

## ANALISIS MODEL REGRESI COX PROPORTIONAL HAZARD PADA DATA KETAHANAN HIDUP PASIEN HEMODIALISA MENGGUNAKAN METODE BRESLOW

Risky Trywita Saragih<sup>1\*</sup>, Triastuti Wuryandari, Deby Fakhriyana<sup>3</sup>

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

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

DOI: 10.14710/j.gauss.13.2.443-449

### Article Info:

Received: 2023-10-14

Accepted: 2024-12-19

Available Online: 2024-12-20

### Keywords:

Chronic Kidney; Hemodialysis;  
Survival; Cox Proportional Hazard;  
Breslow Method

**Abstract:** Chronic Kidney Disease is a pathophysiological stage with various etiologies which causes a progressive and irreversible decline in kidney function that culminates in kidney failure, thus requiring routine kidney therapy. Hemodialysis (HD) is one of the therapies for people with kidney disorders who have poor kidney function. The Cox *Proportional Hazard* Regression Model is a commonly used model in *survival* analysis to analyze time to events *or between* events. In the *survival* analysis data, there may be *ties* or joint events, so in this study Cox *Proportional Hazard* regression was used with the Breslow approach. This study aims to determine the factors that affect the *survival* time of hemodialysis patients, especially patients at Vita Insani Pematang Siantar Hospital, North Sumatra Province. Based on the results of the analysis obtained that hemodialysis patients who have high systolic blood pressure  $\geq 140$  chances of failure to survive greater than hemodialysis patients with normal systolic blood pressure. Therefore, hemodialysis patients with high systolic blood pressure need special attention.

## 1. PENDAHULUAN

Penyakit Ginjal Kronis yaitu tahap patofisiologi dengan bermacam etiologi dimana menyebabkan menurunnya fungsi ginjal secara progresif serta ireversibel, sering kali berpuncak pada gagal ginjal (Putri et al., 2023). Pasien gagal ginjal membutuhkan terapi pengganti ginjal permanen seperti cuci darah ataupun transplantasi ginjal (Suwitra, 2014). Di Indonesia, prevalensi Penyakit Ginjal Kronis (PGK) naik menjadi 0.38% menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesda, 2018). Menurut Presiden Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI, 2020) gagal ginjal menyebabkan pengeluaran dana terbesar keempat menyumbang 12% dari dana BPJS untuk penyakit katastrofik, setelah penyakit jantung, kanker, dan stroke. Pada penderita penyakit gagal ginjal kronis, organ tersebut telah tidak bisa berfungsi lagi secara baik, hingga diperlukan terapi guna menggantikan fungsi ginjal. Salah satu terapi yang bisa dilakukan oleh penderita gagal ginjal adalah Hemodialisa (HD). Hemodialisa (HD) adalah tindakan memisahkan atau menyaring atau membersihkan darah melalui penghalang semipermeabel pada individu dengan gagal ginjal yang parah atau terus menerus.

Analisis ketahanan hidup merupakan teknik statistik dimana variabel responnya adalah jumlah waktu hingga peristiwanya terjadi (Harlan, 2017). Regresi Cox atau dikenal dengan istilah Regresi Cox *Proportional Hazard* adalah bagian analisis *survival* dimana mempunyai variabel terikat yakni waktu ketahanan hidup, serta variabel bebasnya yang diyakini mempengaruhi waktu ketahanan hidupnya. Terkadang, sebuah penelitian ditemukan adanya kejadian bersama (*ties*) yang artinya ketika dua atau lebih individu mengalami kejadian gagal dengan waktu secara bersamaan. Kejadian bersama pada data tersebut dapat mengakibatkan permasalahan dalam membentuk *partial likelihood*. Salah satu cara pendekatan untuk mengestimasi *partial likelihood* pada data *ties* adalah metode Breslow.

