

Estimasi Fungsi Tahan Hidup Virus Hepatitis di Kabupaten Jember (*Estimating of Survival Function of Hepatitis Virus in Jember*)

Mohamad Fatekurohman

Staf Pengajar Jurusan Matematika FMIPA Universitas Jember

ABSTRACT

Statistical method to analyse data of lifetime is called survival analysis. One problem in survival analysis is estimation of survival function. This function can be estimated by using nonparametric method. One problem in medical is to study the lifetime of hepatitis virus. In this paper the lifetime of hepatitis viruses (A, B, C) are estimated using Nelson's method. The results show that the three type of viruses have different lifetime and virus type A has the longest lifetime.

Keywords: survival analysis, survival analysis function estimation

PENDAHULUAN

Akhir-akhir ini, di Indonesia sering dijumpai penyakit hepatitis. Menurut Sulaiman (2002), Indonesia termasuk daerah dengan prevalensi sedang sampai tinggi, berkisar antara 4% hingga 34%. Oleh karena itu, diperkirakan bahwa satu dari 20 penduduk di Indonesia menderita hepatitis. Hepatitis adalah peradangan atau infeksi pada sel-sel hati. Penyebab hepatitis yang paling sering adalah virus yang dapat menyebabkan pembengkakan dan pelunakan hati. Sampai saat ini sudah dapat dideteksi tujuh macam virus hepatitis, yaitu A, B, C, D, E, F, dan G, tetapi virus yang sampai saat ini diketahui menyerang dan membuat kerusakan sel hati adalah virus hepatitis A, B, dan C. Virus ini dapat ditemukan pada cairan tubuh penderita seperti air liur, darah, dan sperma. Penularan terjadi dengan cara masuknya virus dari cairan tubuh penderita ke orang lain yang mempunyai luka terbuka dengan cara bersentuhan. Hepatitis A disebabkan karena penderita tertular makanan atau minuman yang tercemar tinja yang mengandung virus hepatitis A. Sekitar 20-25% dari semua kasus hepatitis akut disebabkan oleh virus hepatitis A. Hepatitis B lebih sering dijumpai dan lebih menular dibandingkan AIDS. Di seluruh dunia diperkirakan terdapat 400 juta orang pembawa virus hepatitis B, dan lebih dari 200 juta berada di kawasan Asia Tenggara dan Pasifik.

Di Indonesia, angka kejadian hepatitis B berkisar antara 5-20%. Hepatitis C disebut juga hepatitis non-A, non-B. Diseluruh dunia terdapat sekitar 100 juta pengidap kronik virus hepatitis C. Di Jakarta ditemukan 9-20% kasus hepatitis akut yang disebabkan virus hepatitis C. Mengingat kondisi bahwa wabah hepatitis, khususnya di Jember, cenderung meningkat

maka dilakukan penelitian mengestimasi fungsi tahan hidup virus hepatitis berdasarkan data yang ada dengan menggunakan metode nonparametrik. Karena virus yang sering menyerang dan membuat kerusakan sel hati adalah virus hepatitis A, B, dan C, maka diselidiki juga apakah terdapat perbedaan yang signifikan antara fungsi tahan hidup virus hepatitis A, B, dan C.

METODE

Sebelumnya akan diberikan tentang konsep dasar dari Analisis Tahan Hidup. Misal T adalah variabel random nonnegatif yang menunjukkan waktu hidup dari individu-individu dalam populasi. Pada umumnya T diasumsikan sebagai variabel random kontinu. Karena T variabel random nonnegatif maka semua fungsi yang berhubungan dengan T hanya didefinisikan dalam interval $[0, \infty)$. Fungsi-fungsi tersebut adalah fungsi densitas probabilitas, fungsi distribusi kumulatif, fungsi tahan hidup, fungsi hazard, dan fungsi hazard kumulatif.

Menurut Cox dan Oakes (1984), secara matematika fungsi densitas probabilitas $f(t)$ ditulis:

$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{Pr(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t}.$$

Fungsi densitas probabilitas mempunyai sifat: $f(t) \geq 0$ untuk $\forall t \in [0, \infty)$.

$$\int_0^t f(t) dt = 1.$$

Menurut Nelson (1982), dalam kaitannya dengan waktu hidup, fungsi distribusi kumulatif $F(t)$ menyatakan probabilitas kematian atau kegagalan sampai waktu t atau dapat dinyatakan dengan $Pr[T \leq t]$.

