ACCELERATED FAILURE TIME MODEL CURE RATE

¹Liduina Asih Primandari, Henny Pramoedyo, ²Rahma Fitriani

¹Mahasiswa S2 Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Brawijaya Malang

²Dosen Jurusan Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Brawijaya Malang

ABSTRAK

Accelerated Failure Time (AFT) adalah metode yang digunakan untuk mengetahui hubungan antar peubah yang mempengaruhi waktu *survival*. Metode ini diperluas dengan menggunakan model *cure rate*. Model *cure rate* digunakan apabila data *survival* terbagi menjadi dua kelompok pasien yaitu *susceptible* dan *immune*. Pasien dikatakan *susceptible* apabila pasien mengalami kejadian yang diamati (kematian) dan dikatakan *immune* apabila pasien tersebut masih hidup pada akhir penelitian. Model AFT dengan penambahan model *cure rate* diterapkan dalam 3 sebaran yakni sebaran Eksponensial, Weibull dan Log – Logistik kemudian diaplikasikan untuk mengetahui hubungan antara usia pasien (Y_1) dan waktu menunggu hingga memperoleh donor (Y_2) terhadap waktu *survival* pasien penerima sumsum tulang belakang (X). Berdasarkan hasil penelitian, diperoleh kesimpulan bahwa model AFT parametrik dapat digabungkan dengan model *cure rate* dengan terlebih dahulu membentuk fungsi *survival* dari model AFT parametrik. Model AFT parametrik dengan penambahan model *cure rate* hanya dapat digunakan apabila waktu *survival* terbagi menjadi dua kelompok pasien, yakni *susceptible* dan *immune*. Penambahan model *cure rate* memberikan tambahan informasi, yakni dapat diketahui pula proporsi individu yang masih hidup (tersensor) dalam kasus ini. Informasi ini dapat berguna untuk mengetahui keefektifan dari pengobatan yang telah dilakukan.

Kata kunci: *Accelerated Failure Time*, model *cure rate*, eksponensial, Weibull, Log - Logistik

Analisis *survival* adalah suatu metode yang berhubungan dengan waktu, mulai dari *time origin* atau *start point* sampai dengan terjadinya suatu kejadian khusus atau *end point*. Dengan kata lain, analisis *survival* memerlukan data yang merupakan waktu *survival* individu. Dalam bidang kesehatan, data ini diperoleh dari suatu pengamatan terhadap sekelompok atau beberapa kelompok pasien yang menderita suatu penyakit tertentu untuk diamati dan dicatat waktu terjadinya kegagalan hidup setiap individu (Collet, 2003). Kegagalan yang dimaksud adalah kematian pasien karena penyakit, keadaan sakit yang terulang kembali setelah pengobatan, atau munculnya penyakit baru. Karakteristik yang membedakan analisis *survival* dengan analisis statistika lain yakni adanya pensensoran yang terjadi karena keterbatasan peneliti dalam melakukan penelitian. Pensensoran adalah pengamatan yang tidak lengkap.

Lee (2003) menyatakan, analisis *survival* dapat dilakukan dengan dua metode, yaitu metode nonparametrik dan parametrik. Beberapa metode analisis *survival* nonparametrik yang sering digunakan adalah metode *life table* atau Kaplan Meier. Metode nonparametrik ini digunakan apabila populasi yang diamati bersifat homogen dan tidak dapat digunakan untuk mengetahui hubungan antar peubah yang berkaitan dengan waktu *survival*.

Oleh karena itu perlu digunakan analisis regresi. Akan tetapi, apabila analisis regresi diterapkan pada data *survival*, akan timbul beberapa masalah. Pertama, waktu *survival* tidak menyebar normal. Kedua, data tersensor akan menjadi data hilang pada peubah penjelas. Metode alternatif untuk menggantikan analisis regresi pada data *survival* adalah Cox Proporsional Hazard (PH).

