ISSN: 2339-2541
JURNAL GAUSSIAN, Volume 5, Nomor 3, Tahun 2016, Halaman 455-464
Online di: http://ejournal-s1.undip.ac.id/index.php/gaussian

MODEL REGRESI COX STRATIFIED PADA DATA KETAHANAN

Mohamad Reza Pahlevi[1], Mustafid[2], Triastuti Wuryandari[3]
[1]Mahasiswa Jurusan Statistika FSM Universitas Diponegoro
[2,3]Staff Pengajar Jurusan Statistika FSM Universitas Diponegoro

ABSTRACT

Stratified Cox model on the events are not identical is a modification of the Cox Proportional Hazard models when there are individuals who experienced more than one incident. This study aims to form a stratified Cox regression models for repeated occurrences of data are not identical and their application to cases of hemorrhagic stroke disease recurrence and to determine the factors that affect the case. Parameter Estimation in Stratified Cox models using Partial Maximum Likelihood Estimation (MPLE). Stratified Cox model building procedure consists of six stages: (1) identification data, which specify the variables that will be used in the Cox models. (2) Estimated Cox Proportional Hazard model parameters. (3) The test parameters for each variable using the Wald test. (4) Testing Proportional Hazard assumptions. (5) stratification variables. (6) Interpretation Stratified Cox models. This study uses data of patients who experienced a hemorrhagic stroke unspecified with 7 independent variables such as age, sex, blood pressure, blood sugar, triglycerides, cholesterol and replications. Based on the testing parameters obtained three variables that influence such as age, cholesterol levels and repeat. Furthermore, in assuming Proportional Hazard showed that replicates variable Proportional Hazard did not meet the assumptions that need to be stratified. Unspecified hemorrhagic stroke patients aged over 50 years admitted to 3.230 times longer than the patients were under 50 years old. Unspecified hemorrhagic stroke patients with high cholesterol levels are treated 0.182 times faster than patients with normal cholesterol levels.

Keywords: Stratified Cox, Cox Proportional Hazard, MPLE, Haemorrhagic Stroke, Recurrent Events

1. PENDAHULUAN

Analisis ketahanan merupakan salah satu analisis yang digunakan dalam biostatistik yang membicarakan beberapa ukuran dan teknik yang digunakan untuk mengevaluasi status kesehatan masyarakat dari kejadian yang terjadi sehari-hari. Waktu sampai terjadinya suatu kejadian tersebut dikenal dengan istilah waktu *survival* atau waktu ketahanan. Dalam analisis ketahanan, terdapat tiga istilah yang perlu dipahami. Pertama, waktu individu untuk tetap bertahan pada periode pengamatan (waktu ketahanan). Kedua, kejadian (*event*) atau variabel yang menjadi fokus perhatian dalam penelitian. Istilah ketiga yang membedakan analisis ketahanan dengan analisis statistika lainnya adalah sensor. Tujuan analisis ketahanan adalah untuk mengetahui hubungan antara waktu kejadian dan peubah penjelas yang terukur pada saat dilakukan penelitian. Metode Regresi Cox merupakan suatu metode yang paling umum digunakan untuk data ketahanan dibanding metode lainnya. Pada model Cox Proportional Hazard diasumsikan variabel-variabel prediktornya memenuhi asumsi Risiko Proporsional Hazard. Sering ditemukan tidak semua variabel prediktor memenuhi asumsi Proportional Hazard. Karena itu, diperlukan metode lain yang dapat digunakan untuk menganalisis data survival tersebut.

Apabila suatu individu mengalami kejadian yang sama lebih dari satu kali, kejadian ini disebut kejadian berulang. Kejadian berulang terbagi menjadi dua, yaitu kejadian berulang identik dan tidak identik. Metode analisis yang digunakan untuk kejadian berulang tidak identik adalah Metode Cox Stratified. Pada tulisan ini, akan dibahas Metode Cox Stratified pada kejadian berulang dengan asumsi ada kondisi yang dialami suatu individu lebih parah dari sebelumnya . Metode ini dapat digunakan pada kasus kekambuhan penyakit stroke hemoragik unspecified. Kasus dibatasi pada penggunaan pendekatan marginal dari pendekatan-pendekatan yang ada, variabel bebas dalam tulisan ini dibatasi sebanyak 7 variabel bebas, serta menggunakan model Regresi Cox Stratified tanpa interaksi. Tujuan dari penelitian ini adalah menerapkan model Regresi Cox Stratified untuk menentukan faktor-faktor yang mempengaruhi pada data ketahanan dalam studi kasus penyakit Stroke Hemoragik *Unspecified* serta menentukan rasio dari variabel yang berpengaruh untuk menentukan tingkat pengaruh variabel terhadap lama pasien dirawat.

