

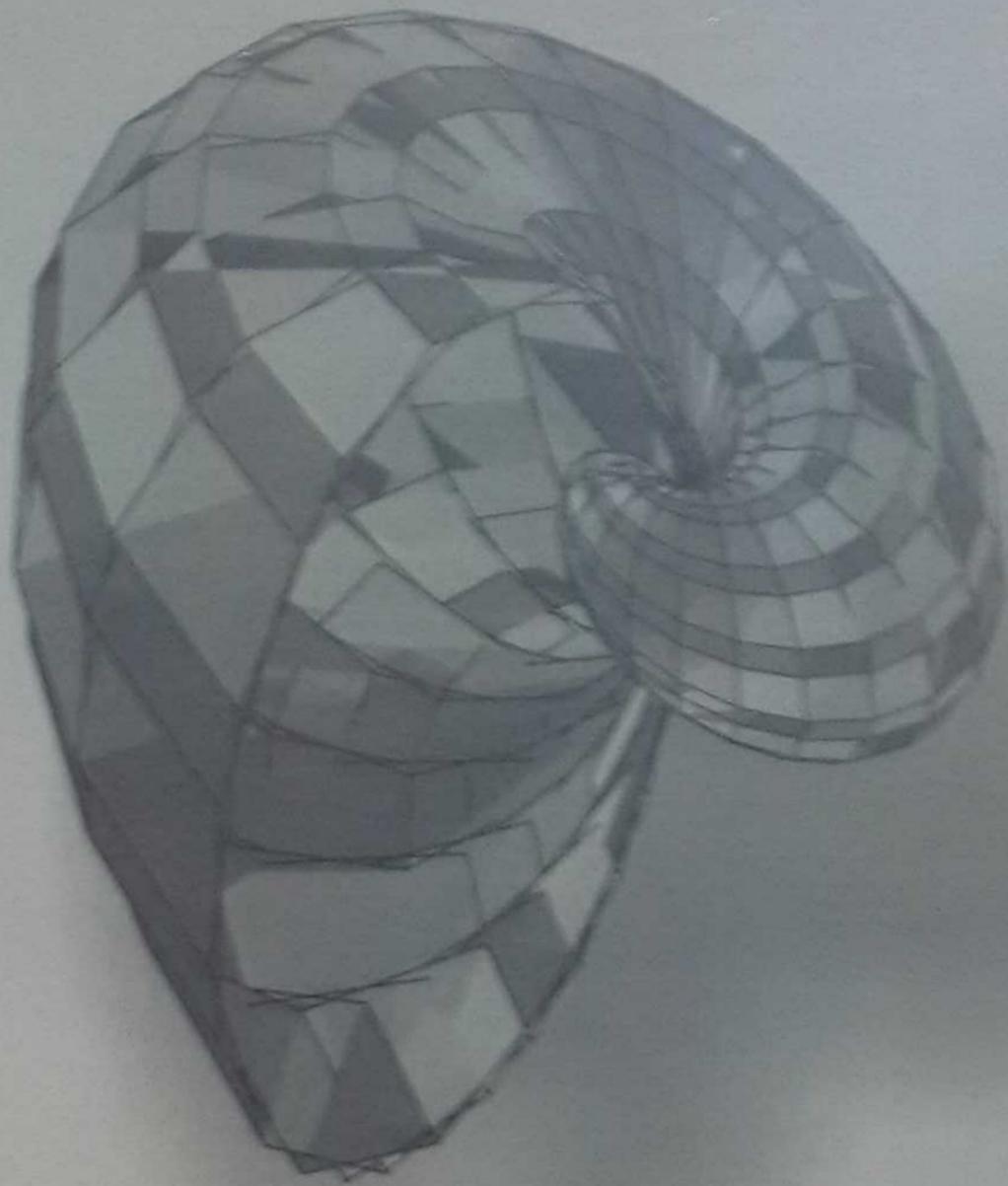
PROSIDING



Seminar Nasional MATEMATIKA

VOL. 12 TH. 2017

ISSN 1907-3909



UNIVERSITAS KATOLIK PARAHYANGAN
PARAHYANGAN CATHOLIC UNIVERSITY
FAKULTAS TEKNOLOGI INFORMASI DAN SAINS
FACULTY OF INFORMATION TECHNOLOGY AND SCIENCE
Jalan Ciungbuluh 94, Bandung 40141, Indonesia