Karena tidak memerlukan asumsi sebaran tertentu, model Cox Proporsional Hazard sering digunakan. Seiring perkembangan ilmu pengetahuan, ditemukan alternatif model PH, yakni model *Accelerated Failure Time* (AFT). Qi (2009) membandingkan model PH parametrik dengan model AFT parametrik dan menyimpulkan bahwa model AFT lebih baik dibandingkan model PH, karena dapat memberikan informasi lebih baik.

Venkatesan (2012) membahas model AFT yang diperluas dengan model *frailty*. Beberapa penelitian dalam bidang kesehatan seringkali mengasumsikan populasi yang diamati bersifat homogen. Homogenitas yang dimaksudkan adalah pasien dianggap memiliki kondisi fisik yang sama untuk setiap tingkatan usia. Hal ini tidak dapat dibenarkan, karena pasien berusia muda akan memiliki kondisi fisik lebih baik daripada pasien berusia tua, sehingga pengaruh pengobatan yang diberikan kepada mereka juga akan berbeda. Beberapa

penelitian tidak dapat menggunakan asumsi bahwa pengobatan memberikan pengaruh sama terhadap pasien karena terdapat heterogenitas dalam populasi. Misal, dalam suatu penelitian, pasien dibagi menjadi beberapa kelompok berdasarkan usia atau tingkat stadium penyakit. Hal ini akan memperkecil keheterogenan dalam populasi.

Selain model *frailty* dikenal juga model *cure rate*. Model *cure rate* digunakan apabila populasi terdiri dari dua tipe pasien, yakni *susceptible* dan *immune*. Model AFT tidak hanya dapat diperluas dengan penambahan model *frailty*, tetapi juga dapat diperluas dengan penambahan model *cure rate*. Oleh karena itu, pada penelitian ini penulis ingin mengembangkan model AFT parametrik dengan penambahan perluasan model *cure rate*. Model AFT parametrik yang akan diteliti menggunakan sebaran Eksponensial, Weibull dan Log-logistik.

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana mendapatkan model AFT eksponensial, Weibull dan Log – logistik yang diperluas dengan model *cure rate* serta menerapkannya pada waktu *survival* pasien penerima transplantasi sumsum tulang.

Untuk membatasi ruang lingkup penelitian, model AFT parametrik yang dibahas adalah AFT eksponensial, AFT Weibull dan AFT Log – logistik yang kemudian dikembangkan dengan penambahan model *cure rate*. Data dalam penelitian ini adalah waktu *survival*, usia dan waktu menunggu hingga memperoleh donor dari pasien penerima transplantasi sumsum tulang.

Tujuan dari penelitian ini adalah mendapatkan model AFT eksponensial, Weibull dan Log – logistik yang diperluas dengan model *cure rate* serta menerapkannya pada waktu *survival* pasien penerima transplantasi sumsum tulang.

Sumber Data

Dalam penelitian ini akan digunakan data sekunder, yakni waktu *survival* 38 pasien yang memperoleh transplantasi sumsum tulang (Klein, 1950). Variabel yang terdapat dalam data tersebut antara lain:

- a. Waktu hingga terjadi kematian (hari), dilambangkan dengan X
- b. Indikasi kematian (meninggal atau hidup)
 - 1 – meninggal
 - 0 – hidup

- c. Usia pasien (tahun), dilambangkan dengan Y_1
- d. Waktu menunggu hingga memperoleh donor (hari), dilambangkan dengan Y_2

METODE

Analisa data menggunakan *software* Minitab. Langkah – langkah dalam memperoleh model AFT parametrik dengan penambahan model *cure rate* adalah sebagai berikut:

