

## PENERAPAN REGRESI COX *PROPORTIONAL HAZARD* PADA KEJADIAN BERSAMA (*TIES*) DENGAN METODE BRESLOW, EFRON, DAN EXACT (Studi Kasus: Pasien Demam Berdarah *Dengue* di RSI Sultan Agung Semarang)

Nesty Novita Sari Zega<sup>1\*</sup>, Mustafid<sup>2</sup>, Triastuti Wuryandari<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup> Departemen Statistika, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro

\*e-mail: [nestynovitasarizega@gmail.com](mailto:nestynovitasarizega@gmail.com)

DOI: 10.14710/J.GAUSS.12.4.520-530

### Article Info:

Received: 2023-01-06

Accepted: 2024-06-14

Available Online: 2024-06-25

### Keywords:

*Cox Proportional Hazard; Ties; DHF.*

**Abstract:** Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) is a contagious disease that continues to be public health concern. This disease can cause death in a short time and often causes an epidemic. Semarang city has a high number of deaths due to DHF. Reducing the mortality rate due to DHF can be done by knowing the factors that affect the patient's recovery rate. Cox proportional hazard regression is a method of survival analysis that represents the relationship between the independent variable and the dependent variable in the form of survival time. This study examined hospitalized DHF patients at RSI Sultan Agung Semarang. The data contains ties, so parameter estimation is carried out using the Breslow, Efron, and Exact methods. These three methods have different levels of computational intensity and size of data ties, so these three methods will be used in this study to determine the most appropriate method for handling DHF data ties at RSI Sultan Agung Semarang. the analysis reveals that the Cox proportional hazards regression model with the Exact method is the most suitable method for handling ties and the recovery rate of DHF patients is affected by age, platelets, and hemoglobin category.

## 1. PENDAHULUAN

Regresi *Cox Proportional Hazard* (PH) dengan asumsi *proportional hazard* merupakan model regresi yang paling sering diterapkan pada analisis survival hingga saat ini. Model regresi *Cox Proportional Hazard* adalah model semiparametrik karena tidak memerlukan informasi tentang distribusi yang mendasari waktu survival. Menurut Kleinbaum dan Klein (2012) model ini merupakan model yang *robust* karena hasil estimasi model regresi Cox mendekati hasil estimasi model distribusi yang sebenarnya sehingga ketika berada dalam keraguan untuk menentukan model parametrik dari data, model Cox PH tetap aman digunakan. Regresi Cox dapat digunakan untuk memodelkan hubungan antara waktu survival dengan variabel-variabel yang diduga memengaruhi waktu survival. Data survival yang digunakan pada regresi Cox sering mengandung data *ties* atau dapat disebut juga kejadian bersama yang menimbulkan perbedaan dalam menentukan parameter regresi Cox. Metode yang dapat digunakan untuk menangani data *ties* tersebut adalah metode Breslow, Efron, atau Exact (Klein dan Moeschberger, 2003). Ketiga metode tersebut memiliki tingkat keintensifan komputasi serta ukuran data *ties* yang berbeda.

Penelitian yang mengkaji tentang regresi Cox PH antara lain Wuryandari *et al.* (2021) melakukan pemodelan regresi Cox PH pada data durasi proses kelahiran menggunakan metode Breslow, Efron, dan Exact. Silmi *et al.* (2020) melakukan penelitian mengenai perbandingan model regresi *Cox proportional hazard* menggunakan metode Efron dan Exact terhadap pasien penyakit jantung koroner di RSUP Dr. Kariadi Kota Semarang. Sa'adah dan Purwono (2022) menggunakan regresi *Cox proportional hazard* untuk menganalisis durasi pembayaran manfaat pensiun berkala pada program jaminan sosial pensiun di Indonesia.

Pada penelitian ini, pasien yang terjangkit DBD dianalisis dengan menerapkan model Cox PH. DBD adalah suatu penyakit infeksi yang disebarkan oleh nyamuk perantara virus yaitu *Aedes Aegypti* dan *Aedes Albopictus*. Penyakit ini dapat dengan cepat mengakibatkan kematian dan sering memicu wabah (Sukohar, 2014). Faktor-faktor yang memengaruhi laju kesembuhan pasien DBD yang menjalani rawat inap di RSI Sultan Agung Semarang diidentifikasi menggunakan model Cox PH. Data penelitian mengandung *ties* sehingga estimasi parameter pada regresi Cox PH menggunakan metode Breslow, Efron, dan Exact untuk melihat metode paling sesuai yang mampu menangani data *ties* pada data pasien DBD.

## 2. TINJAUAN PUSTAKA

Analisis survival adalah kumpulan metode statistika dimana variabel yang diperhatikan adalah waktu awal pengamatan sampai suatu kejadian (*event*) terjadi. *Event* yang dimaksud yaitu kematian, kambuh dari penyakit, kesembuhan, terserang penyakit, atau berbagai peristiwa lainnya yang bisa terjadi pada individu (Kleinbaum dan Klein, 2012). Jika suatu data memiliki waktu survival yang tidak dapat diamati secara utuh maka data tersebut dikatakan sebagai data tersensor (Lee dan Wang, 2003). Menurut Collett (2015), jenis-jenis pensensoran dalam analisis survival antara lain sensor kanan (*right censoring*), sensor kiri (*left censoring*), dan sensor interval (*interval censoring*).