.

2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Analisis Ketahanan

Analisis ketahanan merupakan kumpulan prosedur statistik yang digunakan untuk menganalisis data. Analisis ini bertujuan untuk mengetahui variabel yang mempengaruhi kejadian tertentu. Dalam analisis ketahanan, waktu suatu objek tetap bertahan selama periode pengamatan atau sampai terjadinya suatu kejadian disebut waktu ketahanan *(survival time)*. Data yang digunakan dalam analisis ketahanan hidup dapat berupa data terobservasi ataupun data tersensor. Dalam analisis ketahanan, ada tiga jenis tipe penyensoran yaitu penyensoran kanan, penyensoran kiri, dan penyensoran selang.

2.2 Fungsi-fungsi dalam Analisis Ketahanan

1. Fungsi Ketahanan

   Fungsi ketahanan *(S(t))* digunakan untuk menggambarkan fenomena waktu kejadian.

   Fungsi ketahanan secara matematis dinyatakan sebagai berikut:

   $S(t) = P\ (T > t)$

2. Fungsi Kegagalan

   Fungsi kegagalan didefinisikan sebagai peluang suatu individu untuk mengalami kejadian dalam interval waktu dari t sampai $t+\Delta t$.

   Secara matematis dapat dinyatakan sebagai berikut:

   $h(t) = \lim_{\Delta t \to 0} \left[\frac{\mathrm{P}\ (t \le T < t+\Delta t | T \ge t)}{\Delta t}\right]$

2.3 Model Cox Proportional Hazard

Model Cox Proportional Hazard merupakan salah satu model yang digunakan untuk mengetahui hubungan antara waktu ketahanan dengan variabel-variabel yang diduga mempengaruhi waktu ketahanan. Model ini berdistribusi semi parametrik dan memiliki asumsi proportional hazard yaitu asumsi yang menyatakan bahwa fungsi kegagalan dari individu yang berlainan adalah proportional atau rasio dari fungsi kegagalan dua individu yang berlainan adalah konstan.

Model Cox Proportional Hazard dapat dituliskan sebagai berikut

$$h(t,x) = h_0(t).exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \cdots, \beta_i x_p)$$

Dengan:

$h_0(t)$ = fungsi kegagalan dasar

$\beta_1, \beta_2, \dots \beta_p$ = parameter regresi

$x_1, x_2, \dots x_p$ = nilai dari variabel bebas $X_1, X_2, \dots X_p$

Model Cox Proportional Hazard dapat memberikan informasi yang berguna berupa Hazard Ratio (HR) yang tidak bergantung pada $h_{0(t)}$. Hazard Rasio (HR) merupakan rasio dari tingkat hazard satu individu dengan tingkat hazard dari individu lain.

$$HR = \frac{h_A(t, X^*)}{h_B(t, X)} = \frac{h_0(t)\exp\left[\sum_{y=1}^{p} \beta_y X_y^*\right]}{h_0(t)\exp\left[\sum_{y=1}^{p} \beta_y X_y\right]}$$

Bila hazard rasio konstan sepanjang waktu, maka dapat dikatakan bahwa $X_1, X_2, \ldots X_p$ memenuhi asumsi proportional hazard.

2.4 Kejadian Berulang

Jika suatu individu mengalami kejadian yang sama lebih dari satu kali disebut kejadian berulang (Recurrent Event). Ada dua macam kejadian berulang, yaitu kejadian berulang identik dan kejadian berulang tidak identik.

a. Kejadian berulang identik

Apabila kejadian berulang yang terjadi tidak menyebabkan efek perbedaan tertentu maka kejadian berulang tersebut dikatakan identik.

b. Kejadian berulang tidak identik

Apabila kejadian berulang yang terjadi menyebabkan efek perbedaan tertentu maka kejadian berulang tersebut dikatakan tidak identik. Pada kejadian berulang tidak identik, analisis yang digunakan adalah Model Regresi Cox Stratified

Pendekatan Cox Stratified dibedakan menjadi tiga bagian yaitu conditional 1, conditional 2, dan marginal. Pada conditional 1, fokus perhatian tertuju pada waktu ketahanan antara dua kejadian, dimana waktunya dimulai dari permulaan pengamatan antara kedua kejadian dilakukan. Pada conditional 2, fokus perhatian juga tertuju pada waktu ketahanan antara dua kejadian, dimana ketahanan selalu dimulai dari t=0 pada awal amatan hingga terjadi kejadian lalu berhenti. Berbeda dengan pendekatan conditional 1 dan conditional 2, fokus perhatian pada pendekatan marginal adalah total waktu survival yang berasal dari permulaan studi sampai terjadinya kejadian khusus.

