ISSN: 2339-2541
JURNAL GAUSSIAN, Volume 10, Nomor 2, Tahun 2021, Halaman 303-314
Online di: https://ejournal3.undip.ac.id/index.php/gaussian/

MODEL REGRESI COX PROPORTIONAL HAZARD PADA DATA KETAHANAN HIDUP PASIEN HEMODIALISA

Aprilia Sekar Khinanti[1*], Sudarno[2], Triastuti Wuryandari[3]
[1,2,3] Departemen Statistika, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro
***e-mail** apriliastat@gmail.com

ABSTRACT

Cox regression is a type of survival analysis that can be implemented with proportional hazard models or duration models. In the survival analysis data, there is a possibility that the data has ties, so it is necessary to use several approaches in estimating the parameters, namely the breslow, efron, and exact approaches. In this study, the Cox proportional hazard regression was used as a method of analysis for knowing the factors that influence the survival time on chronic kidney patients undergoing hemodialysis therapy. Based on the analysis that has been done, the best model is obtained with an exact approach and the factors that influence the survival time of hemodialysis patients are systolic blood pressure, hemoglobin level, and dialysis time. Hemodialysis patients who have high systolic blood pressure have a chance of failing to survive 12,950 times than normal systolic blood pressure.While the hemodialysis patient hemoglobin level increases, the hemodialysis patients chances of failing to survive is 0,6681 times less. Hemodialysis patients who received dialysis therapy with a dialysis time of more than four hours had 0.237 times the chance of failing to survive than patients with a dialysis time of less than or equal to 4 hours.

***Keywords**: Cox Regression ,Survival, Ties, Hemodialysis.*

1. PENDAHULUAN

Analisis *survival* merupakan kumpulan prosedur statistik untuk analisis data dimana *outcome* variabel yang menjadi penelitian adalah waktu awal pengamatan (*start to follow-up)* sampai suatu kejadian (*event*) terjadi. Regresi Cox adalah tipe analisis *survival* yang dapat diimplementasikan dengan model *hazard* proporsional atau model durasi, yang didesain untuk menganalisis waktu hingga *event* atau waktu antar *event*. Regresi Cox dapat menghasilkan estimasi dari berapa banyak variabel independen yang akan meningkatkan atau menurunkan peluang dari *event* yang terjadi. Model regresi Cox *proportional hazard* merupakan model yang sering digunakan dalam analisis survival. Dengan model ini dapat diestimasi *hazard* ratio tanpa diketahui *hazard* dasarnya dan dapat diestimasi fungsi *survival* walaupun hazard dasarnya tidak spesifik.

Kadang-kadang dalam suatu penelitian ditemukan data kejadian bersama atau yang sering disebut *ties*. Jika terdapat *ties* atau data yang mempunyai nilai survival yang sama, maka *parsial likelihood* nya akan bermasalah dalam menentukan himpunan risiko nya (Colled, 2003). Beberapa penulis membahas mengenai kejadian bersama antara lain, Prabawati, S., *et.al* (2011) menggunakan pendekatan Efron untuk kasus lama studi mahasiswa FMIPA Universitas Mulawarman. Rahmadeni dan Ranti, S (2016), Setiani, E., *et.al* (2019) masing-masing membandingkan metode Efron dan Breslow dengan melihat AIC terkecil untuk kasus ketahanan pasien diabetes dan pasien stroke. Hafid, *et.al* (2020) membahas tentang penanganan *ties* dengan metode Breslow untuk kasus pasien rawat inap DBD.

Pada penelitian ini, model Cox *proportional hazard* diaplikasikan pada pasien ginjal kronis yang menjalani terapi hemodialisa. Penyakit Ginjal Kronis (PGK) adalah suatu proses patofisiologi dengan etiologi yang beragam, mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif dan irreversibel serta umumnya berakhir dengan gagal ginjal. Penderita gagal ginjal memerlukan terapi pengganti ginjal yang tetap, berupa dialisis (hemodialisis) dan CAPD atau transplantasi ginjal (Suwitra, 2014). Model Cox *proportional hazard* digunakan untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi waktu *survival* pasien ginjal kronis yang melakukan terapi hemodialisa di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Pada data penelitian ini ditemukan adanya kejadian bersama (*ties*). Untuk mengatasi kejadian bersama maka digunakan metode regresi Cox *proportional hazard* dengan tiga pendekatan yaitu pendekatan *Breslow*, *Efron*, dan *Exact*. Ketiga pendekatan tersebut nantinya akan dibandingkan untuk menghasilkan model terbaik.

2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Analisis *Survival*

Analisis *survival* merupakan kumpulan prosedur statistik untuk analisis data dimana *outcome* variabel yang menjadi penelitian adalah waktu awal pengamatan (*start to follow-up)* sampai suatu kejadian (*event*) terjadi (Kleinbaum dan Klein, 2012). Analisis survival menggunakan data berupa data waktu antar kejadian yang dapat berupa hari, bulan, maupun tahun.

Dalam analisis *survival* seringkali dijumpai data tersensor. 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 (Lee dan Wang, 2003). Menurut Kleinbaum dan Klein (2012), dalam analisis *survival* terdapat tiga jenis penyensoran, yaitu:

1. Penyensoran Kanan (*Right Censor*)

Penyensoran ini terjadi apabila individu yang menjadi objek pengamatan tersebut belum mengalami kejadian *failure event* sampai akhir periode pengamatan, sedangkan waktu awal dari pengamatan dapat diamati secara penuh.