Fungsi survival dinotasikan  $S(t)$  merupakan peluang suatu individu tidak mengalami *event* melebihi waktu  $t$ , dinyatakan sebagai berikut.

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

Fungsi *hazard*  $h(t)$  atau disebut juga *hazard rate* merupakan kelajuan suatu individu mengalami *event* pada selang waktu  $t$  hingga  $t + \Delta t$  dengan syarat bahwa individu tersebut tidak mengalami *event* sampai waktu ke  $t$ , dirumuskan sebagai berikut.

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left[ \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \right] = \frac{f(t)}{S(t)} \quad (2)$$

Model Cox *proportional hazard* adalah metode yang digunakan untuk menganalisis data survival sehingga dengan metode ini dapat dilihat pengaruh variabel independen terhadap variabel dependen berupa variabel survival melalui perubahan fungsi *hazard*-nya. Menurut Kleinbaum dan Klein (2012) model Cox tidak memerlukan informasi mengenai distribusi yang mendasari waktu survival dan dapat mengestimasi parameter regresi dari model Cox meskipun tanpa menentukan fungsi *baseline hazard*. Fungsi *baseline hazard* adalah fungsi *hazard* untuk individu dengan nilai variabel independen adalah nol. Regresi Cox *proportional hazard* dapat dinyatakan sebagai berikut (Kleinbaum dan Klein, 2012).

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p) = h_0(t) \exp\left(\sum_{j=1}^p \beta_j X_j\right) \quad (3)$$

dengan

$h(t, \mathbf{X})$ : *hazard rate* pada waktu  $t$  dari individu dengan karakteristik  $X$

$h_0(t)$ : *baseline hazard*

$\beta_j$ : koefisien regresi, dimana  $j = 1, 2, \dots, p$

$X_j$ : nilai dari variabel independen, dimana  $j = 1, 2, \dots, p$

Secara umum, *hazard ratio* merupakan perbandingan nilai *hazard rate* suatu individu terhadap individu lainnya. Misalkan *hazard rate* dari individu A yaitu  $h_A(t, X^*)$ , dengan  $X^* = (X_1^*, X_2^*, \dots, X_p^*)$  dan *hazard rate* individu B yaitu  $h_B(t, X)$  dimana  $X = X_1, X_2, \dots, X_p$ , maka *hazard ratio* yang terbentuk adalah sebagai berikut:

$$HR = \frac{h_A(t, X^*)}{h_B(t, X)} = \frac{h_0(t) \exp\left(\sum_{j=1}^p \beta_j X_j^*\right)}{h_0(t) \exp\left(\sum_{j=1}^p \beta_j X_j\right)} = \exp\left(\sum_{j=1}^p \beta_j X_j^* - \sum_{j=1}^p \beta_j X_j\right) = \exp\left[\sum_{j=1}^p \beta_j (X_j^* - X_j)\right] \quad (4)$$

(Kleinbaum dan Klein, 2012).

Metode yang digunakan dalam estimasi parameter persamaan pada model Cox PH adalah *Maximum Partial Likelihood Estimator* (MPLE). Nilai  $\beta$  diperoleh dengan memaksimalkan fungsi *log partial likelihood*. Misalkan data untuk  $n$  individu yang terdiri atas  $r$  waktu *event* tidak tersensor dan  $n - r$  individu tersensor kanan diurutkan menjadi  $t_1 < t_2 < \dots < t_i < \dots < t_n$  dengan  $t_i$  merupakan waktu urutan *event* ke- $i$ . Himpunan resiko pada waktu  $t_i$  yang dinotasikan  $R(t_i)$  terdiri dari individu-individu yang tidak mengalami *event* hingga  $t_i$ . Fungsi *partial likelihood* dari Cox PH dinyatakan sebagai berikut (Collett, 2015).

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^r \frac{e^{\left(\sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij}\right)}}{\sum_{l \in R(t_i)} e^{\left(\sum_{j=1}^p \beta_j x_{lj}\right)}} = \prod_{i=1}^r \frac{\exp(\beta' x_i)}{\sum_{l \in R(t_i)} \exp(\beta' x_l)} \quad (5)$$

Kemudian, setelah menemukan fungsi *partial likelihood* maka selanjutnya turunan pertama fungsi  $\ln L(\beta)$  dimaksimalkan. Metode iterasi numerik yaitu *Newton Rhapsion* digunakan karena estimasi parameter yang diperoleh bersifat implisit. Turunan pertama dan turunan kedua dari fungsi *partial likelihood* terhadap parameternya diperlukan dalam metode iterasi ini.