Fungsi tahan hidup $S(t)$ didefinisikan sebagai probabilitas bertahan hidup di atas waktu t ,

$$S(t) = \int_t^{\infty} f(x)dx$$

Fungsi tahan hidup adalah fungsi kontinu monoton turun dengan sifat:

$$S(0) = 1$$

$$S(t) = 0, \text{ untuk } t \rightarrow \infty.$$

Menurut Elandt dan Johnson (1980), hubungan fungsi densitas probabilitas $f(t)$ dan fungsi tahan hidup $S(t)$ dapat ditunjukkan dengan

$$f(t) = -\frac{dS(t)}{dt} \dots\dots\dots(1)$$

Fungsi hazard $h(t)$ merupakan laju kegagalan atau kematian sesaat pada waktu t , yaitu

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{Pr(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} = \frac{f(t)}{S(t)} \dots\dots\dots(2)$$

Menurut Cox dan Oakes (1984), dari (1) dan (2) diperoleh hubungan antara fungsi hazard $h(t)$ dan fungsi tahan hidup $S(t)$:

$$h(t) = -\frac{S'(t)}{S(t)} = -\frac{d \log S(t)}{dt}$$

Karena $S(0)=1$ maka

$$S(t) = \exp \left\{ - \int_0^t h(x)dx \right\} \dots\dots\dots(3)$$

Fungsi hazard $h(t)$ mempunyai sifat:

$$h(t) \geq 0 \text{ untuk } \forall t \in [0, \infty).$$

$$\int_0^{\infty} h(t)dt = \infty.$$

Fungsi hazard kumulatif $H(t)$ didefinisikan sebagai

$$H(t) = \int_0^t h(x)dx$$

Hubungan antara $F(t)$, $H(t)$ dan $S(t)$ dapat ditunjukkan sebagai berikut:

$$F(t) = 1 - \exp\{-H(t)\},$$

$$S(t) = \exp \{-H(t)\} \dots\dots\dots(4)$$

Menurut Elandt dan Johnson (1980), jika $S(t)$ (dan juga $F(t)$) tergantung pada harga parameter-parameter θ , δ dan ($\delta > 0$), sehingga merupakan fungsi dari $(T-\theta)/\delta$, maka θ disebut parameter lokasi (*location parameter*), dan δ

disebut parameter skala (*scale parameter*). Jika $S(t)$ (dan $F(t)$) bergantung pada parameter-parameter yang lain, katakan γ , maka parameter-parameter ini disebut parameter bentuk (*shape parameter*). Dengan kata lain, fungsi tahan hidupnya dapat dinyatakan dengan $S(t) = g\{(t-\theta)/\delta, \gamma\}$

Analisis data merupakan suatu langkah yang penting dalam penelitian. Analisis data adalah cara mengolah data yang terkumpul sehingga mendapatkan suatu kesimpulan dari penelitiannya. Metode analisis data dibagi menjadi dua, yaitu metode parametrik dan metode nonparametrik (Murti, 1996). Metode parametrik digunakan jika terlebih dahulu diasumsikan distribusi dari populasinya. Sedangkan metode nonparametrik adalah metode yang tidak bergantung pada asumsi distribusi populasinya. Metode ini sering disebut dengan metode bebas distribusi (*distribution-free method*). Metode ini biasanya tidak seefisien metode parametrik dalam mengestimasi parameter yang digunakan karena interval konfidensinya yang lebih lebar. Meskipun demikian metode parametrik bisa juga menjadi tidak akurat jika distribusi populasi yang sebenarnya berbeda dengan yang diasumsikan (Lawless, 1982). Sebagai batasan masalah dalam penelitian ini, metode nonparametrik yang digunakan adalah metode Nelson.