2. Penyensoran Kiri (*Left Censor*)

Penyensoran ini terjadi apabila pada saat waktu awal pengamatan individu tidak teramati sementara kejadian dapat teramati secara penuh sebelum penelitian berakhir.

3. Penyensoran Selang (*Interval Censoring*)

Penyensoran ini terjadi jika waktu *survival* objek yang menjadi penelitian berada dalam interval waktu yang diketahui.

2.2. Fungsi Tahan Hidup dan Fungsi Hazard

Fungsi tahan hidup ini, dilambangkan dengan S(t), didefinisikan sebagai probabilitas bahwa seorang individu bertahan lebih lama dari waktu t, yaitu sebagai berikut:

$$S(t) = P\text{ (Seorang individu bertahan lebih dari waktu t)}$$

$$S(t) = P(T \geq t) \tag{1}$$

Fungsi *hazard* $h(t)$ didefinisikan sebagai tingkat (rate) terjadinya sutu *event* dan model fungsinya sebagai berikut:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{P(t<T<t+\Delta t|T>t)}{\Delta t} = \frac{f(t)}{S(t)} \tag{2}$$

2.3. Regresi Cox *Proportional Hazard*

Asumsi pada regresi ini yaitu *hazardnya proportional* atau fungsi *hazard* dari dua individu yang berbeda adalah *proportional*. Persamaan model Cox *Proportional Hazard* untuk individu ke-i adalah sebagai berikut:

$$h_i(t, X) = h_0(t) \exp\left(\beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \cdots + \beta_p X_{pi}\right) = h_0(t) \exp\left(\sum_{j}^{p} \beta_j X_{ji}\right) \tag{3}$$

dengan:

$h(t,X)$: hazard rate pada individu ke-i pada waktu t dengan karakteristik X
$h_0(t)$: Fungsi *hazard* dasar
β_j : Parameter dari model regresi, dengan j=1,2,…,p
X_{ij} : Nilai variabel independen ke- j untuk individu ke-i, dengan $i=1,2,...n$

Dalam regresi Cox, *hazard ratio* didefinisikan sebagai *hazard rate* dari satu individu dibagi dengan *hazard rate* dari individu lain, maka *hazard ratio* adalah sebagai berikut:

$$\hat{HR}=\frac{\hat{h}(t,\mathbf{X}^*)}{\hat{h}(t,\mathbf{X})}=\frac{\hat{h}_0(t)e^{\sum_{j=1}^{p}\hat{\beta}_j X_{ij}^*}}{\hat{h}_0(t)e^{\sum_{j=1}^{p}\hat{\beta}_j X_{ij}}}=\frac{e^{\sum_{j=1}^{p}\hat{\beta}_j X_{ij}^*}}{e^{\sum_{j=1}^{p}\hat{\beta}_j X_{ij}}}=\exp[\sum_{j=1}^{p}\hat{\beta}_j(X_{ij}^*-X_{ij})] \quad (4)$$

2.4. Estimasi Parameter Tanpa Kejadian Bersama

Estimasi parameter pada model Cox *proportional hazard* didasarkan pada *parsial likelihood*. Setiap kegagalan (*failure*) berkontribusi pada suatu faktor dan didapatkan fungsi *partial likelihood* sebagai berikut:

$$L(\boldsymbol{\beta})=\prod_{i=1}^{n}\frac{\exp\left(\sum_{j=1}^{p}\beta_j x_{ij}\right)}{\sum_{l\in R(t_i)}\exp\left(\sum_{j=1}^{p}\beta_j x_{jl}\right)}=\prod_{i=1}^{n}\frac{\exp(\boldsymbol{\beta}'\mathbf{x}_{(i)})}{\sum_{l\in \mathbf{R}(t_i)}\exp(\boldsymbol{\beta}'\mathbf{x}_l)} \quad (5)$$

dimana :
$x_{j(i)}$: Variabel dari individu yang gagal pada waktu ke t_i
x_{jl} :Variabel individu yang masih bertahan dan merupakan elemen $R(t_i)$
$R(t_i)$:Himpunan resiko semua individu yang belum mendapatkan kejadian pada waktu t_i
Himpunan resiko dalam *partial likelihood* adalah himpunan semua individu yang mempunyai kemungkinan untuk mendapat *event* tepat sebelum suatu titik waktu.
Dalam manipulasi dan komputasi, lebih mudah menggunakan *log partial likelihood* dibandingkan *partial likelihood*. Fungsi *log partial likelihood* dari persamaan (5) adalah:

$$l(\boldsymbol{\beta}) = \log L(\boldsymbol{\beta})=\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{p}\beta_j x_{ij}-\sum_{i=1}^{n}\log\left[\sum_{l\in R(t_i)}\exp\left(\sum_{j=1}^{p}\beta_j x_{jl}\right)\right] \quad (6)$$

Salah satu metode untuk mencari estimator yang memaksimalkan *partial likelihood* adalah metode iterasi *Newton Raphson*. Metode ini memerlukan turunan pertama dan kedua dari fungsi *partial likelihood* terhadap parameternya

2.5. Estimasi Parameter Pada Kejadian Bersama

Dalam analisis ketahanan hidup terkadang ditemukan adanya kejadian bersama atau *ties*, dimana terdapat dua individu atau lebih yang mengalami kejadian pada waktu yang bersamaan. Jika terdapat *ties* maka untuk *partial likelihood* nya akan bermasalah dalam menentukan himpunan resikonya, sehingga perlu modifikasi dari *parsial likelihood*nya. Ada beberapa cara pendekatan pada kejadian bersama, diantaranya yaitu dengan pendekatan metode *Breslow*, metode *Efron* dan metode Exact.