*Ties* seringkali ditemukan dalam analisis survival. Menurut Collett (2015), *ties* adalah keadaan ketika terdapat dua individu atau lebih yang mengalami *event* pada waktu yang bersamaan atau memiliki nilai waktu survival yang sama. Pada analisis survival, *ties* akan menyebabkan masalah dalam pembentukan *partial likelihood*, yaitu ketika menentukan anggota dari suatu himpunan resiko. Misal  $t_1 < t_2 < \dots < t_{(r)}$  dimana  $r$  adalah banyaknya waktu  $t$  yang mendapatkan *event* dan  $d_i$  adalah jumlah kasus *ties* pada waktu  $t_i$ .  $D_i$  adalah himpunan individu yang mengalami *event* saat  $t_i$ .  $S_i = \sum_{j \in D_i} x_j$  adalah jumlah nilai variabel  $x$  dari semua individu yang mendapatkan *event* pada saat  $t_i$ .  $R(t_i)$  adalah himpunan resiko yang mendapatkan *event* pada saat  $t_i$ . Terdapat tiga metode yang biasa digunakan untuk menangani *ties* antara lain metode Breslow, Efron, dan Exact (Klein dan Moeschberger, 2003). Menurut Therneau dan Grambsch (2000), metode paling sederhana yang digunakan untuk menangani kasus *ties* adalah metode Breslow. Persamaan Breslow dirumuskan sebagai berikut:

$$L(\beta_{breslow}) = \prod_{i=1}^r \frac{\exp(\beta' S_i)}{\left(\sum_{l \in R(t_i)} \exp(\beta' x_l)\right)^{d_i}} \quad (6)$$

$x_l$  : variabel dari individu yang belum mendapat *event* dan merupakan elemen  $R(t_i)$ .

Tingkat komputasi pada metode Efron sedikit lebih intensif sehingga mampu memberikan hasil estimasi yang baik jika dibandingkan dengan metode Breslow meskipun ukuran data *ties* yang besar (Collett, 2015). Bentuk persamaan Efron dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$L(\beta_{efron}) = \prod_{i=1}^r \frac{\exp(\beta' S_i)}{\prod_{j=1}^{d_i} \left[ \sum_{k \in R(t_i)} \exp(\beta' x_k) - \frac{(j-1)}{d_i} \sum_{k \in D_i} \exp(\beta' x_k) \right]} \quad (7)$$

$x_l$  : variabel independen pada individu yang belum mendapat *event* dan merupakan elemen dari  $R(t_i)$  dan  $D_i$ . Metode Exact mampu memberikan hasil estimasi parameter dengan bias yang mendekati nol karena tingkat komputasi yang sangat intensif walaupun ukuran data

ties dalam jumlah yang besar (Therneau dan Grambsch, 2000). Bentuk persamaan metode Exact dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$L(\beta_{exact}) = \prod_{i=1}^r \frac{\exp(\beta' S_i)}{\sum_{l \in R(t_i, d_i)} \exp(\beta' x_l)} \quad (8)$$

$x_l$  : variabel independen pada individu ke-  $i$  dengan himpunan resiko  $l$ .

Pemeriksaan asumsi PH dapat diuji dengan metode estimasi *Goodness of fit* (GOF) menggunakan statistik uji *Schoenfeld residuals*. Prosedur pada pengujian GOF yaitu (Kleinbaum dan Klein, 2012):

1. Menemukan model persamaan regresi *Cox proportional hazard* dan mencari *Schoenfelds residuals* pada setiap variabel prediktor.
2. Membuat variabel peringkat waktu survival yaitu waktu terjadinya *event* yang diurutkan. Individu yang mengalami *event* pertama kali diberi nilai 1, mengalami *event* selanjutnya diberi nilai 2, dan seterusnya.
3. Melakukan pengujian korelasi antara variabel pada langkah pertama dan kedua. Apabila *Schoenfelds residuals* untuk variabel independen tersebut tidak berkorelasi dengan peringkat waktu survival maka asumsi *proportional hazard* terpenuhi Hipotesis yang digunakan dalam pengujian ini yaitu:

$H_0$  : Asumsi PH terpenuhi

$H_1$  : Asumsi PH tidak terpenuhi

Nilai *p-value* digunakan sebagai ukuran untuk memeriksa asumsi ini.

Uji signifikansi parameter pada analisis regresi Cox PH diperlukan untuk mengetahui apakah variabel independen secara signifikan berpengaruh terhadap model regresi Cox yang terbentuk (Moore, 2016). Pada penelitian ini, uji signifikansi secara serentak menggunakan uji *partial likelihood ratio* sedangkan uji parsial menggunakan uji *Wald*.

Langkah-langkah uji serentak menggunakan uji *ratio likelihood* yaitu:

- a. Hipotesis

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

$H_1$  : minimal ada satu  $\beta_j \neq 0, j = 1, 2, \dots, p$

- b. Taraf signifikansi:  $\alpha$

- c. Statistik uji :  $G = -2[\ln L_R - \ln L_f]$

- d. Kriteria penolakan

$H_0$  ditolak jika nilai  $G \geq \chi^2_{(\alpha, p)}$  atau *p-value*  $< \alpha$ .

Langkah-langkah pengujian hipotesis uji parameter secara parsial yaitu:

- a. Hipotesis

$H_0 : \beta_j = 0$

$H_1 : \beta_j \neq 0$

- b. Taraf signifikansi:  $\alpha$

- c. Statistik uji :  $Z = \frac{(\hat{\beta}_j)}{SE(\hat{\beta}_j)}$

- d. Kriteria penolakan

$H_0$  ditolak jika  $|Z| > Z_{\alpha/2}$  atau *p-value*  $< \alpha$ .

