PENAKSIRAN PELUANG KESEMBUHAN DENGAN KEKAMBUHAN BERDISTRIBUSI EKSPONENSIAL

[1]Abdul Kudus, [2]R. Dachlan Muchlis, dan [3]Titik Respati

[1,2] *Jurusan Statistika, Universitas Islam Bandung, Jl. Purnawarman No. 63 Bandung 40116*
[3] *Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Jl. Tamansari No. 1 Bandung 40116*
E-mail: [1] akudus69@yahoo.com, [2] roisdch@yahoo.com, [3] titik.respati@gmail.com

Abstrak. *Dalam kajian klinis, dilakukan pengamatan terhadap respon dari pasien-pasien terhadap pengobatan yang sudah diberikan kepadanya. Sebagian dari pasien-pasien tersebut mungkin sembuh. Sedangkan sebagian lainnya yang masih mengidap penyakit mungkin kambuh atau bahkan meninggal. Fenomena tersebut dirumuskan ke dalam suatu model statistika yang mengasumsikan bahwa kurva fungsi ketahanan mempunyai bentuk yang menurun lalu mendatar, dimana tinggi dari kurva saat mendatar tersebut mencerminkan persentase dari pasien yang sembuh (peluang kesembuhan). Model ini menyatakan bahwa kelompok pasien yang masih mengidap penyakit, dengan proporsi* $1-\pi$*, mempunyai laju kekambuhan yang konstan sebesar* λ*, artinya fungsi ketahanannya adalah eksponensial. Penerapan model ini pada data pasien pencangkokan sumsum tulang diperoleh taksiran peluang kesembuhannya sebesar 0.381.*

Kata kunci : *Peluang kesembuhan, distribusi eksponensial, pencangkokan sumsum tulang*

1. Pendahuluan

Dalam kajian klinis, kita mengamati respon dari pasien-pasien terhadap pengobatan yang sudah diberikan kepadanya. Sebagian dari pasien-pasien tersebut, seiring dengan waktu, mungkin bebas dari tanda-tanda atau gejala-gejala penyakitnya, sehingga dianggap sembuh. Sedangkan sebagian lainnya mungkin kambuh atau bahkan meninggal. Masalah yang dihadapi salah satunya adalah mengenai penaksiran persentase pasien yang sembuh (peluang sembuh).

Metode paling sederhana dan paling sering dipakai untuk menaksir persentase kesembuhan adalah taksiran titik yang kita dapatkan dari kurva fungsi ketahanan hidup, yang biasanya menggunakan metode Kaplan-Meier (1958). Tingkat ketahanan sampai dengan pengamatan lima tahun atau sepuluh tahun seringkali digunakan dalam makalah-makalah ilmiah. Taksiran titik ini sangat berguna bagi dokter dalam menjelaskan ketahanan hidup dari pasien-pasien, terutama ketika kurva fungsi ketahanan berbentuk menurun dan kemudian mendatar setelah titik waktu tertentu yang menggambarkan tidak ada lagi kekambuhan dari penyakit tersebut. Pasien-pasien yang mampu bertahan dianggap sebagai sembuh. Walau bagaimanapun, taksiran titik ini mempunyai varians yang makin besar seiring dengan makin sedikitnya ukuran sampel (pasien-pasien) yang mampu bertahan lama. Sebagai contoh, taksiran titik dari kurva fungsi ketahanan mungkin sama untuk lima dan sepuluh tahun, tetapi karena ukuran sampel makin berkurang, seiring dengan berjalannya waktu pengamatan, maka taksiran variansnya akan berbeda.

Dalam kepustakaan telah diajukan berbagai macam cara pemodelan dan penaksiran persentase kesembuhan. Misalnya persentase kesembuhan tersebut dimodelkan secara eksplisit sebagai suatu parameter dalam fungsi distribusi peluang, sehingga taksiran dari persentase kesembuhan tersebut mempunyai varians yang tidak tergantung terhadap waktu (*time-invariant*).