2.5.1.Pendekatan Breslow

Pendekatan *Breslow* mengasumsikan bahwa ukuran dari himpunan risiko pada kejadian bersama adalah sama (Xin, 2011). Bentuk persamaan *patial likelihood* dengan pendekatan *Breslow* menurut Klein dan Moeschberger (2003) adalah sebagai berikut:

$$L(\beta_{Breslow})=\prod_{i\in D}\frac{\exp(\beta'\mathbf{s}_i)}{\left[\sum_{l\in R_{t_i}}\exp(\beta'\mathbf{X}_l)\right]^{d_i}} \quad (7)$$

Dengan $L(\beta_{Breslow})$ yang merupakan *partial likelihood* metode Breslow. β adalah parameter dengan metode *partial likelihood Breslow*, $\mathbf{s}_i$ merupakan jumlah nilai variabel independen (X_j) pada waktu kejadian bersama, $\mathbf{X}_l$ merupakan variabel independen dari individu yang masih bertahan dan merupakan elemen dari R_{t_i},d_i adalah banyaknya kejadian bersama (*ties*) pada waktu ke t_i dan D merupakan himpunan indeks i dari semua waktu kejadian (semua t_i yang mendapatkan *event*)

2.5.2.Pendekatan Efron

Pada pendekatan *Efron*, 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 (Setiani,2019). Menurut Klein dan Moeschberger (2003), persamaan *partial likelihood* dengan pendekatan Efron adalah sebagai berikut:

$$L(\beta_{Efron})=\prod_{i\in D}\frac{\exp(\beta'\mathbf{s}_i)}{\prod_{j=1}^{d_i}\left[\sum_{i\in R_{t_i}}\exp(\beta'\mathbf{X}_i)-\frac{j-1}{d_i}\sum_{l\in D_i}\exp(\beta'\mathbf{X}_l)\right]} \tag{8}$$

Dimana $L(\beta_{Efron})$ merupakan *partial likelihood Efron* dan β adalah parameter.

2.5.3.Pendekatan Exact

Pendekatan *Exact* memiliki tingkat komputasi yang sangat intensif namun mampu menghasilkan estimasi parameter yang memiliki bias mendekati 0 meskipun data kejadian bersama atau *ties* dalam ukuran yang sangat besar. Secara umum, persamaan *partial likelihood* dengan pendekatan *exact* adalah sebagai berikut:

$$L(\beta_{Exact})=\prod_{i\in D}\frac{exp(\beta'\boldsymbol{s}_i)}{\sum_{l\in R_{t_i,d_i}}exp(\beta'\boldsymbol{X}_l)} \tag{9}$$

dimana $L(\beta_{Exact})$ merupakan *partial likelihood Exact* dan β adalah parameter β.

2.6. Asumsi Cox *Proportional Hazard*

Asumsi yang harus dipenuhi model ini yaitu asumsi *proportional hazard*. Salah satu cara untuk menguji asumsi *proportional hazard* yaitu melalui pendekatan *Goodness of Fit* menggunakan *schoenfeld residual*. Menurut Kleinbaum dan Klein (2012), langkah-langkah untuk pengujian asumsi *proportional hazard* menggunakan *Goodness of Fit* sebagai berikut:

1. Membangun model Cox *proportional hazard* dan *Schoenfeld residual* untuk masing-masing individu pada setiap variabel bebas.
2. Membuat variabel yang menyatakan peringkat dari waktu *kegagalan (failures)*.
3. Menguji korelasi antar variabel pada langkah pertama dan kedua dengan *Schoenfeld Residuals*, dimana hipotesis nolnya adalah terdapat korelasi antara *Schoenfeld Residuals* dengan *rank* waktu *survival* sama dengan nol. Penolakan hipotesis nol (H_0) berarti asumsi *proportional hazard* tidak terpenuhi.

Kleinbaum dan Klein(2012) menyatakan bahwa ukuran yang digunakan untuk melakukan pengecekan asumsi *proportional hazard* adalah nilai *p-value*dan nilai r_{hitung} (rho).

2.7. Pengujian Parameter

Pengujian signifikansi parameter digunakan untuk mengetahui apakah variabel independen berpengaruh nyata terhadap waktu kejadian atau tidak. Pengujian signifikansi yang dilakukan adalah uji secara simultan (*Overall*) dan uji parsial.