Metode yang dapat digunakan untuk memilih model regresi terbaik yaitu metode *Akaike's Information Criteria* (AIC) yang ditemukan oleh Akaike. Menurut Allison (2010), nilai AIC didapatkan melalui persamaan berikut:

$$AIC = -2\log(\hat{L}) + 2q \quad (9)$$

$(\hat{L})$  adalah fungsi *log likelihood* dan  $q$  merupakan jumlah parameter  $\beta$ . Pemilihan model akhir regresi Cox dilakukan dengan melihat model yang mempunyai nilai AIC terkecil.

Fungsi hazard seorang individu dapat ditaksir jika nilai  $\hat{h}_0(t)$  ditemukan, dengan

$$\hat{h}_0(t) = 1 - \hat{\xi}_j \quad (10)$$

dengan

$$\hat{\xi}_j = \left( 1 - \frac{\exp(\hat{\beta}'x_{(j)})}{\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp(\hat{\beta}'x_l)} \right)^{\exp(-\hat{\beta}'x_{(j)})} \quad (11)$$

digunakan ketika hanya ada satu individu yang mengalami *event* pada waktu ke- $t_{(j)}$ .

$$\hat{\xi}_j = \exp\left(\frac{-m_j}{\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp(\hat{\beta}'x_l)}\right) \quad (12)$$

digunakan jika terdapat data *ties*.

$x_{(j)}$  merupakan vektor dari variabel untuk individu yang mengalami *event* pada waktu ke- $t_{(j)}$ ,  $m_j$  adalah jumlah individu yang mengalami *event* pada waktu ke- $t_{(j)}$  dan  $R(t_{(j)})$  merupakan kumpulan individu yang berisiko mengalami *event* pada waktu  $t_{(j)}$  yang telah diurutkan. Taksiran *baseline survivor function* dapat dihitung dengan

$$\hat{S}_0(t) = \prod_{j=1}^k \hat{\xi}_j \quad \text{dengan } k = 1, 2, \dots, r \quad (13)$$

Nilai taksiran dari *baseline survivor function* adalah nol untuk  $t > t_{(r)}$ . Nilai taksiran dari *cumulative baseline hazard function* adalah

$$\hat{H}_0(t) = -\log \hat{S}_0(t) = -\sum_{j=1}^k \log \hat{\xi}_j \quad \text{dengan } k = 1, 2, \dots, r \quad (14)$$

### 3. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien rawat inap DBD di RSI Sultan Agung Semarang periode 1 Januari 2020 sampai 30 April 2020. Variabel penelitian yang digunakan terdiri dari waktu survival ( $T$ ) dan status tersensor pasien ( $\delta$ ) sebagai variabel dependen serta usia ( $X_1$ ), jenis kelamin ( $X_2$ ), trombosit ( $X_3$ ), hematokrit ( $X_4$ ), leukosit ( $X_5$ ), dan hemoglobin ( $X_6$ ) sebagai variabel independen. Penelitian ini menggunakan metode analisis survival dengan bantuan perangkat lunak *R* dan *Microsoft Excel*.

Tahapan analisis pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Membuat statistika deskriptif yang mendeskripsikan karakteristik pasien DBD.
- b. Membentuk model awal regresi Cox PH dari metode Breslow, Efron, dan Exact.
- c. Melakukan pengujian asumsi PH.
- d. Melakukan pengujian signifikansi parameter terhadap model awal.
- e. Apabila uji signifikansi parameter terpenuhi maka dapat melanjutkan tahap berikutnya. Akan tetapi, apabila uji signifikansi parameter belum terpenuhi maka dilakukan eliminasi *backward*. Kemudian melakukan uji signifikansi parameter ulang guna mendapatkan model akhir yang layak digunakan.
- f. Menentukan model akhir regresi Cox PH yang sesuai untuk menangani data *ties* di antara ketiga metode berdasarkan nilai AIC terkecil.
- g. Menginterpretasikan model akhir regresi dengan melihat *hazard ratio*.
- h. Menyimpulkan hasil analisis serta memberikan saran untuk kedepannya.

#### 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah pasien DBD pada penelitian ini adalah 89 pasien dengan jumlah pasien yang tidak tersensor (sembuh) sebanyak 82 orang dan pasien tersensor (pasien meninggal, berhenti/berpindah pengobatan atau meninggal karena penyakit lain) sebanyak 7 orang.

Data pasien DBD yang digunakan ditemukan adanya data *ties* seperti yang ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Data *Ties* Pasien DBD

$t$	1	2	3	4	5	6	7	8	10	11	15
$n$	1	2	2	28	22	17	7	1	1	1	1

Tabel 1 menunjukkan bahwa pada waktu  $t = 2, t = 3, t = 4, t = 5, t = 26,$  dan  $t = 7$  terdapat lebih dari satu individu yang memiliki waktu survival yang sama, namun tidak diketahui individu mana yang lebih dulu mengalami *event*. Adanya *ties* ini dapat menimbulkan permasalahan ketika pembentukan *partial likelihood*, yaitu ketika menentukan anggota dari suatu himpunan risiko.