2.5 Model Cox Stratified

Model Cox Stratified merupakan perluasan dari model Cox Proportional Hazard untuk mengatasi variabel bebas yang tidak memenuhi asumsi Proportional Hazard. Modifikasi dilakukan dengan menstratifikasi variabel bebas yang tidak memenuhi asumsi Proportional Hazard.

Menurut Kleinbaum & Klein (2005) bentuk umum fungsi hazard dari model Cox Stratified adalah sebagai berikut

$$h_s(t, X) = h_{0s}(t).exp[\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \cdots + \beta_k X_k] \quad (1)$$

Dengan

s	= strata yang didefinisikan dari Z^*, s=1,2,...,m
$h_{0s}(t)$	= fungsi kegagalan dasar untuk setiap strata
$\beta_1, \beta_2, \ldots, \beta_k$	= parameter regresi

a. Model Cox Stratified tanpa interaksi

Model cox stratified tanpa interaksi ini merupakan bentuk umum dari model cox stratified yang menunjukkan bahwa tidak ada interaksi antara variabel bebas.

$$h_s(t, X) = h_{0s}(t).exp[\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \cdots + \beta_k X_k]$$

b. Model Cox Stratified dengan interaksi

Model cox stratified dengan interaksi antara variabel Z^* dengan X dalam model yang ditunjukkan sebagai berikut

$$h_s(t, X) = h_{0s}(t).exp[\beta_{1s} X_1 + \beta_{2s} X_2 + \cdots + \beta_{ks} X_k]$$

dengan $s = 1,2, \ldots, m^*$, strata yang terdefinisi dari Z^*

Cara alternatif untuk menuliskan model interaksi dengan menggunakan perkalian yang melibatkan Z^* dengan masing-masing variabel bebas pada model persamaan (1)) dapat juga dituliskan sebagai berikut

$$h_s(t,X) = h_{0s}(t)exp[\beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k + \beta_{11}(Z_1^*.X_1) + \dots + \beta_{k1}(Z_1^*.X_k) + \beta_{12}(Z_2^*.X_1) + \dots + \beta_{k2}(Z_2^* X_k) + \cdots + \beta_{1.m^*-1}(Z_{m^*-1}^*.X_1) + \dots + \beta_{k.m^*-1}(Z_{k^*-1}^*.X_k)]$$

2.6 Estimasi Parameter

Estimasi parameter pada model Cox Stratified ini menggunakan metode seperti halnya metode *Maksimum Partial Likelihood Estimation* (MPLE) seperti pada model Cox Proportional Hazard. Estimasi parameter regresi dengan metode *MPLE* adalah nilai ketika fungsi *partial likelihood maksimum*.

fungsi *partial likelihood* untuk setiap strata subscript *s* yang mengindikasikan strata sebagai berikut

$$L_s(\beta) = \frac{h_{0s}(t_{si}).\exp\left[\beta x_{(si)}\right]}{\sum_{j\epsilon R(t_{si})} h(t_{si})} = \frac{h_{0s}(t_{si}).\exp\left[\beta x_{(si)}\right]}{h_{0s}(t_{si})\sum_{j\epsilon R(t_{si})}\exp\left[\beta x_{(si)}\right]} = \frac{\exp\left[\beta x_{(si)}\right]}{\sum_{j\epsilon R(t_{si})}\exp\left[\beta x_{(si)}\right]}$$

Masing-masing fungsi *partial likelihood* dari setiap strata berasal dari fungsi hazard yang sesuai

$$L_p(\beta) = \prod_{s=1}^{m^*} L_s(\beta)$$
$$= L_1(\beta)\ x\ L_2(\beta)\ x \dots x\ L_{m^*}(\beta)$$

bentuk fungsi log *partial likelihood* stratifikasi sebagai berikut

$$lnL_p(\beta) = \sum_{s=1}^{m^*}\left[\sum_{i=1}^{n_s}\beta x - ln\left(\sum_{j\epsilon R(t_{si})}\exp\left[\beta x_{(si)}\right]\right)\right]$$

Untuk mendapatkan estimasi parameter regresi $\beta = \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$ dengan memaksimalkan fungsi *partial likelihood* yaitu dengan menyelesaikan turunan logaritma fungsi *partial likelihood* terhadap β_s sama dengan nol seperti pada persamaan berikut

$$\frac{\partial}{\partial\beta_s}\sum_{s=1}^{m^*}\left[\sum_{i=1}^{n_s}\beta x - ln\left(\sum_{j\epsilon R(t_{si})}\exp\left[\beta x_{(si)}\right]\right)\right] = 0$$

