

PERBANDINGAN MODEL REGRESI KEGAGALAN PROPORSIONAL DARI COX MENGGUNAKAN METODE *EFRON* DAN *EXACT*

Asri Lutfia Silmi^{1*}, Sudarno², Puspita Kartikasari³

^{1,2,3} Departemen Statistika, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro

*e-mail asrilftslm@gmail.com

ABSTRACT

Cox proportional hazard regression analysis is one of statistical methods that is often used in survival analysis to determine the effect of independent variables on the dependent variable in the form of survival time. Survival time starts from the beginning of the study until the event occurs or has reached the end of the study. The Cox proportional hazard regression model does not require information about the distribution that underlies the survival time but there is an assumption of proportional hazard that must be met. The purpose of this study is to determine the factors that influence the survival time of coronary heart disease. Ties are often found in survival data, including the survival data used in this study. Ties is an event when there are two or more individuals who experience a failure at the same time or have the same survival time value. The Efron and Exact method approach is used to overcome the presence of ties that can cause problems in the estimation of parameters associated with determining the members of the risk set. The results showed that the variables of diabetes mellitus, family history, and platelets significantly affected the survival time of CHD patients for both methods. The best model obtained is the Exact method because it has smaller AIC value of 383,153 compared to the AIC value of the Efron method of 393,207.

Keywords: Cox Proportional Hazard, Efron method, Exact method, Coronary heart disease

1. PENDAHULUAN

Menurut Collet (2003) analisis ketahanan hidup merupakan analisis yang digunakan untuk menjelaskan data berupa waktu, mulai dari waktu awal hingga terjadinya peristiwa atau waktu akhir. Terdapat beberapa metode yang digunakan untuk menganalisis data tahan hidup. Salah satunya yaitu metode regresi ketahanan hidup yang digunakan untuk mencari hubungan antara variabel independen terhadap waktu ketahanan hidup sebagai variabel dependennya. Model regresi yang sering digunakan adalah model semiparametrik, salah satunya yaitu regresi kegagalan proporsional dari Cox. Hal ini dikarenakan model regresi tersebut tidak memerlukan informasi tentang distribusi yang mendasari waktu ketahanan (Lee dan Wang, 2003). Dalam data waktu ketahanan hidup seringkali ditemukan adanya kejadian bersama. Kejadian bersama adalah keadaan ketika terdapat dua individu atau lebih yang mengalami kejadian pada waktu yang bersamaan atau memiliki waktu ketahanan hidup yang sama. Peneliti sering menghindari adanya data yang memiliki kejadian bersama karena dapat mengakibatkan permasalahan dalam membentuk *partial likelihoodnya* yaitu saat menentukan anggota dari himpunan risikonya.

Pada penelitian ini digunakan model kegagalan proporsional dari Cox untuk mencari pengaruh variabel independen terhadap waktu ketahanan hidup sebagai variabel dependennya. Dalam mengatasi adanya data kejadian bersama digunakan dua pendekatan yaitu dengan pendekatan metode *Efron* dan *Exact*. Data yang digunakan merupakan studi kasus penderita penyakit jantung koroner di RSUP Dr. Kariadi Kota Semarang. Penyakit Jantung Koroner (PJK) adalah gangguan fungsi jantung akibat otot jantung kekurangan darah karena adanya penyempitan pembuluh darah koroner. Secara klinis, ditandai dengan nyeri dada atau terasa tidak nyaman di dada ketika sedang mendaki ataupun berjalan terburu-buru pada saat berjalan di jalan datar atau berjalan jauh (Kementrian Kesehatan RI, 2013).

2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Analisis Ketahanan Hidup

Kleinbaum dan Klein (2012) menyatakan bahwa analisis ketahanan hidup merupakan prosedur statistika yang digunakan untuk menggambarkan analisis data yang berhubungan dengan waktu, dari diketahui waktu awal (*time origin*) penelitian yang sudah ditentukan, sampai waktu adanya suatu kejadian (*event*) atau waktu akhir penelitian (*end point*). Waktu yang dimaksud dapat dinyatakan dalam tahun, bulan, minggu, atau hari. Sedangkan kejadian dapat berupa kejadian meninggal, sakit, sakit yang terulang, respon dari suatu percobaan, atau peristiwa lain yang dipilih sesuai dengan kepentingan peneliti.

Menurut Lee dan Wang (2003), data waktu pada analisis *survival* digambarkan atau ditandai dengan tiga fungsi, yaitu fungsi ketahanan hidup (*survival function*), fungsi kepadatan peluang (*density function*), dan fungsi kegagalan (*hazard function*).