Salah satu metode yang dapat digunakan untuk menangani *ties* adalah metode Breslow. Model awal regresi Cox PH menggunakan metode Breslow yaitu:

$$h(t, X) = h_0(t) \exp(-0,014912 X_1 - 0,060448 X_{2(PR)} + 0,006503 X_3 + 0,255889 X_{4(N)} + 0,033033 X_{4(AN)} - 0,052675 X_5 + 0,642317 X_{6(TN)}) \quad (15)$$

Pemeriksaan asumsi PH menggunakan uji GOF lebih objektif dibandingkan dengan uji grafis. Tabel 2 menunjukkan hasil uji asumsi PH pada metode Breslow untuk setiap variabel independen.

Tabel 2. Uji Asumsi PH Metode Breslow

Variabel	$P$ -Value	Keputusan
Usia	0,133	Gagal Tolak $H_0$
JK	0,505	Gagal Tolak $H_0$
Trombosit	0,835	Gagal Tolak $H_0$
Hematokrit	0,592	Gagal Tolak $H_0$
Leukosit	0,736	Gagal Tolak $H_0$
Hemoglobin	0,904	Gagal Tolak $H_0$

\* $H_0$ : asumsi *proportional hazard* terpenuhi

$H_1$ : asumsi *proportional hazard* tidak terpenuhi

Berdasarkan Tabel 4,  $p$ -value untuk semua variabel lebih besar dari  $\alpha = 0,05$  sehingga dapat disimpulkan bahwa semua variabel memenuhi asumsi PH. Selanjutnya dilakukan uji signifikansi model dan diperoleh hasil pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Uji Signifikansi Parameter Metode Breslow

Variabel	$\beta_j$	$P$ -Value	Keputusan
Usia	-0,014912	0,0295	Tolak $H_0$
$JK_{(PR)}$	-0,060448	0,8069	Gagal Tolak $H_0$
Trombosit	0,006503	0,0211	Tolak $H_0$
Hematokrit <sub>(N)</sub>	0,255889	0,4200	Gagal Tolak $H_0$
Hematokrit <sub>(AN)</sub>	0,033033	0,9214	Gagal Tolak $H_0$
Leukosit	-0,052675	0,1941	Gagal Tolak $H_0$
Hemoglobin <sub>(TN)</sub>	0,642317	0,0381	Tolak $H_0$
<i>Likelihood Ratio Test</i>		0,01332	Tolak $H_0$

\*  $H_0$  : variabel independen  $j$  tidak berpengaruh secara signifikan terhadap waktu survival

$H_1$  : variabel independen  $j$  berpengaruh secara signifikan terhadap waktu survival

Nilai  $p$ -value pada uji *partial likelihood ratio* yang ditunjukkan oleh Tabel 3 sebesar 0,01332  $< \alpha$ . Hal ini mengindikasikan bahwa minimal terdapat satu variabel independen dari model yang berpengaruh secara signifikan terhadap waktu survival pasien DBD. Kemudian untuk menentukan variabel mana yang memengaruhi waktu survival pasien DBD dilakukan pengujian secara parsial. Berdasarkan Tabel 3, variabel usia, trombosit, dan hemoglobin kategori tidak normal masing-masing memiliki  $p$ -value  $< \alpha$  yang berarti bahwa variabel-variabel tersebut berpengaruh secara signifikan terhadap waktu survival pasien DBD. Variabel yang tidak signifikan dikeluarkan dari model menggunakan eliminasi *backward*.

Tabel 4. Estimasi Parameter Model Akhir Metode Breslow

Variabel	$\beta_j$	$P$ -Value	Keputusan
Usia	-0,013761	0,0401	Tolak $H_0$
Trombosit	0,006058	0,0153	Tolak $H_0$
<i>Likelihood Ratio Test</i>		0,002527	Tolak $H_0$

\*  $H_0$ : variabel independen  $j$  tidak berpengaruh secara signifikan terhadap waktu survival  
 $H_1$ : variabel independen  $j$  berpengaruh secara signifikan terhadap waktu survival

Tabel 4 menunjukkan  $p$ -value pada uji *partial likelihood ratio* sebesar 0,002527  $< \alpha$  sehingga diperoleh kesimpulan bahwa minimal terdapat satu variabel independen dari model yang berpengaruh secara signifikan terhadap waktu survival pasien DBD. Variabel usia dan trombosit masing-masing memiliki nilai  $p$ -value  $< \alpha$  sehingga kedua variabel tersebut adalah variabel yang secara signifikan memengaruhi waktu survival pasien DBD. Seluruh variabel pada model telah signifikan sehingga diperoleh model akhir regresi Cox PH dengan metode Breslow adalah sebagai berikut:

$$h(t, X) = h_0(t) \exp(-0,013761 X_1 + 0,006058 X_3) \quad (16)$$

Metode untuk mengatasi *ties* yang kedua adalah metode Efron. Model awal regresi Cox PH menggunakan metode Efron yaitu:

$$h(t, X) = h_0(t) \exp(-0,019193 X_1 - 0,143613 X_{2(PR)} + 0,008586 X_3 + 0,273383 X_{4(N)} + 0,094437 X_{4(AN)} - 0,073477 X_5 + 0,774441 X_{6(N)}) \quad (17)$$

Hasil uji asumsi PH diperoleh pada Tabel 5 dan diketahui bahwa seluruh variabel memenuhi asumsi PH karena memiliki  $p$ -value  $> \alpha$ .