Pendugaan Selang Waktu Ketahanan Hidup Pasien Kanker Payudara dengan Metode Kaplan Meier

Caecilia Bintang Girik Allo¹ dan Ig. Aris Dwiatmoko²

Universitas Sanata Dharma Yogyakarta
email: bintanggirikallo@gmail.com
Universitas Sanata Dharma Yogyakarta
email: aris.dwiatmoko@usd.ac.id

Abstrak. Kanker adalah salah satu penyakit yang menjadi penyumbang terbesar kematian di dunia, salah satu di antaranya adalah kanker payudara. Salah satu cara medis yang dilakukan untuk terapi kanker dengan kemoterapi. Efektivitas kemoterapi dapat dilihat dari sejauh mana kemoterapi dapat menghilangkan kanker payudara, atau setidaknya memperpanjang waktu hidup pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas kemoterapi dalam penanggulangan kanker payudara melalui pendugaan fungsi ketahanan hidup (survival function) pasien kanker payudara dengan Metode Kaplan Meier. Data sampel penelitian berukuran 70 pasien diambil secara acak dari catatan medis tahun 2014 – 2016 di Rumah Sakit Panti Rapih Yogyakarta. Pendugaan waktu ketahanan hidup dengan Metode Kaplan Meier berdasarkan data tersensor diperoleh dengan menerapkan Metode Kemungkinan Maksimum, sedangkan penduga variansi untuk penduga ketahanan hidup dilakukan dengan menggunakan Metode Delta. Hasil penelitian menunjukkan bahwa grafik fungsi ketahanan hidup pasien kanker payudara yang mengikuti kemoterapi menurun secara perlahan sedangkan pasien yang tidak mengikuti kemoterapi tetapi mengikuti metode lain menurun tajam. Dari perbandingan kedua grafik tersebut dapat juga disimpulkan bahwa peluang bertahan hidup pasien kanker payudara yang mengikuti kemoterapi lebih besar dari pada pasien yang tidak mengikuti kemoterapi (mengikuti metode lain). Dengan kata lain data membuktikan bahwa kemoterapi dapat meningkatkan peluang hidup pasien kanker payudara.

Kata kunci: *Kanker Payudara, Data Tersensor, Fungsi Ketahanan Hidup, Metode Kaplan Meier.*

1. PENDAHULUAN

Ilmu Matematika dan Statistika dapat digunakan dalam berbagai hal. Ilmu Statistika dapat digunakan untuk menganalisis ketahanan hidup dari suatu obyek. Obyek dapat berupa makhluk hidup dan benda yang mempunyai ketahanan hidup, misalnya mobil dan lampu. Analisis ketahanan hidup merupakan cabang dari ilmu Statistika yang dapat digunakan untuk menganalisis terjadinya suatu kejadian, misalnya kematian, munculnya suatu penyakit, atau kambuhnya suatu penyakit. Analisis ketahanan hidup mempunyai beberapa metode, yaitu Life Tables, Kaplan Meier, Regresi Exponensial, Regresi Log-Normal, dan Regresi Proporsi Hazard.

Pada penelitian ini akan digunakan Metode Kaplan Meier. Pada tahun 1958, Edward L. Kaplan dan Paul Meier menerbitkan sebuah makalah tentang cara menyelesaikan suatu permasalahan dengan pengamatan yang tidak lengkap. Metode Kaplan Meier juga menghasilkan suatu grafik yang akan menggambarkan ketahanan hidup dari populasi atau sampel.

Kanker adalah salah satu penyakit yang menjadi penyumbang terbesar kematian di dunia. Terdapat berbagai jenis penyakit kanker. Menurut infoDATIN (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia) yang diterbitkan pada Oktober 2016, prevalensi kanker payudara tertinggi terdapat di D.I Yogyakarta sebesar 2,4%. Oleh karena itu, jenis

kanker yang akan dibahas pada penelitian ini adalah kanker payudara. Terdapat beberapa tindakan medis yang dilakukan untuk mengatasi penyakit kanker, seperti operasi, terapi radiasi, dan kemoterapi. Efektivitas dari tindakan-tindakan medis tersebut dapat dilihat dari sejauh mana tindakan medis tersebut dapat menghilangkan kanker payudara atau setidaknya memperpanjang waktu hidup pasien kanker payudara.