2.1.1. Fungsi Ketahanan Hidup (*Survival Function*)

Menurut Lee dan Wang (2003), variabel random yang menyatakan waktu ketahanan hidup sebuah objek disimbolkan dengan T dan fungsi ketahanan hidupnya dinyatakan dengan $S(t)$ yang menunjukkan probabilitas suatu individu bertahan hidup lebih dari waktu t , dengan $t > 0$. Maka $S(t)$ dapat didefinisikan sebagai berikut :

$$\begin{aligned} S(t) &= P(\text{individu bertahan lebih dari waktu } t) \\ &= P(T > t) \\ &= 1 - P(\text{individu gagal sebelum waktu } t) \\ &= 1 - P(T \leq t) \end{aligned} \tag{1}$$

2.1.2. Fungsi Kepadatan Peluang (*Density Function*)

Fungsi ini dinotasikan dengan $f(t)$ dan didefinisikan sebagai probabilitas suatu individu gagal pada interval waktu t sampai $t + \Delta t$ atau peluang kegagalan dalam interval per satuan waktu. Fungsi kepadatan peluang dinyatakan dengan

$$\begin{aligned} f(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left[\frac{P(\text{individu gagal pada interval } (t, t+\Delta t))}{\Delta t} \right] \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left[\frac{P(t < T < t + \Delta t)}{\Delta t} \right] \end{aligned} \tag{2}$$

2.1.3. Fungsi Kegagalan (*Hazard Function*)

Fungsi ini dinotasikan dengan $h(t)$ dan didefinisikan sebagai tingkat kegagalan bersyarat yaitu probabilitas suatu individu mengalami kejadian dalam interval waktu t sampai $t + \Delta t$, jika diketahui bahwa individu tersebut telah bertahan hingga waktu t . Misalkan T variabel *random* tidak negatif pada interval $[0, \infty]$, yang menunjukkan waktu individu sampai mengalami kejadian pada suatu populasi.

$$\begin{aligned} h(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{p \left[\begin{array}{l} \text{seorang individu gagal pada interval waktu } (t, t+\Delta t) \\ \text{jika diketahui individu tersebut telah bertahan hingga } t \end{array} \right]}{\Delta t} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t < T < t + \Delta t | T > t)}{\Delta t} \end{aligned} \tag{3}$$

2.2. Data Tersensor

Lee dan Wang (2003) menyatakan bahwa data dikatakan tersensor apabila data tidak dapat diamati secara lengkap karena subjek penelitian hilang atau mengundurkan diri atau sampai akhir penelitian subjek tersebut belum mengalami kejadian tertentu. Ada tiga tipe penyensoran yang sering digunakan dalam eksperimen uji hidup, yaitu sebagai berikut :

1. Sensor Tipe I

Tipe penyensoran ketika semua n objek masuk pada waktu bersamaan dan percobaan akan dilakukan selama waktu T yang telah ditentukan dan akan berakhir setelah mencapai waktu T .

2. Sensor Tipe II

Tipe penyensoran ketika semua objek yang diteliti (n) masuk pada waktu bersamaan dan pengujian akan dihentikan sampai r dari n individu mengalami kematian.

3. Sensor Tipe III

Tipe penyensoran ketika objek yang diteliti masuk ke dalam percobaan pada waktu yang berbeda selama periode waktu tertentu.

Menurut Kleinbaum Kleinbaum dan Klein (2005) terdapat tiga penyebab terjadinya data tersensor, yaitu :

1. *Study ends no event* yaitu subjek tidak mengalami kejadian sebelum penelitian berakhir.
2. *Lost to follow up* yaitu subjek menghilang selama masa pengamatan.
3. *Withdraws* yaitu subjek ditarik dari penelitian sebelum pengamatan berakhir karena kematian atau alasan lain

2.3. Regresi Kegagalan Proporsional dari Cox

Menurut Kleinbaum dan Klein (2005), regresi kegagalan proporsional dari Cox adalah model matematika yang populer digunakan untuk menganalisis data ketahanan hidup. Melalui model regresi kegagalan proporsional dari Cox dapat diketahui pengaruh dari variabel bebas terhadap variabel terikat yaitu waktu ketahanan hidup suatu objek terhadap suatu peristiwa tertentu. Persamaan kegagalan proporsional dari Cox dapat dituliskan sebagai berikut :

$$\begin{aligned} h(t, \mathbf{X}) &= h_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p) \\ &= h_0(t) \exp(\sum_{i=1}^p \beta_i X_i) \end{aligned} \quad (4)$$

dengan :

$h(t, \mathbf{X})$: risiko kematian individu pada waktu t dengan karakteristik X

$h_0(t)$: fungsi kegagalan dasar

β_i : parameter dari model regresi, dengan $i = 1, 2, \dots, p$

X_i : nilai variabel bebas, dengan $i = 1, 2, \dots, p$

2.4. Estimasi Parameter Tanpa Kejadian Bersama

Regresi pada persamaan kegagalan proporsional dari Cox dapat diketahui dengan menggunakan metode *Maximum Partial Likelihood Estimation* (MPLE). Pendugaan nilai parameter β dengan metode MPLE adalah nilai ketika fungsi *partial likelihood* maksimum. Secara umum, fungsi *partial likelihood* dapat dinyatakan sebagai berikut :

$$L(\beta) = \prod_{j=1}^r \frac{\exp(\beta' x_j)}{\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp(\beta' x_l)} \quad (5)$$

dengan :

β : vektor koefisien regresi

x_j : vektor kovariat (variabel bebas) untuk individu yang mengalami kejadian pada saat $t_{(j)}$

$R(t_{(j)})$: himpunan risiko (*risk set*), semua individu (subjek) yang belum mendapatkan kejadian pada saat $t_{(j)}$

x_l : vektor kovariat (variabel bebas) untuk individu yang masih bertahan dan merupakan elemen dari $R(t_{(j)})$