Tabel 5. Uji Asumsi PH Metode Efron

Variabel	$P$ -Value	Keputusan
Usia	0,0969	Gagal Tolak $H_0$
JK	0,2708	Gagal Tolak $H_0$
Trombosit	0,5385	Gagal Tolak $H_0$
Hematokrit	0,5965	Gagal Tolak $H_0$
Leukosit	0,6009	Gagal Tolak $H_0$
Hemoglobin	0,7419	Gagal Tolak $H_0$

\*  $H_0$ : asumsi *proportional hazard* terpenuhi  
 $H_1$ : asumsi *proportional hazard* tidak terpenuhi

Pengujian signifikansi parameter memberikan hasil yang ditunjukkan oleh Tabel 6.

Tabel 6. Hasil Uji Signifikansi Parameter Metode Efron

Variabel	$\beta_j$	<i>P-Value</i>	Keputusan
Usia	-0,019193	0,00563	Tolak $H_0$
JK <sub>(PR)</sub>	-0,143613	0,56743	Gagal Tolak $H_0$
Trombosit	0,008586	0,00228	Tolak $H_0$
Hematokrit <sub>(N)</sub>	0,273383	0,39368	Gagal Tolak $H_0$
Hematokrit <sub>(AN)</sub>	0,094437	0,78206	Gagal Tolak $H_0$
Leukosit	-0,073477	0,07061	Gagal Tolak $H_0$
Hemoglobin <sub>(TN)</sub>	0,774441	0,01424	Tolak $H_0$
<i>Likelihood Ratio Test</i>		0,000133	Tolak $H_0$

\*  $H_0$  : variabel independen  $j$  tidak berpengaruh secara signifikan terhadap waktu survival  
 $H_1$  : variabel independen  $j$  berpengaruh secara signifikan terhadap waktu survival

Tabel 6 menunjukkan *p-value* dari uji *partial likelihood ratio* sebesar  $0,000133 < \alpha$  sehingga menghasilkan kesimpulan bahwa minimal terdapat satu variabel independen dari model yang berpengaruh secara signifikan terhadap waktu survival pasien DBD. Nilai *p-value* yang diperoleh dari masing-masing variabel usia, trombosit, dan hemoglobin kategori tidak normal lebih kecil dari  $\alpha$ , sehingga variabel-variabel tersebut berpengaruh secara signifikan terhadap waktu survival pasien DBD. Variabel yang tidak signifikan dikeluarkan dari model menggunakan eliminasi *backward*.

Tabel 7. Estimasi Parameter Model Akhir Metode Efron

Variabel	$\beta_j$	<i>P-Value</i>	Keputusan
Usia	-0,019738	0,00363	Tolak $H_0$
Trombosit	0,008506	0,00204	Tolak $H_0$
Leukosit	-0,074853	0,04875	Tolak $H_0$
Hemoglobin <sub>(TN)</sub>	0,658541	0,01306	Tolak $H_0$
<i>Likelihood Ratio Test</i>		1,337e-05	Tolak $H_0$

\*  $H_0$  : variabel independen  $j$  tidak berpengaruh secara signifikan terhadap waktu survival  
 $H_1$  : variabel independen  $j$  berpengaruh secara signifikan terhadap waktu survival

Tabel 7 menunjukkan *p-value* pada uji *partial likelihood ratio* sebesar  $1,337e-05 < \alpha$  sehingga diperoleh kesimpulan bahwa minimal terdapat satu variabel independen dari model yang berpengaruh secara signifikan terhadap waktu survival pasien DBD. Variabel usia, trombosit, leukosit, dan hemoglobin kategori tidak normal ( $X_{6(TN)}$ ) masing-masing memiliki nilai *p-value*  $< \alpha$  sehingga variabel-variabel tersebut adalah variabel yang secara signifikan memengaruhi waktu survival pasien DBD. Seluruh variabel pada model telah signifikan sehingga diperoleh model akhir regresi Cox PH dengan metode Efron adalah sebagai berikut:

$$h(t, X) = h_0(t) \exp(-0,019738 X_1 + 0,008506 X_3 - 0,074853 X_5 + 0,658541 X_{6(TN)}) \quad (18)$$

Metode untuk mengatasi *ties* yang ketiga adalah metode Exact. Model awal regresi Cox PH menggunakan metode Exact yaitu:

$$h(t, X) = h_0(t) \exp(-0,026495 X_1 - 0,106972 X_{2(PR)} + 0,013137 X_3 + 0,406068 X_{4(N)} - 0,007033 X_{4(AN)} - 0,080751 X_5 + 1,195370 X_{6(TN)}) \quad (19)$$

Hasil pengujian asumsi PH yang disajikan oleh Tabel 8 menunjukkan bahwa asumsi PH untuk seluruh variabel independen terpenuhi karena memiliki *p-value*  $> \alpha$ .