Permasalahan yang sering muncul pada saat ini adalah terdapat individu yang berfikir bahwa kanker adalah penyakit yang susah disembuhkan, sehingga apabila individu menderita kanker maka individu cenderung pasrah terhadap kanker. Di samping itu masalah tersebut didukung pula dengan biaya pengobatan yang terbilang mahal. Rumah Sakit Panti Rapih merupakan salah satu rumah sakit swasta terkenal di Yogyakarta yang turut menangani penyakit kanker. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui efektivitas kemoterapi terhadap pasien kanker payudara di Rumah Sakit Panti Rapih Yogyakarta.

2. METODE KAPLAN MEIER

2.1. Analisis Ketahanan Hidup

Analisis ketahanan hidup adalah kumpulan dari prosedur statistik untuk menganalisis data dengan variabel keluaran yang diperhatikan adalah “waktu sampai terjadinya suatu peristiwa atau *event*”. Waktu dalam analisis ketahanan hidup dapat berupa tahun, bulan, minggu, atau hari. Sedangkan suatu peristiwa atau *event* dalam analisis ketahanan hidup dapat berupa kejadian-kejadian negatif atau positif yang terjadi pada suatu obyek. Obyek dapat berupa manusia, lampu, mobil, hewan atau apapun yang mempunyai waktu hidup. Selanjutnya obyek dalam penelitian ini adalah manusia yang akan disebut individu. Waktu hidup atau *survival time* adalah waktu dari awal pengamatan hingga terjadinya suatu kejadian. Dalam analisis ketahanan hidup *survival time* sering disebut dengan waktu kegagalan atau *failure time*. Analisis ketahanan hidup dapat digunakan dalam berbagai ilmu, sehingga analisis ketahanan hidup mempunyai nama yang berbeda-beda sesuai dengan bidang ilmunya.

2.2. Fungsi Ketahanan Hidup

Fungsi ketahanan hidup atau *survival function* $S(t)$ adalah probabilitas variabel acak T (waktu hidup) melebihi suatu waktu t . Secara matematis, fungsi ketahanan hidup dapat ditulis

$$S(t) = P(T > t) \quad t \geq 0. \quad (1)$$

Fungsi ketahanan hidup dapat diubah menjadi beberapa bentuk, sebagai berikut:

1. $S(t) = P(T > t) = 1 - P(T \leq t) = 1 - F(t)$

(2)

2. Jika T adalah variabel acak diskrit maka fungsi ketahanan hidup adalah jumlahan dari fungsi probabilitas, yaitu

$$S(t) = P(T > t) = \sum_{t_j > t} p(t_j) \quad (3)$$

3. Jika T adalah variabel acak kontinu maka fungsi ketahanan hidup adalah integral dari fungsi densitas, yaitu

$$S(t) = P(T > t) = \int_t^{\infty} f(t)dt \quad (4)$$

2.3. Fungsi Hazard

Fungsi *hazard* atau *hazard rate* didefinisikan sebagai probabilitas kegagalan selama interval waktu yang kecil dengan asumsi individu masih bertahan pada awal interval atau limit dari probabilitas individu gagal pada interval waktu yang kecil $(t, t + \Delta t)$ dengan individu masih bertahan sampai waktu t . Secara matematis dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \quad (5)$$

2.4. Distribusi Waktu Hidup Model Kontinu

Misalkan $f(t)$ adalah fungsi probabilitas dan T adalah variabel acak kontinu, maka dengan menggunakan persamaan (5) dapat diperoleh