Untuk mempermudah pencarian penduga kemungkinan maksimum $L(\beta)$, maka persamaan (5) ditransformasikan ke dalam bentuk \ln , sehingga persamaannya menjadi sebagai berikut :

$$\begin{aligned}
\ln L(\boldsymbol{\beta}) &= \ln \left[\prod_{j=1}^r \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_j)}{\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_l)} \right] \\
&= \sum_{j=1}^r \left[\ln \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_j)}{\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_l)} \right] \\
&= \sum_{j=1}^r \left[\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_j - \ln \sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_l) \right]
\end{aligned} \tag{6}$$

Nilai penduga β dapat diperoleh dengan memaksimalkan fungsi log *partial likelihood*. Persamaan (6) dapat diturunkan nilainya terhadap β , maka solusi dari persamaan di atas sebagai berikut :

$$\frac{\partial \ln L(\boldsymbol{\beta})}{\partial \boldsymbol{\beta}} = 0 \tag{7}$$

Persamaan (7) di atas dapat diselesaikan secara numerik atau secara komputasi dengan bantuan *software*. Metode yang digunakan dalam memaksimalkan adalah prosedur iterasi *Newton-Raphson*.

2.5. Estimasi Parameter Pada Kejadian Bersama

Dalam analisis ketahanan hidup terkadang ditemukan adanya kejadian bersama atau sering disebut *ties*. Menurut Collet (2015) kejadian bersama atau *ties* merupakan kejadian ketika terdapat dua individu atau lebih yang mengalami kejadian gagal pada waktu yang bersamaan atau memiliki nilai waktu tahan hidup yang sama. Model *proportional hazard* untuk data tahan hidup yang terdapat kejadian bersama dapat menimbulkan permasalahan pada estimasi parameter yang berhubungan dengan penentuan anggota dari himpunan risiko. Terdapat tiga metode yang biasa digunakan untuk mengatasi kejadian bersama dalam analisis *survival* yaitu metode *Breslow*, metode *Efron*, dan metode *Exact*. Penelitian ini akan menggunakan dua metode yaitu metode *Efron* dan metode *Exact*.

2.5.1. Metode Efron

Menurut Xinxin (2011) menyatakan bahwa metode *Efron* adalah metode yang memilki perhitungan yang lebih sederhana sama halnya dengan metode *Breslow*, tetapi metode *Efron* lebih akurat daripada metode *Breslow* terutama ketika ukuran dari himpunan risikonya diselesaikan dengan pengurangan terhadap rata-rata dari nilai fungsi hazard dari variabel ke- j , karena tidak diketahui variabel mana yang mengalami kejadian terlebih dahulu (Feriana,2011). Berikut adalah fungsi likelihood untuk metode *Efron* menurut Collet (2003) :

$$L(\beta_{\text{Efron}}) = \prod_{j=1}^r \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{s}_j)}{\prod_{k=1}^{d_j} \left[\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_l) - \frac{k-1}{d_j} \sum_{l \in D(t_{(j)})} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_l) \right]} \tag{8}$$

dimana:

- \mathbf{s}_j : vektor jumlah dari p kovariat untuk individu yang mendapat kejadian pada saat $t_{(j)}$
- $R(t_{(j)})$: himpunan risiko (*risk set*), semua individu (subjek) yang belum mendapatkan kejadian pada saat $t_{(j)}$
- \mathbf{x}_l : vektor kovariat (variabel independen) untuk individu yang masih bertahan dan merupakan elemen dari $R(t_{(j)})$

$D(t_{(j)})$: himpunan semua individu yang mendapat kejadian pada saat $t_{(j)}$
 d_j : banyaknya kejadian pada saat $t_{(j)}$

2.5.2. Metode Exact

Metode ini memiliki tingkat komputasi sangat intensif namun dapat memberikan hasil estimasi yang baik meskipun data kejadian bersama dalam ukuran yang sangat besar. Fungsi likelihood untuk metode *Exact* dari model *Cox proportional hazard* adalah sebagai berikut (Imanina, 2018) :

$$L(\beta_{exact}) = \prod_{j=1}^r \frac{\exp(\beta' s_j)}{\sum_{l \in R(t_{(j)}; d_j)} \exp(\beta' x_l)} \quad (9)$$

dengan:

s_j : vektor jumlah dari p kovariat untuk individu yang mendapat kejadian pada saat $t_{(j)}$
 $R(t_{(j)})$: himpunan risiko (*risk set*), semua individu (subjek) yang belum mendapatkan kejadian pada saat $t_{(j)}$
 d_j : banyaknya kejadian pada saat $t_{(j)}$
 x_l : variabel independen pada individu ke- l dengan himpunan risiko l

2.6. Asumsi Kegagalan Proporsional

Kleinbaum dan Klein (2012) menyebutkan bahwa dalam melakukan pengecekan asumsi kegagalan proporsional dapat dilakukan dengan menggunakan penaksiran *Goodness of Fit*. Metode penaksiran *Goodness of Fit* ini menggunakan statistik uji dalam evaluasi asumsi kegagalan proporsional sehingga lebih objektif dibandingkan dengan metode grafis. Statistik uji yang digunakan dalam metode ini adalah *schoenfeld residuals* dengan langkah-langkah pengujian sebagai berikut :

1. Membangun model kegagalan proporsional dari Cox dan *schoenfeld residual* untuk masing-masing individu pada setiap variabel bebas.
2. Membuat variabel yang menyatakan peringkat dari waktu ketahanan hidup
3. Menguji korelasi antara variabel *schoenfeld residual* dengan waktu ketahanan hidup pada langkah ke-2.

