

PENERAPAN ANALISIS SURVIVAL PADA PASIEN MULTIPLE MYELOMA

Arlin Nur Indah Pradana

Jurusan Matematika, FMIPA, Universitas Negeri Surabaya
 e-mail : arlinpradana@mhs.unesa.ac.id

A'yunin Sofro

Jurusan Matematika, FMIPA, Universitas Negeri Surabaya
 e-mail : ayuninsofro@unesa.ac.id

Abstrak

Analisis survival merupakan analisis statistik yang digunakan untuk menganalisis data ketahanan hidup dimana variabel hasilnya adalah suatu waktu tertentu hingga suatu peristiwa terjadi. Sebagai contoh pada penelitian ini akan dilakukan analisis survival untuk mengetahui peluang ketahanan hidup menggunakan uji log rank dan kurva KaplanMeier pada pasien penderita *Multiple Myeloma* yang dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti usia, gender dan kandungan protein. Hasil yang didapat dalam penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh yang signifikan antara peluang hidup pasien berdasarkan gender maupun kandungan protein.

Kata kunci: Analisis survival, uji Logrank, Kaplan Meier

Abstract

Survival analysis is a statistical analysis used to analyze survival data where the outcome variable is a certain time until an event occurs. For example, in this study survival analysis will be conducted to determine the chances of survival using logrank test and Kaplan Meier curve in patients with Multiple Myeloma which is influenced by several factors such as age, gender and protein content. The results obtained in this study indicate that there is no significant influence between patients' life opportunities based on gender and protein content.

Keywords : Survival anlysis, Logrank test, Kaplan Meier

1. PENDAHULUAN

Analisis ketahanan hidup atau sering disebut sebagai analisis survival merupakan salah satu metode dalam statistik untuk menganalisis data yang variabel hasilnya adalah waktu tindak lanjut dari awal sampai terjadinya suatu peristiwa tertentu. Sebagai contoh peristiwa yang dimaksud adalah peristiwa kematian dalam suatu penelitian medis. Namun, Dalam analisis survival terdapat beberapa kesulitan untuk menganalisisnya yaitu jika beberapa individu tidak mengalami peristiwa apapun dalam suatu penelitian sehingga waktu survival akan sulit diketahui. Kejadian tersebut dinamakan sensor (Ajagbe, Kabair, & O'Connor, 2014). Banyak penelitian yang melakukan analisis ketahanan hidup dalam bidang medis. Dalam penelitian ini akan dilakukan analisis survival pada penderita *Multiple Myeloma*.

Penyakit *Multiple Myeloma* adalah penyakit berbahaya yaitu suatu kanker yang terbentuk dalam jenis sel darah putih yang disebut sel plasma dan menyebabkan sel kanker menumpuk di sumsum tulang. Sel-sel kanker tersebut menghasilkan protein abnormal yang dapat menyebabkan terjadinya komplikasi. Gejala penyakit tersebut seperti nyeri tulang belakang, Mual, merasa haus yang berlebihan atau bahkan mati rasa pada kaki. Untuk saat ini masih

belum jelas penyebab penyakit tersebut (MAYOCLINIC, 2019).

Laju kesembuhan pada penyakit *Multiple Myeloma* biasanya ditunjukkan adanya waktu survival, waktu yang dimaksud adalah waktu dimulainya peristiwa sampai waktu berakhirnya suatu peristiwa dengan tolok ukur sembuh. Terdapat beberapa faktor yang bisa meningkatkan resiko *Multiple Myeloma* seperti usia dan gender. Biasanya semakin bertambahnya usia maka semakin meningkat pula resiko *Multiple Myeloma* dan seorang pria lebih mungkin terkena penyakit tersebut. Berdasarkan hal tersebut akan dilakukan analisis survival untuk mengetahui peluang penderita *Multiple Myeloma* bisa bertahan hidup.