2.7.1. Uji Secara Simultan (*Overall*)

Pengujian secara serentak dilakukan menggunakan uji *partial likelihood ratio*.

a. Hipotesis

H_0: $\beta_1=\beta_2=\cdots=\beta_p=0$ (Secara simultan variabel independen tidak berpengaruh terhadap waktu survival)

H_1: Minimal ada salah satu $\beta_j \neq 0$ dimana $j=1,2,\ldots,p$ (Minimal ada salah satu variabel independen berpengaruh terhadap waktu survival)

b. Tingkat Signifikansi : α =5%=0,05

c. Statistik uji

$$G = -2[\ln L_R - \ln L_f] \tag{10}$$

d. Kriteria Penolakan

H_0 ditolak jika *p-value* $<\alpha$ atau $G \geq \chi^2_{\alpha,db=p}$

2.7.2. Uji secara parsial

Uji parsial bertujuan untuk mengetahui variabel independen yang berpengaruh secara nyata. Uji parsial dilakukan menggunakan uji *wald*.

a. Hipotesis

H_0:β_j =0 (Variabel bebas j tidak berpengaruh terhadap waktu survival)

H_1:$\beta_j \neq 0$ dimana $j=1,2,\ldots,p$ (Variabel bebas j berpengaruh terhadap waktu survival)

b. Tingkat Signifikansi : α =5%=0,05

c. Statistik Uji

$$Z=\frac{\hat{\beta}_j}{SE\left(\hat{\beta}_j\right)} \tag{11}$$

d. Kriteria Penolakan

Tolak H_0, karena *p-value* $<\alpha$atau $|Z| > Z_{0,05}/_2$

2.8. Pemilihan Model Terbaik

Menurut Collet (2005), model terbaik adalah model yang memiliki nilai *Akaike's Information Criterion* (AIC) terkecil. Rumus menghitung nilai *Akaike's Information Criterion* (AIC) adalah sebagai berikut:

$$AIC=-2\log\hat{L}+2p \tag{12}$$

dengan $\hat{L}$ merupakan fungsi *likelihood* dan p adalah banyaknya parameter β.

3. METODE PENELITIAN

3.1. Jenis dan Sumber Data

Jenis data yang digunakan pada penelitian ini adalah data sekunder. Data sekunder yang dimaksud dalam penelitian ini adalah data rekam medis pasien yang melakukan hemodialisa di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Agustus 2014 sampai November 2020.

3.2. Variabel Penelitian

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini terdiri atas lama waktu *survival* atau tahan hidup, status, jenis kelamin (X_1), usia (X_2), tekanan darah sistolik (X_3), tekanan darah diastolik (X_4), diagnosa keperawatan (X_5), kadar ureum (X_6), kadar hemoglobin (X_7) dan waktu Dialisis (X_8).

3.3. Tahapan Analisis Data

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

a. Melakukan analisis deskriptif
b. Pemodelan regresi Cox *proportional hazard* dengan metode *Breslow, Efron,* dan *Exact* dengan membuat model awal regresi Cox *proportional hazard*.
c. Melakukan uji asumsi Cox *proportional hazard* dengan uji *Goodness of Fit* menggunakan *schoenfeld residual*.
d. Melakukan uji signifikansi parameter secara simultan (*Overall),* dan melakukan uji signifikansi parameter uji secara parsial ,
e. Membentuk model akhir regresi Cox *proportional hazard*.
f. Membandingkan model regresi Cox *proportional hazard* dengan metode *Breslow, Efron* dan *exact* dengan melihat nilai AIC masing-masing model. Model terbaik adalah model yang memiliki nilai AIC yang lebih kecil.
g. Melakukan interpretasi model terbaik regresi Cox *proportional hazard* .

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Analisis Deskriptif

Pada penelitian ini jumlah ukuran sampel pada penelitian ini adalah 40 dengan jumlah pasien yang tersensor sebanyak 17 orang dan yang meninggal atau tidak tersensor sebanyak 23 orang.

4.2. Pemodelan Regresi Cox *Proportional Hazard* dengan Pendekatan *Breslow*

4.2.1. Pemodelan Awal Regresi Cox *Proportional Hazard*

Model regresi Cox *proportional hazard* digunakan untuk mengetahui pengaruh variabel bebas terhadap variabel terikat. Pada penelitian ini, variabel bebas yang digunakan yaitu X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, dan X_8. Persamaan model awal regresi Cox *proportional hazard* dengan pendekatan *Breslow* dapat ditulis sebagai berikut:

$$h(t,X) = h_0(t)\exp(0{,}102232\ X_1 + 0{,}014664\ X_2 + 2{,}352281\ X_3 + 0{,}389524\ X_4 + 0{,}209389\ X_5 + 0{,}003689\ X_6 - 0{,}416051\ X_7 - 1{,}602129\ X_8)$$

4.2.2. Pengujian Asumsi *Proportional Hazard*

Pengujian asumsi *proportional hazard* dalam penelitian ini dilakukan secara formal dengan uji *Goodness of Fit* menggunakan *schoenfeld residual*.