Hipotesis :

$$H_0 : \rho = 0$$

$$H_1 : \rho \neq 0$$

Statistik Uji :

$$r_{hitung} = \frac{\sum_j^n (R_{ij} - \bar{R}_{ij}) - (RT_j - \bar{RT}_j)}{\sqrt{\sum_j^n (R_{ij} - \bar{R}_{ij})^2} \sqrt{\sum_j^n (RT_j - \bar{RT}_j)^2}} \quad (10)$$

dimana :

r_{hitung} : koefisien korelasi

R_{ij} : *schoenfeld residual* untuk masing-masing variabel bebas ke- i dengan $i=1,2,\dots,p$ untuk individu ke- j dengan $j=1,2,\dots,n$

RT_j : waktu ketahanan hidup individu ke- j

Kriteria Penolakan

H_0 ditolak jika $|r_{hitung}| > r_{n-2, \frac{\alpha}{2}}$ atau $p\text{-value} < \alpha$

2.7. Pengujian Parameter

Menurut Hosmer *et al.* (2008) untuk menguji signifikansi parameter dapat dilakukan dengan menggunakan uji rasio likelihood dan uji *wald*. Pengujian signifikansi parameter bertujuan untuk memeriksa apakah variabel independen memiliki pengaruh dalam model.

a. Pengujian Secara Serentak (Uji Rasio Likelihood)

Hipotesis :

$$H_0 : \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_p = 0$$

$$H_1 : \text{minimal ada satu } \beta_i \neq 0, \text{ dengan } i = 1, 2, \dots, p$$

Statistik Uji :

$$G = -2 [\ln L(0) - \ln L(\hat{\beta})] \quad (11)$$

Kriteria Penolakan :

$$H_0 \text{ ditolak jika } G \geq \chi^2_{(\alpha; db=p)} \text{ atau p-value} < \alpha$$

b. Pengujian Secara Parsial (Uji Wald)

Hipotesis :

$$H_0 : \beta_i = 0$$

$$H_1 : \beta_i \neq 0, \text{ dengan } i = 1, 2, \dots, p$$

Statistik Uji :

$$Z^2 = \left[\frac{\hat{\beta}_i}{SE \hat{\beta}_i} \right]^2 \quad (12)$$

$$\text{dengan } SE \hat{\beta}_i = \sqrt{\text{var} \hat{\beta}_i}$$

Kriteria Penolakan :

$$H_0 \text{ ditolak jika } Z^2 > \chi^2_{(1; \alpha)} \text{ atau p-value} < \alpha.$$

2.8. Model Terbaik

Menurut Collet (2005), pemilihan model terbaik dari beberapa model dapat dilakukan berdasarkan nilai *Akaike's Information Criterion (AIC)* dimana model terbaik adalah model yang memiliki nilai AIC terkecil. Rumus menghitung nilai AIC adalah sebagai berikut :

$$AIC = -2 \ln \hat{L} + 2p \quad (13)$$

dengan:

\hat{L} : fungsi *likelihood*

p : banyaknya parameter β

2.9. Rasio Kegagalan

Menurut Kleinbaum dan Klein (2005), rasio kegagalan adalah kegagalan untuk satu kelompok individu dibagi dengan kegagalan untuk kelompok individu yang berbeda. Dua kelompok individu yang dibandingkan dibedakan dengan nilai variabel independen. Rasio kegagalan dapat dinyatakan ke dalam bentuk sebagai berikut :

$$\widehat{HR} = \frac{\hat{h}(t, \mathbf{X}^*)}{\hat{h}(t, \mathbf{X})} = \frac{\hat{h}_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \hat{\beta}_i X_i^*}}{\hat{h}_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \hat{\beta}_i X_i}} = e^{\sum_{i=1}^p \hat{\beta}_i (X_i^* - X_i)} \quad (14)$$

2.10. Normalisasi Z-Score

Data kontinu pada variabel bebas memiliki satuan yang berbeda. Metode normalisasi dilakukan untuk mengatasi rentang nilai antar variabel bebas yang besar, salah satunya metode normalisasi *Z-Score*. Menurut Bhandare dan Jain (2014) dalam metode normalisasi *Z-Score* nilai dari masing-masing variabel dinormalisasi berdasarkan rata-rata dan standar deviasi dari variabel. Persamaan untuk normalisasi *Z-Score* sebagai berikut:

$$Z = \frac{x_i - \mu}{\sigma} \quad (15)$$

dengan:

Z : nilai masing-masing variabel yang dinormalisasi

x_i : nilai masing-masing variabel awal

μ : rata-rata dari variabel

σ : standar deviasi dari variabel

2.11. Penyakit Jantung Koroner

Penyakit Jantung Koroner (PJK) adalah penyakit jantung yang disebabkan penyempitan arteri koroner karena terdapat timbunan plak di dalam arteri koroner. Plak tersebut terbentuk dari lemak, kalsium, dan substansi lainnya yang terdapat di darah. Kondisi saat plak tertimbun di dalam lumen arteri disebut aterosklerosis.