2. KAJIAN TEORI

Analisis Survival

Analisis survival merupakan suatu analisis data dimana variabel hasilnya adalah waktu sampai suatu peristiwa terjadi. Sebagai contoh peristiwanya adalah kematian, terjadinya kekambuhan dan kesembuhan. Kesulitan dalam analisis survival adalah ketika hanya beberapa individu yang mengalami peristiwa tersebut yang akan membuat waktu survival tidak diketahui dalam suatu penelitian.

Kejadian seperti itu disebut sensor, dan mungkin timbul dengan cara-cara berikut : seorang individu belum mengalami peristiwa seperti kambuh dan mati pada saat penelitian selesai, individu hilang untuk ditindaklanjuti selama masa penelitian atau seorang pasien mengalami peristiwa yang berbeda yang membuat tindak lanjut tidak memungkinkan (Ajagbe, Kabair, & O'Connor, 2014).

Data-data yang termasuk dalam analisis survival adalah data yang memenuhi informasi yang harus didapat adalah waktu terjadinya peristiwa, banyaknya objek yang teramati, banyaknya objek yang mati dan banyaknya objek yang tersensor. Suatu observasi dikatakan disensor ketika informasi tentang waktu kelangsungan hidup mereka tidak lengkap. Sebagai contohnya adalah dilakukan penelitian selama 10 minggu terhadap seorang pasien namun selama waktu itu pasien tersebut tidak mengalami suatu peristiwa yang menarik.

Fungsi Waktu Survival

Diberikan T dinotasikan sebagai waktu survival. Distribusi T bisa dicirikan oleh tiga fungsi ekuivalen berikut (Wang, 2003):

1. Fungsi survival : fungsi ini dinotasikan dengan $S(t)$, didefinisikan sebagai peluang bahwa seorang individu bertahan lebih lama dari pada waktu t .

$$S(t) = P(T > t) \tag{1}$$

Dari definisi fungsi kumulatif distribusi $F(t)$ dari T , fungsi survival dapat dinyatakan:

$$S(t) = 1 - P(T \leq t) = 1 - F(t) \tag{2}$$

Disini $S(t)$ adalah fungsi yang tidak meningkat untuk waktu t dengan sifat :

$$S(t) = \begin{cases} 1, & \text{untuk } t = 0 \\ 0, & \text{untuk } t = \infty \end{cases}$$

Yang artinya adalah peluang bertahan pada saat t sama dengan 0 adalah 1 dan bertahan pada waktu tak terbatas adalah 0.

2. Fungsi kepadatan Peluang : diartikan sebagai limit dari peluang seorang individu yang mati dalam interval t sampai $t + \Delta t$ per satuan luas Δt , atau hanya peluang kegagalan dalam interval kecil per satuan waktu. Ditulis sebagai :

$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left(\frac{P(t < T < (t + \Delta t))}{\Delta t} \right) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left(\frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t} \right) \tag{3}$$

3. Fungsi Hazard $h(t)$: diartikan sebagai peluang dari kegagalan selama selang waktu yang sangat kecil, dengan asumsi bahwa seorang individu telah bertahan sampai awal interval, atau sebagai limit dari peluang bahwa individu gagal dalam interval sangat pendek, $t + \Delta t$, diberikan bahwa individu bisa bertahan sampai waktu t

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < (t + \Delta t) | T \geq t)}{\Delta t} \tag{4}$$

Kaplan-Meier

Estimasi Kaplan-Meier disebut juga dengan estimasi *Product-Limit* yang dikembangkan oleh Kaplan dan Meier (1958) yaitu untuk mengestimasi fungsi ketahanan hidup. Misalnya dalam kasus sederhana dimana semua individu yang diamati mati maka waktu survival diketahui. Misal t_1, t_2, \dots, t_n sebagai waktu survival dan n indivisu. Secara konsep, anggap grup individu sebagai sampel acak dari populasi. Didefinisikan n waktu survival dalam urutan $t_{(1)} \leq t_{(2)} \leq \dots \leq t_{(n)}$. Maka fungsi survival $t_{(i)}$ bisa diestimasi seperti berikut :

$$\hat{S}(t_{(i)}) = \frac{n-i}{n} = 1 - \frac{i}{n} \tag{5}$$

Dimana $n - i$ adalah banyaknya seorang individu yang bertahan lebih lama dari pada waktu t .