Tabel 1. Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* Pendekatan *Breslow*

Variabel	r_{hitung}	*P-value*	Keputusan
X_1	0,4710	0,0117	H_0 ditolak
X_2	-0,1201	0,6622	H_0 diterima
X_3	-0,2774	0,1846	H_0 diterima
X_4	-0,1275	0,5707	H_0 diterima
X_5	-0,2964	0,1534	H_0 diterima
X_6	-0,0650	0,7629	H_0 diterima
X_7	-0,0137	0,9462	H_0 diterima
X_8	-0,1028	0,6313	H_0 diterima

Pada taraf signifikansi α = 0,05 dapat disimpulkan bahwa asumsi *proportional hazard* tidak terpenuhi untuk variabel $X_{1,}$ .sehingga dilakukan penghapusan terhadap variabel X_1, agar analisis data dapat dilanjutkan. Model awal tanpa variabel jenis kelamin (X_1) yang terbentuk adalah:

$$h(t,X) = h_0(t)\exp(0{,}014664\ X_2 + 2{,}352281\ X_3 + 0{,}389524\ X_4 + 0{,}209389\ X_5 + 0{,}003689\ X_6 - 0{,}416051\ X_7 - 1{,}602129\ X_8)$$

Setelah dilakukan pembentukan model tanpa variabel X_1, maka dilakukan pengujian terhadap asumsi proportional hazard tanpa variabel jenis kelamin, dan diperoleh kesimpulan bahwa asumsi *proportional hazard* terpenuhi untuk semua variabel independen.

4.2.3. Pengujian Parameter

Pengujian parameter dari model dilakukan secara serentak maupun parsial menggunakan uji *Rasio Likelihood* dan uji *Wald*.

4.2.3.1. Pengujian Rasio Likelihood Model Awal Tanpa Variabel Jenis Kelamin

Terdapat satu atau beberapa dari variabel independen yang berpengaruh secara signifikan terhadap waktu *survival* pasien hemodialisa, karena (G = 29,54) > X^2(5%:7) = (14,06713) atau (*p-value* = 1e-04) < (α = 0,05).

4.2.3.2. Uji Secara Parsial Model Awal Tanpa Variabel Jenis Kelamin

Tabel 2. Uji *Wald* Model Awal Tanpa Variabel Jenis Kelamin dengan Pendekatan *Breslow*

Variabel	β_i	SE(β_i)	Z	*P-Value*	Keputusan
X_2	0,016072	0,021307	0,754	0,450660	H_0 diterima
X_3	2,363642	0,623100	3,793	0,000149	H_0 ditolak
X_4	0,387912	0,588222	0,659	0,509597	H_0 diterima
X_5	0,220439	0,496808	0,444	0,657252	H_0 diterima
X_6	0,003638	0,003085	1,179	0,238323	H_0 diterima
X_7	-0,416270	0,156311	-2,663	0,007743	H_0 ditolak
X_8	-1,592696	0,620941	-2,565	0,010318	H_0 ditolak

Pada taraf signifikansi α = 0,05 dapat disimpulkan bahwa variabel X_3, X_7 dan X_8 secara parsial berpengaruh secara signifikan terhadap waktu *survival*. Karena ada variabel bebas yang tidak signifikan sehingga perlu dilakukannya eliminasi *backward* untuk mengeluarkan variabel bebas yang tidak signifikan terhadap model. Eliminasi *backward* ini akan berhenti apabila seluruh variabel independen dalam model telah signifikan terhadap waktu *survival* pasien hemodialisa.

4.2.3.3. Pengujian Rasio Likelihood Model Akhir

Terdapat satu atau beberapa dari variabel independen yang berpengaruh secara signifikan terhadap waktu *survival* pasien hemodialisa, karena G = (27,25) > X^2(5%:3) = (7,81472) atau (*p-value* = 5e-06) < (α = 0,05).

4.2.3.4. Uji Secara Parsial Model Akhir

Tabel 3. Uji *Wald* Model Kelima dengan Pendekatan *Breslow*

Variabel	β_i	SE(β_i)	Z	*P-Value*	Keputusan
X_3	2,4944	0,5728	4,354	1,33e-05	H_0 ditolak
X_7	-0,3967	0,1471	-2,698	0,00698	H_0 ditolak
X_8	-1,3962	0,5382	-2,594	0,00948	H_0 ditolak

Pada uji *wald*, variabel tekanan darah sistolik (X_3), hemoglobin (X_7) dan waktu dialisis (X_8) secara parsial berpengaruh secara signifikan terhadap waktu *survival*. Karena seluruh variabel pada model telah signifikan maka diperoleh model akhir regresi Cox *proportional hazard* dengan pendekatan *Breslow* yaitusebagai berikut:

$$h(t,X) = h_0(t) \exp(2{,}4944\ X_3 - 0{,}3967\ X_7 - 1{,}3962\ X_8)$$

4.3. Pemodelan Regresi Cox *Proportional Hazard* dengan Pendekatan *Efron*

4.3.1. Pemodelan Awal Regresi Cox *Proportional Hazard*

Persamaan model awal regresi Cox *proportional hazard* dengan pendekatan *Efron* adalah sebagai berikut:

$$h(t,X) = h_0(t) \exp(0{,}125484\ X_1 + 0{,}014497\ X_2 + 2{,}385384\ X_3 + 0{,}392192\ X_4 + 0{,}222419\ X_5 + 0{,}003623\ X_6 - 0{,}419241\ X_7 - 1{,}609335\ X_8)$$

4.3.2. Pengujian Asumsi *Proportional Hazard*

Pengujian asumsi *proportional hazard* dalam penelitian ini dilakukan secara formal dengan uji *Goodness of Fit* menggunakan *schoenfeld residual*.