1. Membentuk fungsi *survival* untuk individu ke-i.
2. Membentuk fungsi *survival* untuk populasi.
3. Membentuk model umum AFT dengan penambahan model *cure rate*.
4. Asumsikan waktu *survival* mengikuti sebaran eksponensial:
 - a. Pendugaan parameter sebaran eksponensial
 - b. Menghitung banyaknya pasien yang masih hidup
 - c. Menghitung banyaknya pasien yang meninggal
 - d. Menghitung nilai p
 - e. Membentuk model AFT eksponensial dengan penambahan model *cure rate*
5. Asumsikan waktu *survival* mengikuti sebaran Weibull
 - a. Pendugaan parameter sebaran Weibull
 - b. Menghitung banyaknya pasien yang masih hidup
 - c. Menghitung banyaknya pasien yang meninggal
 - d. Menghitung nilai p
 - e. Membentuk model AFT Weibull dengan penambahan model *cure rate*
6. Asumsikan waktu *survival* mengikuti sebaran Log – Logistik
 - a. Pendugaan parameter sebaran Log - Logistik
 - b. Menghitung banyaknya pasien yang masih hidup
 - c. Menghitung banyaknya pasien yang meninggal
 - d. Menghitung nilai p
 - e. Membentuk model AFT log – logistik dengan penambahan model *cure rate*

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menghasilkan suatu persamaan baru yaitu model AFT parametrik dengan penambahan model *cure rate*.

Tabel 1 Model AFT Parametrik dengan Penambahan Model Cure Rate

Sebaran	Model AFT dengan penambahan model cure rate
Eksponensial	$S(x) = p + (1 - p)e^{-e^{\left(\frac{\log x - \mu - \alpha_1 Y_1 - \alpha_2 Y_2 - \dots - \alpha_p Y_p}{\sigma}\right)}}$
Weibull	$S(x) = p + (1 - p)e^{-e^{\left(\frac{\log x - \mu - \alpha_1 Y_1 - \alpha_2 Y_2 - \dots - \alpha_p Y_p}{\sigma}\right)}}$
Log - Logistik	$S(x) = p + (1 - p) \left\{ 1 + e^{\left(\frac{\log x - \mu - \alpha_1 Y_1 - \alpha_2 Y_2 - \dots - \alpha_p Y_p}{\sigma}\right)} \right\}^{-1}$

Waktu *survival* untuk pasien penerima transplantasi sumsum tulang belakang, X_i , dianggap mengikuti sebaran eksponensial. Model log - linier untuk peubah acak X_i , adalah

$$\log X_i = \mu + \alpha_1 Y_{1i} + \alpha_2 Y_{2i} + \sigma \epsilon_i$$

di mana μ , σ dan α adalah parameter yang tidak diketahui sedangkan y_1 adalah nilai peubah acak Y_1 , yaitu usia pasien (tahun) dan y_2 adalah nilai peubah acak Y_2 , yaitu waktu menunggu hingga memperoleh donor (hari).

Tabel 2 Model AFT Parametrik dengan Penambahan Model Cure Rate setelah Dilakukan Pendugaan Parameter pada Kasus Transplantasi Sumsum Tulang

Waktu <i>survival</i> dianggap mengikuti sebaran:	
Eksponensial	$S(x) = 0.3947 + 0.6053 e^{-e^{\left(\frac{\log x - 8.22440 + 0.0700188 Y_{2i} - 0.0001488 Y_{2i}}{1.26625}\right)}}$
Weibull	$S(x) = 0.3947 + 0.6053 e^{-e^{\left(\frac{\log x - 8.22225 + 0.0781787 Y_{2i} - 0.0001882 Y_{2i}}{1.26625}\right)}}$
Log - logistik	$S(x) = 0.3947 + 0.6053 \left\{ 1 + e^{\left(\frac{\log x - 8.12240 + 0.0709545 Y_{2i} - 0.0001849 Y_{2i}}{1.26625}\right)} \right\}^{-1}$

Pembahasan

Pada kasus ini, jumlah pasien meninggal lebih banyak daripada jumlah pasien yang masih hidup dengan nilai $\hat{p} = 0.3947$. Sehingga apabila terdapat 100 pasien yang menerima transplantasi sumsum tulang, hanya 39 pasien yang akan mengalami kesembuhan. Oleh karena itu perlu dikembangkan metode penyembuhan yang lainnya untuk meningkatkan jumlah pasien yang hidup setelah pengobatan dilakukan.