Estimasi parameter pada model Cox Stratified dengan metode *Maximum Partial Likelihood Estimation (MPLE)* secara umum diperoleh:

$$\frac{\partial}{\partial\beta_s} lnL_p(\beta) = \frac{\partial}{\partial\beta} ln\left(\prod_{i=1}^{n_s}\frac{\exp\left[\beta x_{(si)}\right]}{\sum_{j\epsilon R(t_{si})}\exp\left[\beta x_{(si)}\right]}\right) = 0$$

$$\leftrightarrow \frac{\partial}{\partial\beta_s}\left[\sum_{i=1}^{n_s}\beta x - ln\left(\sum_{j\epsilon R(t_{si})}\exp\left[\beta x_{(si)}\right]\right)\right] = 0$$

Turunan kedua persamaan fungsi log *partial likelihood* model Cox Stratified adalah

sebagai berikut

$$\frac{\partial^2}{\partial\beta^2} lnL_p(\beta) = \frac{\partial}{\partial\beta}\left[\frac{\partial}{\partial\beta}\sum_{s=1}^{m^*}\sum_{i=1}^{n_s}\beta x_{(si)} - \frac{\partial}{\partial\beta}\sum_{s=1}^{m^*} ln\left(\sum_{j\epsilon R(t_{si})}\exp\left[\beta x_{(si)}\right]\right)\right]$$

2.7 Prosedur Newton-Raphson

Misalkan $U(\beta)$ merupakan vektor ukuran p diperoleh dari turunan partial pertama $L_p(\beta)$ Misalkan $I(\beta)$ merupakan matrik hessian berukuran k x k dari turunan *partial likelihood* kedua $lnL_p(\beta)$

$$U_j(\beta) = \frac{\partial lnL_p(\beta)}{\partial\beta_j}, j = 1,2,\dots,k$$

$$I(\beta)=\begin{bmatrix}\frac{\partial^2 lnL_p(\beta)}{(\partial\beta_1)^2} & \frac{\partial^2 lnL_p(\beta)}{\partial\beta_1\partial\beta_2} & \cdots & \frac{\partial^2 lnL_p(\beta)}{\partial\beta_1\partial\beta_k}\\ \frac{\partial^2 lnL_p(\beta)}{\partial\beta_2\partial\beta_1} & \frac{\partial^2 lnL_p(\beta)}{(\partial\beta_2)^2} & \cdots & \frac{\partial^2 lnL_p(\beta)}{\partial\beta_2\partial\beta_k}\\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots\\ \frac{\partial^2 lnL_p(\beta)}{\partial\beta_k\partial\beta_1} & \frac{\partial^2 lnL_p(\beta)}{\partial\beta_k\partial\beta_2} & \cdots & \frac{\partial^2 lnL_p(\beta)}{(\partial\beta_k)^2}\end{bmatrix}$$

Algoritma pada metode Newton Raphson adalah sebagai berikut

$$\hat{\beta}_{c+1}=\hat{\beta}_c-I(\hat{\beta}_c)^{-1}U(\hat{\beta}_c)$$

Dengan memisalkan $c=0,1,2,\dots$ dan $I^{-1}(\hat{\beta}_c)$ merupakan invers dari $I(\hat{\beta}_c)$ maka dilakukan iterasi sampai memperoleh nilai yang konvergen $\hat{\beta}_{c+1}\cong\hat{\beta}_c$

2.8 Pengujian Parameter

1. Uji Partial Ratio Likelihood

Pada Uji *Partial Ratio Likelihood* hipotesis yang digunakan sebagai berikut.

H_0: $\beta_j=0, j=1,\dots,p$ (model tidak sesuai)

H_1: minimal 1 $\beta_j\neq 0, j=1,\dots,p$ (model sesuai)

Dengan taraf signifikansi α 5% (0,05). Statistik uji yang digunakan adalah

$$G=-2\left[lnL(0)-lnL(\beta_j)\right]$$

Statistik penguji yang digunakan pada uji ini adalah $\chi^2_{(\alpha:db=p)}$.

H_0 ditolak jika $G\geq\chi^2_{(\alpha:db=p)}$ atau p-value $\leq\alpha$. Jika H_0 ditolak maka $\beta_j\neq 0$, hal ini mengindikasikan bahwa model sesuai, sebaliknya bila H_0 diterima maka model tidak sesuai.

2. Uji Wald

Pada Uji *Wald* hipotesis yang digunakan sebagai berikut.

H_0: $\beta_j=0$, untuk suatu j, j = 1,2, ..., p

H_1: $\beta_j\neq 0$ untuk suatu j, j = 1,2, ..., p

Dengan taraf signifikansi α 5% (0,05). Statistik uji yang digunakan adalah

$$z^2=\left(\frac{\hat{\beta}_j}{SE(\hat{\beta}_j)}\right)^2$$

Statistik penguji yang digunakan pada uji ini adalah $\chi^2_{(\alpha:db=1)}$.