Analisis *survival* diterapkan dalam penelitian ini yaitu menggunakan regresi Cox *Proportional Hazard* dengan metode pendekatan Breslow pada data pasien hemodialisa di RS Vita Insani Pematang Siantar Provinsi Sumatera Utara.

## 2. TINJAUAN PUSTAKA

Analisis ketahanan hidup adalah teknik statistik dalam menganalisis data dimana variabel yang dipertimbangkan yaitu waktu *survival*nya. Dalam analisis *survival* terdapat tiga jenis penyensoran, yaitu penyensoran kanan, penyensoran kiri, dan penyensoran selang (Kleinbaum & Klein, 2012)

Fungsi *survival*  $S(t)$  dapat dinyatakan dalam persamaan:

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

Fungsi *hazard*  $h(t)$  didefinisikan:

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

Model regresi Cox *Proportional Hazard* adalah

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

dengan  $h(t, X)$  adalah risiko kematian individu saat waktu  $t$  berdasarkan karakteristik  $X$ ;  $h_0(t)$  adalah fungsi hazard dasar;  $\beta_j$  adalah parameter dari model regresi, dengan  $j = 1, 2, \dots, p$  dan  $X_j$  adalah variabel independen, dengan  $j = 1, 2, \dots, p$ .

*Hazard ratio* didefinisikan sebagai pembagian antara hazard rate satu individu dengan individu lain.

$$\widehat{HR} = \frac{\widehat{h}_0(t) \exp(\sum_{j=1}^p \hat{\beta}_j X_{ij}^*)}{\widehat{h}_0(t) \exp(\sum_{j=1}^p \hat{\beta}_j X_{ij})} = \exp\left(\sum_{j=1}^p \hat{\beta}_j (X_{ij}^* - X_{ij})\right) \quad (4)$$

Fungsi *partial likelihood* dapat dirumuskan:

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^n \frac{\exp(\sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij})}{\sum_{l \in R(t_i)} \exp(\sum_{j=1}^p \beta_j x_{lj})} \quad (5)$$

dengan  $\beta_j$  adalah koefisien regresi;  $x_{ij}$  adalah nilai variabel dari individu ke- $i$  gagal pada waktu ke  $(t_i)$ ;  $x_{jl}$  adalah nilai variabel individu yang bertahan dan merupakan elemen  $R(t_i)$ , dan  $R(t_i)$  adalah himpunan risiko seluruh individu yang belum mengalami kejadian di waktu  $t_i$ .

Fungsi *log partial likelihood* yaitu

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

Estimasi fungsi *hazard* untuk objek ke- $i$  (Collet, 2015)

$$\hat{h}_i(t) = \exp(\hat{\beta}' x_i) \hat{h}_0(t) \quad (7)$$

Estimasi fungsi *baseline hazard* adalah

$$\hat{h}_0(t_j) = 1 - \xi_j$$

dengan

$$\xi_j = \left( 1 - \frac{\exp(\hat{\beta}' x_{(j)})}{\sum_{l \in R(t_j)} \exp(\hat{\beta}' x_{(l)})} \right)^{\exp(-\hat{\beta}' x_{(j)})} \quad (8)$$

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

$$\xi_j = \exp\left(\frac{-m_j}{\sum_{l \in R_{(j)}} \exp(\hat{\beta}' x_{(l)})}\right) \quad (9)$$

digunakan jika terdapat *ties*.

