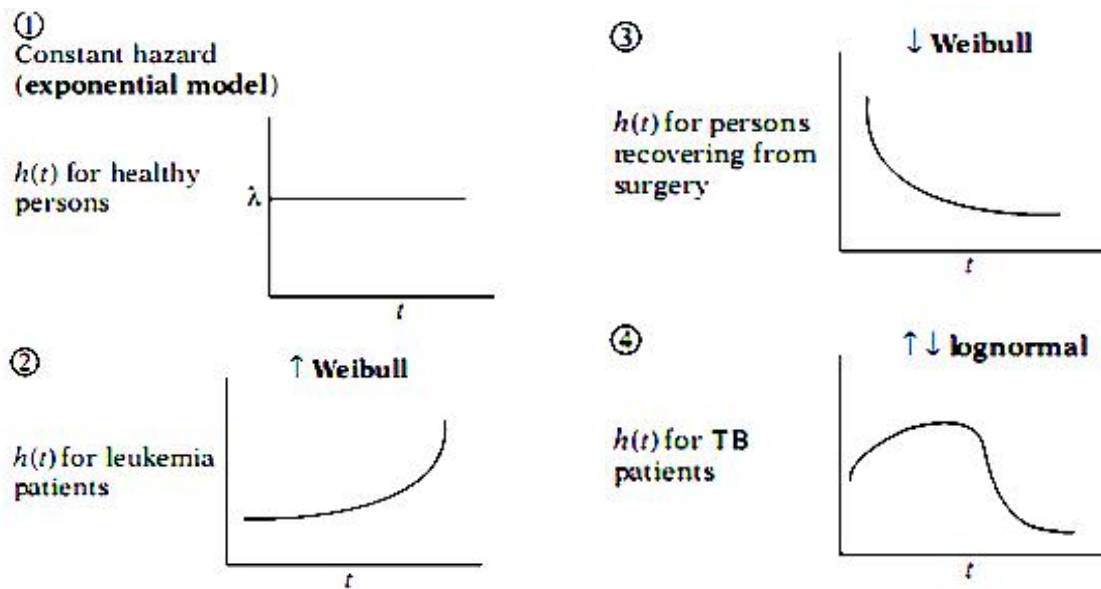
Sebagaimana fungsi survivor, fungsi hazard  $h(t)$  dapat digambarkan sebagai rentang  $t$  atas nilai-nilai yang bervariasi.



Grafik di atas menggambarkan tiga hazard yang berbeda. Berbeda dengan fungsi survivor, grafik dari  $h(t)$  tidak harus mulai di 1 dan turun ke nol, melainkan dapat mulai di mana saja dan naik dan turun ke segala arah dari waktu ke waktu. Secara khusus, untuk nilai  $t$  yang ditetapkan, fungsi hazard  $h(t)$  memiliki karakteristik berikut:

- selalu non negatif, yaitu sama dengan atau lebih besar dari nol;
- tidak memiliki batas atas.

Berikut adalah beberapa grafik dari berbagai jenis fungsi hazard.



**Grafik pertama** menunjukkan hazard konstan untuk orang sehat. Berapapun nilai  $t$  ditetapkan,  $h(t)$  mempunyai nilai yang sama, dalam contoh ini,  $\lambda$ . Untuk seseorang yang terus menjadi sehat sepanjang periode penelitian, potensi seketika untuk menjadi sakit setiap saat selama periode tersebut tetap konstan sepanjang periode pengamatan. Ketika fungsi hazard adalah konstan, maka model survival adalah eksponensial. **Grafik kedua** menunjukkan fungsi hazard yang meningkat dari waktu ke waktu. Grafik ini disebut model Weibull naik. Grafik ini sesuai untuk pasien leukemia yang tidak merespon pengobatan, di mana peristiwa yang menarik adalah kematian. Waktu survival meningkat, pasien diramalkan menjadi lebih buruk, potensi pasien untuk mati karena penyakit juga meningkat. Dalam **grafik ketiga**, fungsi hazard adalah menurun dari waktu ke waktu. Jenis grafik ini disebut Weibull turun. Grafik ini mungkin sesuai dengan peristiwa kematian pada orang yang baru sembuh dari operasi, karena potensi untuk mati setelah operasi biasanya menurun seiring waktu setelah operasi meningkat. **Grafik keempat** menunjukkan fungsi hazard yang pertama meningkat dan kemudian menurun kembali. Jenis grafik ini adalah model survival log normal. Grafik ini diharapkan seperti grafik untuk pasien TB, karena potensi mereka untuk mati meningkat pada awal penyakit dan menurun kemudian.

Dari dua fungsi yang telah dibahas, yakni  $S(t)$  dan  $h(t)$ , fungsi survivor lebih alami sehingga menarik untuk analisis data survival juga sederhana karena  $S(t)$  secara langsung menggambarkan pengalaman survival dari suatu kelompok penelitian. Namun, fungsi hazard juga penting untuk alasan-alasan berikut:

- merupakan ukuran potensi seketika sedangkan kurva survival adalah ukuran kumulatif dari waktu ke waktu;
- mungkin digunakan untuk mengidentifikasi sebuah bentuk model khusus, seperti kurva eksponensial, Weibull atau log normal yang sesuai dengan data seseorang;
- merupakan sarana dari mana pemodelan matematika untuk data survival dilakukan, yaitu model survival biasanya ditulis dalam bentuk fungsi hazard.

Ada hubungan yang jelas antara fungsi  $S(t)$  dan  $h(t)$ . Jika bentuk  $S(t)$  diketahui, maka bentuk  $h(t)$  yang sesuai dapat diperoleh, dan sebaliknya. Lebih umum, hubungan antara  $S(t)$  dan  $h(t)$  dapat dinyatakan secara ekuivalen dalam salah satu dari dua rumus kalkulus berikut:

$$S(t) = \exp \left[ - \int_0^t h(u) du \right]$$
$$h(t) = - \left[ \frac{dS(t)/dt}{S(t)} \right]$$

Rumus pertama menjelaskan bahwa fungsi survivor  $S(t)$  dapat ditulis dalam bentuk integral yang melibatkan fungsi hazard. Rumus kedua menjelaskan bahwa fungsi hazard  $h(t)$  dapat ditulis dalam bentuk derivatif yang melibatkan fungsi survivor.

#### I.4. Layout Data Dasar

Dua jenis layout data untuk analisis survival:

- bentuk yang cocok untuk penggunaan komputer,
- bentuk yang dapat membantu memahami bagaimana suatu analisis survival bekerja.

Keterangan:

##### 1. Layout data dasar untuk komputer.

Asumsikan bahwa data set terdiri dari  $n$  individu. Kolom pertama dari tabel mengidentifikasi setiap individu mulai dari 1 sampai dengan  $n$ . Kolom kedua memberikan informasi waktu survival, dilambangkan  $t_1$  untuk individu ke 1,  $t_2$  untuk individu ke 2, sampai  $t_n$  untuk individu ke  $n$ . Setiap  $t$  menyatakan waktu survival yang diamati terlepas dari apakah individu tersebut terjadi peristiwa atau tersensor. Contoh, jika individu ke 5 mendapat peristiwa pada 3 minggu dari pengamatan, maka  $t_5 = 3$ , di lain pihak, jika individu ke 8 tersensor pada 3 minggu, tanpa terjadi peristiwa, maka  $t_8 = 3$  juga. Untuk membedakan individu yang mendapatkan peristiwa dari yang tersensor, diberikan informasi status (yakni  $\delta$ ) variabel dikotomis yang menunjukkan status penyensoran.  $\delta_1$  adalah 1 jika orang ke 1 mendapat peristiwa atau 0 jika orang ke 1 tersensor;  $\delta_2$  adalah 1 jika orang ke 2 mendapat peristiwa atau 0 jika orang ke 2 tersensor; dan seterusnya sampai  $\delta_n$ .



Indiv. #	$t$	Failure status	Explanatory variables			
		$\delta$	$X_1$	$X_2$	$\dots$	$X_p$
1	$t_1$	$\delta_1$	$X_{11}$	$X_{12}$	$\dots$	$X_{1p}$
2	$t_2$	$\delta_2$	$X_{21}$	$X_{22}$	$\dots$	$X_{2p}$
$\vdots$						
5	$t_5 = 3$	$\delta_5 = 1$				
$\vdots$						
			$\sum_{i=1}^n \delta_i = \# \text{ failures}$			
$\vdots$						
8	$t_8 = 3$	$\delta_8 = 0$				
$\vdots$						
$n$	$t_n$	$\delta_n$	$X_{n1}$	$X_{n2}$	$\dots$	$X_{np}$

$X_i$  = Age,  $E$ , or Age  $\times$  Race

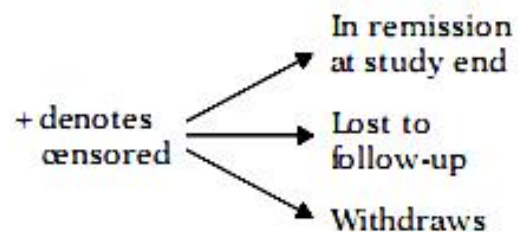
Contoh, individu ke 5 yang gagal pada 3 minggu, maka  $\delta_5=1$ . Individu ke 8 tersensor pada 3 minggu, maka  $\delta_8=0$ . Jumlahan semua  $\delta_j$  dalam kolom menyatakan total banyaknya kegagalan dalam kumpulan data (sama dengan atau kurang dari  $n$ ). Sisa dari informasi dalam tabel memberikan nilai untuk variabel penjelas yang menarik. Variabel penjelas,  $X_i$ , adalah sebarang variabel seperti usia atau status ketahuan terkena,  $E$ , atau istilah produk seperti usia $\times$ ras yang peneliti ingin pertimbangkan untuk memprediksi waktu survival. Variabel-variabel ini didaftar di bagian atas tabel sebagai  $X_1, X_2$ , dan seterusnya, hingga  $X_p$ .

Di bawah masing-masing variabel adalah nilai-nilai yang diamati untuk itu variabel pada setiap orang dalam kumpulan data. Contoh, pada kolom yang sesuai dengan  $X_1$  adalah nilai-nilai yang diamati pada variabel ini untuk semua  $n$  orang. Nilai-nilai ini dilambangkan sebagai  $X_{11}, X_{21}$ , dan seterusnya, sampai  $X_{n1}$ ; subskrip pertama menunjukkan orang nomer, dan subskrip kedua, yang dalam setiap kasus di sini, menunjukkan banyaknya variabel.

### Contoh:

The data: Remission times (in weeks) for two groups of leukemia patients

Group 1 (Treatment) $n = 21$	Group 2 (Placebo) $n = 21$
6, 6, 6, 7, 10,	1, 1, 2, 2, 3,
13, 16, 22, 23,	4, 4, 5, 5,
6+, 9+, 10+, 11+,	8, 8, 8, 8,
17+, 19+, 20+,	11, 11, 12, 12,
25+, 32+, 32+,	15, 17, 22, 23
34+, 35+	





Data set di atas untuk dua grup pasien leukemia: satu grup terdiri dari 21 individu telah menerima pengobatan tertentu, grup lain terdiri dari 21 individu telah menerima suatu placebo. Data berasal dari Freireich, dkk, Blood, 1963.

Data ditempatkan dalam bentuk tabel untuk komputer, seperti yang ditunjukkan pada tabel di atas. Daftar ini dimulai dengan 21 individu di grup 1 (tercantum 1-21) dan dilanjutkan dengan 21 individu dalam grup 2 (tercantum 22-42). Ukuran  $n$  untuk grup gabungan adalah 42. Kolom kedua dari tabel memberikan waktu survival dalam minggu untuk semua 42 individu. Kolom ketiga menunjukkan kegagalan atau penyensoran untuk setiap individu. Terakhir, kolom keempat berisi daftar nilai-nilai satu-satunya variabel penjelas, yaitu kelompok status, dengan 1 menunjukkan pengobatan dan 0 menunjukkan placebo.