Uji Hipotesis

Uji hipotesis untuk mengetahui apakah ada perbedaan fungsi tahan hidup antara 2 populasi digunakan uji Gilbert-Gehan (Elandt dan Johnson, 1980). Uji ini merupakan modifikasi dari uji Wilcoxon untuk data yang tidak lengkap.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis untuk ketiga kategori data yaitu virus hepatitis A, B dan C melalui tiga tahapan yaitu Estimasi fungsi tahan hidup Nelson, plot estimasi, fungsi tahan hidup dan uji Gilbert dan Gehan. Tahapan dalam perhitungan/ mengestimasi fungsi tahan hidup virus hepatitis sebagai berikut:

Metode Nonparametrik

Menurut Venables dan Ripley (1994), metode Nelson adalah metode nonparametrik yang digunakan untuk mengestimasi fungsi hazard populasi kumulatif $H_{pop}(t)$ dari data yang tidak lengkap. Estimasi Nelson untuk $H_{pop}(t)$ adalah

$$H_{pop}(t) = \sum_{t_i \leq t} \frac{d_i}{r(t_i)}, t_1 < t_2 < \dots < t_i < \dots < t_n \dots \dots \dots (5)$$

dengan t_i adalah waktu dimana kematian terjadi, n adalah jumlah t_i yang berbeda, d_i adalah jumlah kematian pada waktu t_i dan $r(t_i)$ adalah jumlah individu yang beresiko sebelum waktu t_i , yaitu individu dalam pengamatan yang masih hidup dan tidak tersensor sebelum waktu t_i . Estimasi fungsi tahan hidup populasinya adalah

$$S(t) = \exp\{-H_{pop}(t)\} \dots \dots \dots (6)$$

Tahap pertama mengestimasi fungsi hazard populasi kumulatif $H_{pop}(t)$ dengan Estimasi Nelson untuk masing-masing harga t yaitu:

Jika $t=1$ maka $H_{pop}(1) = \frac{3}{15} = 0.2$

Jika $t=2$ maka $H_{pop}(2) = 0.2 + \frac{2}{14} = 0.343$

Jika $t=3$ maka $H_{pop}(3) = 0.343 + \frac{2}{11} = 0.52$

Secara Analog dapat dihitung untuk $t = 4$ sampai dengan $t = 10$.

Tahap kedua estimasi fungsi tahan hidup populasinya untuk masing-masing harga t yaitu:

Jika $t = 1$ maka $S(1) = \exp\{-H_{pop}(1)\} = 0.8187307531$

Jika $t = 2$ maka $S(2) = \exp\{-H_{pop}(2)\} = 0.7096382116$

Jika $t = 3$ maka $S(3) = \exp\{-H_{pop}(3)\} = 0.5915553644$

Secara Analog dapat dihitung untuk $t = 4$ sampai dengan $t = 10$.

Plot Estimasi Fungsi Tahan Hidup

Kecenderungan estimasi fungsi tahan hidup terhadap waktu hidupnya semakin lama dan dapat dilihat dengan jelas perbedaan antara hasil estimasi fungsi tahan hidup untuk ketiga jenis virus hepatitis tersebut. Untuk plot dibuat dengan *Software Maple* 8. Berdasarkan estimasi fungsi tahan hidup yang ditunjukkan pada persamaan (6), dapat diperoleh plot estimasi fungsi tahan hidup untuk masing-masing jenis virus. Terlihat dalam Gambar 1 sampai dengan Gambar 4.

Tabel 1. Data Pasien Hepatitis Tahun 2003 di RSUD Dr. Soebandi

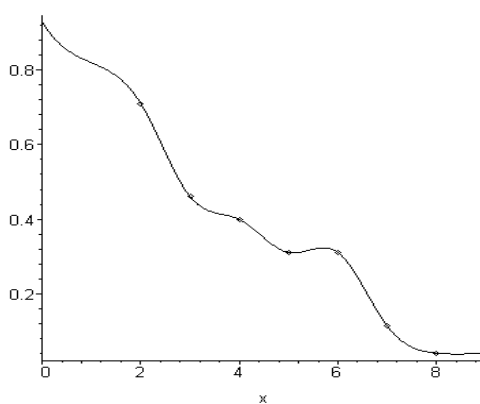
T_i	n_i	d_i	R_{t_i}
1	18	3	15
2	16	2	14
3	13	2	11
4	10	2	8
5	8	1	7
6	5	1	4
7	4	0	4
8	3	1	2
9	2	1	1
10	1	1	0