Tabel 8. Uji Asumsi PH Metode Exact

Variabel	<i>P-Value</i>	Keputusan
Usia	0,0969	Gagal Tolak $H_0$
JK	0,2708	Gagal Tolak $H_0$
Trombosit	0,5385	Gagal Tolak $H_0$
Hematokrit	0,5965	Gagal Tolak $H_0$
Leukosit	0,6009	Gagal Tolak $H_0$
Hemoglobin	0,7419	Gagal Tolak $H_0$

\*  $H_0$ : asumsi *proportional hazard* terpenuhi  
 $H_1$ : asumsi *proportional hazard* tidak terpenuhi

Pengujian signifikansi parameter memberikan hasil yang ditunjukkan oleh Tabel 9.

Tabel 9. Hasil Uji Signifikansi Parameter Metode Exact

Variabel	$\beta_j$	<i>P-Value</i>	Keputusan
Usia	-0,026495	0,00402	Tolak $H_0$
JK <sub>(PR)</sub>	-0,106972	0,75590	Gagal Tolak $H_0$
Trombosit	0,013137	0,00345	Tolak $H_0$
Hematokrit <sub>(N)</sub>	0,406068	0,34967	Gagal Tolak $H_0$
Hematokrit <sub>(AN)</sub>	-0,007033	0,98754	Gagal Tolak $H_0$
Leukosit	-0,080751	0,16987	Gagal Tolak $H_0$
Hemoglobin <sub>(TN)</sub>	1,195370	0,00739	Tolak $H_0$
<i>Likelihood Ratio Test</i>		5,68e-05	Tolak $H_0$

\*  $H_0$ : variabel independen  $j$  tidak berpengaruh secara signifikan terhadap waktu survival  
 $H_1$ : variabel independen  $j$  berpengaruh secara signifikan terhadap waktu survival

Tabel 9 menunjukkan *p-value* dari uji *partial likelihood ratio* sebesar  $5,68e-05 < \alpha$  sehingga menghasilkan kesimpulan bahwa minimal terdapat satu variabel independen dari model yang berpengaruh secara signifikan terhadap waktu survival pasien DBD. Nilai *p-value* yang diperoleh dari masing-masing variabel usia, trombosit, dan hemoglobin kategori tidak normal lebih kecil dari  $\alpha$ , sehingga variabel-variabel tersebut berpengaruh secara signifikan terhadap waktu survival pasien DBD. Variabel yang tidak signifikan dikeluarkan dari model menggunakan eliminasi *backward*.

Tabel 10. Estimasi Parameter Model Akhir Metode Exact

Variabel	$\beta_j$	<i>P-Value</i>	Keputusan
Usia	-0,026105	0,00308	$H_0$ ditolak
Trombosit	0,012708	0,00338	$H_0$ ditolak
Hemoglobin <sub>(TN)</sub>	0,844728	0,02349	$H_0$ ditolak
<i>Likelihood Ratio Test</i>		5,88e-06	$H_0$ ditolak

\*  $H_0$ : variabel independen  $j$  tidak berpengaruh secara signifikan terhadap waktu survival  
 $H_1$ : variabel independen  $j$  berpengaruh secara signifikan terhadap waktu survival

Nilai *p-value* pada uji *partial likelihood ratio* yang ditunjukkan oleh Tabel 10 lebih kecil dari  $\alpha$  sehingga menghasilkan kesimpulan bahwa minimal terdapat satu variabel independen dari model yang berpengaruh secara signifikan terhadap waktu survival pasien DBD. Variabel usia, trombosit, dan hemoglobin kategori tidak normal memiliki nilai *p-value*  $< \alpha = 0,05$  sehingga variabel-variabel tersebut berpengaruh secara signifikan terhadap waktu survival pasien DBD. Seluruh variabel pada model telah signifikan sehingga diperoleh model akhir regresi Cox PH dengan metode Exact adalah sebagai berikut:

$$h(t, X) = h_0(t) \exp(-0,026105 X_1 + 0,012708 X_3 + 0,844728 X_{6(TN)}) \quad (20)$$

Pemilihan model akhir regresi *Cox proportional hazard* antara metode Breslow, Efron, dan Exact dilakukan dengan menggunakan nilai AIC (*Akaike's Information Criterion*). Nilai AIC dari masing-masing metode penanganan data *ties* dapat dilihat pada Tabel 11.

Tabel 11. Perbandingan Nilai AIC

Metode	AIC
Breslow	598,3676
Efron	547,2661
Exact	226,5601

Tabel 11 menunjukkan bahwa regresi Cox PH menggunakan metode Exact memiliki nilai AIC terkecil sehingga dapat disimpulkan bahwa metode paling sesuai untuk menangani data *ties* pada data pasien DBD yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang adalah metode Exact.

Tabel 12 berisi inferensi statistik meliputi taksiran nilai  $\hat{\xi}_j$ ,  $\hat{h}_0(t)$ ,  $\hat{S}_0(t)$ ,  $\hat{H}_0(t)$  dimana nilai  $\hat{h}_0(t)$  yang didapatkan merupakan nilai *baseline hazard function* di persamaan Cox PH dengan metode Exact.