	Indiv. #	$t$ (weeks)	$\delta$ (failed or censored)	$X$ (Group)		Indiv. #	$t$ (weeks)	$\delta$ (failed or censored)	$X$ (Group)
GROUP 1	1	6	1	1	GROUP 2	22	1	1	0
	2	6	1	1		23	1	1	0
	3	6	1	1		24	2	1	0
	4	7	1	1		25	2	1	0
	5	10	1	1		26	3	1	0
	6	13	1	1		27	4	1	0
	7	16	1	1		28	4	1	0
	8	22	1	1		29	5	1	0
	9	23	1	1		30	5	1	0
	10	6	0	1		31	8	1	0
	11	9	0	1		32	8	1	0
	12	10	0	1		33	8	1	0
	13	11	0	1		34	8	1	0
	14	17	0	1		35	11	1	0
	15	19	0	1		36	11	1	0
	16	20	0	1		37	12	1	0
	17	25	0	1		38	12	1	0
	18	32	0	1		39	15	1	0
	19	32	0	1		40	17	1	0
	20	34	0	1		41	22	1	0
	21	35	0	1		42	23	1	0

Pada grup 1, dari 21 individu ada 9 individu gagal selama periode penelitian, sedangkan 12 terakhir adalah tersensor. Pada grup 2, tidak ada data yang tersensor, yaitu semuanya (21 individu) dalam grup ini keluar dari remission selama periode penelitian. Jika kita memilih setiap individu dan membaca tabel secara mendatar, kita mendapatkan baris data untuk individu yang akan dimasukkan dalam komputer. Misalnya, individu #3 memiliki waktu survival

6 minggu, individu #3 gagal karena  $\delta=1$ , yaitu keluar dari remission. Nilai  $X$  adalah 1 karena individu #3 berada dalam grup 1. Individu #32 bertahan hidup 8 minggu, kemudian gagal, karena  $\delta=1$ ; nilai  $X$  adalah 0 karena individu #32 berada di grup 2.

## 2. Layout data dasar untuk pemahaman analisis.

Ordered failure times $(t_{(j)})$	# of failures $(m_j)$	# censored in $[t_{(j)}, t_{(j+1)})$ $(q_j)$	Risk set $R(t_{(j)})$
$t_{(0)} = 0$	$m_0 = 0$	$q_0$	$R(t_{(0)})$
$t_{(1)}$	$m_1$	$q_1$	$R(t_{(1)})$
$t_{(2)}$	$m_2$	$q_2$	$R(t_{(2)})$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
$t_{(k)}$	$m_k$	$q_k$	$R(t_{(k)})$

$\{t_1, t_2, \dots, t_n\}$   
 Unordered  $\begin{cases} \text{Censored } t\text{'s} \\ \text{Failed } t\text{'s ordered } (t_{(j)}) \end{cases}$   
 $k = \# \text{ of distinct times at which subjects failed } (k \leq n)$

Kolom pertama menunjukkan waktu kegagalan berurut. Dinotasikan dengan  $t$  subskrip dalam tanda kurung, mulai dengan  $t_{(0)}$ ,  $t_{(1)}$ , hingga  $t_{(k)}$ . Tanda kurung yang melingkupi subskrip membedakan waktu kegagalan berurut dari waktu survival sebelumnya dalam layout data untuk komputer. Untuk mendapatkan Waktu kegagalan berurut, pertama hilangkan semua waktu-waktu yang tersensor dari daftar waktu survival tak berurut, jadi hanya bekerja dengan waktu survival di mana orang gagal. Kemudian urutkan waktu kegagalan yang tersisa dari terkecil hingga terbesar, dan hitung seri hanya sekali. Nilai  $k$  adalah banyaknya waktu yang berbeda di mana subyek gagal.

Remission Data: Group 1			
$t_{(j)}$	$m_j$	$q_j$	$R(t_{(j)})$
$t_{(0)} = 0$	0	0	21 persons survive $\geq 0$ wks
$t_{(1)} = 6$	3	1	21 persons survive $\geq 6$ wks
$t_{(2)} = 7$ (ties)	1	1	17 persons survive $\geq 7$ wks
$t_{(3)} = 10$	1	2	15 persons survive $\geq 10$ wks
$t_{(4)} = 13$	1	0	12 persons survive $\geq 13$ wks
$t_{(5)} = 16$	1	3	11 persons survive $\geq 16$ wks
$t_{(6)} = 22$	1	0	7 persons survive $\geq 22$ wks
$t_{(7)} = 23$	1	5	6 persons survive $\geq 23$ wks
Totals	9	12	

Contoh menggunakan data remission untuk grup 1, terdapat 9 dari 21 individu gagal, meliputi 3 individu pada 6 minggu dan 1 individu masing-masing pada 7, 10, 13, 16, 22, dan 23 minggu. Sembilan kegagalan ini memiliki  $k=7$  waktu survival yang berbeda, karena 3 individu memiliki waktu survival 6 (seri), hanya dihitung sekali dari waktu survival 6 sebagai berbeda. Waktu kegagalan berurut pertama untuk grup 1 adalah 6, dinotasikan  $t_{(1)}$ ; yang kedua  $t_{(2)}$  adalah 7, dan seterusnya sampai dengan yang ketujuh  $t_{(7)}$  adalah 23.

**Remission Data: Group 2**

( $n = 21$ , 21 failures,  $k = 12$ )

$t_{(j)}$	$m_j$	$q_j$	$R(t_{(j)})$
$t_{(0)} = 0$	0	0	21 persons survive $\geq 0$ wks
$t_{(1)} = 1$	2	0	21 persons survive $\geq 1$ wk
$t_{(2)} = 2$	2	0	19 persons survive $\geq 2$ wks
$t_{(3)} = 3$	1	0	17 persons survive $\geq 3$ wks
$t_{(4)} = 4$	2	0	16 persons survive $\geq 4$ wks
$t_{(5)} = 5$	2	0	14 persons survive $\geq 5$ wks
$t_{(6)} = 8$	4	0	12 persons survive $\geq 8$ wks
$t_{(7)} = 11$	2	0	8 persons survive $\geq 11$ wks
$t_{(8)} = 12$	2	0	6 persons survive $\geq 12$ wks
$t_{(9)} = 15$	1	0	4 persons survive $\geq 15$ wks
$t_{(10)} = 17$	1	0	3 persons survive $\geq 17$ wks
$t_{(11)} = 22$	1	0	2 persons survive $\geq 22$ wks
$t_{(12)} = 23$	1	0	1 person survive $\geq 23$ wks
Totals	21	0	

Untuk grup 2, meskipun 21 orang dalam grup ini gagal, ada beberapa seri. Contoh, 2 individu memiliki waktu survival 1 minggu; dan seterusnya. Keseluruhan, ada  $k=12$  waktu survival yang berbeda dari 21 kegagalan. Kolom kedua menyatakan frekuensi dari individu-individu yang gagal pada setiap waktu kegagalan yang berbeda dinotasikan dengan  $m_j$ . Jika tidak ada seri pada waktu kegagalan tertentu, maka  $m_j=1$ . Pada grup 1, ada seri pada 6 minggu dan pada grup 2, ada seri pada 1, 2, 4, 5, 8, 11, dan 12 minggu. Jumlahan  $m_j$  menyatakan jumlah kegagalan dalam grup yang ditabulasikan (berjumlah 9 untuk grup 1 dan 21 untuk grup 2).

Kolom ketiga menunjukkan frekuensi dari individu-individu yang tersensor di dalam interval waktu mulai dengan waktu kegagalan  $t_{(j)}$  dan berakhir sampai sebelum waktu kegagalan berikutnya  $t_{(j+1)}$ , dinotasikan dengan  $q_j$ . Contoh, untuk grup 1 terdapat 5  $q_j$  tak nol: yakni  $q_1=1, q_2=1, q_3=2, q_5=3, q_7=5$ . Jumlahan  $q_j$  menunjukkan total pengamatan yang tersensor untuk grup 1 (=12). Jika jumlah total dari  $q$  (=12) ditambahkan dengan jumlah total dari  $m$  (=9), diperoleh jumlah total subyek pada grup 1, yaitu 21.

**Remission Data: Group 1**

#	$t(\text{weeks})$	$\delta$	$X(\text{group})$
7	16	1	1
8	22	1	1
9	23	1	1
10	6	0	1
11	9	0	1
12	10	0	1
13	11	0	1
14	17	0	1
15	19	0	1
16	20	0	1

**Group 1 using ordered failure times**

$t_{(j)}$	$m_j$	$q_j$	$R(t_{(j)})$
$t_{(0)} = 0$	0	0	21 persons survive $\geq 0$ wks
$t_{(1)} = 6$	3	1	21 persons survive $\geq 6$ wks
$t_{(2)} = 7$	1	1	17 persons survive $\geq 7$ wks
$t_{(3)} = 10$	1	2	15 persons survive $\geq 10$ wks
$t_{(4)} = 13$	1	0	12 persons survive $\geq 13$ wks

Pada tabel di atas terdaftar sebagian informasi grup 1 tak berurut diikuti dengan informasi waktu kegagalan berurut. Individu # 10, tersensor pada minggu ke 6. Akibatnya,  $q_1=1$ , terdaftar di baris kedua sesuai dengan waktu kegagalan berurut  $t_{(1)}$ , yang sama dengan 6. Nilai  $q$  berikutnya berasal dari individu #11 pada tabel dan tersensor pada minggu ke 9. Dengan demikian  $q_2=1$  karena individu #11 tersensor dalam interval waktu yang dimulai pada waktu kegagalan berurut yang kedua, yakni 7 minggu dan berakhir tepat sebelum waktu kegagalan berurut ketiga, yakni 10 minggu. Di sini individu #12, yang tersensor pada minggu ke 10 belum dihitung, karena waktu tersensor individu ini adalah persis di akhir interval, tapi dihitung di interval berikut. Individu #12 tersensor di 10 minggu dan individu #13 tersensor di 11 minggu (lihat tabel waktu kegagalan tak berurut). Dua waktu tersebut berada dalam interval waktu yang ketiga (lihat tabel waktu kegagalan berurut), yakni dimulai di titik 10 minggu dan berakhir tepat sebelum minggu ke 13. Dengan cara yang sama dapat diperoleh nilai  $q_j$  yang lain. Di bagian atas, disisipkan baris data pada setiap grup yang berkaitan dengan waktu 0. Penyisipan ini memenuhi probabilitas bahwa individu dapat tersensor setelah awal penelitian tetapi sebelum kegagalan pertama.

**Risk Set:**  $R(t_{(j)})$  is the set of individuals for whom  $T \geq t_{(j)}$ .

**Remission Data: Group 1**

$t_{(j)}$	$m_j$	$q_j$	$R(t_{(j)})$
$t_{(0)} = 0$	0	0	21 persons survive $\geq 0$ wks
$t_{(1)} = 6$	3	1	21 persons survive $\geq 6$ wks
$t_{(2)} = 7$	1	1	17 persons survive $\geq 7$ wks
$t_{(3)} = 10$	1	2	15 persons survive $\geq 10$ wks
$t_{(4)} = 13$	1	0	12 persons survive $\geq 13$ wks
$t_{(5)} = 16$	1	3	11 persons survive $\geq 16$ wks
$t_{(6)} = 22$	1	0	7 persons survive $\geq 22$ wks
$t_{(7)} = 23$	1	5	6 persons survive $\geq 23$ wks
Totals	9	12	

Kolom terakhir menyatakan “kumpulan risiko”. Kumpulan risiko  $R(t_{(j)})$  bukan nilai numerik atau jumlah tetapi suatu kumpulan individu. Menurut definisi,  $R(t_{(j)})$  adalah kumpulan individu yang telah bertahan sekurang-kurangnya untuk waktu  $t_{(j)}$ , yaitu setiap individu dalam  $R(t_{(j)})$  yang memiliki waktu survival  $t_{(j)}$  atau lebih panjang, dengan tanpa melihat apakah individu tersebut telah gagal atau tersensor. Contoh, pada awal penelitian semua individu dalam grup 1 bertahan sedikitnya 0 minggu, jadi  $R(t_{(j)})$  pada waktu 0 terdiri dari seluruh grup (21 individu).