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} \quad (6)$$

Dengan melalui beberapa komputasi aljabar diperoleh

$$S(t) = e^{-\int_0^t h(t)dt} \quad (7)$$

2.5. Distribusi Waktu Hidup Model Diskrit

Dari persamaan (1) diperoleh

$$S(t_{j-1}) = P(T > t_{j-1}) = P(t_j) + S(t_j)$$

atau

$$P(t_j) = S(t_{j-1}) - S(t_j) \quad (8)$$

Misalkan $p(t)$ adalah fungsi probabilitas atau distribusi probabilitas, k adalah banyaknya pengamatan, dan T adalah variabel acak diskrit dengan t_1, t_2, \dots, t_k adalah nilai dari T . Fungsi *hazard* untuk variabel acak diskrit adalah

$$\begin{aligned} h(t_j) &= P(T = t_j | T \geq t_j) && j = 1, 2, \dots, k \\ &= \frac{P(t_j)}{S(t_{j-1})} && \text{dengan} \\ & && S(t_0) = 1 \end{aligned} \quad (9)$$

Menggunakan persamaan (8) dan (9) diperoleh

$$h(t_j) = 1 - \frac{S(t_j)}{S(t_{j-1})} \quad j = 1, 2, \dots, k \quad (10)$$

Fungsi ketahanan hidup dapat ditulis sebagai perkalian dari probabilitas bersyarat ketahanan hidup, yaitu

$$S(t) = \prod_{t_j \leq t} \frac{S(t_j)}{S(t_{j-1})} \quad (11)$$

Jadi, hubungan antara fungsi ketahanan hidup pada persamaan (10) dan fungsi *hazard* pada persamaan (11), yaitu

$$S(t) = \prod_{t_j \leq t} [1 - h(t_j)] \quad (12)$$

2.6. Data Tersensor

Dalam pendugaan fungsi ketahanan hidup dengan Metode Kaplan Meier dibutuhkan data. Dalam praktik, data yang sering muncul pada saat pengambilan data adalah data yang tidak lengkap (data tersensor). Biasanya suatu pengamatan ketahanan hidup mempunyai waktu awal mulai pengamatan dan waktu terakhir pengamatan, sehingga pengamat hanya dapat mengamati semua kejadian dan mencatat waktu kejadian selama waktu yang sudah ditentukan. Penyensoran terjadi ketika terdapat individu yang tetap bertahan hidup sampai akhir pengamatan, individu yang hilang dari pengamatan dengan berbagai alasan, atau individu mengikuti pengamatan tidak dari waktu awal.

Dalam penelitian ini digunakan penyensoran tipe acak. Misalkan n merupakan banyaknya individu yang akan mengikuti suatu percobaan/pengamatan dan T_1, T_2, \dots, T_n merupakan waktu hidup yang dimiliki setiap individu. Individu masuk dalam sebuah percobaan pada waktu yang berbeda. Kemudian masing-masing individu diperlakukan dengan percobaan yang sudah ditetapkan. Setiap individu yang masuk dalam pengamatan akan diamati waktu kegagalan tetapi

penyensoran dapat terjadi selama pengamatan. Kejadian-kejadian yang menyebabkan terjadinya penyensoran adalah sebagai berikut:

1. Hilang dari pemeriksaan (*Loss to Follow Up*)

Individu meninggalkan pengamatan tanpa diketahui alasannya. Waktu ketahanan hidup individu yang sebenarnya tidak diketahui, yang diketahui hanya individu bertahan hidup dari tanggal individu masuk dalam pengamatan sampai individu meninggalkan pengamatan.

2. Keluar

Efek buruk yang terjadi dari sebuah percobaan memaksa pemberhentian percobaan atau individu yang menolak untuk melanjutkan percobaan dengan alasan apapun.

3. Penghentian Pengamatan

Penghentian pengamatan terjadi karena individu yang tetap hidup pada akhir dari pengamatan.

Setiap individu yang masuk dalam percobaan mempunyai waktu hidup T_i dan waktu sensor C_i . Pada setiap individu didapat pasangan pengamatan (Y_i, δ_i) dimana $Y_i = \min(T_i, C_i)$ dan $\delta_i = \begin{cases} 1 & \text{jika } T_i \leq C_i \\ 0 & \text{jika } T_i > C_i \end{cases}$.

2.7. Penduga Fungsi Ketahanan Hidup dengan Metode Kaplan Meier

Misalkan terdapat n waktu yang berbeda dengan $t_1 < t_2 < \dots < t_n$. Untuk setiap t_j , ada n_j individu yang dikatakan berada pada risiko kegagalan. Jika terdapat individu yang tersensor tepat pada waktu ke- t_j maka individu tersebut termasuk dalam risiko pada waktu ke- t_j . Misalkan d_j adalah banyaknya individu yang meninggal pada waktu ke- t_j .