Fungsi *baseline survival* adalah:

$$\hat{S}_0(t) = \prod_{j=1}^k \xi_j \quad \text{dengan } k = 1, 2, \dots, r \quad (10)$$

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

$$\hat{H}_0(t) = -\log(\hat{S}_0(t)) = -\sum_{j=1}^k \log \xi_j$$

Terdapat beberapa cara pendekatan untuk mengestimasi *partial likelihood* pada data *ties* salah satunya adalah Breslow. Jika dibandingkan dengan metode lain, metode Breslow paling sederhana karena tidak intensif secara komputasi (Susenti, 2015).

persamaan *partial likelihood* dengan pendekatan Breslow adalah:

$$L(\beta_{\text{Breslow}}) = \prod_{i \in D} \frac{\exp(\beta' s_i)}{[\sum_{l \in R_{t_i}} \exp(\beta' x_l)]^{d_i}} \quad (11)$$

dengan  $L(\beta_{\text{Breslow}})$  adalah penduga kemungkinan maksimum berdasarkan parameter  $\beta$  dengan pendekatan *partial likelihood* Breslow;  $R_{t_i}$  adalah himpunan risiko seluruh individu yang belum memperoleh *event* di waktu tertentu;  $\beta'$  adalah parameter berdasarkan model regresi yang akan diestimasi;  $s_i$  adalah jumlah nilai kovariat ataupun variabel independennya ( $X_j$ ) saat waktu *event* bersama;  $X_1$  adalah variabel independen dari individu yang masih bertahan dan merupakan elemen dari  $R_{t_i}$ ;  $d_i$  adalah banyaknya kasus kejadian bersama (*ties*) di waktu ke  $t_i$  dan  $D$  adalah himpunan indeks  $i$  dari seluruh waktu *event* (seluruh  $t_i$  yang memperoleh *event*).

Pengujian asumsi *proportional hazard* adalah dengan pendekatan *Goodness of Fit* menggunakan *Schoenfeld residual*. Rumus mencari nilai *Schoenfeld residual* menurut Lee dan Wang (2003) adalah:

$$R_{ji} = \delta_i \left[ x_{ij} - \frac{\sum_{l \in R_{(t_i)}} x_{jl} \exp(\hat{\beta}' x_l)}{\sum_{l \in R_{(t_i)}} \exp(\hat{\beta}' x_l)} \right] \quad j = 1, 2, \dots, p; \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (12)$$

dengan  $R_{ji}$  adalah *schoenfeld residual* pada setiap variabel independen ke- $j$  dengan  $j = 1, 2, \dots, p$  pada individu ke- $i$  dengan  $i = 1, 2, \dots, n$ ;  $x_{ij}$  adalah nilai individu ke- $i$  dengan  $i = 1, 2, \dots, n$  dari variabel independen ke- $j$  dengan  $j = 1, 2, \dots, p$ ;  $\delta_i$  adalah status penyensoran dan  $\hat{\beta}$  adalah estimasi parameter dari  $\beta$ .

Langkah-langkah uji secara simultan (Uji *Ratio Likelihood*)

1. Hipotesis

$H_0 : \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_p = 0$  (secara simultan variabel independen tidak berpengaruh terhadap variabel dependen)

$H_1 : \text{Minimal ada satu } \beta_j \neq 0 \text{ dimana } j = 1, 2, \dots, p$  (Minimal ada satu variabel independent berpengaruh terhadap variabel dependen)

2. Tingkat Signifikansi

$\alpha = 5\%$

3. Statistik Uji

$$G = -2[\ln L_R - \ln L_f] \quad (13)$$

4. Kriteria Penolakan

$H_0$  ditolak apabila  $p\text{-value} < \alpha$  ataupun  $G \geq \chi^2_{\alpha, db=p}$ .

Langkah-langkah pengujian secara parsial:

1. Hipotesis  
 $H_0: \beta_j = 0$  (Variabel independen  $j$  tidak berpengaruh terhadap waktu *survival*)  
 $H_1: \beta_j \neq 0$  dimana  $j = 1, 2, \dots, p$  (Variabel independen  $j$  berpengaruh terhadap waktu *survival*)

2. Tingkat Signifikansi  
 $\alpha = 5\%$

3. Statistik Uji

$$Z = \frac{\hat{\beta}_j}{SE(\hat{\beta}_j)} \tag{14}$$

4. Kriteria Penolakan

$H_0$  ditolak apabila  $|Z| > Z_{\alpha/2}$  atau  $p\text{-value} < \alpha$

Menurut Collet (2014), terdapat tiga acara yang dapat dipakai untuk mendapatkan model terbaik yaitu eliminasi *backward*, seleksi *forward*, dan metode *stepwise*. Pada penelitian ini menggunakan eliminasi *backward* yang dilakukan dengan memasukkan seluruh variabel independent kemudian mengeliminasi satu persatu variabel independen hingga tersisa variabel yang signifikan saja.