Tabel 4. Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* Pendekatan *Efron*

Variabel	r_{hitung}	*P-value*	Keputusan
X_1	0,4671	0,0119	H_0 ditolak
X_2	-0,1229	0,6567	H_0 diterima
X_3	-0,2645	0,2039	H_0 diterima
X_4	-0,1270	0,5679	H_0 diterima
X_5	-0,2961	0,1530	H_0 diterima
X_6	-0,0706	0,7416	H_0 diterima
X_7	-0,0119	0,9527	H_0 diterima
X_8	-0,1085	0,6090	H_0 diterima

Pada taraf signifikansi $\alpha = 0{,}05$ dapat disimpulkan bahwa asumsi *proportional hazard* tidak terpenuhi untuk variabel X_1, dilakukan penghapusan terhadap variabel X_1, agar analisis data dapat dilanjutkan. Model awal tanpa variabel jenis kelamin (X_1) yang terbentuk adalah:

$$h(t,X) = h_0(t) \exp(0{,}016240\ X_2 + 2{,}398426\ X_3 + 0{,}389385\ X_4 + 0{,}235429\ X_5 + 0{,}003564\ X_6 - 0{,}419464\ X_7 - 1{,}598074\ X_8)$$

Setelah dilakukan pembentukan model tanpa variabel X_1, maka dilakukan pengujian terhadap asumsi proportional hazard tanpa variabel jenis kelamin, dan diperoleh kesimpulan bahwa asumsi *proportional hazard* terpenuhi untuk semua variabel independen.

4.3.3. Pengujian Parameter

4.3.3.1. Pengujian Rasio Likelihood Model Awal Tanpa Variabel Jenis Kelamin

Terdapat satu atau beberapa dari variabel independen yang berpengaruh secara signifikan terhadap waktu *survival* pasien hemodialisa,karena (G = 29,97) > X^2(5%:7) = (14,06713) atau (*p-value* = 1e-04) < (α = 0,05).

4.3.3.2. Uji Secara Parsial Model Awal Tanpa Variabel Jenis Kelamin

Tabel 5. Uji *Wald* Model Awal Tanpa Variabel Jenis Kelamin dengan Pendekatan *Efron*

Variabel	β_j	SE(β_j)	Z	*P-Value*	Keputusan
X_2	0,016240	0,021184	0,767	0,443312	H_0 diterima
X_3	2,398426	0,624902	3,838	0,000124	H_0 ditolak
X_4	0,389385	0,587063	0,663	0,507153	H_0 diterima
X_5	0,235429	0,496328	0,474	0,635257	H_0 diterima
X_6	0,003564	0,003094	1,152	0,249370	H_0 diterima
X_7	-0,419464	0,156943	-2,673	0,007524	H_0 ditolak
X_8	-1,598074	0,622479	-2,567	0,010250	H_0 ditolak

Pada taraf signifikansi α = 0,05 dapat disimpulkan bahwa variabel X_3, X_7 dan X_8 secara parsial berpengaruh secara signifikan terhadap waktu *survival* sedangkan variabel X_2, X_4, X_5, X_6 secara parsial tidak berpengaruh secara signifikan terhadap waktu *survival*.

4.3.3.3. Pengujian Rasio Likelihood Model Akhir

Terdapat satu atau beberapa dari variabel independen yang berpengaruh secara signifikan terhadap waktu *survival* pasien hemodialisa, karena (G = 27,72) > X^2(5%:3) = (7,81472) atau (*p-value* = 4e-06) < (α = 0,05)

4.3.3.4. Uji Secara Parsial Model Akhir

Tabel 6. Uji *Wald* Model Kelima dengan Pendekatan *Efron*

Variabel	β_j	SE(β_j)	Z	*P-Value*	Keputusan
X_3	2,5299	0,5753	4,398	1,09e-05	H_0 ditolak
X_7	-0,3986	0,1473	-2,706	0,00680	H_0 ditolak
X_8	-1,4114	0,5398	-2,615	0,00893	H_0 ditolak

Pada uji *wald* variabel tekanan darah sistolik (X_3), hemoglobin (X_7) dan waktu dialisis (X_8) secara parsial berpengaruh secara signifikan terhadap waktu *survival*. Model akhir regresi Cox *proportional hazard* dengan pendekatan *Breslow* yaitu sebagai berikut:

$$h(t,X) = h_0(t) \exp(2{,}5299\ X_3 - 0{,}3986\ X_7 - 1{,}4114\ X_8)$$

4.4. Pemodelan Regresi Cox *Proportional Hazard* dengan Pendekatan *Exact*

4.4.1. Pemodelan Awal Regresi Cox *Proportional Hazard*

Persamaan model awal regresi Cox *proportional hazard* dengan pendekatan *Exact* adalah sebagai berikut:

$$h(t,X) = h_0(t) \exp(0{,}122803\ X_1 + 0{,}014378\ X_2 + 2{,}423509\ X_3 + 0{,}391542\ X_4 + 0{,}219386\ X_5 + 0{,}003739\ X_6 - 0{,}424572\ X_7 - 1{,}651407\ X_8)$$

4.4.2. Pengujian Asumsi *Proportional Hazard*

Pengujian asumsi *proportional hazard* dalam penelitian ini dilakukan secara formal dengan uji *Goodness of Fit* menggunakan *schoenfeld residual*.