Uji Log-rank

Uji log-rank digunakan untuk pengujian apakah hasil kurva kaplan-Meier untuk dua atau lebih kelompok secara statistik sama. Uji log-rank adalah uji chi-square untuk sampel besar yang menggunakan kriteria uji statistik yang memberikan perbandingan keseluruhan kurva Kaplan-Meier (Kleinbaum & Klein, 2005). Hipotesis yang digunakan untuk uji logrank adalah:

$$H_0: \hat{S}_1(t) = \hat{S}_2(t) \\ H_0: \hat{S}_1(t) \neq \hat{S}_2(t)$$

3. METODE

Penelitian ini menggunakan contoh kasus data tentang pengaruh gender dalam penentuan ketahanan hidup pada pasien penderita *Multiple Myeloma*. Data tersebut terdiri dari 47 pasien dan 5 variabel yaitu waktu sebagai waktu survival, Stat merupakan status pasien yang digolongkan menjadi dua yaitu 1 untuk pasien yang mati dan 0 adalah pasien yang tersensor, Usia, Gender merupakan jenis kelamin yang digolongkan menjadi dua yaitu 1 untuk laki-laki dan 2 untuk perempuan, protein yaitu 1 untuk pasien yang memiliki kandungan protein dan 2 pasien yang tidak memiliki kandungan protein . Data ini akan digunakan untuk analisis survival.

Tabel 1. Data waktu survival pada pasien

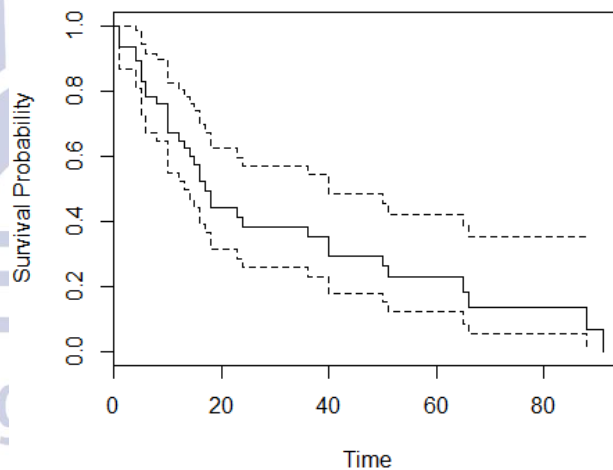
| Orang | Waktu | Stat | Usia | Gender | Protein |
|-------|-------|------|------|--------|---------|
| 1 | 13 | 1 | 66 | 1 | 1 |
| 2 | 52 | 0 | 66 | 1 | 0 |
| 3 | 6 | 1 | 53 | 2 | 1 |
| 4 | 40 | 1 | 69 | 1 | 1 |
| 5 | 10 | 1 | 65 | 1 | 0 |
| 6 | 7 | 0 | 57 | 2 | 0 |
| 7 | 66 | 1 | 52 | 1 | 1 |
| 8 | 10 | 0 | 60 | 1 | 1 |
| 9 | 10 | 1 | 70 | 1 | 0 |
| 10 | 14 | 1 | 70 | 1 | 0 |