### 3. METODE PENELITIAN

Jenis data yang digunakan pada penelitian ini adalah data sekunder. Data diperoleh dari data rekam medis pasien penderita gagal ginjal yang menjalani hemodialisa di RS Vita Insani Pematang Siantar Provinsi Sumatera Utara periode September 2016 sampai Desember 2022.

Berikut adalah variabel-variabel yang digunakan dalam penelitian ini: lama waktu *survival*, status pasien, usia ( $X_1$ ), jenis kelamin ( $X_2$ ), diagnosa keperawatan ( $X_3$ ), kadar ureum ( $X_4$ ), waktu dialisis ( $X_5$ ), kadar hemoglobin ( $X_6$ ), tekanan darah sistolik ( $X_7$ ), dan tekanan darah diastolik ( $X_8$ ).

Tahapan analisis data:

1. Melakukan analisis deskriptif
2. Membuat model awal regresi *Cox Proportional Hazard* dengan metode Breslow
3. Melakukan pengujian asumsi *Cox Proportional Hazard* dengan metode Breslow
4. Melakukan uji signifikansi parameter secara simultan dan uji parsial
5. Penentuan model terbaik dari Regresi *Cox Proportional Hazard* dengan metode Breslow menggunakan eliminasi *backward*.
6. Melakukan interpretasi model Regresi *Cox Proportional Hazard* dengan metode Breslow.

### 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Persamaan model awal Regresi *Cox Proportional Hazard* dengan pendekatan Breslow adalah:

$$(t, X) = h_0(t) \exp(0,014498 X_1 - 0,464962 X_2 + 0,502736 X_3 + 0,001919 X_4 - 1,213950 X_5 - 0,344319 X_6 + 1,627988 X_7 + 0,362447 X_8)$$

Berikut adalah hasil pengujian asumsi *proportional hazard*

Tabel 1. Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* Pendekatan Breslow

Variabel	P-Value	Keputusan
$X_1$	0,569	Gagal tolak $H_0$
$X_2$	0,214	Gagal tolak $H_0$
$X_3$	0,671	Gagal tolak $H_0$

X <sub>4</sub>	0,779	Gagal tolak H <sub>0</sub>
X <sub>5</sub>	0,972	Gagal tolak H <sub>0</sub>
X <sub>6</sub>	0,566	Gagal tolak H <sub>0</sub>
X <sub>7</sub>	0,084	Gagal tolak H <sub>0</sub>
X <sub>8</sub>	0,067	Gagal tolak H <sub>0</sub>

Berdasarkan tabel 1 tersebut, pada taraf signifikansi  $\alpha = 5\%$ , asumsi *Proportional Hazard* terpenuhi pada semua variabel. Hasil pengujian rasio likelihood juga menunjukkan bahwa terdapat satu atau beberapa dari variabel independen yang berpengaruh signifikan terhadap waktu *survival* pasien hemodialisa, karena  $(G = 20,37) > (\chi^2 (5\%;8) = 15,50731)$  atau  $(p\text{-value} = 0,009) < (\alpha = 0,05)$ . Selanjutnya dilakukan uji Wald.