Dalam makalah ini akan dikemukakan sebuah model dimana kurva fungsi ketahanannya akan mempunyai bentuk yang menurun lalu mendatar, dimana tinggi dari kurva saat mendatar tersebut mencerminkan persentase dari pasien yang sembuh (peluang kesembuhan). Pendekatan ini diharapkan dapat memodelkan fenomena pasien yang mengidap satu jenis penyakit, dimana penyakit yang diidap merupakan satu-satunya penyebab kekambuhan. Jika pasien tersebut merespon secara baik terhadap pengobatan yang diberikan kepadanya dan penyakitnya teratasi, maka masa hidupnya akan lebih lama karena sembuh dan sehat. Dengan demikian, akan ada garis mendatar pada kurva fungsi ketahanan.

2. Analisis Data Ketahanan Hidup

Analisis data ketahanan hidup (*survival analysis*) adalah metode-metode statistika yang ditujukan untuk menganalisis data yang berupa lamanya waktu sampai terjadinya suatu kejadian. Sebagai contoh, data lamanya waktu sampai seorang pasien mengalami kekambuhan setelah melalui pengobatan. Dalam kepustakaan ilmu teknik, metode ini disebut analisis reliabilitas (*reliability analysis*), dimana datanya biasanya berupa lamanya waktu sampai terjadinya kegagalan mesin (keandalan mesin). Beberapa kepustakaan membahas mengenai analisis ini antara lain Marubini dan Valsecchi (1995), Escobar dan Meeker (1998), Kalbfleisch dan Prentice (2002) dan Lawless (2003). Dalam analisis ini didefinisikan T yaitu variabel acak non-negatif bagi lamanya waktu yang diukur dari suatu titik pangkal sampai suatu titik akhir. Dalam kontek kajian klinis, seringkali T menyatakan lamanya waktu yang diukur sejak pengobatan sampai terjadinya suatu kejadian yang diteliti, misalnya kematian atau kekambuhan. Fungsi distribusi peluang F dan fungsi ketahanan (*survival*) S bagi variabel acak T didefinisikan sebagai

$$F(t) = P(T \le t) \quad \text{dan} \quad S(\mathrm{t}) = P(T > t)$$

sehingga $F(t) + S(t) = 1$. Penelitian ini hanya akan membahas variabel acak T yang kontinu, dimana $F(0) = 0$ dan $S(0) = 1$. Fungsi densitas peluang didefinisikan sebagai

$$f(t) = \frac{dF(t)}{dt} = -\frac{dS(t)}{dt}$$

Dengan demikian

$$F(t) = \int_0^t f(s)ds \quad \text{dan} \quad S(t) = \int_t^\infty f(s)ds$$

Penelitian-penelitian analisis ketahanan menumpukan perhatian pada fungsi kegagalan (*hazard*). Fungsi kegagalan menyatakan model peluang kegagalan sesaat, yang didefiniskan sebagai

$$h(t) = \lim_{\delta \to 0} \frac{P(t < T \le t + \delta \mid T > t)}{\delta}$$

2.1 Distribusi Eksponensial

Distribusi Eksponensial merupakan salah satu bentuk distribusi data ketahanan hidup yang banyak dijumpai, fungsinya sederhana akan tetapi memiliki kelemahan, karena laju kegagalan diasumsikan konstan sepanjang waktu.

Jika T menyatakan data masa hidup yang berdistribusi eksponensial, maka laju kegagalan pada umur t_1 akan sama dengan pada umur t_2, dimana fungsi densitasnya dinyatakan melalui persamaan,

$$f(t) = \begin{cases} \lambda \ \exp\ (-\lambda t) & \text{untuk } t > 0, \lambda > 0 \\ 0 & \text{untuk lainnya} \end{cases}$$

Berdasarkan fungsi densitas, diperoleh fungsi distribusi kumulatifnya, yaitu

$$F(t) = P(T \le t) = \int_0^t f(s)ds = 1 - \exp(-\lambda t)$$

dan fungsi ketahanannya

$$S(t) = \exp\ (-\lambda t)$$

Sedangkan bentuk fungsi kegagalan (hazard)-nya adalah

$$h(t) = \lambda$$

Hal ini menunjukkan bahwa bentuk fungsi laju kegagalannya adalah konstan.