H_0 ditolak jika $z^2\geq\chi^2_{(\alpha:db=1)}$ atau p-value $\leq\alpha$. Jika H_0 ditolak maka $\beta_j\neq 0$, mengindikasikan bahwa variabel bebas berpengaruh terhadap waktu survival (variabel dependen), sebaliknya jika H_0 diterima maka variabel bebas tidak berpengaruh terhadap waktu survival (variabel dependen).

2.9 Pengujian Asumsi Proportional Hazard

Untuk menguji asumsi Proportional Hazard digunakan Grafik Log(-LogS(t)) atau Grafik Log – H(t).

$$h_i(x_i)=h_0(t)\exp(\beta x_i)$$

Setelah persamaan diintegralkan dan dilakukan logaritma pada kedua sisi, maka diperoleh persamaan

$$log[-log(S_i(t))]=\exp(\beta x_i)+log[-log(S_0(t))]$$

fungsi Grafik Log(-LogS(t)) pada model cox PH valid jika diplotkan berlawanan dengan waktu survival, sehingga kurva yang terbentuk akan sejajar

2.10 Stratifikasi Variabel

Stratifikasi variabel dibentuk jika ada variabel yang tidak memenuhi asumsi Proportional Hazard. Pembentukan strata didasarkan pada banyaknya kategori yang dimiliki variabel tersebut.

2.11 Interpretasi Model Regresi Cox Stratified

Persamaan regresi Cox Stratified $h_s(t, X_j) = h_{0s}(t)\exp(\beta X_j)$ dapat di interpretasi sebagai berikut

$$\left[\frac{h_s(t,X_j)}{h_s(t,X_0)}\right] = \frac{h_{0s}(t)\exp(\beta X_1)}{h_{0s}(t)\exp(\beta X_0)} = \frac{\exp(\beta X_1)}{\exp(\beta X_0)} = e^{(x_1 - x_0)\beta}, \forall t > 0$$

$$log\left[\frac{h_s(t,X_j)}{h_s(t,X_0)}\right] = (X_1 - X_0)\beta$$

$$log\left[\frac{h_s(t,X_{j+1})}{h_s(t,X_0)}\right] = \beta_j$$

$$\left[\frac{h_s(t,X_{j+1})}{h_s(t,X_0)}\right] = e^{\beta_j}, \forall t > 0$$

Dengan demikian nilai $\exp(\beta_j)$ merupakan hazard rasio yang dapat dihubungkan dengan kenaikan nilai x_j

Terdapat 3 macam ketentuan tentang bertambahnya atau berkurangnya nilai hazard sebagai berikut.

a. $\beta_j > 0$ maka setiap naiknya nilai x_j akan memperbesar nilai hazard atau semakin besar risiko seseorang individu mengalami kejadian
b. $\beta_j < 0$ maka setiap naiknya nilai x_j akan memperkecil nilai hazard atau semakin kecil risiko seorang individu untuk mengalami kejadian
c. $\beta_j = 0$ maka besar risiko seorang individu untuk hidup sama dengan besarnya risiko seorang individu untuk mengalami kejadian

3. METODE PENELITIAN

3.1 Sumber dan Variabel Penelitian

Data yang digunakan pada penelitian ini adalah data sekunder penyakit stroke hemoragik *unspecified* yang berasal dari arsip rekam medis pada Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Kota Semarang, Jawa Tengah dalam rentang tahun 2011 – 2015. Variabel yang yang digunakan pada penelitian ini terdiri dari variabel terikat dan variabel bebas, variabel-variabel tersebut sebagai berikut:

1. Waktu (dalam hari) lama pasien penyakit stroke hemoragik *unspecified* dirawat $(H_0(t))$
2. Umur (X_1)
3. Jenis Kelamin (X_2)
4. Tekanan Darah (X_3)
5. Kadar Gula (X_4)
6. Trigliserida (X_5)
7. Kadar Kolesterol (X_6)
8. Ulangan (X_7)

3.2 Metode Analisis

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode regresi *stratified cox* dengan langkah-langkah sebagai berikut:

1. Estimasi Parameter Model Cox Proportional Hazard
2. Pemeriksaan Asumsi Proportional Hazard
3. Pembentukan Strata
4. Interpretasi Model Regresi Cox Stratified

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Estimasi Parameter Model Cox Proportional Hazard

Dengan bantuan software SAS diperoleh estimasi parameter dengan metode *partial likelihood*, didapatkan hasil sebagai berikut