Tabel 7. Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* Pendekatan *Exact*

Variabel	r_{hitung}	*P-value*	Keputusan
X_1	0,4671	0,0119	H_0 ditolak
X_2	-0,1229	0,6567	H_0 diterima
X_3	-0,2645	0,2039	H_0 diterima
X_4	-0,1270	0,5679	H_0 diterima
X_5	-0,2961	0,1530	H_0 diterima
X_6	-0,0706	0,7416	H_0 diterima
X_7	-0,0119	0,9527	H_0 diterima
X_8	-0,1085	0,6090	H_0 diterima

Pada taraf signifikansi α = 0,05 dapat disimpulkan bahwa asumsi *proportional hazard* tidak terpenuhi untuk variabel X_1., sehingga perlu dilakukan penghapusan terhadap variabel X_1, agar analisis data dapat dilanjutkan. Model awal tanpa variabel jenis kelamin (X_1) yang terbentuk adalah:

$$h(t,X) = h_0(t) \exp(0{,}016096\ X_2 + 2{,}433881\ X_3 + 0{,}389859\ X_4 + 0{,}231832\ X_5 + 0{,}003671\ X_6 - 0{,}424401\ X_7 - 1{,}637439\ X_8)$$

Setelah dilakukan pembentukan model tanpa variabel X_1, maka dilakukan pengujian terhadap asumsi proportional hazard tanpa variabel jenis kelamin, dan diperoleh kesimpulan bahwa asumsi *proportional hazard* terpenuhi untuk semua variabel independen.

4.4.3. Pengujian Parameter

4.4.3.1. Pengujian Rasio Likelihood Model Awal Tanpa Variabel Jenis Kelamin

Terdapat satu atau beberapa dari variabel independen yang berpengaruh secara signifikan terhadap waktu *survival* pasien hemodialisa,karena (G = 30,07) > X^2(5%7) = (14,06713) atau (*p-value* = 9e-05) < (α = 0,05).

4.4.3.2. Uji Secara Parsial Model Awal Tanpa Variabel Jenis Kelamin

Tabel 8. Uji *Wald* Model Awal Tanpa Variabel Jenis Kelamin dengan Pendekatan *Exact*

Variabel	β_j	SE(β_j)	Z	*P-Value*	Keputusan
X2	0,016096	0,021514	0,748	0,454349	H_0 diterima
X3	2,433881	0,639763	3,804	0,000142	H_0 ditolak
X4	0,389859	0,595969	0,654	0,513008	H_0 diterima
X5	0,231832	0,501459	0,462	0,643855	H_0 diterima
X6	0,003671	0,003120	1,177	0,239317	H_0 diterima
X7	-0,424401	0,157888	-2,688	0,007188	H_0 ditolak
X8	-1,637439	0,633529	-2,585	0,009748	H_0 ditolak

Pada taraf signifikansi $\alpha = 0,05$ dapat disimpulkan bahwa variabel X_3, X_7 dan X8 secara parsial berpengaruh secara signifikan terhadap waktu *survival* sedangkan variabel X_2, X_4, X_5, dan X_6 secara parsial tidak berpengaruh secara signifikan terhadap waktu *survival*.

4.4.3.3. Pengujian Rasio Likelihood Model Akhir

Terdapat satu atau beberapa dari variabel independen yang berpengaruh secara signifikan terhadap waktu *survival* pasien hemodialisa, karena G = (27,78) > X^2(5%:3) = (7,81472) atau (*p-value* = 4e-06) < (α = 0,05).

4.4.3.4. Uji Secara Parsial Model Akhir

Tabel 9. Uji *Wald* Model Kelima dengan Pendekatan*Exact*

Variabel	β_j	SE(β_j)	Z	*P-Value*	Keputusan
X_3	2,5611	0,5852	4,376	1,21e-05	H_0 ditolak
X_7	-0,4033	0,1487	-2,712	0,00669	H_0 ditolak
X_8	-1,4378	0,5492	-2,618	0,00884	H_0 ditolak

Pada uji *wald* variabel tekanan darah sistolik (X_3), hemoglobin (X_7) dan waktu dialisis (X_8) secara parsial berpengaruh secara signifikan terhadap waktu *survival*. Model akhir regresi Cox *proportional hazard* dengan pendekatan *Breslow* yaitu sebagai berikut:

$$h(t,X) = h_0(t) \exp (2{,}5611\ X_3 - 0{,}4033\ X_7 - 1{,}4378\ X_8)$$

4.5. Pemilihan Model Terbaik Regresi Cox *Proportional Hazard* Berdasarkan Pendekatan *Breslow, Efron, dan Exact*

Tabel 10. Perbandingan Model Akhir dan Nilai AIC dari Pendekatan *Breslow*,*Efron*, dan *Exact*

Pendekatan	Persamaan Model Akhir	AIC
Breslow	$h(t,X) = h_0(t) \exp(2{,}4944\ X_3 - 0{,}3967\ X_7 - 1{,}3962\ X_8)$	125,0171
Efron	$h(t,X) = h_0(t) \exp(2{,}5299\ X_3 - 0{,}3986\ X_7 - 1{,}4114\ X_8)$	124,2543
Exact	$h(t,X) = h_0(t) \exp(2{,}5611\ X_3 - 0{,}4033\ X_7 - 1{,}4378\ X_8)$	120,0340

Berdasarkan Tabel 10, dapat diketahui bahwa model regresi Cox *proportional hazard* yang memiliki nilai AIC terkecil adalah model dengan pendekatan *Exact* yaitu 120,0350, sehingga dapat disimpulkan bahwa model terbaik yang terpilih adalah model regresi Cox *proportional hazard* dengan pendekatan *Exact.* Model ini terdiri dari tiga variabel bebas yaitu tekanan darah sistolik (X_3), kadar hemoglobin (X_7), dan waktu dialisis(X_8).