Tabel 12. Nilai  $\hat{\xi}_j$ ,  $\hat{h}_0(t)$ ,  $\hat{S}_0(t)$ ,  $\hat{H}_0(t)$

Time	$\hat{\xi}_j$	$\hat{h}_0(t)$	$\hat{S}_0(t)$	$\hat{H}_0(t)$
2	0,99558	0,00442	0,99558	0,00443
3	0,99551	0,00449	0,99111	0,00893
4	0,93776	0,06224	0,92942	0,07320
5	0,91705	0,08295	0,85232	0,15979
6	0,83485	0,16515	0,71156	0,34030
7	0,76228	0,23772	0,54241	0,61174
8	0,79133	0,20868	0,42922	0,84578
10	0,60432	0,39568	0,25939	1,34943
11	0,39080	0,60920	0,10137	2,28900
15	0,00000	0,00000	0,00000	-

Model akhir regresi Cox PH menggunakan metode Exact terdiri dari tiga variabel independen yaitu usia, trombosit, dan hemoglobin kategori tidak normal. Pada variabel usia, nilai *hazard ratio* sebesar  $e^{-0,026105} = 0,974233$  yang berarti bahwa setiap kenaikan usia pasien sebesar satu satuan maka peluang untuk sembuh berkurang  $|0,974233-1| \times 100\% = 2,5767\%$ . Nilai *hazard ratio* yang diperoleh pada variabel trombosit sebesar  $e^{0,012708} = 1,012789$  yang berarti bahwa setiap bertambahnya jumlah trombosit sebesar satu satuan maka peluang untuk sembuh bertambah sebesar  $|1,012789-1| \times 100\% = 1,2789\%$ . Pada variabel hemoglobin kategori tidak normal, nilai *hazard ratio* yang diperoleh sebesar  $e^{0,844728} = 2,327346$  menunjukkan bahwa peluang sembuh bagi pasien DBD yang memiliki kadar hemoglobin normal 2,327346 kali lebih besar daripada pasien DBD yang memiliki kadar hemoglobin tidak normal.

## KESIMPULAN

Berdasarkan analisis yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa metode yang paling sesuai dalam menangani *ties* pada data pasien DBD yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang adalah persamaan regresi Cox PH menggunakan metode Exact.

$$h(t, X) = h_0(t) \exp(-0,026105 X_1 + 0,012708 X_3 + 0,844728 X_{6(TN)})$$

Faktor-faktor yang berpengaruh pada laju kesembuhan pasien adalah usia, trombosit dan kadar hemoglobin. Dari model regresi Cox *proportional hazard* yang terbentuk dapat disimpulkan bahwa setiap kenaikan usia pasien sebesar satu satuan maka peluang untuk sembuh berkurang sebesar 2,5767%, setiap bertambahnya jumlah trombosit sebesar satu satuan maka peluang untuk sembuh bertambah sebesar 1,2789%, peluang sembuh bagi pasien DBD yang memiliki kadar hemoglobin normal 2,327346 kali lebih besar daripada pasien DBD yang memiliki kadar hemoglobin tidak normal.

## DAFTAR PUSTAKA

- Allison, P. 2010. *Survival Analysis Using SAS: A Practical Guide*. USA: SAS Institute Inc.
- Collett, D. 2015. *Text in Statistical Science: Modelling Survival Data in Medical Research Third Edition*. USA: Chapman & Hall.
- Klein, J. P., dan Moeschberger, M. L. 2003. *Survival Analysis Techniques for Censored and Truncated Data Second Edition*. New York: Springer.
- Kleinbaum, D. G., dan Klein, M. 2012. *Survival Analysis A Self-Learning Text Third Edition*. New York: Springer.
- Lee, E. T., dan Wang, J. W. 2003. *Statistical Methods for Survival Data Analysis Third Edition*. USA: A John Wiley & Sons, Inc.
- Moore, D.F. 2016. *Applied Survival analysis Using R*. Switzerland: Springer.
- Sa'adah, A.F., Puerwono. 2022. Analisis Durasi Pembayaran Manfaat Pensiun Berkala pada Program Jaminan Sosial Pensiun di Indonesia Menggunakan Metode Cox Proportional Hazard. *Jurnal Gaussian* Vol. 11, No. 3, Hal: 407-417
- Silmi, A.L., Sudarno, dan Kartikasari, P. 2020. Perbandingan Model Regresi Kegagalan Proporsional dari Cox Menggunakan Metode Efron dan Exact. *Jurnal Gaussian* Vol. 9, No. 4, Hal:474-485
- Sukohar, A. 2014. Demam Berdarah Dengue. *Medula Unila* Vol. 2, No. 1: Hal. 1-15.
- Therneau, T.M., dan Grambsch, P. M. (2000). *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. New York: Springer-Verlag, Inc.
- Wuryandari, T., Danardono, dan Gunardi. 2021. Model Regresi Cox Proportional Hazard pada Data Durasi Proses Kelahiran dengan Ties. *Jurnal Statistika* Vol. 9, No. 1: Hal. 47-55.