$R(t_{(j)})$  pada 6 minggu ( $R(6)$ ) untuk grup 1 juga terdiri dari 21 individu, karena 21 individu bertahan sedikitnya selama 6 minggu.  $R(6)$  ini termasuk 3 individu yang gagal pada 6 minggu, karena mereka masih bertahan dan beresiko hanya sampai ke titik ini.  $R(t_{(j)})$  pada 7 minggu terdiri dari 17 individu dalam grup 1 yang bertahan hidup sedikitnya 7 minggu. Dari 21 individu, 3 individu yang gagal pada 6 minggu dan satu-satunya individu yang tersensor pada 6 minggu,

dikeluarkan. Meskipun individu tersensor mungkin bertahan lebih dari 7 minggu, individu tersensor tersebut harus dikeluarkan dari  $R(t_{(j)})$  di 7 minggu sebab informasi tentang individu tersebut hanya sampai 6 minggu. Untuk mendapatkan  $R(t_{(j)})$  yang lain, semua individu baik yang gagal atau tersensor dikeluarkan sebelum memulai interval waktu yang dipertimbangkan. Misalnya, untuk mendapatkan  $R(t_{(j)})$  di 13 minggu untuk grup 1, 5 individu yang gagal sebelumnya (tidak termasuk 13 minggu) dan 4 individu yang tersensor sebelumnya (tidak termasuk 13 minggu) dihilangkan, jadi ada 12 individu pada grup 1 yang masih berisiko untuk mendapatkan peristiwa di 13 minggu.

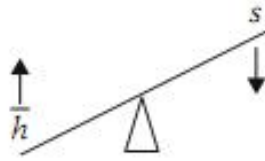
### I.5. Ukuran Deskriptif dari Data Survival

Pandang kembali data remission, yang tidak dalam bentuk tabel. Periksa waktu survival untuk masing-masing grup. Terlihat bahwa sebagian besar waktu survival grup treatment lebih panjang dari sebagian besar waktu survival grup placebo.

Remission times (in weeks) for two groups of leukemia patients	
Group 1 (Treatment) $n = 21$	Group 2 (Placebo) $n = 21$
6, 6, 6, 7, 10, 13, 16, 22, 23, 6+, 9+, 10+, 11+, 17+, 19+, 20+, 25+, 32+, 32+, 34+, 35+	1, 1, 2, 2, 3, 4, 4, 5, 5, 8, 8, 8, 8, 11, 11, 12, 12, 15, 17, 22, 23
$\bar{T}_1$ (ignoring + 's) = 17.1	$\bar{T}_2 = 8.6$
$\bar{h}_1 = \frac{9}{359} = .025$	$\bar{h}_2 = \frac{21}{182} = .115$
Average hazard rate $(\bar{h}) = \frac{\# \text{ failures}}{\sum_{i=1}^n t_i}$	

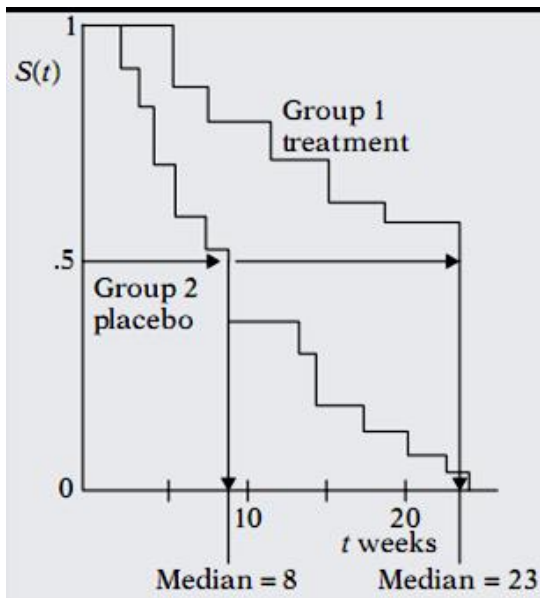
Jika tanda plus yang menunjukkan sensor diabaikan maka rata-rata (dinotasikan dengan  $\bar{T}$ ) dari 21 waktu survival adalah sebesar 17,1 minggu untuk grup 1 dan 8,6 minggu untuk grup 2. Karena beberapa waktu survival dari grup 1 tersensor, maka rata-rata grup 1 pasti tetap lebih besar daripada rata-rata dalam perhitungan. Jadi tanpa dilakukan analisis matematis apapun, tampak dari data bahwa treatment lebih efektif dibandingkan dengan placebo. Ukuran deskripsi yang lainnya adalah laju hazard rata-rata, dinotasikan dengan  $\bar{h}$ . Laju ini didefinisikan dengan pembagian banyaknya kegagalan dengan jumlahan waktu survival yang diamati. Untuk grup 1,  $\bar{h}_1$  adalah  $9/359$  ( $=0,025$ ). Untuk grup 2,  $\bar{h}_2$  adalah  $21/182$  ( $=0,115$ ).





Laju hazard menunjukkan potensial kegagalan lebih dari pada probabilitas survival. Dengan demikian, semakin tinggi laju hazard rata-rata, semakin rendah probabilitas grup untuk bertahan hidup. Dalam contoh di atas, hazard rata-rata untuk grup treatment lebih kecil dari pada hazard rata-rata untuk grup placebo. Jadi, dengan menggunakan laju hazard rata-rata, tampak bahwa grup treatment secara keseluruhan bekerja lebih baik dibandingkan grup placebo, yaitu grup treatment kurang rentan terhadap gagal dari pada placebo grup. Ukuran deskriptif rata-rata dan laju hazard rata-rata memberikan perbandingan grup treatment dengan grup placebo secara keseluruhan, tidak untuk membandingkan dua grup di titik yang berbeda dalam waktu kemudian. Perbandingan seperti itu disediakan dengan grafik kurva survivor.

Contoh:



Berikut disajikan kurva survivor perkiraan (menggunakan metode Kaplan-Meier yang akan dijelaskan dalam Bab 2) untuk grup treatment dan placebo. Kurva ini merupakan fungsi langkah yang memungkinkan untuk membandingkan grup treatment dan placebo dari waktu ke waktu. Grafik menunjukkan bahwa fungsi survivor untuk grup treatment secara konsisten berada di atas fungsi survivor untuk grup placebo. Artinya bahwa treatment tampak efektif di setiap titik pengamatan.

Perhatikan bahwa dua fungsi tersebut agak lebih dekat dalam beberapa minggu pertama, tapi setelah itu cukup terbuka lebar. Celah yang lebar ini menunjukkan bahwa treatment lebih efektif kemudian pada waktu berikutnya dari pada yang awal. Dari grafik dapat diperoleh perkiraan waktu survival median, waktu di mana probabilitas survival adalah 0,5 untuk setiap grup. Untuk grup treatment, median adalah 23 minggu; untuk grup placebo, median adalah 8 minggu. Perbandingan dari dua median itu memperkuat observasi sebelumnya yaitu treatment lebih efektif dari pada placebo secara keseluruhan.

## BAB II. KURVA SURVIVAL KAPLAN-MEIER (KM) DAN UJI LOG-RANK

### II.1. Kurva Survival Kaplan-Meier (KM)

Lihat kembali contoh dalam Bab 1, berdasarkan pengamatan terhadap data ini disimpulkan bahwa grup 1 tampak memiliki ramalan tahan hidup lebih baik dari grup 2. Ini menunjukkan bahwa treatment lebih efektif. Kesimpulan tersebut didukung oleh statistik deskriptif untuk waktu survival rata-rata dan laju hazard rata-rata yang disajikan pada tabel di samping.

	# failed	# censored	Total
Group 1	9	12	21
Group 2	21	0	21

Descriptive statistics:

$$\bar{T}_1 \text{ (ignoring + 's )} = 17.1, \bar{T}_2 = 8.6$$

$$\bar{h}_1 = .025, \bar{h}_2 = .115, \frac{\bar{h}_2}{\bar{h}_1} = 4.6$$

Berikut akan dijelaskan bagaimana menentukan kurva KM. Lihat kembali contoh data *Remission*. Pada tabel waktu kegagalan berurut di atas, kolom  $R(t_{(j)})$  digantikan dengan kolom  $n_j$  yang menyatakan banyaknya subyek dalam himpunan resiko pada awal interval waktu  $t_{(j)}$ . Selanjutnya dilakukan penambahan kolom untuk nilai probabilitas survival (tahan hidup). Nilai probabilitas survival dihitung dengan rumus pada tabel di samping. Sebagai contoh pada grup 2, probabilitas subyek untuk bertahan hidup melewati waktu kegagalan berurut pertama, satu minggu adalah  $19/21$  atau (0.90) karena 2 orang gagal pada satu minggu, sehingga 19 orang dari 21 keseluruhan orang bertahan hidup melewati satu minggu, dan seterusnya. Keseluruhan hasil perhitungan nilai probabilitas survival grup 2 dapat dilihat pada tabel di samping.

$$S(t) = \Pr(T > t)$$

Group 2 (placebo)

$t_{(j)}$	$n_j$	$m_j$	$q_j$	$\hat{S}(t_{(j)})$
0	21	0	0	1
1	21	2	0	$19/21 = .90$
2	19	2	0	$17/21 = .81$
3	17	1	0	$16/21 = .76$
4	16	2	0	$14/21 = .67$
5	14	2	0	$12/21 = .57$
8	12	4	0	$8/21 = .38$
11	8	2	0	$6/21 = .29$
12	6	2	0	$4/21 = .19$
15	4	1	0	$3/21 = .14$
17	3	1	0	$2/21 = .10$
22	2	1	0	$1/21 = .05$
23	1	1	0	$0/21 = .00$

$$\hat{S}(t_{(j)}) = \frac{\# \text{ surviving past } t_{(j)}}{21}$$

Karena tidak ada subyek dalam grup 2 yang tersensor maka kolom  $q$  untuk grup 2 seluruhnya adalah nol. Jika beberapa  $q$  tidak nol, rumus alternatif untuk perhitungan



probabilitas survival dibutuhkan. Rumus alternatif disebut pendekatan Kaplan-Meier (KM) dan dapat diilustrasikan menggunakan data grup 2 meski semua nilai q adalah nol.

Rumus umum untuk probabilitas survival KM pada waktu kegagalan berurut  $t_{(j)}$  ditampilkan berikut:

$$\begin{aligned}\hat{S}(t_{(j)}) \\ = \hat{S}(t_{(j-1)}) \times \hat{\Pr}(T > t_{(j)} | T \geq t_{(j)})\end{aligned}$$

KM formula = product limit  
formula

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

$$\begin{aligned}\hat{S}(t_{(j)}) &= \prod_{i=1}^j \hat{\Pr}[T > t_{(i)} | T \geq t_{(i)}] \\ &= \hat{S}(t_{(j-1)}) \\ &\quad \times \hat{\Pr}(T > t_{(j)} | T \geq t_{(j)})\end{aligned}$$

Rumus menyatakan probabilitas untuk bertahan melewati waktu kegagalan sebelumnya  $t_{(j-1)}$ , dikalikan dengan probabilitas bersyarat untuk bertahan melewati waktu  $t_{(j)}$ , diketahui bertahan hidup untuk sedikitnya waktu  $t_{(j)}$ .

$$\hat{S}(4) = 1 \times \frac{19}{21} \times \frac{17}{19} \times \frac{16}{17} \times \frac{14}{16} = \frac{14}{21} = .67$$

$$\Pr(T > t_{(j)} | T \geq t_{(j)})$$

$$\hat{S}(4) = 1 \times \left(\frac{19}{21}\right) \times \frac{17}{19} \times \left(\frac{16}{17}\right) \times \frac{14}{16} = \frac{14}{21} = .67$$

$$\frac{19}{21} = \Pr(T > 1 | T \geq 1)$$

$$\frac{16}{17} = \Pr(T > 3 | T \geq 3)$$

17 = # in risk set at week 3

$$\hat{S}(4) = 1 \times \frac{19}{21} \times \frac{17}{19} \times \frac{16}{17} \times \left(\frac{14}{16}\right)$$

$$\hat{S}(8) = 1 \times \frac{19}{21} \times \frac{17}{19} \times \frac{16}{17} \times \frac{14}{16} \times \frac{12}{14} \times \left(\frac{8}{12}\right)$$

Contoh, cara alternatif menghitung probabilitas survival lebih dari 4 minggu untuk data grup 2 menggunakan rumus KM. Dalam rumus KM untuk probabilitas survival melewati 4 minggu, istilah 19/21 menunjukkan kemungkinan untuk bertahan melewati waktu kegagalan berurut pertama, 1 minggu; diketahui bertahan hidup sedikitnya sampai minggu pertama. Perhatikan bahwa 21 individu di grup 2, bertahan sampai 1 minggu, tapi 2 individu gagal pada 1 minggu, tersisa 19 individu yang bertahan melewati 1 minggu, dst.