Faktor PJK digolongkan dalam dua kelompok, yaitu faktor risiko yang dapat di modifikasi dan yang tidak dapat di modifikasi. Faktor yang dapat dimodifikasi antara lain stres, diabetes melitus, hipertensi, konsumsi rokok, kolesterol tinggi dan inflamasi. Sedangkan faktor tidak dapat dimodifikasi antara lain jenis kelamin, usia, dan faktor genetik atau riwayat keluarga

3. METODE PENELITIAN

3.1. Jenis dan Sumber Data

Jenis data yang digunakan pada penelitian ini adalah data sekunder yang merupakan data yang diperoleh peneliti secara tidak langsung dari sumbernya atau melalui media perantara (diperoleh atau dicatat oleh pihak lain). Data sekunder yang digunakan peneliti dalam penelitian adalah data dari rekam medis pasien PJK di RSUP Dr. Kariadi Kota Semarang dari bulan Januari 2019 sampai Desember 2019.

3.2. Variabel Penelitian

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini terdiri atas lama waktu kekambuhan pasien, status, jenis kelamin(X_1), umur(X_2), status merokok(X_3), diabetes melitus(X_4), dislipidemia(X_5), riwayat keluarga(X_6), indeks massa tubuh(X_7), kadar hemoglobin(X_8), kadar trombosit(X_9), kadar leukosit(X_{10}), dan kadar ureum dalam darah(X_{11}).

3.3. Analisis Data

Langkah-langkah analisis yang dilakukan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Melakukan analisis deksriptif.
2. Melakukan standarisasi pada variabel bebas kontinyu menggunakan normalisasi *Z-score*.
3. Pemodelan regresi kegagalan proporsional dari Cox dengan menggunakan metode *Efron* dan *Exact*.
 - a. Membuat model awal regresi kegagalan proporsional dari Cox.
 - b. Melakukan uji asumsi kegagalan proporsional menggunakan uji *Goodness of Fit*.
 - c. Melakukan uji signifikansi parameter yang terdiri dari uji serentak dan uji parsial.
 - d. Membentuk model akhir regresi kegagalan proporsional Cox.
4. Membandingkan model regresi kegagalan proporsional dari Cox dengan metode *Efron* dan *Exact* dengan melihat nilai AIC masing-masing model. Model terbaik adalah model yang memiliki nilai AIC yang lebih kecil.
5. Melakukan interpretasi model terbaik regresi kegagalan proporsional dari Cox yang telah terbentuk.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Analisis Deskriptif

Pada penelitian ini, jumlah ukuran sampel yang digunakan sebanyak 138 sampel dengan 46 sampel atau 33,3% sampel merupakan data tidak tersensor dan 92 sampel atau 66,7% merupakan data tersensor.

4.2. Pemodelan Regresi Kegagalan Proporsional dari Cox dengan Metode Efron

4.2.1. Pemodelan Awal Regresi Kegagalan Proporsional dari Cox

Model regresi kegagalan proporsional dari Cox digunakan untuk mengetahui pengaruh variabel bebas terhadap variabel terikat. Variabel bebas yang digunakan dalam penelitian ini yaitu jenis kelamin (X_1), usia (X_2), status merokok (X_3), diabetes melitus (X_4), dislipidemia (X_5), riwayat keluarga (X_6), indeks massa tubuh (X_7), hemoglobin (X_8), trombosit (X_9), leukosit (X_{10}), dan ureum (X_{11}). Model awal regresi kegagalan proporsional dari Cox dengan metode Efron sebagai berikut :

$$h(t, X) = h_0(t) \exp(-0,1395X_1 - 0,25344X_2 + 0,01544X_{3(dahulu)} - 0,87368X_{3(masih)} + 1,17483X_{4(diet)} + 1,41108X_{4(minum\ obat\ oral)} + 0,63103X_5 + 0,84499X_6 + 0,01205X_7 + 0,0844X_8 - 0,29658X_9 - 0,68912X_{10} - 0,04231X_{11})$$

4.2.2. Pengujian Asumsi Kegagalan Proporsional

Dalam penelitian ini pengujian asumsi kegagalan proporsional dilakukan secara formal dengan uji *Goodness of Fit* menggunakan *schoenfeld residual*.

Tabel 1. Pengujian Asumsi Kegagalan Proporsional Metode Efron

Variabel	r_{hitung}	P -value	Keputusan
X_1	-0,0630	0,642	Ho diterima
X_2	0,0405	0,768	Ho diterima
$X_{3(dahulu)}$	0,0457	0,744	Ho diterima
$X_{3(masih)}$	0,1180	0,412	Ho diterima
$X_{4(diet)}$	0,1490	0,300	Ho diterima
$X_{4(minum\ obat\ oral)}$	-0,00005	1,000	Ho diterima
X_5	0,0564	0,708	Ho diterima
X_6	0,1680	0,192	Ho diterima
X_7	0,1420	0,354	Ho diterima
X_8	0,2180	0,187	Ho diterima
X_9	-0,1410	0,245	Ho diterima
X_{10}	0,1270	0,437	Ho diterima
X_{11}	-0,3110	0,134	Ho diterima

Pada taraf signifikansi $\alpha=0,05$ dapat disimpulkan bahwa antara nilai *schoenfeld residual* dengan waktu ketahanan hidup tidak ada korelasi, artinya semua variabel yang diduga memiliki pengaruh terhadap waktu ketahanan hidup pasien PJK memenuhi asumsi kegagalan proporsional.