Tabel 2. Data Pasien Hepatitis Berdasarkan Jenis Virusnya

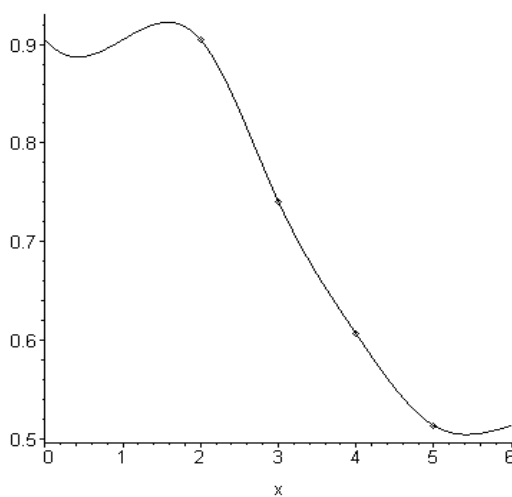
T_i	n_i	d_i	n_{A_i}	d_{A_i}	n_{B_i}	d_{B_i}	n_{C_i}	d_{C_i}
1	18	3	10	1	6	1	2	1
2	16	2	10	0	5	2	1	1
3	13	2	5	1	5	1	3	0
4	10	2	5	2	3	0	2	1
5	8	1	6	1	2	0	0	0
6	5	1	4	0	1	0	0	0
7	4	4	4	0	0	0	0	0
8	3	1	3	0	0	0	0	0
9	2	1	0	0	2	0	0	0
10	1	1	1	0	0	0	0	0

Tabel 3. Fungsi Hazard dan Fungsi Tahan Hidup masing-masing Virus

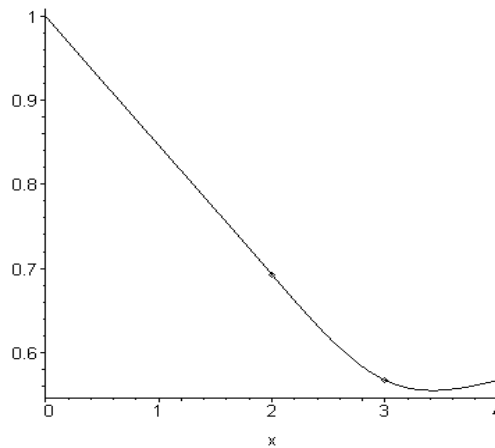
t_i	Virus A		Virus B		Virus C	
	$H_{pop}(t_i)$	$S(t_i)$	$H_{pop}(t_i)$	$S(t_i)$	$H_{pop}(t_i)$	$S(t_i)$
1	0,1	0,91	0,85	0,85	0,5	0,61
2	0,1	0,91	0,69	0,69	1,5	0,22
3	0,3	0,74	0,57	0,57	1,5	0,22
4	0,5	0,61	0,57	0,57	2	0,14
5	0,66	0,51			2	0,14
6	0,66	0,51				



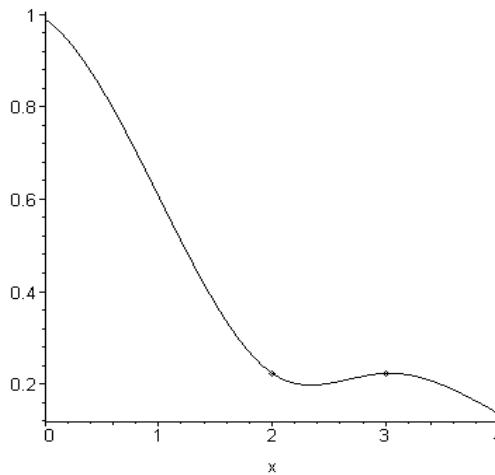
Gambar 1. Plot Estimasi Komulatif Fungsi Tahan Hidup Virus Hepatitis



Gambar 2. Plot Estimasi Fungsi Tahan Hidup Virus Hepatitis A



Gambar 3. Plot Estimasi Fungsi Tahan Hidup Virus Hepatitis B



Gambar 4. Plot Estimasi Fungsi Tahan Hidup Virus Hepatitis C

Dari Gambar 1, 2, 3 dan Gambar 4 terlihat estimasi fungsi tahan hidup semakin mengecil untuk waktu yang semakin lama. Ini berarti semakin lama waktu hidup virus hepatitis semakin lama pasien untuk sembuh. Berdasarkan Gambar 1 estimasi fungsi tahan hidup secara umum mempunyai nilai yang besar dibandingkan dengan masing-masing jenis virus.