Perhatikan bahwa istilah produk dalam rumus KM untuk bertahan melewati 4 minggu berhenti pada minggu keempat dengan komponen 14/16. Demikian pula, rumus KM untuk bertahan melewati 8 minggu berhenti di minggu kedelapan.

Selanjutnya, pandang rumus KM untuk data dari grup 1, di mana ada beberapa pengamatan tersensor. Estimasi survival pertama pada tabel adalah 1, menyatakan probabilitas bertahan hidup melewati waktu 0. Estimasi survival lainnya dihitung dengan mengalikan estimasi untuk waktu kegagalan sebelumnya dengan suatu fraksi.

Group 1 (treatment)				
$t_{(j)}$	$n_j$	$m_j$	$q_j$	$\hat{S}_{t_{(j)}}$
0	21	0	0	①
6	21	3	1	$1 \times \frac{18}{21} = .8571$
7	17	1	1	$.8571 \times \frac{16}{17} = .8067$
10	15	1	2	$.8067 \times \frac{14}{15} = .7529$
13	12	1	0	$.7529 \times \frac{11}{12} = .6902$
16	11	1	3	$.6902 \times \frac{10}{11} = .6275$
22	7	1	0	$.6275 \times \frac{6}{7} = .5378$
23	6	1	5	$.5378 \times \frac{5}{6} = .4482$

Fraction at  $t_{(j)}$ :  $\Pr(T > t_{(j)} | T \geq t_{(j)})$

Not available at  $t_{(j)}$ : failed prior to  $t_{(j)}$   
or  
censored prior to  $t_{(j)}$

group 1 only

$$\begin{aligned}\hat{S}(10) &= .8067 \times \frac{14}{15} = .7529 \\ &= \frac{18}{21} \times \frac{16}{17} \times \frac{14}{15} \\ \hat{S}(16) &= .6902 \times \frac{10}{11} \\ &= \frac{18}{21} \times \frac{16}{17} \times \frac{14}{15} \times \frac{11}{12} \times \frac{10}{11}\end{aligned}$$

Misalnya, fraksi 18/21 adalah untuk bertahan hidup melewati 6 minggu, karena 21 individu tersisa sampai 6 minggu dan 3 individu gagal untuk bertahan hidup melewati 6 minggu. Fraksi 16/17 adalah untuk bertahan hidup melewati 7 minggu, karena 17 individu tersisa sampai 7 minggu dan salah satunya gagal bertahan hidup melewati 7 minggu. Fraksi lainnya dihitung sama. Perhatikan bahwa individu mungkin tidak tersedia pada waktu  $t_{(j)}$  untuk salah satu dari dua alasan: (1) individu telah gagal sebelum  $t_{(j)}$ , atau (2) individu telah tersensor sebelum  $t_{(j)}$ . Pada grup 1, ada pengamatan yang tersensor, sedangkan grup 2 tidak. Dengan demikian, untuk grup 1, pengamatan tersensor harus diperhitungkan ketika menentukan banyaknya yang tersedia pada  $t_{(j)}$ .

Contoh lain, probabilitas bertahan hidup melewati 10 minggu untuk grup 1 adalah 0,8067 kali 14/15, yang sama dengan 0,7529. Tapi 0,8067 dapat ditulis sebagai alternatif produk dari fraksi 18/21 dan 16/17. Demikian pula, probabilitas bertahan melewati 16 minggu dapat ditulis sebagai  $0,6902 \times 10/11$ , atau ekuivalen sebagai produk 5 fraksi yang ditampilkan di atas.

Nilai estimasi probabilitas survival berdasarkan rumus Kaplan-Meier dapat diperoleh antara lain menggunakan SPSS. Berikut adalah nilai estimasi probabilitas survival hasil output SPSS untuk data Remission.

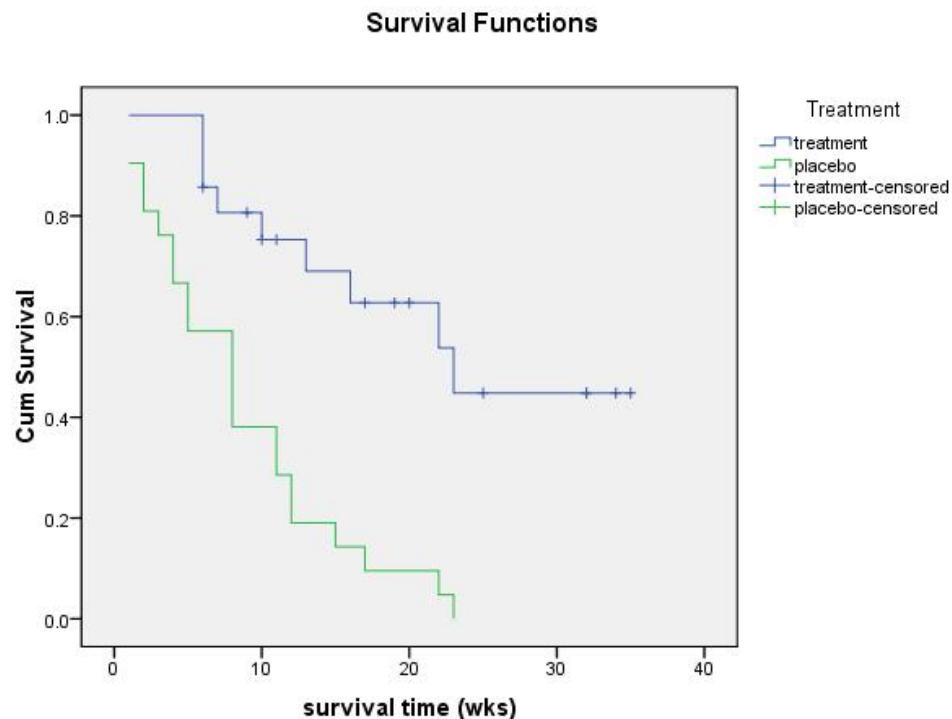
**Survival Table**

Treatment	Time	Status	Cumulative Proportion Surviving at the Time		N of Cumulative Events	N of Remaining Cases
			Estimate	Std. Error		
treatment	1	6.000 relapse	.	.	1	20
	2	6.000 relapse	.	.	2	19
	3	6.000 relapse	.857	.076	3	18
	4	6.000 censored	.	.	3	17
	5	7.000 relapse	.807	.087	4	16
	6	9.000 censored	.	.	4	15
	7	10.000 relapse	.753	.096	5	14
	8	10.000 censored	.	.	5	13
	9	11.000 censored	.	.	5	12
	10	13.000 relapse	.690	.107	6	11
	11	16.000 relapse	.627	.114	7	10
	12	17.000 censored	.	.	7	9
	13	19.000 censored	.	.	7	8
	14	20.000 censored	.	.	7	7
	15	22.000 relapse	.538	.128	8	6
	16	23.000 relapse	.448	.135	9	5
	17	25.000 censored	.	.	9	4
	18	32.000 censored	.	.	9	3
	19	32.000 censored	.	.	9	2
	20	34.000 censored	.	.	9	1
	21	35.000 censored	.	.	9	0
placebo	1	1.000 relapse	.	.	1	20
	2	1.000 relapse	.905	.064	2	19
	3	2.000 relapse	.	.	3	18
	4	2.000 relapse	.810	.086	4	17
	5	3.000 relapse	.762	.093	5	16
	6	4.000 relapse	.	.	6	15
	7	4.000 relapse	.667	.103	7	14
	8	5.000 relapse	.	.	8	13
	9	5.000 relapse	.571	.108	9	12
	10	8.000 relapse	.	.	10	11

11	8.000	relapse	.	.	11	10
12	8.000	relapse	.	.	12	9
13	8.000	relapse	.381	.106	13	8
14	11.000	relapse	.	.	14	7
15	11.000	relapse	.286	.099	15	6
16	12.000	relapse	.	.	16	5
17	12.000	relapse	.190	.086	17	4
18	15.000	relapse	.143	.076	18	3
19	17.000	relapse	.095	.064	19	2
20	22.000	relapse	.048	.046	20	1
21	23.000	relapse	.000	.000	21	0

Terlihat bahwa dari hasil output SPSS sesuai dengan perhitungan yang dilakukan secara manual sebelumnya. Sebagai contoh untuk grup treatment, berdasarkan hasil perhitungan manual diperoleh nilai  $\hat{S}(13)=0.6902$  sedangkan hasil output SPSS diperoleh nilai  $\hat{S}(13)=0.690$ . Contoh lain, berdasarkan hasil perhitungan manual pada grup placebo diperoleh nilai  $\hat{S}(12)=0.19$  sedangkan hasil output SPSS diperoleh nilai  $\hat{S}(12)=0.190$ .

Grafik probabilitas survival KM digambar sebagai suatu fungsi tangga/ fungsi langkah yang dimulai dengan garis lurus pada suatu probabilitas survival 1, kemudian langkah turun untuk probabilitas survival yang lain. Grafik KM berikut merupakan hasil output SPSS. Plot kurva KM untuk grup 1 dan 2 ditampilkan pada grafik yang sama.



Perhatikan bahwa kurva KM untuk grup 1 adalah secara konsisten lebih tinggi dari kurva KM untuk grup 2. Ini menunjukkan bahwa grup treatment, memiliki ramalan survival lebih baik dari grup plasebo. Selain itu, dengan meningkatnya jumlah minggu, dua kurva tampak terpisah lebih jauh, menunjukkan bahwa efek menguntungkan treatment lebih besar dari pada plasebo yakni pasien leukemia lebih lama dalam remission.

## II.2. Uji Log-Rank Untuk Dua Grup

Pada bagian ini akan dijelaskan bagaimana mengevaluasi apakah kurva KM untuk dua grup atau lebih secara statistik setara atau tidak. Dalam bagian ini hanya mempertimbangkan dua grup saja. Metode pengujian yang sangat terkenal disebut pengujian **“LOG-RANK”**. Dua kurva KM dinyatakan setara secara statistik berarti bahwa berdasarkan pada suatu prosedur pengujian yaitu membandingkan dua kurva dalam beberapa hal secara keseluruhan, tidak dipunyai bukti-bukti yang menunjukkan bahwa kurva survival (populasi) yang sebenarnya adalah berbeda.

Ada 4 hal yang harus diperhatikan ketika menggunakan metode pengujian Log-Rank:

- i. menggunakan uji Chi-square.
- ii. kriteria ujinya adalah suatu statistik yang memberikan perbandingan keseluruhan dari kurva KM yang dibandingkan.
- iii. memanfaatkan nilai yang diamati dibandingkan perhitungan sel yang diharapkan atas kategori hasil.
- iv. kategori-kategori didefinisikan oleh masing-masing waktu kegagalan berurut.