4.2.3. Pengujian Parameter

Setelah diperoleh model awal kegagalan proporsional dari Cox dengan metode Efron dan asumsi kegagalan proporsional terpenuhi, selanjutnya dilakukan pengujian parameter dari model secara serentak menggunakan uji Rasio Likelihood dan secara parsial menggunakan uji *Wald*.

a. Pengujian Rasio Likelihood Model Awal

Dari model awal didapatkan kesimpulan bahwa paling sedikit ada satu variabel bebas dari persamaan yang berpengaruh secara signifikan terhadap waktu *survival* pasien PJK karena ($G = 41,32$) $> (x^2_{(0,05;13)} = 22,36)$ atau ($p\text{-value} = 8e-05$) $< (\alpha=0,05)$.

b. Pengujian Wald Model Awal

Tabel 2. Uji Wald Model Awal Efron

Variabel	Coef	Se(Coef)	P-value	Keputusan
X_1	-0,1395	0,45559	0,75946	Ho diterima
X_2	-0,25344	0,18321	0,16657	Ho diterima
X_3 (dahulu)	0,01544	0,38915	0,96835	Ho diterima
X_3 (masih)	-0,87368	0,84964	0,30381	Ho diterima
X_4 (diet)	1,17483	0,47692	0,01376	Ho ditolak
X_4 (minum obat oral)	1,41108	0,36526	0,00011	Ho ditolak
X_5	0,63103	0,35924	0,07899	Ho diterima
X_6	0,84499	0,39609	0,03290	Ho ditolak
X_7	0,01205	0,1766	0,94558	Ho diterima
X_8	0,0844	0,09302	0,36423	Ho diterima
X_9	-0,29658	0,20292	0,14386	Ho diterima
X_{10}	-0,68912	0,48366	0,15421	Ho diterima
X_{11}	-0,04231	0,16972	0,80312	Ho diterima

Pada uji *Wald* variabel bebas yang berpengaruh secara signifikan terhadap model antara lain variabel diabetes melitus(X_4) dan riwayat keluarga(X_6). Karena terdapat variabel bebas yang tidak signifikan terhadap model maka variabel bebas yang tidak signifikan dikeluarkan dari model menggunakan seleksi *backward*.

Proses dilakukan dengan langkah yang sama hingga diperoleh model akhir dengan semua variabel bebas berpengaruh terhadap model.

c. Pengujian Rasio Likelihood Model Akhir

Dari model akhir diperoleh kesimpulan bahwa paling sedikit ada satu variabel bebas dari persamaan yang berpengaruh signifikan terhadap waktu ketahanan hidup pasien PJK karena ($G = 31,35$) $> (x^2_{(0,05;4)} = 9,488)$ atau ($p\text{-value} = 3e-06$) $< (\alpha=0,05)$.

d. Pengujian Wald Model Akhir

Tabel 3. Uji Wald Model Akhir Metode Efron

Variabel	Coef	Se(Coef)	P-value	Keputusan
X_4 (diet)	1,3629	0,4625	0,003208	Ho ditolak
X_4 (minum obat oral)	1,4171	0,3324	0,000020	Ho ditolak
X_6	1,1422	0,343	0,000867	Ho ditolak
X_9	-0,3793	0,1727	0,028057	Ho ditolak

Pada uji *Wald* variabel bebas yang berpengaruh secara signifikan terhadap model antara lain variabel diabetes melitus(X_4), riwayat keluarga(X_6), dan trombosit(X_9).

Karena seluruh variabel pada model telah signifikan maka diperoleh model akhir regresi kegagalan proporsional dari Cox dengan pendekatan metode *Efron* yaitu sebagai berikut :

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp(1,3629X_4(\text{diet}) + 1,4171X_4(\text{minum obat oral}) + 1,1422X_6 - 0,3793X_9)$$

4.3. Pemodelan Regresi Kegagalan Proporsional dari Cox dengan Metode Exact

4.3.1. Pemodelan Awal Regresi Kegagalan Proporsional dari Cox

Model awal regresi kegagalan proporsional dari Cox dengan metode *Exact* sebagai berikut :

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp(-0,13735X_1 - 0,25454X_2 + 0,01338X_{3(dahulu)} - 0,87811X_{3(masih)} + 1,18283X_{4(diet)} + 1,41637X_{4(minum\ obat\ oral)} + 0,63166X_5 + 0,85259X_6 + 0,01129X_7 + 0,08455X_8 - 0,3X_9 - 0,68945X_{10} - 0,0427X_{11})$$

4.3.2. Pengujian Asumsi Kegagalan Proporsional

Setelah didapatkan model awal dilanjutkan dengan pengujian asumsi kegagalan proporsional dengan uji *Goodness of Fit* menggunakan *schoenfeld residual*.