Teorema 1

Penduga fungsi ketahanan hidup dengan Metode Kaplan Meier adalah

$$\hat{S}(t) = \prod_{j:t_j \leq t} \left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right) \quad (13)$$

untuk $t_1 \leq t \leq t_n$.

Bukti:

Fungsi *likelihood* untuk $h(t_1), h(t_2), \dots, h(t_n)$ dengan $h(t_n)$ merupakan fungsi *hazard* saat waktu ke- n adalah

$$L[h(t_1), h(t_2), \dots, h(t_n)] = \prod_{j=1}^n h(t_j)^{d_j} [1 - h(t_j)]^{n_j - d_j}$$

dengan d_j adalah banyaknya kegagalan yang terjadi waktu ke- t_j dan n_j adalah banyaknya individu yang berisiko gagal pada waktu ke- t_j .

Selanjutnya akan dicari penduga untuk fungsi hazard dengan mengambil turunan pertama dari $L[h(t_1), h(t_2), \dots, h(t_n)]$ terhadap $h(t_j)$ sama dengan nol dan menyelesaikan persamaan tersebut untuk $h(t_j)$.

Teorema 2

Penduga variansi untuk penduga Kaplan Meier adalah

$$\hat{V}[\hat{S}(t)] = [\hat{S}(t)]^2 \sum_{j:t_j \leq t} \frac{d_j}{(n_j - d_j)n_j} \quad (14)$$

Standard error dari penduga Kaplan Meier adalah akar kuadrat dari penduga variansi untuk penduga Kaplan Meier.

Bukti: Dalam pembuktian Teorema 2, digunakan penduga variansi proporsi, yaitu $\hat{s}(t_j)$ dan Metode Delta.

Selang kepercayaan bagi $\hat{S}(t)$ diperoleh dengan mengasumsikan bahwa nilai penduga dari fungsi ketahanan hidup pada t berdistribusi normal dengan rata-rata $S(t)$ dan *standard error* $\sqrt{\hat{V}[\hat{S}(t)]}$. Jadi, selang kepercayaan 100(1 - α)% untuk $S(t)$ adalah

$$\hat{S}(t) - Z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\hat{V}[\hat{S}(t)]} \leq S(t) \leq \hat{S}(t) + Z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\hat{V}[\hat{S}(t)]} \quad (15)$$

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Kanker Payudara

Menurut hasil survei WHO (*World Health Organization*), Kanker menduduki peringkat kedua penyebab kematian di dunia. Terdapat 8,8 juta kematian akibat kanker pada tahun 2015. Menurut infoDATIN (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia) yang diterbitkan pada Oktober 2016, Kanker adalah pertumbuhan sel-sel dalam jaringan tubuh yang tidak normal. Sel-sel tersebut tidak hanya tumbuh pada satu tempat tetapi dapat menyebar ke bagian tubuh lainnya.

Kanker payudara adalah tumor ganas yang terbentuk dari sel-sel payudara yang tumbuh dan berkembang tanpa terkendali sehingga dapat menyebar di antara jaringan atau organ di dekat payudara atau ke bagian tubuh lainnya. Berdasarkan estimasi Globocan, *International Agency for Research on Cancer* tahun 2012, insiden kanker pada perempuan di Indonesia mencapai 134 per 100.000 penduduk dengan insiden tertinggi pada perempuan adalah kanker payudara sebesar 40 per 100.000 perempuan. Estimasi Globocan angka kematian di Indonesia untuk kanker payudara adalah 16,6 kematian per 100.000 penduduk. Prevalensi kanker payudara tertinggi terdapat di D.I Yogyakarta sebesar 2,4%.