2.2 Pemodelan Peluang Kesembuhan

Pemodelan peluang kesembuhan dilakukan dengan menganggap bahwa ada sebagian proporsi π dari pasien-pasien yang menjadi sembuh dan kemudian mempunyai peluang kematian yang normal. Sedangkan sebagian sisanya, $1 - \pi$, mempunyai peluang bertahan yang lebih rendah dikarenakan masih mengidap penyakit tertentu (misalnya kanker). Secara matematis, jika $S_0(t)$ menyatakan fungsi ketahanan hidup bagi orang normal, maka peluang bertahan hidup melebihi waktu t bagi penderita kanker setelah melalui pengobatan adalah

$$S(t) = \pi S_0(t) + (1-\pi)S_0(t) \times e^{-\beta t} \qquad \text{….. (1)}$$

dimana $e^{-\beta t}$ menyatakan komponen peluang kematian tambahan dikarenakan kanker. Seiring dengan waktu, fungsi ketahanan dari populasi secara keseluruhan (yang terdiri atas pasien yang sembuh dan pasien yang masih mengidap kanker) akan menuju nilai π.

Pemodelan dapat disederhanakan dengan mengasumsikan bahwa kelompok pasien yang masih mengidap penyakit kanker, dengan proporsi $1-\pi$, mempunyai laju kekambuhan yang konstan sebesar λ, artinya fungsi ketahanannya adalah eksponensial. Sedangkan kelompok pasien sisanya, dengan proporsi sebesar π, mengalami kesembuhan, sehingga laju kekambuhannya adalah nol. Modelnya dirumuskan sebagai

$$S(t) = \pi + (1-\pi)S_p(t) \qquad \text{….. (2)}$$

dimana $S_p(t)$ adalah fungsi ketahanan bagi pasien yang masih berpenyakit yang diasumsikan berdistribusi eksponensial, $S_p(t) = e^{-\lambda t}$. Seiring dengan waktu menuju tak hingga model (2) akan konvergen menuju nilai π. Dengan kata lain, kurva fungsi ketahanan akan mempunyai bentuk yang menurun lalu mendatar pada nilai π. Model ini cocok bagi kasus satu jenis penyakit yang lambat laun akan sembuh.

Pendekatan yang berbeda dikemukakan oleh Yakovlev (1994) dan Tsodikov (1998), dimana model yang digunakan tidak lagi merupakan model campuran seperti model (2), akan tetapi merupakan model non-campuran, yakni

$$S(t) = \exp[-\theta F(t)] \qquad \text{..... (3)}$$

dimana $F(t)$ adalah fungsi distribusi dari variabel acak non-negatif *T*. Fungsi ketahanan (3) ini akan konvergen menuju $\pi = \exp(-\theta)$, sehingga ia bukanlah merupakan fungsi distribusi yang biasa. Parameter π disebut sebagai parameter persentase/proporsi/fraksi yang sembuh.

Kudus dan Ibrahim (2006) dan Kudus (2010) sudah membuat pengembangan terhadap model (3) dengan pendekatan *competing risk* menggunakan beberapa fungsi distribusi parametrik. Model ini kemudian diterapkan pada kasus sebab-sebab berhentinya penggunaan alat kontrasepsi. Kajian menunjukkan bahwa model yang dikembangkan cukup baik dan realistis.

3. Penaksiran Model Peluang Kesembuhan

Metode kemungkinan maksimum akan digunakan untuk menaksir parameter model. Dalam analisis data survival yang mengandung data tersensor, fungsi kemungkinan dirumuskan sebagai berikut:

$$L \propto \prod_{\substack{\text{Pengamatan} \\ \text{lengkap}}} f(t_i) \prod_{\substack{\text{Pengamatan} \\ \text{tersensor}}} S(t_i)$$

dimana $i = 1,2,\ldots,n$. $S(t_i)$ menyatakan fungsi survival bagi pengamtan *i*, dan $f(t_i)$ menyatakan fungsi densitas. Fungsi kemungkinan ini akan dibentuk berdasarkan model (2) dengan mengasumsikan distribusi eksponensial, untuk kemudian dicari nilai maksimumnya (atau nilai maksimum dari logaritma fungsinya), sehingga akan didapatkan nilai-nilai taksiran parameternya.