Tabel 4. Pengujian Asumsi Kegagalan Proporsional Metode *Exact*

Variabel	r_{hitung}	<i>P-value</i>	Keputusan
X_1	-0,1813	0,180	Ho diterima
X_2	-0,1813	0,475	Ho diterima
$X_{3(dahulu)}$	0,1458	0,297	Ho diterima
$X_{3(masih)}$	0,2092	0,145	Ho diterima
$X_{4(diet)}$	0,2203	0,124	Ho diterima
$X_{4(minum\ obat\ oral)}$	-0,0123	0,935	Ho diterima
X_5	-0,0835	0,579	Ho diterima
X_6	0,1385	0,282	Ho diterima
X_7	0,1629	0,287	Ho diterima
X_8	0,2384	0,149	Ho diterima
X_9	-0,1822	0,132	Ho diterima
X_{10}	0,1161	0,476	Ho diterima
X_{11}	-0,3339	0,108	Ho diterima

Pada taraf signifikansi $\alpha=0,05$ dapat disimpulkan bahwa antara nilai *schoenfeld residual* dengan waktu ketahanan hidup tidak ada korelasi, artinya semua variabel yang diduga memiliki pengaruh terhadap waktu ketahanan hidup pasien PJK memenuhi asumsi kegagalan proporsional.

4.3.3. Pengujian Parameter

Setelah diperoleh model awal kegagalan proporsional Cox dengan metode *Exact* dan asumsi kegagalan proporsional terpenuhi, selanjutnya dilakukan pengujian parameter dari model secara serentak menggunakan uji Rasio Likelihood dan secara parsial menggunakan uji *Wald*.

a. Pengujian Rasio Likelihood Model Awal

Dari model awal didapatkan kesimpulan bahwa paling sedikit ada satu variabel bebas dari persamaan yang berpengaruh secara signifikan terhadap waktu *survival* pasien PJK karena $(G = 41,44) > (x^2_{(0,05;13)} = 22,36)$ atau $(p\text{-value} = 8e-05) < (\alpha=0,05)$.

b. Pengujian *Wald* Model Awal

Tabel 5. Uji *Wald* Model Awal Metode *Exact*

Variabel	Coef	Se(Coef)	<i>P-value</i>	Keputusan
X_1	-0,13735	0,45681	0,76366	Ho diterima
X_2	-0,25454	0,18357	0,16557	Ho diterima
$X_{3(dahulu)}$	0,01338	0,39001	0,972629	Ho diterima
$X_{3(masih)}$	-0,87811	0,85174	0,302559	Ho diterima
$X_{4(diet)}$	1,18283	0,47834	0,013407	Ho ditolak
$X_{4(minum\ obat\ oral)}$	1,41637	0,36596	0,000109	Ho ditolak
X_5	0,63166	0,36009	0,079406	Ho diterima
X_6	0,85259	0,39777	0,032078	Ho ditolak

X_7	0,01129	0,17708	0,949147	Ho diterima
X_8	0,08455	0,09335	0,365095	Ho diterima
X_9	-0,3	0,20321	0,139856	Ho diterima
X_{10}	-0,68945	0,48445	0,154692	Ho diterima
X_{11}	-0,0427	0,1703	0,802013	Ho diterima

Pada uji *Wald* variabel bebas yang berpengaruh secara signifikan terhadap model antara lain variabel diabetes melitus(X_4) dan riwayat keluarga(X_6). Karena terdapat variabel bebas yang tidak signifikan terhadap model maka variabel bebas yang tidak signifikan dikeluarkan dari model menggunakan seleksi *backward*.

Proses dilakukan dengan langkah yang sama hingga diperoleh model akhir dengan semua variabel bebas berpengaruh terhadap model.

c. Pengujian Rasio Likelihood Model Akhir

Dari model akhir diperoleh kesimpulan bahwa paling sedikit ada satu variabel bebas dari persamaan yang berpengaruh signifikan terhadap waktu *survival* pasien PJK karena ($G = 31,47$) > ($\chi^2_{(0,05;4)} = 9,488$) atau ($p\text{-value} = 2e-06$) < ($\alpha=0,05$).

d. Pengujian *Wald* Model Akhir

Tabel 6. Uji *Wald* Model Akhir Metode *Exact*

Variabel	Coef	Se(Coef)	P-value	Keputusan
$X_{4(diet)}$	1,371	0,464	0,00313	Ho ditolak
$X_{4(minum\ obat\ oral)}$	1,4217	0,333	0,00002	Ho ditolak
X_6	1,1492	0,3444	0,00085	Ho ditolak
X_9	-0,3817	0,1731	0,02741	Ho ditolak

Pada uji *Wald* variabel bebas yang berpengaruh secara signifikan terhadap model antara lain variabel diabetes melitus(X_4), riwayat keluarga(X_6), dan trombosit(X_9).