Uji Gilbert dan Gehan

Dari Gambar 1, 2 dan 3, terlihat bahwa ada perbedaan estimasi fungsi tahan hidup antara ketiga jenis virus hepatitis A,B dan C. Langkah selanjutnya dalam menganalisis data adalah dengan uji Gilbert dan Gehan. Uji ini bertujuan untuk mengecek apakah ada perbedaan fungsi tahan hidup antara ketiga jenis virus hepatitis A, B dan C.

Uji Perbandingan Fungsi Tahan Hidup Virus Hepatitis C Dengan Virus Hepatitis A

Langkah-langkah dalam uji Gilbert-Gehan dapat dijelaskan sebagai berikut.

H_1 : fungsi tahan hidup virus hepatitis C lebih besar daripada fungsi tahan hidup virus hepatitis A.

H_0 : fungsi tahan hidup virus hepatitis C lebih kecil daripada fungsi tahan hidup virus hepatitis A.

1. Membuat semua pasangan data (t_{1p}, t_{2q}) yang mungkin, dengan t_{1p} adalah data dari sampel 1 yang berukuran N_1 dan t_{2q} adalah data dari sampel 2 yang berukuran N_2 dengan $p = 1, 2, \dots, N_1, q = 1, 2, \dots, N_2$ dan $N_1 \leq N_2$.
2. Menentukan skor untuk setiap pasangan (t_{1p}, t_{2q}) ,

$$(t_{1p}, t_{2q}) = \begin{cases} I, & \text{jika } t_{1p} > t_{2q} \\ -I, & \text{jika } t_{1p} < t_{2q} \\ 0, & \text{yang lainnya} \end{cases} \dots\dots\dots(7)$$

3. Menentukan statistik uji Gilbert-Gehan (W_1) dengan rumus $W_1 = 0,5\{-89+8(8+48+1)\}=183.5$ dengan U_1 adalah skor total dari langkah kedua.
4. Menentukan mean dan variansi W_1 dengan $E(W_1) = 228$ dan $Var(W_1) = 14068.7$ dengan G_r adalah jumlah skor untuk data ke- r yang dibandingkan dengan (N_1+N_2-1) data yang lainnya, dengan menggunakan persamaan (7).
5. Pilih tingkat signifikansi ($\alpha=0.05$), dengan $Z_{\alpha=0.05}=1.645$
6. Untuk tes kasar dapat diasumsikan distribusi dari W_1 adalah distribusi normal, sehingga statistik $Z = \{183.5-228\}/118.61=0.375$ mendekati distribusi $N(0,1)$ dan digunakan sebagai statistik uji.
7. Membuat keputusan statistik. Oleh karena $Z < Z_{\alpha=0.05}$ maka H_0 ditolak berarti fungsi tahan hidup populasi C lebih kecil daripada fungsi tahan hidup populasi A.

Uji Perbandingan Fungsi Tahan Hidup Virus Hepatitis B Dengan Virus Hepatitis A

Langkah-langkah dalam uji Gilbert-Gehan dapat dijelaskan sebagai berikut:

H_1 : fungsi tahan hidup virus hepatitis B lebih besar daripada fungsi tahan hidup virus hepatitis A.

H_0 : fungsi tahan hidup virus hepatitis B lebih kecil daripada fungsi tahan hidup virus hepatitis A.

1. Membuat semua pasangan data (t_{1p}, t_{2q}) yang mungkin, dengan t_{1p} adalah data dari sampel 1 yang berukuran N_1 dan t_{2q} adalah data dari sampel 2 yang berukuran N_2 dengan $p = 1, 2, \dots, N_1, q = 1, 2, \dots, N_2$, dan $N_1 \leq N_2$. (lihat Tabel 1)
2. Menentukan skor untuk setiap pasangan $(t_{1p}, t_{2q}), (t_{1p}, t_{2q}) = \begin{cases} I, & \text{jika } t_{1p} > t_{2q} \\ -I, & \text{jika } t_{1p} < t_{2q} \\ 0, & \text{yang lainnya} \end{cases}$
3. Menentukan statistik uji Gilbert-Gehan (W_1) didapat $W_1 = 765.5$ dengan U_1 adalah skor total dari langkah kedua.
4. Menentukan mean dan variansi W_1 dengan $E(W_1) = 876$ dan $Var(W_1) = 39533.995$, dengan G_r adalah jumlah skor untuk data ke- r yang dibandingkan dengan (N_1+N_2-1)

data yang lainnya, dengan menggunakan persamaan (7).