Tabel 2. Uji Wald Model Awal dengan Pendekatan Breslow

Variabel	$\beta_j$	SE( $\beta_j$ )	Z	P-Value	Keputusan
X <sub>1</sub>	0,014498	0,023930	0,606	0,54459	Gagal tolak H <sub>0</sub>
X <sub>2</sub>	-0,464962	0,557977	-0,833	0,40468	Gagal tolak H <sub>0</sub>
X <sub>3</sub>	0,502736	0,458922	1,095	0,27331	Gagal tolak H <sub>0</sub>
X <sub>4</sub>	0,001919	0,002910	0,659	0,50972	Gagal tolak H <sub>0</sub>
X <sub>5</sub>	-1,213950	0,590977	-2,054	0,03996	Tolak H <sub>0</sub>
X <sub>6</sub>	-0,344319	0,147393	-2,336	0,01949	Tolak H <sub>0</sub>
X <sub>7</sub>	1,627988	0,557032	2,923	0,00347	Tolak H <sub>0</sub>
X <sub>8</sub>	0,362447	0,627036	0,578	0,56324	Gagal tolak H <sub>0</sub>

Berdasarkan tabel 2, pada taraf signifikansi  $\alpha = 5\%$  variabel X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, dan X<sub>8</sub> tidak signifikan terhadap model, sehingga dilakukan *eliminasi backward*. Hasil pengujian *rasio likelihood* model akhir bahwa variabel tekanan darah sistolik (X<sub>7</sub>) berpengaruh terhadap waktu *survival*, karena  $(G = 10,87) > (\chi^2 (5\%;1) = 3,84146)$  atau  $(p\text{-value} = 0,001) < (\alpha = 0,05)$ . Selanjutnya dilakukan uji Wald.

Tabel 3. Uji Wald Model Akhir dengan Pendekatan Breslow

Variabel	$\beta_j$	SE( $\beta_j$ )	Z	P-Value	Keputusan
X <sub>7</sub>	1,3851	0,4239	3,267	0,00109	H <sub>0</sub> ditolak

Berdasarkan tabel 3, pada taraf signifikansi  $\alpha = 5\%$ , dapat disimpulkan bahwa variabel tekanan darah sistolik (X<sub>7</sub>) secara parsial signifikan terhadap waktu *survival*. Karena variabel tekanan darah sistolik (X<sub>7</sub>) pada model telah signifikan, maka diperoleh model akhir *Cox Proportional Hazard* dengan pendekatan Breslow yaitu::

$$h(t, X) = h_0(t) \exp(1,3851 X_7)$$

Perhitungan nilai taksiran *baseline hazard function*, *survival function*, dan *baseline cumulative hazard function* dapat dilakukan dengan menghitung nilai  $\xi_j$  terlebih dahulu. Tabel 4 berikut inferensi statistik meliputi taksiran nilai  $\xi_j$ ,  $\hat{h}_0(t)$ ,  $\hat{S}_0(t)$ , dan  $\hat{H}_0(t)$  dimana nilai  $\hat{h}_0(t)$  yang didapatkan merupakan nilai *baseline hazard function* di persamaan *Cox Proportional Hazard*.

Tabel 4. Nilai  $\xi_j$ ,  $\hat{h}_0(t)$ ,  $\hat{S}_0(t)$ , dan  $\hat{H}_0(t)$

Time	$\xi_j$	$\hat{h}_0(t)$	$\hat{S}_0(t)$	$\hat{H}_0(t)$
279	0,9906	0,0094	0,9906	0,0094
345	0,9902	0,0098	0,9809	0,0193
371	0,9898	0,0102	0,9710	0,0295
427	0,9894	0,0106	0,9607	0,0401
705	0,9785	0,0215	0,9400	0,0619
891	0,9879	0,0121	0,9286	0,0741
915	0,9969	0,0031	0,9257	0,0772