| | | | | | |
|----|----|---|----|---|---|
| 11 | 16 | 1 | 68 | 1 | 0 |
| 12 | 4 | 1 | 50 | 2 | 1 |
| 13 | 65 | 1 | 59 | 1 | 0 |
| 14 | 5 | 1 | 60 | 1 | 0 |
| 15 | 11 | 0 | 66 | 2 | 0 |
| 16 | 10 | 1 | 51 | 2 | 0 |
| 17 | 15 | 0 | 55 | 1 | 0 |
| 18 | 5 | 1 | 67 | 2 | 0 |
| 19 | 76 | 0 | 60 | 1 | 0 |
| 20 | 56 | 0 | 66 | 1 | 0 |
| 21 | 88 | 1 | 63 | 1 | 1 |
| 22 | 24 | 1 | 67 | 1 | 0 |
| 23 | 51 | 1 | 60 | 2 | 1 |
| 24 | 4 | 1 | 74 | 1 | 0 |
| 25 | 40 | 0 | 72 | 1 | 1 |
| 26 | 8 | 1 | 55 | 1 | 0 |
| 27 | 18 | 1 | 51 | 1 | 0 |
| 28 | 16 | 1 | 53 | 1 | 0 |
| 29 | 50 | 1 | 74 | 1 | 1 |
| 30 | 40 | 1 | 70 | 2 | 0 |
| 31 | 1 | 1 | 67 | 1 | 0 |
| 32 | 36 | 1 | 63 | 1 | 1 |
| 33 | 5 | 1 | 77 | 1 | 0 |
| 34 | 10 | 1 | 61 | 1 | 0 |
| 35 | 91 | 1 | 58 | 2 | 1 |
| 36 | 18 | 0 | 69 | 2 | 0 |
| 37 | 1 | 1 | 57 | 1 | 1 |
| 38 | 18 | 0 | 59 | 2 | 0 |
| 39 | 6 | 1 | 61 | 2 | 0 |
| 40 | 1 | 1 | 75 | 1 | 0 |
| 41 | 23 | 1 | 56 | 2 | 0 |
| 42 | 15 | 1 | 62 | 2 | 0 |
| 43 | 18 | 1 | 60 | 2 | 1 |
| 44 | 12 | 0 | 71 | 2 | 0 |
| 45 | 12 | 1 | 60 | 2 | 0 |
| 46 | 17 | 1 | 65 | 2 | 0 |
| 47 | 3 | 0 | 59 | 1 | 1 |

Tabel 2. Hasil perhitungan ketahanan hidup

| time | n.risk | n.event | survival | std.err | lower | 95% CI upper | 95% CI |
|------|--------|---------|----------|---------|--------|--------------|--------|
| 1 | 47 | 3 | 0.9362 | 0.0357 | 0.8688 | 1.000 | |
| 4 | 43 | 2 | 0.8926 | 0.0454 | 0.8080 | 0.986 | |
| 5 | 41 | 3 | 0.8273 | 0.0556 | 0.7253 | 0.944 | |
| 6 | 38 | 2 | 0.7838 | 0.0606 | 0.6736 | 0.912 | |
| 8 | 35 | 1 | 0.7614 | 0.0628 | 0.6477 | 0.895 | |
| 10 | 34 | 4 | 0.6718 | 0.0696 | 0.5483 | 0.823 | |
| 12 | 28 | 1 | 0.6478 | 0.0711 | 0.5224 | 0.803 | |
| 13 | 26 | 1 | 0.6229 | 0.0726 | 0.4956 | 0.783 | |
| 14 | 25 | 1 | 0.5980 | 0.0739 | 0.4694 | 0.762 | |
| 15 | 24 | 1 | 0.5731 | 0.0749 | 0.4436 | 0.740 | |
| 16 | 22 | 2 | 0.5210 | 0.0766 | 0.3905 | 0.695 | |
| 17 | 20 | 1 | 0.4949 | 0.0771 | 0.3647 | 0.672 | |
| 18 | 19 | 2 | 0.4428 | 0.0773 | 0.3146 | 0.623 | |
| 23 | 15 | 1 | 0.4133 | 0.0775 | 0.2861 | 0.597 | |
| 24 | 14 | 1 | 0.3838 | 0.0774 | 0.2584 | 0.570 | |
| 36 | 13 | 1 | 0.3543 | 0.0769 | 0.2315 | 0.542 | |
| 40 | 12 | 2 | 0.2952 | 0.0746 | 0.1800 | 0.484 | |
| 50 | 9 | 1 | 0.2624 | 0.0731 | 0.1520 | 0.453 | |
| 51 | 8 | 1 | 0.2296 | 0.0710 | 0.1253 | 0.421 | |
| 65 | 5 | 1 | 0.1837 | 0.0701 | 0.0870 | 0.388 | |
| 66 | 4 | 1 | 0.1378 | 0.0659 | 0.0539 | 0.352 | |
| 88 | 2 | 1 | 0.0689 | 0.0588 | 0.0129 | 0.367 | |
| 91 | 1 | 1 | 0.0000 | NaN | NA | NA | |