Sebagai contoh adalah data Remission yang bertujuan membandingkan dua grup yakni grup treatment dan grup placebo apakah setara secara statistik atau tidak. Perhitungan-perhitungan yang diperlukan dalam pengujian Log-Rank dapat dilihat pada tabel di bawah. Rumus untuk perhitungan sel yang diharapkan untuk grup 1 dan grup 2 adalah sebagai berikut:

$$e_{1j} = \left( \frac{n_{1j}}{n_{1j} + n_{2j}} \right) \times (m_{1j} + m_{2j})$$

$\uparrow$   
 Proportion  
in risk set

$\uparrow$   
 # of failures over  
both groups

$$e_{2j} = \left( \frac{n_{2j}}{n_{1j} + n_{2j}} \right) \times (m_{1j} + m_{2j})$$

di mana  $e_{1j}$  adalah bilangan yang diharapkan dalam grup 1 dan pada waktu  $j$ ;  $e_{2j}$  adalah bilangan yang diharapkan dalam grup 2 dan pada waktu  $j$ ;  $n_{1j}$  adalah banyaknya subyek dalam

himpunan resiko dalam grup 1 dan pada waktu  $j$ ; adalah banyaknya subyek dalam  
 himpunan resiko dalam grup 2 dan pada waktu  $j$ ; adalah banyaknya subyek yang gagal  
 dalam grup 1 dan pada waktu  $j$ ; adalah banyaknya subyek yang gagal dalam grup 2 dan  
 pada waktu  $j$ .

Expanded Table (Remission Data)									
$j$	$t_{(j)}$	# failures		# in risk set		# expected		Observed-expected	
		$m_{1j}$	$m_{2j}$	$n_{1j}$	$n_{2j}$	$e_{1j}$	$e_{2j}$	$m_{1j} - e_{1j}$	$m_{2j} - e_{2j}$
1	1	0	2	21	21	$(21/42) \times 2$	$(21/42) \times 2$	-1.00	1.00
2	2	0	2	21	19	$(21/40) \times 2$	$(19/40) \times 2$	-1.05	1.05
3	3	0	1	21	17	$(21/38) \times 1$	$(17/38) \times 1$	-0.55	0.55
4	4	0	2	21	16	$(21/37) \times 2$	$(16/37) \times 2$	-1.14	1.14
5	5	0	2	21	14	$(21/35) \times 2$	$(14/35) \times 2$	-1.20	1.20
6	6	3	0	21	12	$(21/33) \times 3$	$(12/33) \times 3$	1.09	-1.09
7	7	1	0	17	12	$(17/29) \times 1$	$(12/29) \times 1$	0.41	-0.41
8	8	0	4	16	12	$(16/28) \times 4$	$(12/28) \times 4$	-2.29	2.29
9	10	1	0	15	8	$(15/23) \times 1$	$(8/23) \times 1$	0.35	-0.35
10	11	0	2	13	8	$(13/21) \times 2$	$(8/21) \times 2$	-1.24	1.24
11	12	0	2	12	6	$(12/18) \times 2$	$(6/18) \times 2$	-1.33	1.33
12	13	1	0	12	4	$(12/16) \times 1$	$(4/16) \times 1$	0.25	-0.25
13	15	0	1	11	4	$(11/15) \times 1$	$(4/15) \times 1$	-0.73	0.73
14	16	1	0	11	3	$(11/14) \times 1$	$(3/14) \times 1$	0.21	-0.21
15	17	0	1	10	3	$(10/13) \times 1$	$(3/13) \times 1$	-0.77	0.77
16	22	1	1	7	2	$(7/9) \times 2$	$(2/9) \times 2$	-0.56	0.56
17	23	1	1	6	1	$(6/7) \times 2$	$(1/7) \times 2$	-0.71	0.71
Totals		9	21			19.26	10.74	- 10.26	10.26

Statistik uji Log-Rank dibentuk dengan menggunakan jumlahan dari yang diamati dikurangi perhitungan yang diharapkan atas semua waktu kegagalan bagi salah satu dari dua grup, atau dapat ditulis sebagai:

← banyaknya waktu kegagalan



Dalam contoh ini diperoleh  $O_2 - E_2 = 10.26$  dan  $\widehat{Var}(O_2 - E_2) = 6.2685$ .

Untuk kejadian dua grup, statistik Log-Rank dihitung menggunakan rumus:

$$\begin{aligned} & \text{Var}(O_i - E_i) \\ &= \sum_{i=1,2} \frac{n_{1i}n_{2i}(m_{1i} + m_{2i})(n_{1i} + n_{2i} - m_{1i} - m_{2i})}{(n_{1i} + n_{2i})^2(n_{1i} + n_{2i} - 1)} \end{aligned}$$

di mana

Hipotesis nol yang diuji adalah tidak ada perbedaan secara keseluruhan antara kedua kurva survival. Di bawah hipotesis nol ini, statistik Log-Rank adalah sekitar Chi-kuadrat dengan derajat bebas satu. Jadi, P-value untuk uji Log-Rank ditentukan dari tabel distribusi Chi-kuadrat. Sebagai contoh, nilai statistik Log-Rank untuk grup placebo pada data Remission adalah:

$$\begin{aligned} O_2 - E_2 &= 10.26 \\ \widehat{Var}(O_2 - E_2) &= 6.2685 \\ \text{Log-rank statistic} &= \frac{(O_2 - E_2)^2}{\widehat{Var}(O_2 - E_2)} \\ &= \frac{(10.26)^2}{6.2685} = 16.793 \end{aligned}$$

Pengujian Log-Rank dapat dilakukan menggunakan bantuan *software* SPSS. Adapun hasil output SPSS untuk data Remission adalah sebagai berikut:

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	16.793	1	.000

Test of equality of survival distributions for the different levels of Treatment.

Terlihat bahwa nilai statistik Log-Rank baik menggunakan perhitungan secara manual maupun hasil output SPSS menunjukkan hasil yang sama yaitu 16,793. Berdasarkan tabel distribusi Chi-kuadrat diperoleh P-value untuk uji Log-Rank sebesar 0,000. P-value ini menunjukkan bahwa



hipotesis nol harus ditolak. Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa kelompok treatment dan placebo memiliki kurva survival KM berbeda secara signifikan.

Sebuah pendekatan untuk statistik Log-Rank dapat dihitung menggunakan nilai pengamatan dan nilai yang diharapkan untuk setiap grup dengan tanpa harus menghitung rumus variansi. Rumus pendekatan tersebut adalah sebagai berikut:

$$X^2 \approx \sum_i^{\# \text{ of groups}} \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

Sebagai contoh menggunakan data remission, dengan menggunakan rumus pendekatan diperoleh:

$$\begin{aligned} X^2 &= \frac{(-10.26)^2}{19.26} + \frac{(10.26)^2}{10.74} \\ &= 15.276 \\ \text{Log-rank statistic} &= 16.793 \end{aligned}$$

Nilai yang diharapkan adalah 19.26 dan 10.74 masing-masing untuk kelompok 1 dan 2. Nilai Chi-kuadrat yang diperoleh adalah 15.276, yang sedikit lebih kecil dari statistik Log-Rank yakni 16.793.

### II.3. Uji Log-Rank Untuk Beberapa Grup

Uji Log-Rank juga dapat digunakan untuk membandingkan tiga atau lebih kurva survival. Hipotesis nol untuk situasi yang lebih umum yaitu semua kurva survival adalah sama. Meskipun tata letak tabel yang sama dapat digunakan untuk melakukan perhitungan ketika ada lebih dari dua kelompok, statistik uji lebih rumit secara matematis, melibatkan varians dan kovarians dari skor yang diamati dikurangi skor yang diharapkan yang dijumlahkan untuk setiap kelompok. Sebuah rumus matematika nyaman dapat diberikan dalam bentuk matriks. Rumus matriks dapat dilihat pada Kleinbaum, D.G.& Klein M. (2005) hal 82.

Jika banyaknya grup yang dibandingkan adalah  $G(\geq 2)$ , maka statistik Log-Rank mendekati distribusi Chi-kuadrat sampel besar dengan derajat bebas  $G-1$ . Oleh karena itu, keputusan tentang signifikansi dibuat menggunakan tabel Chi-kuadrat dengan derajat bebas yang sesuai.

Rumus pendekatan pada II.2. dapat juga digunakan ketika ada lebih dari dua grup yang akan dibandingkan. Akan tetapi secara praktek, penggunaan rumus pendekatan ini tidak diperlukan sepanjang program komputer tersedia untuk menghitung statistik Log-Rank yang eksak.

#### II.4. Alternatif untuk Uji Log-Rank

Ada beberapa alternatif untuk uji Log-Rank yang ditawarkan oleh *software* Stata, SAS, SPSS yang dirancang untuk uji hipotesis bahwa dua atau lebih kurva survival adalah setara. Dalam bagian ini dijelaskan uji **Wilcoxon**, **Tarone-Ware**, **Peto** dan **Flemington-Harrington**. Semua uji ini merupakan variasi-variasi uji Log-Rank dan diperoleh dari penerapan bobot yang berbeda pada waktu kegagalan ke  $j$ . Secara umum rumus statistik uji untuk perbandingan dua grup adalah:

$$\text{Test statistic: } \frac{\left( \sum_j w(t_j)(m_{ij} - e_{ij}) \right)^2}{\text{var} \left( \sum_j w(t_j)(m_{ij} - e_{ij}) \right)}$$

$i = 1, 2$   
 $j = j\text{th failure time}$   
 $w(t_j) = \text{weight at } j\text{th failure time}$

dimana bobot yang digunakan untuk berbagai statistik uji sebagai berikut:

Test Statistic	$w(t_j)$
Log rank	1
Wilcoxon	$n_j$
Tarone-Ware	$\sqrt{n_j}$
Peto	$\hat{s}(t_j)$
Flemington-Harrington	$\hat{s}(t_{j-1})^p [1 - \hat{s}(t_{j-1})]^q$

SPSS hanya menyediakan tiga uji yakni Log-Rank, Wilcoxon dan Tarone-Ware. Adapun hasil output SPSS untuk data Remission adalah sebagai berikut:

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	16.793	1	.000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	13.458	1	.000
Tarone-Ware	15.124	1	.000

Test of equality of survival distributions for the different levels of Treatment.

Meski nilai ketiga statistik uji tersebut berbeda, namun berdasarkan tabel distribusi Chi-kuadrat diperoleh P-value yang sama yaitu 0,000 (pendekatan 3 desimal). Dengan demikian diperoleh kesimpulan yang sama pula.

**Contoh: Untuk perbandingan lebih dari dua grup dengan menggunakan tiga statistik uji dalam SPSS sebagai latihan.**

### BAB III. MODEL COX HAZARD PROPORSIONAL DAN KARAKTERISTIKNYA

Model Cox secara umum sebagai berikut:

$$h(t, X) = h_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p) = h_0(t) \exp\left(\sum_{i=1}^p \beta_i X_i\right)$$

di mana:

$h_0(t)$  adalah hazard baseline (dasar) pada waktu  $t$  yang bernilai sama bagi semua pengamatan  $X_1, X_2, \dots$ , dan  $X_p$  merupakan variabel prediktor/eksplanatori.

Jika nilai  $X$  nol (tidak ada  $X$ ) maka model tereduksi menjadi hazard baseline. Hazard baseline adalah suatu fungsi yang tidak spesifik. Dengan demikian model Cox disebut juga model Semi-parametrik.

Keistimewaan penting dari rumus ini yang mana menyangkut asumsi proportional hazard (PH) yaitu hazard baseline adalah suatu fungsi dari  $t$  tetapi tidak melibatkan  $X$ . Sebaliknya ekspresi eksponensial melibatkan  $X$  tetapi tidak melibatkan  $t$ .  $X$  di sini waktu-independen  $X$ , dengan kata lain variabel  $X$  tidak bergantung dengan waktu. Jika variabel dianggap bergantung waktu, bentuk model Cox masih dapat digunakan, tetapi model seperti itu tidak lagi memenuhi asumsi PH, dan disebut model Cox diperluas.

Sebuah variabel waktu-independen didefinisikan sebagai setiap variabel yang mempunyai nilai untuk individu tertentu tidak berubah dari waktu ke waktu. Contohnya adalah Jenis kelamin dan status merokok (SMK). Namun, perlu diketahui bahwa status merokok seseorang sebenarnya dapat berubah dari waktu ke waktu, tapi untuk tujuan analisis, variabel SMK diasumsikan tidak berubah setelah diukur, sehingga hanya satu nilai per individu digunakan. Variabel lain juga kadang-kadang diperlakukan sebagai waktu independen, contohnya: variabel Usia, Berat.