Nilai $\hat{\alpha}_1$ bernilai negatif artinya, bertambahnya usia pasien akan membuat waktu *survival* pasien semakin menurun. Hal ini disebabkan oleh semakin menurunnya stamina dan ketahanan hidup pasien pada usia lanjut. Sementara itu nilai $\hat{\alpha}_2$ bernilai positif, artinya waktu *survival* pasien dipengaruhi oleh waktu

menunggu hingga memperoleh donor, meskipun pengaruhnya sangat kecil.

KESIMPULAN

Model AFT parametrik dapat digabungkan dengan model *cure rate*. Hal ini dilakukan dengan terlebih dahulu membentuk fungsi *survival* dari model AFT parametrik. Fungsi *survival* tersebut kemudian menjadi fungsi *survival* awal pada model *cure rate*. Model AFT parametrik dengan penambahan model *cure rate* hanya dapat digunakan apabila waktu *survival* terbagi menjadi dua kelompok pasien, yakni *susceptible* dan *immune*. Model AFT parametrik dapat digunakan untuk mengetahui pengaruh peubah penjelas (dalam kasus ini adalah usia pasien dan waktu menunggu hingga memperoleh donor) terhadap waktu *survival* pasien penerima transplantasi

sumsum. Penambahan model *cure rate* memberikan tambahan informasi, yakni dapat diketahui pula proporsi individu yang masih hidup (tersensor) dalam kasus ini. Informasi ini dapat berguna untuk mengetahui keefektifan dari pengobatan yang telah dilakukan.

Pada penelitian kasus pasien yang memperoleh transplantasi sumsum tulang, diperoleh bahwa waktu *survival* pasien penerima transplantasi sumsum akan semakin menurun dengan bertambahnya usia pasien. Hal ini disebabkan oleh semakin menurunnya stamina dan ketahanan hidup pasien pada usia lanjut. Sementara itu, waktu menunggu hingga memperoleh donor memberikan pengaruh yang sangat kecil terhadap peningkatan waktu *survival* pasien. Selain itu, jumlah pasien yang meninggal lebih besar daripada jumlah pasien yang masih hidup, sehingga dapat disimpulkan bahwa perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pengobatan yang lebih baik.

SARAN

Pada penelitian ini masih belum dapat diketahui model AFT yang lebih baik, apakah dengan penambahan model *cure rate* atau tanpa penambahan model *cure rate*. Oleh karena itu disarankan untuk peneliti selanjutnya untuk meneliti metode untuk pemilihan model yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Collet, D. 2003. *Modelling Survival Data In Medical Research*. Chapman & Hill. London.
- Iachine, I. 2007. *Basic Survival Analysis. Biostatistik-Basale Begreber*. <http://www.biostat.sdu.dk/courses/e02/basalebegreber/bbsure01sm.pdf>
Tanggal akses: 11 November 2012.
- Jenkins, S.P. 2005. *Survival Analysis*. http://www.chestnut.org/li/downloads/training_memos/survivalanalysis.pdf
Tanggal akses: 10 November 2012.
- Kannan, N., Debasi, K., Nair, P. dan Tripatih, R.C. 2010. *The Generalized Exponential Cure Rate Model with Covariates*. *Journal of Applied Statistics* 37 (2): 1625 – 1636.
- Klein, J. P. 1995. *Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data*. Springer-Verlag. New York.
- Kleinbaum, D.G. dan Klein, M. 2005. *Survival Analysis: A Self-Learning Text*. Springer-Verlag. New York.
- Lee, E.T. dan Wang, J.W. 2003. *Statistical Methods for Survival Data Analysis*. John Wiley and Sons, Inc. New Jersey.
- Qi, J. 2009. *Comparison of Proportional Hazards and Accelerated Failure Time Models*. Thesis. Department of Mathematics and Statistics University of Saskatchewan.
- Venkatesan, P. dan Ramon T.T. 2012. *Accelerated Failure Time Frailty Model in Survival Analysis*. *International Journal of Science and Technology* 2 (2).