965	0,9871	0,0129	0,9137	0,0902
1017	0,9864	0,0136	0,9013	0,1040
1040	0,9856	0,0144	0,8883	0,1185
1158	0,9847	0,0153	0,8747	0,1339
1200	0,9837	0,0163	0,8605	0,1503
1282	0,9830	0,0170	0,8459	0,1674
1318	0,9827	0,0173	0,8313	0,1848
1358	1,0000	0,0000	0,8313	0,1848
1444	0,9798	0,0202	0,8145	0,2052
1467	0,9746	0,0254	0,7938	0,2309
1500	0,9718	0,0282	0,7714	0,2595
1525	0,9697	0,0303	0,7480	0,2903
1616	0,9687	0,0313	0,7247	0,3221
1708	0,9677	0,0323	0,7013	0,3549
1778	0,9667	0,0333	0,6779	0,3888
1839	0,9655	0,0345	0,6545	0,4239
1867	0,9643	0,0357	0,6311	0,4603
2007	0,9636	0,0364	0,6082	0,4973
2080	0,9583	0,0417	0,5828	0,5399
2143	0,9167	0,0833	0,5342	0,6269
2179	0,9459	0,0541	0,5053	0,6825
2209	0,9254	0,0746	0,4676	0,7601
2234	1,0000	0,0000	0,4676	0,7601
2254	1,0000	0,0000	0,4676	0,7601

Perhitungan *hazard ratio* diperoleh:

$$HR = \frac{\hat{h}(t|X^*)}{\hat{h}(t|X)} = \exp[1,3851(1-0)] = 3,99522$$

dengan  $X^*$  adalah pasien hemodialisa yang punya TD sistolik tinggi dan  $X$  adalah pasien hemodialisa yang punya TD sistolik normal. Interpretasi model Regresi Cox *Proportional Hazard* dengan menggunakan metode Breslow menunjukkan bahwa pasien hemodialisa dengan tekanan darah sistolik tinggi mengalami kegagalan bertahan hidup lebih besar dari pasien hemodialisa dengan tekanan darah sistolik normal. Oleh karena itu, pasien hemodialisa dengan tekanan darah sistolik tinggi perlu mendapatkan perhatian khusus.

## 5. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan mengenai Regresi Cox *proportional hazard* menggunakan metode Breslow, maka diperoleh kesimpulan bahwa pasien hemodialisa yang memiliki tekanan darah sistolik tinggi  $\geq 140$  peluang mengalami kegagalan bertahan hidup lebih besar dari pasien hemodialisa dengan tekanan darah sistolik normal. Oleh karena itu, pasien dengan tekanan sistolik tinggi perlu mendapatkan perhatian khusus.

## DAFTAR PUSTAKA

- Collett, D. 2015. *Modelling Survival Data in Medical Research*, Third Edition. New York: Chapman & Hall/CRC.
- Gio, P., U., & Effendie, A., R. 2017. *Belajar bahasa Pemrograman R (Dilengkapi Cara Membuat Aplikasi Olah Data Sederhana dengan R Shiny)*. Medan: USU Press.
- Harlan, J. 2017. *Analisis Survival*. Depok: Gunadarma.

- Khinanti, A. S., Sudarno, S., & Wuryandari, T. (2021). MODEL REGRESI COX PROPORTIONAL HAZARD PADA DATA KETAHANAN HIDUP PASIEN HEMODIALISA. *Jurnal Gaussian*, 10(2), 303-314.
- 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.
- Riyani, E., Shantika, M., & Imro'ah, N.,2022. Analisis Model Regresi Cox Proportional Hazard Menggunakan Metode Breslow. *Buletin Ilmiah Mat.Stat. dan terapannya (Bimaster)*, Vol. 11, Hal 659-666.
- Setiani, Eri, Sudarno, Rukun Santoso. 2019. Perbandingan Model Regresi Cox Proportional Hazard Menggunakan Metode Breslow dan Efron (Studi Kasus: Penderita Stroke di RSUD Tugurejo Kota Semarang). *Jurnal Gaussian* Vol.8, No. 1:93-105.
- Suwitra, K.2014. *Buku Ajar Penyakit Dalam Jilid I*. Edisi VI. Jakarta: Interna Publishing.