Beberapa alasan, mengapa model Cox populer:

- Robustness  
Sifat Semi-parametrik ini membuat model Cox menjadi model yang robust, karena memberikan hasil yang cukup handal (dapat mendekati hasil untuk model parametrik yang benar) sehingga merupakan suatu pilihan yang aman dalam beberapa situasi.
- Karena bentuk model

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

$$h_0(t) \geq 0, \exp\left(\sum_{i=1}^p \beta_i X_i\right) \geq 0$$

maka estimasi hazard selalu non negatif.

- Walaupun  $h_0(t)$  tidak spesifik,  $\beta_i$  dapat diestimasi dan rasio hazard dapat dihitung.
- $h(t, X)$  dan  $S(t, X)$  dapat diestimasi untuk suatu model Cox menggunakan suatu asumsi yang minimum.
- Dalam analisis survival, model Cox lebih disukai daripada model logistik karena model logistik mengabaikan waktu survival dan informasi penyensoran.

### Contoh:

Data Remission:

T= waktu sampai keluar dari Remission (dalam minggu)

$X_1$ = status grup

$X_2$ = log WBC (variabel pembaur)

Interaksi ?

$X_3 = X_1 \times X_2$  = status grup x log WBC

Group 1 (n = 21)		Group 2 (n = 21)	
t(weeks)	log WBC	t(weeks)	log WBC
6	2.31	1	2.80
6	4.06	1	5.00
6	3.28	2	4.91
7	4.43	2	4.48
10	2.96	3	4.01
13	2.88	4	4.36
16	3.60	4	2.42
22	2.32	5	3.49
23	2.57	5	3.97
6+	3.20	8	3.52
9+	2.80	8	3.05
10+	2.70	8	2.32
11+	2.60	8	3.26
17+	2.16	11	3.49
19+	2.05	11	2.12
20+	2.01	12	1.50
25+	1.78	12	3.06
32+	2.20	15	2.30
32+	2.53	17	2.95
34+	1.47	22	2.73
35+	1.45	23	1.97

+ denotes censored observation

Data di sampling, untuk setiap model n=42 individu, T= waktu sampai keluar dari Remission (dalam minggu).

Model 1 : hanya rx.

Model 2 : rx dan log WBC.

Model 3 : rx, log WBC dan rx x log WBC.

.

Hasil output SPSS.

Model 1:

**Omnibus Tests of Model Coefficients<sup>a,b</sup>**

-2 Log Likelihood	Overall (score)			Change From Previous Step			Change From Previous Block		
	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
172.759	15.931	1	.000	15.211	1	.000	15.211	1	.000

a. Beginning Block Number 0, initial Log Likelihood function: -2 Log likelihood:

187.970

b. Beginning Block Number 1. Method = Enter

**Variables in the Equation**

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
rx	1.509	.410	13.578	1	.000	4.523	2.027	10.094

Model 2:

**Omnibus Tests of Model Coefficients<sup>a,b</sup>**

-2 Log Likelihood	Overall (score)			Change From Previous Step			Change From Previous Block		
	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
144.559	42.938	2	.000	43.412	2	.000	43.412	2	.000

a. Beginning Block Number 0, initial Log Likelihood function: -2 Log likelihood:

187.970

b. Beginning Block Number 1. Method = Enter

**Variables in the Equation**

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
rx	1.294	.422	9.399	1	.002	3.648	1.595	8.343
logwbc	1.604	.329	23.732	1	.000	4.975	2.609	9.486

Model 3:

**Omnibus Tests of Model Coefficients<sup>a,b</sup>**

-2 Log Likelihood	Overall (score)			Change From Previous Step			Change From Previous Block		
	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
144.131	45.902	3	.000	43.839	3	.000	43.839	3	.000

a. Beginning Block Number 0, initial Log Likelihood function: -2 Log likelihood:

187.970

b. Beginning Block Number 1. Method = Enter

**Variables in the Equation**

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
rx	2.355	1.681	1.963	1	.161	10.537	.391	284.201
logwbc	1.803	.447	16.286	1	.000	6.067	2.528	14.561
interaksi	-.342	.520	.433	1	.510	.710	.256	1.967

Ada tiga sasaran hasil statistik yang perlu dipertimbangkan dalam pemilihan model:

1. uji signifikansi dari efek (pengaruh)
2. estimasi titik dari efek
3. interval konfidensi dari efek.

Untuk pemilihan model dalam contoh, pertama dipertimbangkan uji signifikansi dari efek, berdasarkan uji Wald, model 1: rx signifikan, untuk model 2: rx dan log WBC signifikan dan untuk model 3: hanya log WBC yang signifikan sedangkan rx dan interaksi (rx x log WBC) tidak signifikan. Kedua, dipertimbangkan estimasi titik dari efek. Estimasi titik ini adalah estimasi dari nilai rasio hazard (HR). Untuk model 1, nilai HR= 4,523 sedangkan model 2, nilai HR=3,648 yang independen dari variabel pembaur. Untuk model 3, nilai HR tergantung dari variabel pembaur. Ketiga, dipertimbangkan masalah interval konfidensi dari efek, dari ketiga model interval konfidensi dari efek yang paling pendek adalah model 2. Dari ketiga pertimbangan statistik tersebut, maka model yang paling baik diantara ketiganya adalah model 2. Disamping itu, masih ada pertimbangan lain yaitu asumsi proporsional Hazard yang akan dijelaskan pada bab selanjutnya.



## Perhitungan Rasio Hazard

Rasio hazard didefinisikan sebagai:

$$HR = \frac{\hat{h}(t, \mathbf{X}^*)}{\hat{h}(t, \mathbf{X})}$$

di mana

$$\mathbf{X}^* = (X_1^*, X_2^*, \dots, X_p^*)$$

$$\mathbf{X} = (X_1, X_2, \dots, X_p)$$

Interpretasi dari rasio hazard:

- Hazard untuk satu individu dibagi dengan hazard untuk suatu individu yang berbeda.
- Untuk interpretasi biasanya diinginkan  $HR \geq 1$  yaitu

$$\hat{h}(t, \mathbf{X}^*) \geq \hat{h}(t, \mathbf{X})$$

- Dengan demikian diambil:

$X^*$ : grup dengan hazard yang lebih besar (contoh: grup placebo)

$X$ : grup dengan hazard yang lebih kecil (contoh: grup treatment).

Penyederhanaan rumus rasio hazard:

$$HR = \frac{\hat{h}(t, \mathbf{X}^*)}{\hat{h}(t, \mathbf{X})} = \frac{\hat{h}_0(t) \exp\left(\sum_{i=1}^p \hat{\beta}_i X_i^*\right)}{\hat{h}_0(t) \exp\left(\sum_{i=1}^p \hat{\beta}_i X_i\right)} = \exp\left(\sum_{i=1}^p \hat{\beta}_i (X_i^* - X_i)\right)$$

Di sini tampak bahwa rasio hazard tidak lagi mengandung hazard dasar  $h_0(t)$ .

Contoh:

1. Data Remission, model 1:

- Hanya satu variabel yang menarik yaitu status terkena/kedapatan.

Grup placebo :  $X_1^* = 1$ , grup treatment:  $X_1 = 0$ .

- Rasio hazard dapat disederhanakan menjadi:

$$HR = \exp\left(\hat{\beta}_1 (X_1^* - X_1)\right) = e^{\hat{\beta}_1}$$

Karena  $\hat{\beta}_1 = 1,509$  maka  $HR=4,523$ .

## 2. Data Remission, model 2:

- Dua variabel yang menarik yaitu status terkena/kedapatan.

Grup placebo :  $X_1^* = 1$ , grup treatment:  $X_1 = 0$ .

log WBC adalah konstanta.

- Rasio hazard dapat disederhanakan menjadi:

$$\begin{aligned} HR &= \exp(\hat{\beta}_1(X_1^* - X_1) + \hat{\beta}_2(X_2^* - X_2)) \\ &= \exp(\hat{\beta}_1(1 - 0) + \hat{\beta}_2(\log WBC - \log WBC)) \\ &= e^{\hat{\beta}_1} \end{aligned}$$

Karena  $\hat{\beta}_1 = 1,294$  maka  $HR=3,648$ .

- Rasio hazard independen dari log WBC.
- Rasio hazard berbeda dari model 1 sebab perubahan estimasi.

## 3. Data Remission, model 3:

- Tiga variabel yang menarik yaitu status terkena/kedapatan.

- Grup placebo :  $X_1^* = 1$ , grup treatment:  $X_1 = 0$ .

- log WBC adalah konstanta.

- interaksi antara status dan log WBC.

- Rasio hazard dapat disederhanakan menjadi:

$$\begin{aligned} HR &= \exp\left(\sum_{i=1}^3 \hat{\beta}_i(X_i^* - X_i)\right) \\ &= \exp(\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_3(1 \times \log WBC - 0 \times \log WBC)) \\ &= \exp(\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_3 \log WBC) \end{aligned}$$

- Rasio hazard tergantung dari log WBC.

## Maximum Likelihood Estimation dari Model Cox PH

Koefisien  $\beta$  dari model Cox PH dapat ditaksir dengan menggunakan metode maksimum Likelihood (kemungkinan maksimum). Jika kita punya  $n$  subyek, di mana terdapat  $r$  yang mati sedangkan  $n-r$  sisanya tersensor kanan.  $r$  yang tersebut diurutkan:

$$t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(r)}$$

di mana  $t_{(j)}$  adalah waktu kematian urutan ke- $j$ .

$R(t_{(j)})$  : risk set, himpunan subyek-subyek yang berisiko mati pada waktu  $t_{(j)}$  (terdiri atas yang masih hidup dan yang tidak tersensor sesaat sebelum  $t_{(j)}$ ).

Cox (1972) menunjukkan bahwa fungsi likelihood untuk model PH:

$$L(\beta) = \prod_{j=1}^r \frac{\exp(\beta' \mathbf{x}_{(j)})}{\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp(\beta' \mathbf{x}_l)}$$

$\mathbf{x}_{(j)}$  vektor kovariat dari subyek yang mati pada  $t_{(j)}$ .

Jika dipunyai  $n$  waktu survival,  $t_1, t_2, \dots, t_n$ , dan indikator penyensoran

$$\delta_i = \begin{cases} 0, & \text{tersensor kanan} \\ 1, & \text{lengkap} \end{cases}$$

Fungsi likelihood dapat dinyatakan dalam bentuk lain sebagai:

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^n \left[ \frac{\exp(\beta' \mathbf{x}_i)}{\sum_{l \in R(t_i)} \exp(\beta' \mathbf{x}_l)} \right]^{\delta_i}$$

Fungsi log-likelihoodnya adalah

$$\log L(\beta) = \sum_{i=1}^n \delta_i \left\{ \beta' \mathbf{x}_i - \log \sum_{l \in R(t_i)} \exp(\beta' \mathbf{x}_l) \right\}$$

Estimasi maksimum likelihood bagi parameter  $\beta$  diperoleh dengan cara **memaksimumkan** fungsi log-likelihood ini dengan menggunakan **metode numerik**, seperti metode Newton-Raphson.

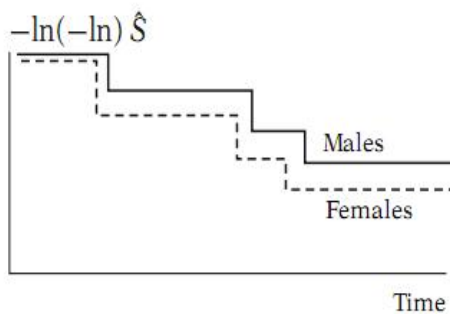
## BAB IV. EVALUASI ASUMSI *PROPORTIONAL HAZARD*

Tiga pendekatan dalam menaksir asumsi proposional hazard:

1. Grafis (subyektif)
2. Uji goodness of fit (statistik uji namun mungkin terlalu global shg mungkin tidak mendeteksi asumsi secara spesifik yang mungkin teramati oleh dua pendekatan yang lain)
3. Variabel waktu dependen (secara perhitungan tidak praktis).