Pada hasil tersebut dapat dilihat bahwa $\hat{S}(88) = 0,0689$ dengan selang kepercayaan 95% yang memiliki batas bawah 0,0129 dan batas atas 0,367. Hal ini berarti peluang bertahan hidupnya untuk semua jenis kelamin dan memiliki kandungan protein atau tidak melebihi 88 hari berada pada selang $[0,0129; 0,367]$. Secara kurva dapat dilihat pada gambar 1 berikut yang menunjukkan bahwa peluang hidup pasien secara keseluruhan turun.



Gambar 1. Kurva ketahanan hidup

4. PEMBAHASAN

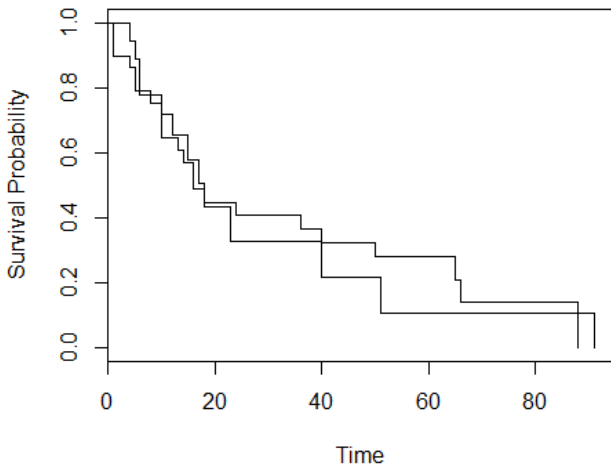
Pada 47 pasien *Multiple Myeloma* terdapat 2 faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup yaitu gender dan kandungan protein. Dalam penelitian ini pertama akan dihitung ketahanan hidup pasien tanpa membedakan gender dan kandungan protein. Proses perhitungan menggunakan bantuan software R. Hasil dari perhitungan dapat dilihat pada tabel 2 berikut:

Selanjutnya akan dilakukan analisis Kaplan Meier untuk mengetahui perbedaan peluang hidup berdasarkan gender dan kandungan protein.

1. Berdasarkan Gender

Dari 47 pasien dikelompokkan menjadi 2 grup yaitu grup 1 untuk laki-laki dan grup 2 untuk perempuan. dari data dapat diketahui bahwa pasien laki-laki sebanyak 29 dan pasien perempuan sebanyak 18.

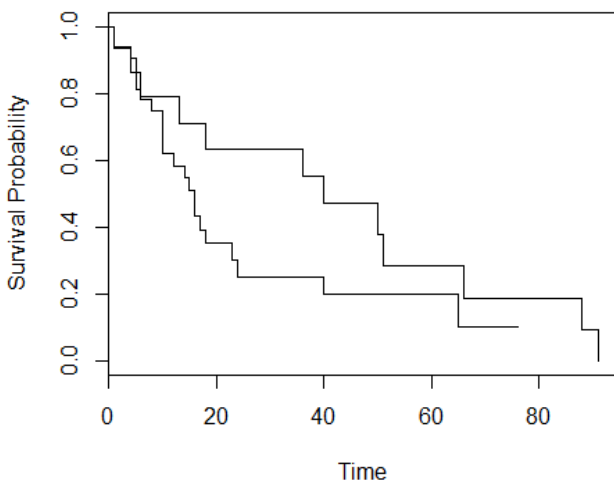
Peluang ketahan hidup pasien berdasarkan gender dapat dilihat pada gambar 2 berikut.



Gambar 2. Peluang ketahanan hidup faktor gender
 Pada gambar 2 terlihat bahwa peluang ketahanan hidup pasien perempuan lebih besar dibandingkan pasien laki-laki.