Jika kelompok pasien yang masih menderita penyakit mempunyai fungsi ketahanan mengikuti model distribusi Eksponensial, maka persamaan (2) menjadi

$$S(t) = \pi + (1-\pi)e^{-\lambda t} \qquad \text{..... (4)}$$

dimana variabel acak *T* adalah lamanya waktu sampai terjadi peristiwa kematian atau kekambuhan, dengan variabel indikator penyensoran

$$\delta = \begin{cases} 0; & \text{tersensor} \\ 1; & \text{meninggal atau kambuh} \end{cases}$$

Dengan demikian fungsi densitasnya adalah

$$f(t) = (1-\pi)\lambda e^{-\lambda t} \qquad \text{..... (5)}$$

dan fungsi kemungkinannya adalah

$$L(\pi,\lambda) = \prod_{i=1}^{n} f(t_i)^{\delta_i} S(t_i)^{1-\delta_i} \qquad \text{..... (6)}$$

dan fungsi log-kemungkinannya adalah

$$
\begin{aligned}
l(\pi,\lambda) &= \sum_{i=1}^{n}\left\{\delta_i \ln f(t_i) + (1-\delta_i)\ln S(t_i)\right\} \\
&= \sum_{i=1}^{n}\left\{\delta_i \ln\left[(1-\pi)\lambda e^{-\lambda t_i}\right] + (1-\delta_i)\ln\left[\pi + (1-\pi)e^{-\lambda t_i}\right]\right\} \qquad \cdots\cdots (7) \\
&= \sum_{i=1}^{n}\left\{\delta_i \ln(1-\pi) + \delta_i \ln\lambda - \delta_i \lambda t_i + (1-\delta_i)\ln\left[\pi + (1-\pi)e^{-\lambda t_i}\right]\right\}
\end{aligned}
$$

Penaksiran parameter π dan λ dilakukan dengan menggunakan metode kemungkinan maksimum, yaitu dengan data yang ada kita mencari nilai π dan λ yang memaksimumkan fungsi kemungkinan (7).

Diperlukan pengimplementasian dari metode ini ke dalam bahasa pemrograman komputer. Metode penaksiran parameter ini diimplementasikan dalam software SAS.

4. Penerapan pada Data Ketahanan Hidup Pasien Pencangkokan Sumsum Tulang

Pencangkokan sumsum tulang adalah pengobatan standar untuk leukemia akut. Proses penyembuhan setelah pencangkokan sumsum tulang merupakan suatu proses yang kompleks. Prognosa untuk kesembuhan bergantung kepada faktor-faktor risiko yang diketahui pada saat pencangkokan, seperti umur pasien dan atau umur donor dan juga jenis kelamin, stadium penyakit, dan lamanya waktu dari sejak diagnosis sampai transplantasi. Prognosa akhir mungkin berubah seiring dengan riwayat pasca pencangkokan pasien dengan timbulnya kejadian-kejadian secara acak selama proses penyembuhan, seperti timbulnya *graft-versus-host disease* (GVHD) yang akut ataupun kronis, kembalinya tingkat *platelet* ke tingkat normal, kembalinya *granulocytes* ke tingkat normal, atau timbulnya infeksi. Pencangkokan dianggap gagal ketika leukemianya kambuh atau ketika si pasien meninggal saat masa penyembuhan (kematian terkait dengan perlakuan).

Copelan *et al*. dalam Klein dan Moeschberger (2003) melakukan kajian dengan menggunakan percobaan *multicenter* dimana pasien-pasien dipersiapkan untuk melakukan pencangkokan dengan metode pengkondisian yang bebas radiasi. Metode yang digunakan pada pasien *acute myeloctic leukemia* (AML) dan *acute lymphoblastic leukemia* (ALL) ini adalah kombinasi dari oral Busulfan (BU) 16 mg/kg dan intravenous cyclophosphamide (Cy) 120 mg/kg. Sebanyak 137 pasien (99 AML dan 38 ALL) dirawat pada salah satu dari empat rumah sakit: 76 pasien di Rumah Sakit Ohio State University (OSU) di Columbus, 21 pasien di Hahnemann University (HU) di Philadelphia, 23 pasien di St. Vincent’s Hospital (SVH) di Sydney Australia dan 17 pasien di Alfred Hospital (AH) di Melbourne. Kajiannya melibatkan pencangkokan yang dilaksanakan di tempat-tempat tersebut dari mulai 1 Maret 1984 sampai 30 Juni 1989. Waktu pemantauannya adalah 7 tahun, dimana ada 42 pasien yang kambuh dan 41 pasien yang meninggal. Pasien-pasien tersebut dikelompokkan ke dalam tiga kelompok berdasarkan tingkat risikonya pada saat berlangsungnya pencangkokan, yaitu ALL (38 pasien), AML berisiko rendah (54 pasien) dan AML berisiko tinggi (45 pasien). Dari data ini, kita ingin menaksir proporsi pasien yang sembuh dengan menggunakan model persamaan (2).