1. Teknik grafis:

1a. Apakah kurva  $-\ln(-\ln)$  Survival paralel?

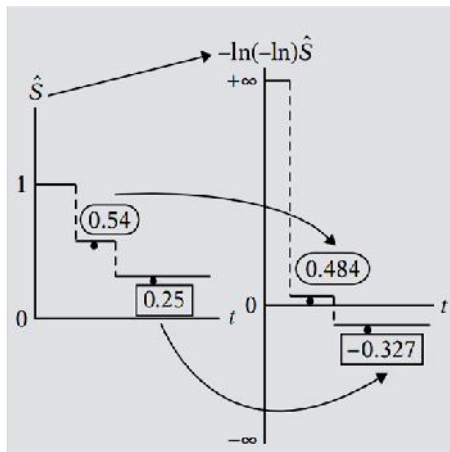


Kurva perbandingan laki-laki dan perempuan adalah paralel. Jadi asumsi PH untuk variabel Jenis Kelamin di atas dipenuhi.

Kurva log-log survival

Membuat kurva log-log survival mula-mula dilakukan dengan cara mengambil log natural dari suatu estimasi probabilitas survival sebanyak dua kali. Karena  $\ln \hat{S}$  adalah negatif maka  $-(\ln \hat{S})$  adalah positif. Dengan demikian tidak dapat diambil log natural dari  $\ln \hat{S}$ , tetapi dapat diambil log natural dari  $(-\ln \hat{S})$ .  $-\ln(-\ln \hat{S})$  mungkin bernilai positif atau negatif.

Contoh:

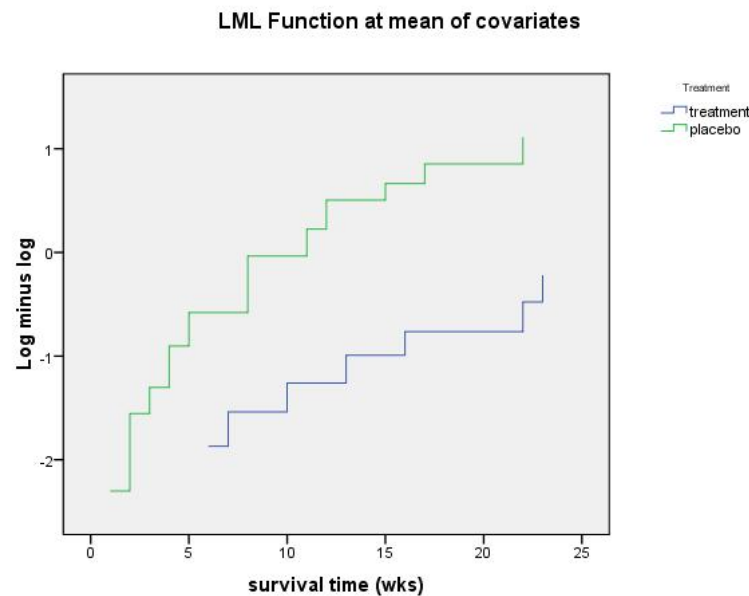


Karena kurva Survival biasanya digambar sebagai fungsi tangga maka kurva log-log Survival juga digambar sebagai fungsi tangga.  $\hat{S}$  mempunyai nilai dari 0 sampai dengan 1, sedangkan untuk log-log  $\hat{S}$  mempunyai nilai dari  $-\infty$  sampai  $+\infty$ .

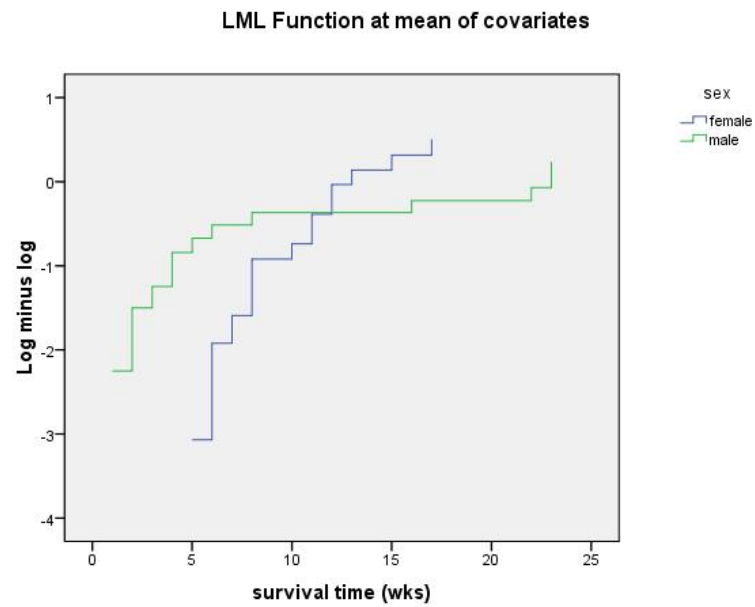
Untuk mengevaluasi asumsi proposional hazard dapat digunakan SPSS, misalnya untuk variabel treatment (rx) pada data Remission menggunakan syntax sebagai berikut:

```
COXREG survt  
  /STATUS=status(1)  
  /STRATA=rx  
  /PLOT LML  
  
  /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20).
```

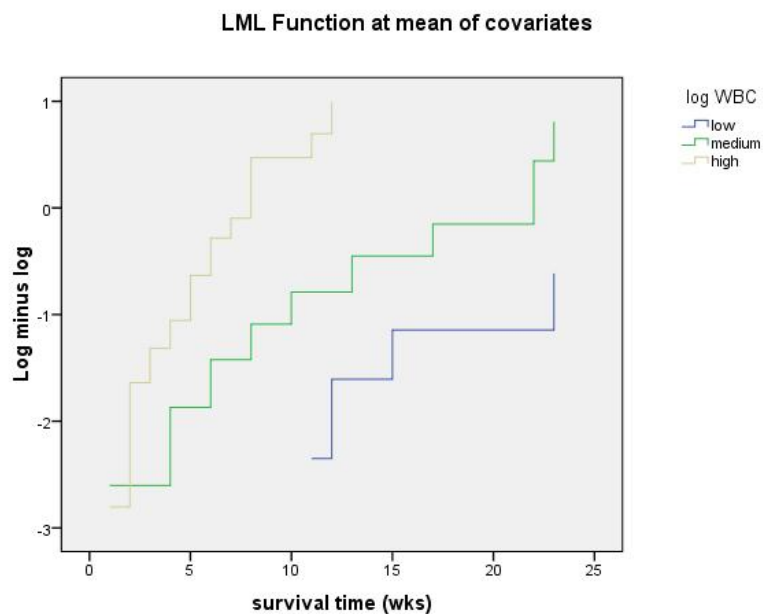
Kurva log-log Survival adjusted hasil output SPSS:



Kurva perbandingan antara grup treatment dan grup placebo adalah paralel. Jadi asumsi PH untuk variabel Treatment (rx) dipenuhi. Dengan cara yang sama dilakukan pada variabel Jenis Kelamin dan variabel log WBC (yang telah dikategorikan menjadi 3 kelompok yakni kelompok dengan log WBC rendah, sedang dan tinggi) pada data Remission. Adapun hasil output SPSS adalah sebagai berikut:

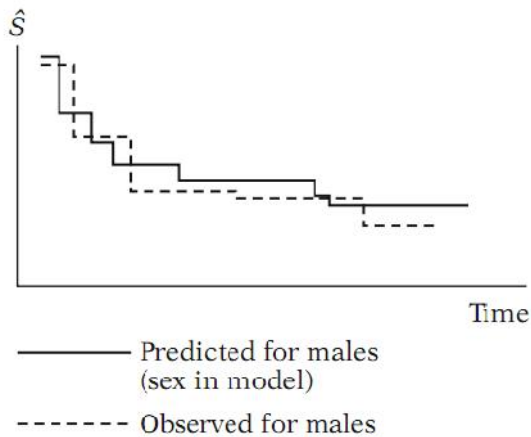


Kurva perbandingan antara jenis kelamin perempuan dan laki-laki adalah tidak paralel. Jadi asumsi PH untuk variabel Jenis Kelamin tidak dipenuhi.



Kurva perbandingan antara log WBC rendah, sedang dan tinggi adalah paralel. Jadi asumsi PH untuk variabel log WBC dipenuhi.

1b. Alternatif: Apakah kurva pengamatan dan perkiraan (yang diharapkan) tertutup?



Jika ya maka asumsi PH dipenuhi.

Penggunaan plot pengamatan dan plot harapan untuk menilai asumsi PH merupakan metode grafis yang analog dengan pendekatan uji goodness of fit untuk mendeskripsikan yang akan datang.

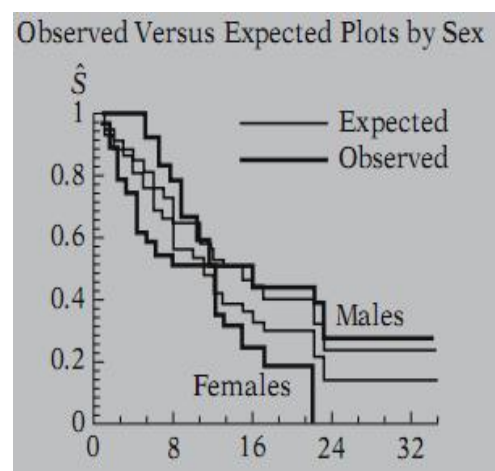
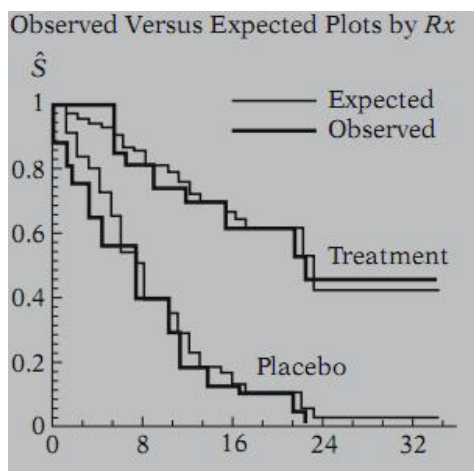
Dua strategi yang digunakan:

- menggunakan kurva KM untuk mendapatkan plot observasi.
- menggunakan model Cox PH yang distratifikasi untuk mendapatkan plot yang diharapkan.

Hasil plot observasi dan harapan:

- Jika setiap kategori dari prediktor yg dievaluasi, kedua plot menutup satu dengan yang lain maka asumsi PH dipenuhi.
- Jika ada satu atau lebih kategori menunjukkan kedua plot sangat tidak cocok maka asumsi PH dilanggar.

Contoh: Data Remission.





Karena plot observasi dan harapan adalah tertutup baik untuk grup Treatment maupun grup Placebo, maka asumsi PH dipenuhi untuk variabel Treatment (rx). Untuk variabel Jenis Kelamin, plot pengamatan terlihat berpotongan di sekitar 12 minggu, sedangkan plot harapan tidak berpotongan, di mana plot Jenis Kelamin perempuan terletak di bawah plot laki-laki sepanjang pengamatan. Dengan demikian asumsi PH tidak dipenuhi untuk variabel Jenis Kelamin. Kedua kesimpulan di atas sama dengan kesimpulan yang dihasilkan menggunakan metode kurva log-log survival.

## 2. Uji goodness of fit (GOF)

Pendekatan uji GOF adalah menarik sebab tersedia suatu statistik uji dan nilai\_p untuk mengevaluasi asumsi PH untuk prediktor-prediktor yang akan dievaluasi. Keputusan yang diambil menggunakan uji statistik lebih obyektif dibandingkan dengan dua pendekatan grafis yang telah dijelaskan sebelumnya. Sejumlah uji yang berbeda untuk evaluasi asumsi PH telah diperkenalkan dalam beberapa literature. Di sini menjelaskan uji dari Harrel dan Lee (1986). Menurut Kleinbaum, D.G., Klein M. (2005), uji dari Harrel dan Lee (1986) merupakan suatu variasi dari suatu uji asli yang diperkenalkan oleh Schoenfeld (1982) dan didasarkan pada residual-residual yang didefinisikan oleh Schoenfeld dan dikenal dengan nama Schoenfeld residual. Untuk setiap prediktor dalam model Schoenfeld residual didefinisikan untuk setiap subyek yang mempunyai suatu peristiwa.