2. Berdasarkan adanya kandungan protein

Dari 47 pasien dikelompokkan menjadi 2 grup yaitu grup 1 untuk pasien yang memiliki kandungan protein dan grup 0 untuk pasien yang tidak memiliki kandungan protein. dari data dapat diketahui bahwa pasien yang tidak memiliki kandungan protein sebanyak 32 dan pasien yang memiliki kandungan protein sebanyak 15. Peluang ketahan hidup pasien berdasarkan gender dapat dilihat pada gambar 3 berikut:



Gambar 3. Ketahanan hidup pasien faktor protein
 Pada gambar 3 diatas terlihat bahwa peluang ketahanan hidup pasien yang memiliki kandungan proetin lebih besar dibanding pasien yang tidak memiliki kandungan protein.

Selanjutnya akan dilakukan uji log-rank sebagai berikut:

1. Berdasarkan faktor gender

Pada uji ini digunakan hipotesis sebagai berikut :

H_0 : peluang ketahanan hidup pasien laki-laki sama dengan peluang ketahanan hidup pasien perempuan.

H_1 : peluang ketahanan hidup laki-laki tidak sama dengan peluan ketahanan hidup perempuan.

Hasil pengolahan data dengan menggunakan software R adalah seperti tabel 3 berikut:

tabel 3. Hasil uji log-rank berdasarkan faktor gender

| | N | Observed | Expected | (O-E)^2/E | (O-E)^2/V |
|----------|----|----------|----------|-----------|-----------|
| Gender=1 | 29 | 22 | 22.1 | 0.000137 | 0.000413 |
| Gender=2 | 18 | 13 | 12.9 | 0.000233 | 0.000413 |

chisq= 0 on 1 degrees of freedom, p= 1

dari hasil tersebut terlihat bahwa nilai p -value (1) > α (0,05) yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara peluang hidup pasien berdasarkan faktor gender.

2. Berdasarkan faktor kandungan protein

Hipotesis yang digunakan adalah:

H_0 : peluang ketahanan hidup pasien memiliki kandungan protein sama dengan peluang ketahanan hidup pasien yang tidak memiliki kandungan protein.

H_1 : peluang ketahanan hidup pasien memiliki kandungan protein tidak sama dengan peluang ketahanan hidup pasien yang tidak memiliki kandungan protein.

Hasil uji dapat dilihat pada tabel 4 berikut:

| | N | Observed | Expected | (O-E)^2/E | (O-E)^2/V |
|-----------|----|----------|----------|-----------|-----------|
| Protein=0 | 32 | 23 | 19.3 | 0.695 | 1.85 |
| Protein=1 | 15 | 12 | 15.7 | 0.857 | 1.85 |

chisq= 1.8 on 1 degrees of freedom, p= 0.2

tabel 4. Hasil uji log-rank berdasarkan kandungan protein

dari hasil tersebut terlihat bahwa nilai p -value (0,2) > α (0,05) yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara peluang hidup pasien berdasarkan faktor kandungan protein.

5. PENUTUP

Simpulan

Dari hasil analisis survival didapatkan bahwa pada pasien penderita *Multiple Myeloma* tidak terdapat perbedaan peluang ketahanan hidup yang signifikan baik berdasarkan gender maupun kandungan protein.

Saran

Untuk penelitian selanjutnya dapat menggunakan data yang lebih banyak dalam melakukan analisis survival agar hasilnya lebih tepat.

DAFTAR PUSTAKA

- (2019, 06 24). Diambil kembali dari MAYOCLINIC:
<https://www.mayoclinic.org>
- Ajagbe, O. B., Kabair, Z., & O'Connor, T. (2014). Survival Analysis of Adult Tuberculosis Disease.
- Kleinbaum, D. G., & Klein, M. (2005). Survival Analysis A self-Learning Text. USA: Spinger Science+Business Media Inc.
- Wang, E. T. (2003). Statistical Methods for Survival Data Analysis. Canada: A John Wiley & Sons, Inc.