Stadium penyakit kanker adalah suatu keadaan dari hasil diagnosa dokter terhadap penderita kanker, sejauh mana penyebaran kanker ke jaringan tubuh lainnya. Stadium hanya dikenal pada tumor ganas atau kanker dan tidak ada pada tumor jinak. Cara menentukan stadium yang paling banyak dianut saat ini adalah stadium kanker berdasarkan klasifikasi sistem TNM yang direkomendasikan oleh IUCC (*International Union Against Cancer*) dari WHO (*World Health Organization*) atau AJCC (*American Joint Committee On Cancer*) yang di sponsori oleh *American Cancer Society* dan *American College of Surgeons* sebagai berikut:

1. Stadium 0 : T0N0M0
2. Stadium I : T1N0M0
3. Stadium II A : T0N1M0/ T1N1M0/ T2N0M0
4. Stadium II B : T2N1M0/ T3N0M0
5. Stadium III A : T0N2M0/ T1N2M0/ T2N2M0/ T3N1M0
6. Stadium III B : T4N0M0/ T4N1M0/ T4N2M0
7. Stadium III C : Tiap T-N3M0
8. Stadium IV : Tiap T-Tiap N-M1.

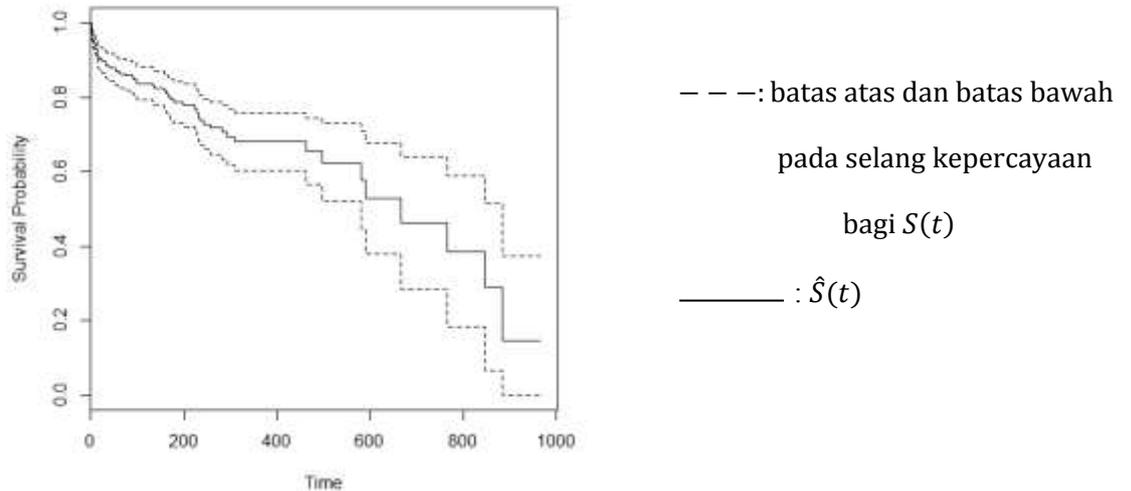
3.2. Data

Pada tahun 2014-2016 terdapat 483 pasien kanker payudara di Rumah Sakit Panti Rapih Yogyakarta. Semua pasien kanker payudara pada tahun 2014-2016 merupakan wanita. Pasien yang mengikuti kemoterapi berjumlah 168 pasien dan pasien yang tidak mengikuti kemoterapi berjumlah 315 pasien. Penulis membutuhkan stadium pasien kanker payudara untuk menghitung selang waktu bertahan hidup pasien. Oleh karena itu, penulis mengambil sampel menggunakan metode SRS (*Simple Random Sample*). Keterbatasan penulis dalam membaca tulisan dokter membuat penulis mendapatkan 70 sampel pasien kanker payudara, 40 pasien mengikuti kemoterapi dan 30 pasien tidak mengikuti kemoterapi. Dalam pengambilan sampel, karena keterbatasan di lapangan, penulis hanya bisa menghitung selang waktu bertahan hidup pasien kanker payudara stadium IV. Pengolahan data pada penelitian ini menggunakan perangkat lunak R dengan *packages survival*.