Implementasi pengujian dapat melalui 3 tahapan proses sebagai berikut:

- a. Jalankan untuk analisis suatu model PH Cox dan dapatkan residual-residual Schoenfeld untuk setiap prediktor.
- b. Buat suatu variabel yaitu rank order dari kegagalan. Subyek yang paling awal terjadi peristiwa mendapat nilai 1, kemudian nilai 2 dan seterusnya.
- c. Uji korelasi antara variabel yang dibuat dalam tahapan kesatu dan kedua. Hipotesis nol adalah korelasi antara residual-residual Schoenfeld dan rank waktu kegagalan adalah nol.

Untuk setiap variabel dalam model, asumsi PH dievaluasi:

- jika Schoenfeld residual tidak berkorelasi dengan rank waktu kegagalan ( $H_0$  nol tidak ditolak) → asumsi PH tidak dilanggar (asumsi PH dipenuhi).
- jika Schoenfeld residual berkorelasi dengan rank waktu kegagalan ( $H_0$  nol ditolak) → asumsi PH dilanggar (asumsi PH tidak dipenuhi).

Contoh: Data Remission.

Hasil output SPSS dari uji goodness of fit untuk uji asumsi PH pada data Remission sebagai berikut:

Correlations

		Rank of survt	Partial residual for logwbc	Partial residual for rx	Partial residual for sex
Rank of survt	Pearson Correlation	1	.041	.016	-.394*
	Sig. (2-tailed)		.828	.935	.031
	N	30	30	30	30
Partial residual for logwbc	Pearson Correlation	.041	1	-.200	.144
	Sig. (2-tailed)	.828		.289	.447
	N	30	30	30	30
Partial residual for rx	Pearson Correlation	.016	-.200	1	-.116
	Sig. (2-tailed)	.935	.289		.541
	N	30	30	30	30
Partial residual for sex	Pearson Correlation	-.394*	.144	-.116	1
	Sig. (2-tailed)	.031	.447	.541	
	N	30	30	30	30

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Nilai\_p untuk korelasi adalah nilai\_p untuk uji asumsi PH. Dari output dapat dilihat pada baris Rank of survt sig. (2-tailed), hipotesis nol tidak ditolak untuk logwbc ( $p=0,828$ ) dan rx ( $p=0,935$ ), sedangkan untuk jenis kelamin ( $p=0,031$ ) hipotesis nol ditolak. Dengan demikian asumsi PH untuk logwbc dan rx tidak dilanggar, sedangkan asumsi PH untuk Jenis kelamin dilanggar (tidak dipenuhi). Kesimpulan ini sesuai dengan kesimpulan pada pendekatan grafis di atas.

### 3. Kovariat waktu dependen

- Model Cox yang diperluas:

Penambahan suku perkalian yang melibatkan beberapa fungsi dari waktu.

Contoh:

$$h(t, X) = h_0(t) \exp[\beta \text{Sex} + \delta(\text{Sex} \times t)]$$

Asumsi PH dilanggar

## BAB V. MODEL COX STRATIFIKASI

Pada bagian ini dijelaskan bentuk umum dari model Cox stratifikasi yang memperkenankan stratifikasi dari beberapa prediktor atas beberapa strata.

Variabel-variabel:

- Dinotasikan dengan  $X_1, \dots, X_p$  untuk  $p \in N$  variabel-variabel yang memenuhi asumsi PH.
- Dinotasikan dengan  $Z_1, \dots, Z_k$  untuk  $k \in N$  variabel-variabel yang tidak memenuhi asumsi PH.
- Didefinisikan suatu variabel baru  $Z^*$  :
  1. Katagorikan setiap  $Z_i$ .
  2. Bentuk kombinasi – kombinasi dari katagori (strata)
  3. Strata adalah katagori dari  $Z^*$
- $k^*$  menunjukkan banyak kombinasi yaitu  $Z^*$  mempunyai  $k^*$  katagori.

Contoh:

		Usia		
status treatment		muda	setengah tua	tua
	Plecebo	1	2	3
	Treatment	4	5	6

$Z^*$  = variabel baru dengan 6 katagori stratifikasi pada  $Z^*$ .

Model Cox secara umum diberikan dengan:

$$h_g(t, X) = h_{0g} \exp[\beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p]$$

di mana  $g = 1, \dots, k^*$  strata didefinisikan dari  $Z^*$ .

Pengamatan-pengamatan:

- koefisien-koefisien sama untuk setiap  $\beta_1, \dots, \beta_p$
- fungsi hazard dasar  $h_{0g}(t)$  mungkin berbeda untuk setiap strata.
- $X_1, \dots, X_p$  secara langsung masuk dalam model tetapi  $Z^*$  tampak hanya karena fungsi-fungsi hazard dasar yang berbeda.

#### Prosedur estimasi

- Hitung fungsi Likelihood untuk setiap strata

Strata :  $1, \dots, k^*$   
 Likelihood :  $L_1, \dots, L_{k^*}$   
 Hazard :  $h_1, \dots, h_{k^*}$

- Kalikan semua fungsi likelihood

$$L = L_1 \times \dots \times L_{k^*}$$

- Estimasi  $\hat{\beta}$  dengan maximum Likelihood  $L(\beta)$

Asumsi stratifikasi yaitu tidak ada interaksi diantara strata dan  $X_1, \dots, X_p$ . Sebaliknya model akan kelihatan berbeda.

Asumsi PH tidak dipenuhi untuk jenis kelamin

- gunakan model cox stratifikasi
- kontrol untuk jenis kelamin dengan stratifikasi
- masukkan log WBC dan  $R_x$  dalam model

Catatan :

- $h_{01}$  dan  $h_{02}$  berbeda untuk female dan male ==> kurva survival berbeda.
- $\beta_1$  dan  $\beta_2$  adalah sama ==>  $\widehat{HR}$  untuk female dan male sama ( $e^{\hat{\beta}_1}, e^{\hat{\beta}_2}$ )
- Dalam model ini tidak ada interaksi antara variabel-variabel dalam model dan variabel yang distratifikasi.

Contoh: Data Remission.

Karena asumsi PH tidak dipenuhi untuk variabel Jenis Kelamin, maka dapat dibuat model Cox Stratifikasi untuk Jenis Kelamin. Berikut adalah hasil output SPSS untuk mendapatkan model Cox Stratifikasi (tidak ada interaksi dalam model) untuk Jenis Kelamin dengan prediktor variabel log WBC dan variabel Treatment.

Omnibus Tests of Model Coefficients<sup>a,b</sup>

-2 Log Likelihood	Overall (score)			Change From Previous Step			Change From Previous Block		
	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
115.120	28.854	2	.000	30.000	2	.000	30.000	2	.000

a. Beginning Block Number 0, initial Log Likelihood function: -2 Log likelihood:

145.119

b. Beginning Block Number 1. Method = Enter

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
logwbc	1.390	.338	16.956	1	.000	4.016	2.072	7.783
rx	.931	.472	3.894	1	.048	2.537	1.006	6.396

Fungsi Hazard untuk model cox stratifikasi

$$h_g(t, \mathbf{X}) = h_{0g}(t) \exp[\beta_1 \log WBC + \beta_2 Rx]$$

g= 1 untuk female (perempuan) g=2 untuk male (laki-laki).

Jadi model Cox Stratifikasi untuk female dan male

$$\text{Females (g = 1): } h_1(t, \mathbf{X}) = h_{01}(t) \exp[\beta_1 \log WBC + \beta_2 Rx]$$

$$\text{Males (g = 2): } h_2(t, \mathbf{X}) = h_{02}(t) \exp[\beta_1 \log WBC + \beta_2 Rx]$$

atau

$$\text{Female (g=1): } h_1(t, \mathbf{X}) = h_{01}(t) \exp[1,390 * \log WBC + 0,931 * rx]$$

$$\text{Male (g=2): } h_2(t, \mathbf{X}) = h_{02}(t) \exp[1,390 * \log WBC + 0,931 * rx]$$

Rasio Hazard untuk efek dari Rx:  $e^{\hat{\beta}_2} = e^{0.931} = 2.537$

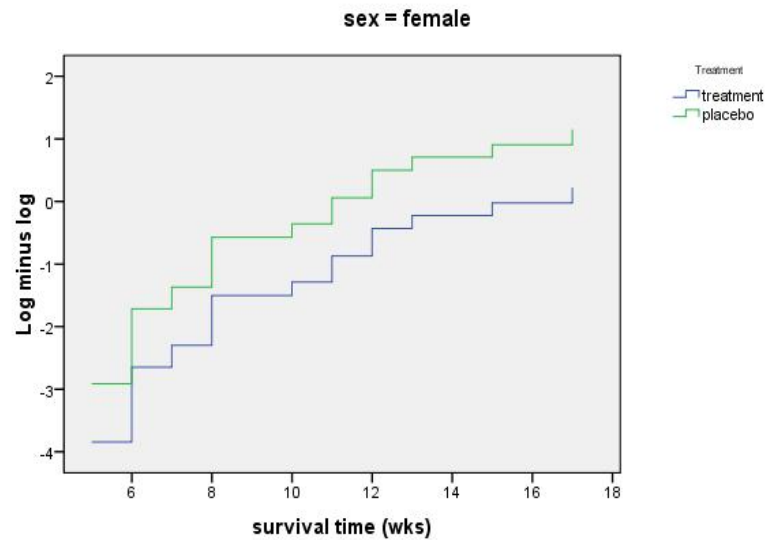
Nilai rasio hazard 2,537, artinya risiko terjadinya kambuh bagi pasien leukimia (baik laki-laki maupun perempuan) dari grup placebo adalah sekitar 2,5 kali dibandingkan pasien leukimia (baik laki-laki maupun perempuan) dari grup treatment.

Selang kepercayaan 95% untuk  $R_x$  (1,006 ; 6,396)

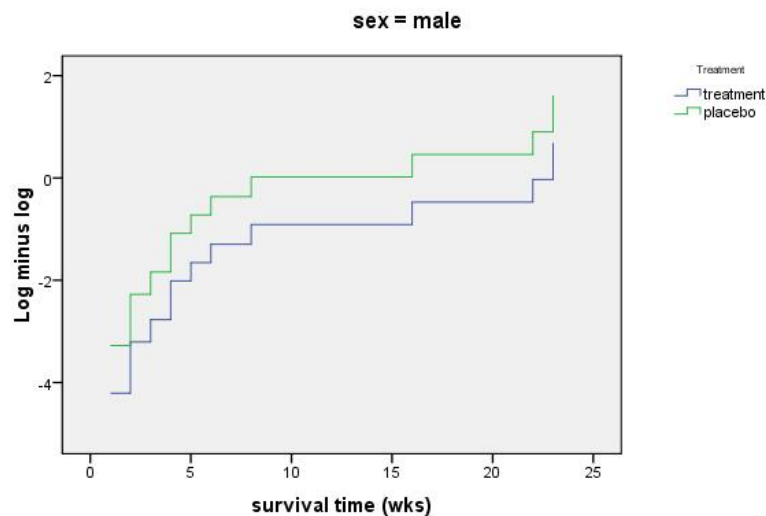
$$\text{Rumus= } \exp(\hat{\beta}_2 \pm 1.96 \times \text{stand.error}(\hat{\beta}_2))$$

Uji Wald signifikan dan uji LR juga signifikan, jadi menunjukkan kesimpulan yang sama yakni model layak digunakan.

LML Function for patterns 1 - 2



LML Function for patterns 1 - 2



Kurva perbandingan (berdasarkan kurva log minus log) antara grup treatment dan grup placebo baik untuk stratifikasi Female maupun stratifikasi Male sama-sama paralel. Jadi asumsi PH untuk masing-masing stratifikasi dipenuhi.

#### Buku Acuan:

Kleinbaum, D.G., Klein M., 2005, Survival Analysis A Self-Learning Text, Springer, New York.