Tabel 1. Estimasi Parameter Model Cox Proportional Hazard

Variabel	Parameter estimate	SE	Chi-square	p-value
(X_1)	1,12750	0,48857	5,3275	0,0210
(X_2)	0,07192	0,41094	0,0306	0,8611
(X_3)	0,16165	0,20260	0,6366	0,4250
(X_4)	0,03897	0,28070	0,0193	0,8896
(X_5)	0,44732	0,28678	2,4330	0,1188
(X_6)	-1,84757	0,61175	9,1212	0,0025
(X_7)	-1,08814	0,26728	16,5742	<0,0001

Sehingga diperoleh estimasi model cox Proportional Hazard dengan metode *partial likelihood* sebagai berikut

$$h(t,X) = h_0(t)\exp\,(1{,}12750X_1 + 0{,}07192X_2 + 0{,}16165X_3 + 0{,}03897X_4 + 0{,}44732X_5 - 1{,}84757X_6 - 1{,}08814X_7)$$

Untuk mengetahui apakah model diatas sudah tepat, maka dilakukan uji partial ratio likelihood.

Hipotesis yang digunakan untuk uji partial ratio likelihood sebagai berikut.

$H_0: \beta_j = 0, j = 1, \dots, p$ (model tidak sesuai)

$H_1: \exists\beta_j \neq 0, j = 1, \dots, p$ (model sesuai)

Dengan taraf signifikansi α 5% (0,05). Statistik uji yang digunakan adalah

$$G = -2\left[lnL(0) - lnL(\beta_j)\right]$$

Statistik penguji pada uji ini adalah $\chi^2_{(\alpha:db=p)}$.

H_0 ditolak jika $G \geq \chi^2_{(\alpha:db=p)}$ atau p-value $\leq \alpha$, dengan p adalah banyaknya variabel bebas.

Dari hasil output software SAS diperoleh nilai log likelihood untuk model cox tanpa variabel bebas (model null) yaitu lnL(0) $= 269{,}755$ dan nilai log likelihood untuk model cox pada persamaan (19) yaitu lnL $(\beta_j) = 231{,}949$. sehingga diperoleh perhitungan sebagai berikut

$$G = -2\left[lnL(0) - lnL(\beta_j)\right]$$
$$= (269{,}755\ - 231{,}949)$$
$$= 37{,}8062$$

Karena G = $37{,}8062$ ≥ $\chi^2_{(0.05:7)} = 14{,}06713$ dan p-value = <0,0001 < 0,05, sehingga H_0 dan dapat disimpulkan bahwa model sesuai.

4.2 Pengujian Parameter

Dalam pengujian parameter dilakukan uji wald untuk mengetahui variabel-variabel yang berpengaruh dalam pembentukan model Cox Proportional Hazard dengan hipotesis

$H_0: \beta_j = 0$, untuk suatu j, j = 1,2, ..., p

$H_1: \beta_j \neq 0$ untuk suatu j, j = 1,2, ..., p

Dengan taraf signifikansi α 5% (0,05). Statistik uji yang digunakan adalah

$$z^2 = \left(\frac{\hat{\beta}_j}{SE(\hat{\beta}_j)}\right)^2$$

Statistik penguji yang digunakan pada uji ini adalah $\chi^2_{(\alpha:db=1)}$.

H_0 ditolak jika $z^2 \geq \chi^2_{(\alpha:db=1)}$ atau p-value $\leq \alpha$. Jika H_0 ditolak maka $\beta_j \neq 0$, mengindikasikan bahwa variabel bebas berpengaruh terhadap waktu survival (variabel dependen), sebaliknya jika H_0 diterima maka variabel bebas tidak berpengaruh terhadap waktu survival (variabel dependen). Hasil pengujian parameter secara parsial dengan bantuan software SAS sebagai berikut

Tabel 2. Hasil Pengujian secara Parsial dengan Uji Wald

Variabel	Parameter estimate	SE	Chi-square	p-value	Keputusan
(X_1)	1,12750	0,48857	5,3275	0,0210	H_0 ditolak
(X_2)	0,07192	0,41094	0,0306	0,8611	H_0 diterima
(X_3)	0,16165	0,20260	0,6366	0,4250	H_0 diterima
(X_4)	0,03897	0,28070	0,0193	0,8896	H_0 diterima
(X_5)	0,44732	0,28678	2,4330	0,1188	H_0 diterima
(X_6)	-1,84757	0,61175	9,1212	0,0025	H_0 ditolak
(X_7)	-1,08814	0,26728	16,5742	<0,0001	H_0 ditolak

Berdasarkan Tabel 2. dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Variabel yang tidak berpengaruh terhadap model Cox Proportional Hazard adalah variabel (X_2), (X_3) (X_4), dan (X_5)
2. Variabel yang berpengaruh terhadap model Cox Proportional Hazard adalah variabel (X_1), (X_6), dan (X_7).