3.3. Hasil dan Pembahasan

3.3.1. Ketahanan Hidup Pasien Kanker Payudara Pada Tahun 2014-2016

Berikut adalah grafik ketahanan hidup pasien kanker payudara secara keseluruhan (seluruh stadium, pasien yang mengikuti kemoterapi, dan pasien yang tidak mengikuti kemoterapi):

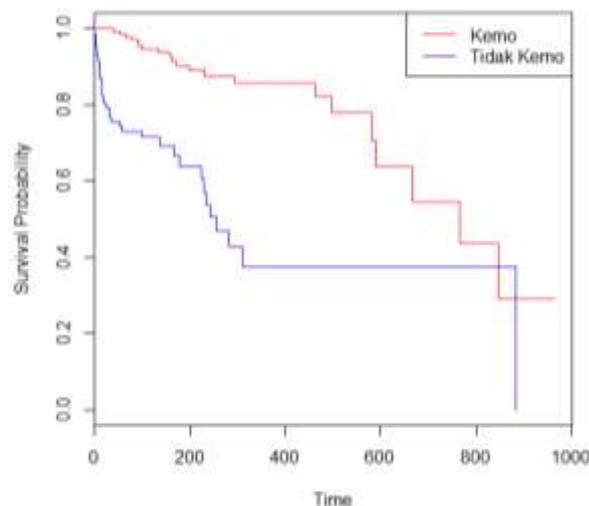


Gambar 1. Grafik Ketahanan Hidup Pasien Kanker Payudara Tahun 2014-2016.

Pada hasil perhitungan di program R dapat dilihat bahwa $\hat{S}(883) = 0.145$ dengan selang kepercayaan 95% yang memiliki batas bawah 0 dan batas atas 0.374. Hal ini berarti peluang bertahan hidup pasien kanker payudara untuk semua stadium dan perlakuan (kemo dan tidak kemo) melebihi 883 hari berada pada selang $[0, 0.374]$ yang secara grafik dapat dilihat pada Gambar 4.1. Pada Gambar 4.1 dapat dilihat bahwa grafik ketahanan hidup pasien kanker payudara secara keseluruhan turun lambat.

3.3.2. Perbandingan Ketahanan Hidup Pasien Kanker Payudara yang Mengikuti Kemoterapi dan Tidak Mengikuti Kemoterapi

Berikut adalah perbandingan grafik ketahanan hidup pasien kanker payudara yang mengikuti kemoterapi dan pasien yang tidak mengikuti kemoterapi:

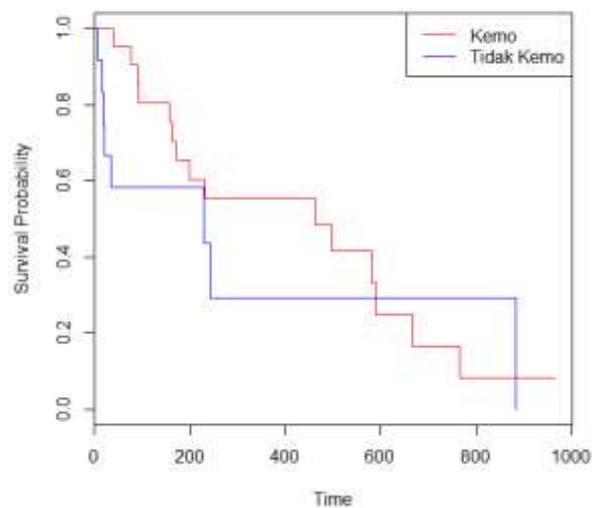


Gambar 2. Grafik Perbandingan Ketahanan Hidup Pasien Kanker Payudara yang Mengikuti dan Tidak Mengikuti Kemoterapi Tahun 2014-2016.

Gambar 2 menjelaskan bahwa grafik ketahanan hidup pasien kanker payudara yang mengikuti kemoterapi cenderung berada di atas grafik ketahanan hidup pasien kanker payudara yang tidak mengikuti kemoterapi serta terlihat pula bahwa pada saat $t = 883$, grafik ketahanan hidup pasien kanker payudara yang tidak mengikuti kemoterapi turun tajam. Hal tersebut menunjukkan bahwa peluang bertahan hidup pasien kanker payudara yang mengikuti kemoterapi lebih tinggi dari pada pasien kanker payudara yang tidak mengikuti kemoterapi.

3.3.3. Perbandingan Ketahanan Hidup Pasien Kanker Payudara Stadium IV yang Mengikuti Kemoterapi dan Tidak Mengikuti Kemoterapi

Berikut adalah perbandingan grafik ketahanan hidup pasien kanker payudara stadium IV yang mengikuti kemoterapi dan pasien yang tidak mengikuti kemoterapi:



Gambar 3. Grafik Perbandingan Ketahanan Hidup Pasien Kanker Payudara Stadium 4 yang Mengikuti dan Tidak Mengikuti Kemoterapi.