5. Pilih tingkat signifikansi ($\alpha=0.05$), dengan $Z_{\alpha=0.05}=1.645$
6. Untuk tes kasar dapat diasumsikan distribusi dari W_1 adalah distribusi normal, sehingga statistik $Z = 765.5 - 876 / \sqrt{39533.995} = -0.556$ mendekati distribusi $N(0,1)$ dan digunakan sebagai statistik uji.
7. Membuat keputusan statistik.

Oleh karena $Z < Z_{\alpha=0.05}$ maka H_0 ditolak berarti fungsi tahan hidup populasi B lebih kecil daripada fungsi tahan hidup populasi A.

Uji Perbandingan Fungsi Tahan Hidup Virus Hepatitis C Dengan Virus Hepatitis B

Langkah-langkah dalam uji Gilbert-Gehan dapat dijelaskan sebagai berikut:

H_1 : fungsi tahan hidup virus hepatitis C lebih besar daripada fungsi tahan hidup virus hepatitis B.

H_0 : fungsi tahan hidup virus hepatitis C lebih kecil daripada fungsi tahan hidup virus hepatitis B.

1. Membuat semua pasangan data (t_{1p}, t_{2q}) yang mungkin, dengan t_{1p} adalah data dari sampel 1 yang berukuran N_1 dan t_{2q} adalah data dari sampel 2 yang berukuran N_2 dengan $p = 1, 2, \dots, N_1, q = 1, 2, \dots, N_2$, dan $N_1 \leq N_2$.
2. Menentukan skor untuk setiap pasangan

$$(t_{1p}, t_{2q}), (t_{1p}, t_{2q}) = \begin{cases} I, & \text{jika } t_{1p} > t_{2q} \\ -I, & \text{jika } t_{1p} < t_{2q} \\ 0, & \text{yang lainnya} \end{cases}$$

3. Menentukan statistik uji Gilbert- Gehan (W_1) dengan rumus $W_1 = 0,5\{-12+8(8+24+1)\}=126$ dengan U_1 adalah skor total dari langkah kedua.
4. Menentukan mean dan variansi W_1 dengan $E(W_1) = 132$ dan $Var(W_1) = 2678.03$ dengan G_r adalah jumlah skor untuk data ke- r yang dibandingkan dengan (N_1+N_2-1) data lainnya, dengan menggunakan persamaan (7).
5. Pilih tingkat signifikansi ($\alpha=0.05$), dengan $Z_{\alpha=0.05}=1.645$
6. Untuk tes kasar dapat diasumsikan distribusi dari W_1 adalah distribusi normal, se-hingga statistik $Z = \{126-132\}/51.75=0.116$ mendekati distribusi $N(0,1)$ dan digunakan sebagai statistik uji.
7. Membuat keputusan statistik.

Oleh karena $Z < Z_{\alpha=0.05}$ maka H_0 ditolak berarti fungsi tahan hidup populasi C lebih kecil daripada fungsi tahan hidup populasi B.

KESIMPULAN

Dari hasil dan pembahasan diperoleh kesimpulan bahwa:

Fungsi tahan hidup virus hepatitis A \geq virus hepatitis B \geq virus hepatitis C, sehingga pasien yang menderita penyakit hepatitis A lebih lama sembuhnya dibanding pasien yang menderita hepatitis B dan hepatitis C.

DAFTAR PUSTAKA

Cox D.R. and Oakes, D. 1984. *Analysis of Survival Data*. Chapman and Hall, London

Elandt-Johnson, R.C. and Johnson, N.L. 1980. *Survival Models and Data Analysis*. John Wiley and Sons, New York.

Lawless J.F. 1982. *Statistical Model and Methods for Lifetime Data*. John Wiley and Sons, New York.

Murti B. 1996. *Penerapan Metode Statistik Nonparametrik dalam Ilmu-ilmu Kesehatan*. Penerbit PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.

Nelson W. 1982. *Applied Life Data Analysis*. John Wiley and Sons, Inc., New York.

Sulaiman A. 2002. *Pengobatan Hepatitis B Holistik*. Simposium Program Peduli Hepatitis B, Jakarta.

Venables W.N. and Ripley, B.D. 1994. *Modern Applied Statistics with S-Plus*. John Wiley and Sons, New York.