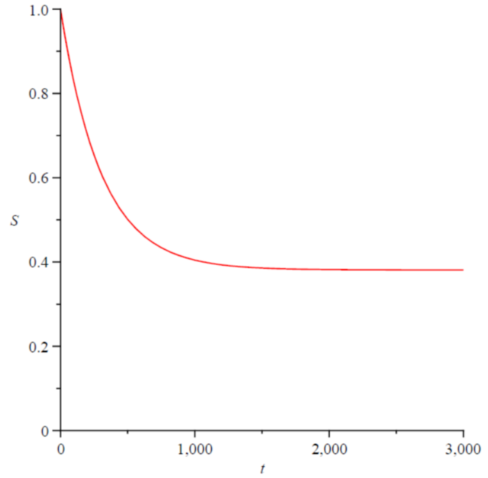
Hasil penaksiran model (4) diperoleh sbb:

No	Parameter	Estimate	Approx Std Err	t Value	Approx Pr > |t|	Objective Function
1	phi	0.381158	0.042678	8.930992	2.483681E-15	-1.854335E-8
2	lambda	0.003280	0.000402	8.152081	2.016511E-13	0.000011029

Value of Objective Function = -642.8898203

Dengan demikian taksiran fungsi survivornya adalah

$$\hat{S}(t) = 0.381158 + (1 - 0.381158)e^{-0.003280t} \quad \text{….. (8)}$$



Gambar 1. Taksiran Fungsi Survivor Pasien Pencangkokan Sumsum Tulang

Dari Gambar 1 tampak bahwa peluang kesembuhan dari pasien yang melangsungkan pencangkokan sumsum tulang adalah sebesar $\hat{\pi} = 0.381$. Hal ini ditunjukkan oleh fungsi survivor yang asimtotik pada garis mendatar $\hat{\pi} = 0.381$.

Mengingat pasien-pasien tersebut sebenarnya terdiri atas tiga kelompok tingkat risiko, yaitu 1) Kelompok pasien *acute lymphoblastic leukemia* (ALL), 2) *acute myeloctic leukemia* risiko rendah (AML low) dan 3) *acute myeloctic leukemia* risiko tinggi (AML high), maka kita akan menaksir peluang kesembuhan pada setiap kelompok risiko.

Bagi kelompok ALL diperoleh taksiran modelnya sbb:

N	Parameter	Estimate	Approx Std Err	t Value	Approx Pr > |t|	Objective Function
1	phi	0.197584	0.055835	3.538733	0.001080	1.6345263E-9
2	lambda	0.004493	0.000757	5.937508	0.000000694	1.1349783E-9

Value of Objective Function = -261.6068106

Sehingga model persamaan taksirannya adalah:

$$\hat{S}(t)_{ALL} = 0.197584 + (1 - 0.197584)e^{-0.004493t}$$

Bagi kelompok AML low diperoleh taksiran modelnya sbb:

N	Parameter	Estimate	Approx Std Err	t Value	Approx Pr > |t|	Objective Function
1	phi	0.398178	0.067082	5.935721	0.000000216	4.1168194E-8
2	lambda	0.002112	0.000461	4.582551	0.000027546	-0.000008858

Value of Objective Function = -278.9250255

Sehingga model persamaan taksirannya adalah:

$$\hat{S}(t)_{AMLlow} = 0.398178 + (1 - 0.398178)e^{-0.002112t}$$

Bagi kelompok AML high diperoleh taksiran modelnya sbb:

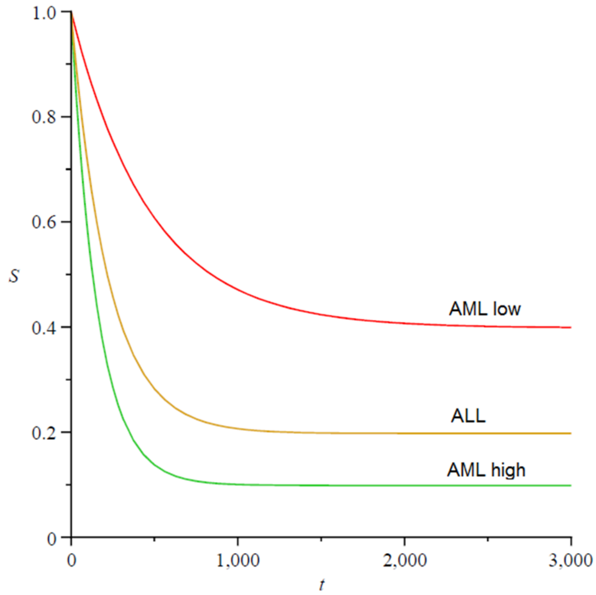
N	Parameter	Estimate	Approx Std Err	t Value	Approx Pr > |t|	Objective Function
1	phi	0.098788	0.033484	2.950278	0.005024	0.000002049
2	lambda	0.006281	0.000802	7.830371	6.092843E-10	0.000008253

Value of Objective Function = -358.7812982

Sehingga model persamaan taksirannya adalah:

$$\hat{S}(t)_{AMLhigh} = 0.098788 + (1 - 098788)e^{-0.006281t}$$

Ketiga taksiran fungsi survivor di atas digambarkan dalam Gambar 2.



Gambar 2. Taksiran Fungsi Survivor untuk Tiga Kelompok Risiko

Dari Gambar 2 tampak bahwa peluang kesembuhan dalam urutan meningkat dari ketiga kelompok pasien tersebut adalah 0.099 (AML high), 0.198 (ALL) dan 0.398 (AML low).

5. Kesimpulan

Penaksiran peluang kesembuhan diperoleh melalui penaksiran model campuran yang dibangun dengan mengasumsikan distribusi eksponensial bagi ketahanan hidup kelompok pasien yang mengalami kekambuhan. Salah satu parameternya, yaitu π, merupakan parameter untuk peluang kesembuhan ini. Metode kemungkinan maksimum digunakan untuk menaksir model ini, dengan terlebih dahulu merumuskan fungsi kemungkinannya.

Penerapan model ini pada data ketahanan hidup pasien yang melakukan pencangkokkan sumsum tulang diperoleh taksiran peluang kesembuhan sebesar 0.381. Sedangkan jika dilakukan analisis untuk tiga kelompok pasien, diperoleh hasil sebagai berikut:

a. Untuk kelompok pasien *acute lymphoblastic leukemia* (ALL) diperoleh taksiran peluang kesembuhannya sebesar 0.198.
b. Untuk kelompok pasien *acute myeloctic leukemia* (AML) berisiko rendah diperoleh taksiran peluang kesembuhannya sebesar 0.398.
c. Untuk kelompok pasien *acute myeloctic leukemia* (AML) berisiko tinggi diperoleh taksiran peluang kesembuhannya sebesar 0.099

6. Daftar Pustaka

Escobar dan Meeker. (1998). Statistical Methods for Reliability Data. John Wiley & Sons. New York.

Kalbfleisch, J. D. and Prentice, R. L. (2002). *The Statistical Analysis of Failure Time Data, 2nd Ed.* John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey

Kaplan, E. L. and Meier, P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observation. *Journal of the American Statistical Association* 53:457-481

Klein, J. and Moeschberger, M. (2003) *Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data*, 2nd ed. Springer-Verlag

Kudus, A. and Ibrahim, N. A. (2006). Modeling cumulative incidence using parametric cure model. *Prosiding Seminar Kebangsaan Sains Kuantitatif*. 19-21 December, 2006. Langkawi, Malaysia.

Kudus, A. (2010). The exponential Gompertz-like subdistribution model for competing risk survival time data. *Proceedings the Third International Conference on Mathematics and Natural Sciences*. 23-25 November 2010. Bandung.

Lawless, J. F. (2003). *Statistical Models and Methods for Lifetime Data*. John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey

Marubini, E. and Valsecchi, M. G. (1995). *Analysing Survival Data from Clinical Trials and Observational Studies*. John Wiley & Sons Ltd: Chichester, England.

Tsodikov, A. (1998). A proportional hazards model taking account of long-term survivors. *Biometrics* 54:1508-1516

Yakovlev. (1994). Letters to the editor: parametric versus non-parametric methods for estimating cure rates based on censored survival data. *Statistics in Medicine* 13:983-986