Karena seluruh variabel pada model telah signifikan maka diperoleh model akhir regresi kegagalan proporsional dari Cox dengan pendekatan metode *Exact* yaitu sebagai berikut :

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp(1,371X_{4(diet)} + 1,4217X_{4(minum\ obat\ oral)} + 1,1492X_6 - 0,3817X_9)$$

4.4. Perbandingan Model Regresi Kegagalan Proporsional dari Cox dengan Metode *Efron* dan *Exact*

Tabel 7. Perbandingan Nilai AIC Model *Efron* dan *Exact*

Metode	AIC
<i>Efron</i>	393,2069
<i>Exact</i>	383,1526

Berdasarkan tabel , dapat dilihat bahwa model regresi kegagalan proporsional dari Cox dengan metode *Exact* memiliki nilai AIC lebih kecil yaitu 383,1526 sehingga dapat disimpulkan bahwa berdasarkan kriteria AIC terkecil maka model terbaik yang diperoleh yaitu model regresi kegagalan proporsional dari Cox menggunakan metode *Exact* yang terdiri dari tiga variabel bebas yaitu diabetes melitus(X_4), riwayat keluarga(X_6), dan trombosit(X_9).

4.5. Interpretasi Model

Interpretasi rasio kegagalan dari model terbaik yaitu risiko pasien PJK gagal bertahan atau mengalami kekambuhan dari masing-masing variabel bebas yang berpengaruh terhadap model. Pasien PJK dengan diabetes melitus kategori diet dan minum obat oral memiliki risiko gagal bertahan atau mengalami kekambuhan lebih besar daripada pasien PJK tanpa diabetes melitus yaitu sebesar 3,939 dan 4,144 kali. Pasien PJK dengan riwayat keluarga

penderita PJK juga memiliki risiko gagal bertahan atau mengalami kekambuhan lebih besar daripada pasien PJK tanpa riwayat keluarga penderita PJK sebesar 3,1558 kali. Pada variabel kadar trombosit, menurunnya kadar trombosit dalam darah akan menambah risiko yang dimiliki pasien PJK untuk gagal bertahan atau mengalami kekambuhan sebesar 31,73%.

5. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan mengenai regresi kegagalan proporsional dari Cox menggunakan metode *Efron* dan *Exact* pada data *survival* pasien PJK di RSUP Dr. Kariadi Kota Semarang maka dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Pada data yang diterapkan metode pendekatan *Efron* diketahui variabel yang berpengaruh terhadap waktu ketahanan hidup pasien PJK adalah diabetes melitus (X_4), riwayat keluarga (X_6), dan trombosit (X_9) dengan model akhir kegagalan proporsional dari Cox sebagai berikut :

$$h(t, X) = h_0(t) \exp(1,3629X_{4(diet)} + 1,4171X_{4(minum\ obat\ oral)} + 1,1422X_6 - 0,3793X_9)$$

2. Pada data yang diterapkan metode pendekatan *Exact* diketahui variabel yang berpengaruh terhadap waktu ketahanan hidup pasien PJK adalah diabetes melitus (X_4), riwayat keluarga (X_6), dan trombosit (X_9) dengan model akhir kegagalan proporsional dari Cox sebagai berikut :

$$h(t, X) = h_0(t) \exp(1,371X_{4(diet)} + 1,4217X_{4(minum\ obat\ oral)} + 1,1492X_6 - 0,3817X_9)$$

3. Dari kriteria AIC diperoleh model terbaik regresi kegagalan proporsional dari Cox adalah model dengan pendekatan metode *Exact* dengan nilai AIC sebesar 383,1626 yang lebih kecil dari nilai AIC metode *Efron* sebesar 393,2069.
4. Interpretasi dari model terbaik untuk masing-masing variabel bebas yaitu untuk pasien PJK dengan diabetes melitus kategori diet dan minum obat oral memiliki risiko mengalami kekambuhan sebesar 3,939 dan 4,144 kali dari pasien PJK tanpa diabetes melitus, pasien PJK dengan riwayat keluarga penderita PJK memiliki risiko mengalami kekambuhan sebesar 3,1558 kali, sedangkan untuk variabel trombosit menurunnya trombosit dalam darah akan menambah risiko pasien PJK mengalami kekambuhan sebesar 31,73%.

DAFTAR PUSTAKA

- Bhandare, S. K. & Jain, Y. K., 2011. Min Max Normalization Based Data Perturbation Method for Privacy Protection. *International Journal of Computer & communication Technology*, 2(8), Hal. 45-50.
- Collet, D., 2003. *Modelling Survival Data in Medical Research*. 2nd ed. New York: CRC Press.
- Hosmer, D. W., Lemeshow, S. & May, S., 2008. *Applied Survival Analysis*. 2nd ed. New Jersey: John Wiley.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Jakarta : Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Info DATIN Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI Situasi Kesehatan Jantung*. Jakarta
- Kleinbaum, D. G. & Klein, M., 2012. *Survival Analysis A Self-Learning Text*. 3rd ed. New York: Springer.
- Lee, E. T. & Wang, J. W., 2003. *Statistical Methods for Survival Data Analysis*. Third ed. Oklahoma: John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey.
- Sari, D. M., A. & Purnakarya, I., 2010. Faktor Risiko Kolesterol Total Pasien Penyakit Jantung Koroner di Rumah Sakit Achmad Mochtar Bukittinggi. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 4(2), Hal. 77-81.