4.6. Interpretasi Model

Interpretasi dari model terbaik diperoleh hasil bahwa pasien hemodialisa yang memiliki tekanan darah sistolik tinggi memiliki peluang gagal bertahan hidup 12,9497 kalinya dari pasien dengan tekanan darah sistolik normal. Semakin bertambahnya kadar hemoglobin pada pasien hemodialisa, maka kemungkinan pasien hemodialisa untuk gagal bertahan hidup 0,6681 kali lebih kecil. Pasien hemodialisa yang melakukan terapi hemodialisis dengan waktu dialisislebih dari 4 jam memiliki peluang gagal bertahan hidup 0,2374 kalinya dari pasien dengan waktu dialisiskurang dari atau sama dengan 4 jam.

5. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan mengenai regresi Cox *proportional hazard* menggunakan tiga pendekatan yaitu pendekatan *Breslow, Efron, dan Exact* ,maka diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

- Faktor-faktor yang mempengaruhi lama waktu *survival* pasien hemodialisa adalah tekanan darah sistolik (X_3), kadar hemoglobin (X_7), dan waktu dialisis (X_8), sehingga diperoleh model akhir regresi Cox *proportional hazard* sebagai berikut:

a. Pendekatan *Breslow* : $h(t,X) = h_0(t) \exp(2{,}4944\ X_3 - 0{,}3967\ X_7 - 1{,}3962\ X_8)$

b. Pendekatan *Efron* : $h(t,X) = h_0(t) \exp(2{,}5299\ X_3 - 0{,}3986\ X_7 - 1{,}4114\ X_8)$

c. Pendekatan *Exact* : $h(t,X) = h_0(t) \exp(2{,}5611\ X_3 - 0{,}4033\ X_7 - 1{,}4378\ X_8)$

- Model regresi Cox *proportional hazard* dengan pendekatan *Exact* dipilih sebagai model terbaik karena memiliki nilai AIC terkecil yaitu 120,0350.
- Interpretasi dari model terbaik diperoleh hasil bahwa pasien hemodialisa yang memiliki tekanan darah sistolik tinggi memiliki peluang gagal bertahan hidup 12,9497 kalinya dari pasien dengan tekanan darah sistolik normal.Semakin bertambahnya kadar hemoglobin pada pasien hemodialisa, maka kemungkinan pasien hemodialisa untuk gagal bertahan hidup 0,6681 kali lebih kecil. Pasien hemodialisa yang melakukan terapi hemodialisis dengan waktu dialisislebih dari 4 jam memiliki peluang gagal bertahan hidup 0,2374 kalinya dari pasien dengan waktu dialisis kurang dari atau sama dengan 4 jam.

DAFTAR PUSTAKA

Collet, D. 2003. *Text in Statistical Science: Modelling Survival Data in Medical Research Second Edition*. USA : Chapman & Hall.

Hafid, H., Bustan, N.M., Aidid, M.K. 2020. *Penanganan Ties Event dalam Regresi Cox Proportional Hazard Menggunakan Metode Breslow (Kasus: Pasien Rawat Inap DBD di RSAL Jala Ammari Makassar).* VARIANSI: Journal of Statistics and Its Application on Teaching and Research ISSN 2684-7590 (Online) Vol. 5 No. 2 (2020), 13-19 DOI: 10.35580/variansiunm1289

Klein, J.P. dan M.L. Moeschberger. 2003. *Survival Analysis Techniques for Censored and Truncated Data Second Edition*. USA: Springer.

Kleinbaum, D.G. dan Klein, M. 2012. *Survival Analysis: A Self-Learning Text Third Edition*. New York: Springer.

Lee, E.T., dan J.W. Wang. 2003. *Statistical Methods for Survival Data Analysis Third Edition*. USA: A John Wiley & Sons, Inc.

Prabawati, S., Yuki N.N, dan Wahyuningsih, S. 2018. ,*Analisis Survival Data Kejadian Bersama dengan Pendekatan Efron Partial Likelihood(Studi Kasus: Lama Masa Studi Mahasiswa Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Mulawarman Angkatan 2011).* jurnal eksponensial Volume9, Nomor1, Mei 2018

Rahmadeni dan Ranti, S., 2016. *Perbandingan Model Regresi Cox Menggunakan Estimasi Paramater Efron Partial Likelihood dan Breslow Partial Likelihood. Seminar Nasional Teknologi Informasi, Komunikasi dan Industri (SNTIKI) 8 ISSN : 2085-9902 Pekanbaru,*

Setiani, E. 2019. *Perbandingan Model Regresi Cox Proportional Hazard Menggunakan Metode Breslow dan Efron (Studi Kasus:Penderita Stroke di RSUD Tugurejo Kota Semarang). Skripsi.*Semarang:FMIPA Universitas Diponegoro.

Suwitra, K.2014. *Buku Ajar Penyakit Dalam Jilid I*. Edisi VI. Jakarta: Interna Publishing.

Xin, X. 2011. *A Study Of Ties And Time Varying Covariates In Cox Proportional Hazard Model. Thesis The University Of Guelph*