Selanjutnya dilakukan estimasi parameter dengan tiga variabel yang berpengaruh sebagai berikut

Tabel 3. Estimasi Parameter dengan Tiga Variabel yang Signifikan

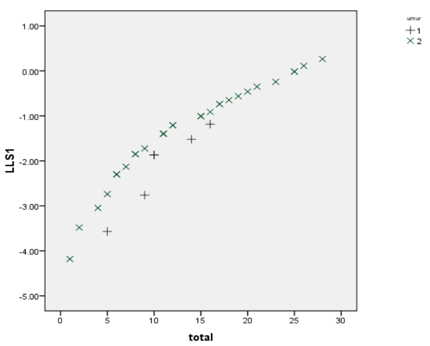
Variabel	Parameter estimate	SE	Chi-square	p-value
(X_1)	1,12551	0,47051	5,7221	0,0168
(X_6)	-1,87481	0,59098	10,0640	0,0015
(X_7)	-0,97228	0,23825	16,6537	<0,0001

Serta didapatkan model Cox Proportional Hazard

$$h(t, X) = h_0(t)\exp\,(1{,}12551X_1 - 1{,}87481X_6 - 0{,}97228X_7)$$

4.3 Pengujian Asumsi Proportional Hazard

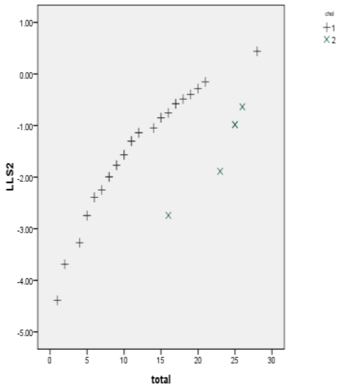
1. Pengujian asumsi Proportional Hazard dengan Grafik Log(-LogS(t)) pada variabel umur (X_1)



Gambar 1. menampilkan grafik Log(-LogS(t)) untuk variabel umur (X_1). Gambar tersebut menunjukkan Grafik dari model regresi $h_1(x_1) = h_0(t)\exp(\beta x_1)$ dengan kategori <50 tahun dan ≥50 tahun mendekati posisi sejajar. Sehingga dapat dikatakan bahwa variabel umur memenuhi asumsi Proportional Hazard.

Gambar 1. Grafik Log(-LogS(t)) variabel (X_1)

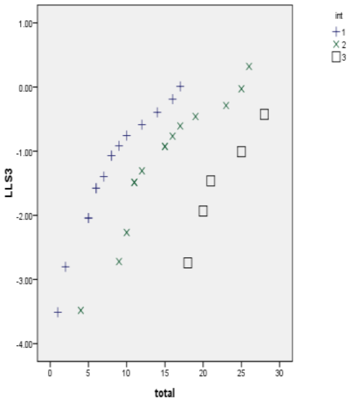
2. Pengujian asumsi Proportional Hazard dengan Grafik Log(-LogS(t)) pada variabel kadar kolesterol (X_6)



Gambar 2. menampilkan grafik Log(-LogS(t)) untuk variabel kadar kolesterol (X_6). Gambar tersebut menunjukkan Grafik dari model regresi $h_6(x_6) = h_0(t)\exp(\beta x_6)$ dengan kategori kadar kolesterol normal dan kadar kolesterol tinggi mendekati posisi sejajar. Sehingga dapat dikatakan bahwa variabel kadar kolesterol (X_6) memenuhi asumsi Proportional Hazard.

Gambar 2. Grafik Log(-LogS(t)) variabel (X_6)

3. Pengujian asumsi Proportional Hazard dengan Grafik Log(-LogS(t)) pada variabel ulangan (X_7)



Gambar 3. menampilkan Grafik Log(-LogS(t)) untuk variabel ulangan (X_7). Gambar tersebut menunjukkan Grafik dari model regresi $h_7(x_7) = h_0(t)\exp(\beta x_7)$ dengan kategori ulangan 1,2, dan 3 mendekati posisi sejajar, sehingga variabel ulangan (X_7) bisa dikatakan memenuhi asumsi proportional hazard.
Namun, variabel ulangan (X_7) merupakan variabel yang bergantung pada waktu dengan nilainya yang berubah setiap waktu maka variabel ulangan (X_7) tidak memenuhi asumsi Proportional Hazard.