Kurva ketahanan hidup pasien kanker payudara stadium 4 yang mengikuti kemoterapi cenderung berada di atas kurva ketahanan hidup stadium 4 yang tidak mengikuti kemoterapi. Saat $t = 589$ sampai $t = 883$, kurva ketahanan hidup pasien kanker payudara stadium 4 yang tidak mengikuti kemoterapi berada di atas kurva ketahanan hidup pasien kanker payudara stadium 4 yang mengikuti kemoterapi. Namun, saat $t = 883$ kurva ketahanan hidup pasien kanker payudara stadium 4 yang tidak mengikuti kemoterapi langsung turun secara tajam. Berbeda halnya dengan kurva ketahanan hidup pasien kanker payudara stadium 4 yang mengikuti kemoterapi cenderung turun lambat. Hal ini menunjukkan peluang bertahan hidup pasien kanker payudara stadium 4 yang mengikuti kemoterapi lebih tinggi dari pada peluang hidup pasien kanker payudara stadium 4 yang tidak mengikuti kemoterapi.

3.4. Keterbatasan Penelitian

Terdapat beberapa keterbatasan dalam penelitian ini, yaitu:

1. Peneliti tidak mempertimbangkan variasi waktu pertama kali pasien berobat ke rumah sakit untuk penyakit kanker.
2. Pasien kanker dimungkinkan berobat tidak hanya kemoterapi bisa juga mengikuti pengobatan lainnya seperti operasi atau radiasi.

4. KESIMPULAN

Dari hasil olah data, dapat disimpulkan bahwa peluang bertahan hidup pasien kanker payudara secara keseluruhan relatif kecil. Pasien kanker payudara yang mengikuti kemoterapi secara keseluruhan memiliki peluang bertahan hidup yang lebih tinggi dari pada pasien kanker payudara yang tidak mengikuti kemoterapi. Kesimpulan yang sama berlaku juga pada pasien kanker payudara stadium 4, bahwa pasien kanker payudara stadium 4 yang mengikuti kemoterapi memiliki peluang bertahan hidup yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien kanker payudara stadium 4 yang tidak mengikuti. Hal ini sekaligus membuktikan bahwa kemoterapi dapat meningkatkan ketahanan hidup pasien kanker payudara dan dapat memperpanjang waktu hidup pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Allison, Paul D. (2010). *Survival Analysis Using SAS*. 2nd Edition. USA: SAS Institute, Inc.
- [2] Bagdonavicius, Vilijandas, et al. (2011). *Non-Parametric Test For Censored Data*. Chichester: John Wiley & Sons.
- [3] Blossfeld, Hans Peter, et al. (2007). *Event History Analysis With Stata*. New York: Lawrence Erlbaum Associates.
- [4] Bowers, David. (2008). *Medical Statistics From Scratch: An Introduction For Health Professionals*. Chichester: John Wiley & Sons.
- [5] Brostrom, Goran. (2012). *Event History Analysis With R*. Boca Raton: CRC Press.
- [6] Collect, David. (2003). *Modelling Survival Data in Medical Research*. 2nd Edition. London: Chapman & Hall/CRC.
- [7] Dipiro, Joseph T, et al. (2011). *Pharmacotherapy*. 8th Edition. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- [8] Kaplan, E. L. & Paul Meier. (1958). Nonparametric Estimation From Incomplete Observations. *Journal of The American Statistical Association*. 53 (282): 457 – 481.
- [9] Kleinbaum, David G. & Mitchel Klein. (1996). *Survival Analysis: A Self Learning Text*. New York: Springer.
- [10] Lee, Elista T. & John Wenyu Wang. (2003). *Statistical Methods For Survival Data Analysis*. Chichester: John Wiley & Sons.
- [11] <http://www.depkes.go.id/>. Diakses Tanggal: 08 Maret 2017. Jam 18.00.
- [12] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> . Diakses Tanggal: 08 Maret 2017. Jam 19.35.