Gambar 1. Grafik Log(-LogS(t)) variabel (X_7)

4.4 Stratifikasi Variabel Ulangan

Variabel ulangan merupakan variabel yang tidak lolos uji asumsi Proportional Hazard sehingga variabel ini dapat didefinisikan sebagai strata. Variabel ulangan (X_7) berupa variabel kategorik sehingga tidak perlu dilakukan kategorisasi dalam pembentukan strata. Variabel ulangan dikategorikan berdasarkan urutan kejadiannya.

4.5 Interpretasi Model Cox Stratified

Dengan bantuan software SAS diperoleh estimasi parameter untuk variabel Umur (X_1) dan Kadar kolesterol (X_6) dengan hasil berikut ini.

Tabel 4. Estimasi Parameter Model Cox Stratified tanpa interaksi

Variabel	Parameter estimate	SE	Chi-square	p-value	Hazard Ratio
(X_1)	1,17262	0,58663	3,9957	0,0456	3,230
(X_6)	-1,70520	0,55448	9,4576	0,0021	0,182

Berdasarkan uji log partial likelihood dan pengujian asumsi Proportional Hazard disimpulkan bahwa model akhir Cox Stratified tanpa interaksi

$$h_s(t, X) = h_{0s}(t)\exp\,(1{,}17262X_1 - 1{,}70520X_6) \quad (2)$$

Persamaan (2) menunjukkan nilai $\exp(\beta_j)$ menunjukkan pengaruh variabel terikat terhadap fungsi hazard sebagai berikut

- Pasien Stroke Hemoragik *Unspecified* yang berumur diatas 50 tahun memiliki peluang dirawat lebih lama sebesar 3,230 kali dibanding dengan pasien yang berumur dibawah 50 tahun.
- Pasien Stroke Hemoragik *Unspecified* yang memiliki tingkat kadar kolesterol yang tinggi memiliki peluang dirawat lebih cepat sebesar 0,182 kali dibanding pasien yang memiliki tingkat kadar kolesterol normal.

5. KESIMPULAN

Model Cox Stratifed merupakan model yang dapat digunakan untuk mengetahui variabel-variabel yang berpengaruh terhadap waktu ketahanan pada kejadian berulang tidak identik. Berdasarkan Uji Partial Likelihood Ratio, Uji Wald, dan Uji Asumsi Proportional Hazard, diketahui bahwa ada dua faktor yang berpengaruh terhadap lamanya pasien Stroke Hemoragik *Unspecified* yaitu Umur dan Kadar Kolesterol. Pasien Stroke Hemoragik *Unspecified* yang berumur diatas 50 tahun memiliki peluang dirawat lebih lama sebesar 3,230 kali dibanding dengan pasien yang berumur dibawah 50 tahun. Pasien Stroke Hemoragik *Unspecified* yang memiliki tingkat kadar kolesterol yang tinggi memiliki peluang dirawat lebih cepat sebesar 0,182 kali dibanding pasien yang memiliki tingkat kadar kolesterol normal.

DAFTAR PUSTAKA

[1] Allison, P.D. 1995. *Survival Analysis Using SAS Practical Guide*. SAS Institute inc. USA.

[2] Collet, D. 2003. *Modelling Data in Medical Research, Second edition*. Chapman and Hall. London.

[3] Guo, S. 2010. *Survival Analysis*. Oxford University Press, Inc. New York.

[4] Hosmer, D.W. dan Lemeshow, S. 2008. *Applied Survival Analysis, Regression Modelling of Time to Event Data*. Willey. New Jersey.

[5] Kirkpatrick T, and Tobias K. *Pediatric Age Specific*, p. 6. *Revised* 6/10. UCLA Health System

[6] Kleinbaum, D.G. dan Klein, M. (2005). *Statistic For Biology and Health: Survival Analysis, Second Edition*. Springer. New York.

[7] Klein, J.P. dan Moeschberger, M.L. 1997. *Survival Analysis – Techniques for Censored and Trunscated Data*. Springer – Verlag. New York.

[8] Lamsudin R.1997. Algoritma Stroke Gajah Mada (Tesis Doctor). Yogyakarta; UGM.

[9] Lee, E.T. dan Wang, J.W. 2003. *Statistical method for Survival Data Analysis*. Michigan University. Michigan.

[10] Prentice, R.L., Williams, B.J., Peterson, A.V. 1981. *On The Regression Analysis of Multivariate Failure Time Data*. Journal Biometrica. Vol 68. 373-379

[11] *Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. Arch. Intern. Med. 148 (1): 36–69. January 1988. doi:10.1001/archinte.148.1.36.PMID 3422148*

[12] Tim FK UI. *Kapita Selekta Kedokteran*, Jilid 1. Media Aesculapius, Jakarta: 1999.ISBN 979-95607-0-5

[13] *"Triglycerides". MedlinePlus. Archived from the original on* 26 October 2012. *Retrieved* 2015-04-23.