

Analisis *Survival* dengan Model Regresi *Cox* (Studi Kasus: Pasien Penderita Tuberkulosis di RSUD Dr. Soetomo Surabaya)

Mariatul Ilmiah, Farida Agustini W, dan Nuri Wahyuningsih
Jurusan Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,
Institut Teknologi Sepuluh Nopember (ITS)
Sukolilo, Surabaya 60111

E-mail: farida@matematika.its.ac.id

Abstrak— Tuberkulosis merupakan salah satu penyakit menular yang bersifat mematikan. Penyakit ini berada pada urutan kedua dari sejumlah penyakit menular yang masuk 10 besar penyebab kematian di Indonesia. Untuk menekan jumlah penderita Tuberkulosis, pada tahun 1994 pemerintah Indonesia telah bekerjasama dengan WHO untuk mengadakan suatu program pengobatan terhadap pasien Tuberkulosis. Program tersebut dikenal dengan nama DOTS (*Directly Observed Treatment Shortcourse*). Faktor-faktor yang diduga mempengaruhi laju keberhasilan pengobatan pasien Tuberkulosis di RSUD Dr. Soetomo Surabaya diantaranya adalah jenis kelamin, usia, klasifikasi penyakit, tipe pasien, hasil pemeriksaan dahak, dan keteraturan berobat. Berdasarkan faktor tersebut dilakukan analisis *survival* dengan model regresi *Cox proportional hazard* untuk mengetahui faktor yang mempengaruhi laju keberhasilan pengobatan pasien Tuberkulosis. Berdasarkan hasil seleksi model diperoleh model terbaik dengan variabel keteraturan berobat yang berpengaruh secara signifikan terhadap laju keberhasilan pengobatan pasien Tuberkulosis. Pasien Tuberkulosis yang teratur berobat memiliki risiko keberhasilan berobat 3 kali lebih besar daripada pasien yang tidak teratur berobat.

Kata Kunci— Tuberkulosis, DOTS, Analisis *Survival*, *Cox proportional hazard*

I. PENDAHULUAN

TUBERKULOSIS merupakan salah satu penyakit pembunuh di antara sekian banyak penyakit infeksi lainnya. Menurut profil kesehatan Indonesia oleh Kementerian Kesehatan RI, jumlah kasus baru Tuberkulosis di Jawa Timur menurut jenis kelamin sebanyak 41.002 kasus dan jumlah kematian penderita Tuberkulosis adalah sebanyak 1.290 [1]. Menurut Kepala Bidang Penyakit Menular dan Tropis, Departemen Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, yaitu Hindri, Tuberkulosis berada pada urutan kedua dari sejumlah penyakit menular yang masuk 10 besar penyebab kematian di Indonesia [2].

Untuk menekan jumlah penderita Tuberkulosis, pada tahun 1994 pemerintah Indonesia telah bekerjasama dengan WHO untuk mengadakan suatu program pengobatan terhadap pasien Tuberkulosis. Program tersebut dikenal dengan nama DOTS (*Directly Observed Treatment Shortcourse*), yaitu pengawasan langsung menelan obat jangka pendek setiap hari oleh pengawas. Meskipun telah ditetapkan strategi DOTS, jumlah penderita Tuberkulosis di Indonesia masih banyak walaupun sudah berkurang dari jumlah penderita sebelumnya. Berdasarkan penjelasan tersebut maka perlu dilakukan suatu analisis untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi laju

keberhasilan pengobatan pasien Tuberkulosis yang mengikuti program DOTS sampai pasien dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap. Dengan demikian dibutuhkan suatu metode analisis data ketahanan yang disebut dengan analisis *survival*.

Dalam memodelkan *survival time* dengan variabel prediktor yang mempengaruhi fungsi *hazard* adalah dengan regresi *Cox*, regresi tersebut pertama kali dikembangkan oleh *Cox*. Model regresi *Cox* dapat disebut juga dengan model *Cox proportional hazard* karena asumsi *proportional hazard*-nya, yaitu rasio dari fungsi *hazard* dua individu yang berbeda adalah konstan dari waktu ke waktu [3]. Regresi *Cox* digunakan untuk analisis data dengan variabel respon yang berupa *survival time*. Kelebihan dari regresi ini adalah data *survival* tidak harus memiliki fungsi dari distribusi tertentu. Model regresi *Cox* dapat menjelaskan pengaruh dari variabel prediktor terhadap waktu ketahanan individu sebagai variabel respon.

Berdasarkan penelitian sebelumnya, telah dilakukan analisis *survival* pada pasien penderita Kanker Payudara di Turki dengan menggunakan regresi *Cox* dan *Random Survival Forest* (RSF) untuk mengetahui faktor resiko yang mempengaruhi kelangsungan hidup pasien. Hasil penelitiannya adalah dengan menggunakan analisis regresi *Cox* memberikan analisis hasil lebih baik daripada menggunakan *Random Survival Forest* (RSF), sebab dengan menggunakan RSF menghasilkan *p-value* yang tidak signifikan [4]. Untuk penggunaan model regresi *Cox* dalam analisis *survival* diantaranya adalah memodelkan dan memprediksi popularitas dari konten online dengan model regresi *Cox proportional hazard* [5] dan menganalisis faktor-faktor yang mempengaruhi laju kesembuhan pasien penderita Demam Berdarah Dengue (DBD) di Rumah Sakit Haji dengan regresi *Cox* [6]. Penelitian sebelumnya mengenai Tuberkulosis telah dilakukan oleh Eldira Sukmawati yang meneliti tentang analisis faktor-faktor yang mempengaruhi laju kesembuhan penderita Tuberkulosis yang di RSUD Ibnu Sina Gresik [7].

Dalam Tugas Akhir ini akan dilakukan analisis *survival* dengan model regresi *Cox proportional hazard* terhadap ketahanan hidup pasien Tuberkulosis yang menjalani program DOTS (*Directly Observed Treatment Shortcourse*) di RSUD Dr. Soetomo Surabaya untuk mendapatkan faktor-faktor yang mempengaruhi laju keberhasilan pengobatan pasien Tuberkulosis dan mengetahui seberapa besar risiko keberhasilan pengobatan pasien berdasarkan variabel prediktor yang berpengaruh secara signifikan.

II. METODE PENELITIAN

1. Studi Pendahuluan Literatur

Pada tahap ini dilakukan studi pendahuluan untuk menentukan tujuan dan permasalahan dalam Tugas Akhir. Selanjutnya dilakukan studi literatur untuk mendapatkan pemahaman tentang analisis *survival* dengan model regresi *Cox* dan mengenai penyakit Tuberkulosis sebelum menentukan faktor-faktor yang dianggap mempengaruhi laju keberhasilan pengobatan dari pasien penderita Tuberkulosis.

2. Sumber Data

1. Data yang digunakan adalah data rekam medik pasien Tuberkulosis yang menjalani program DOTS di RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada bulan Januari 2014 sampai April 2015. *Event* yang diamati adalah kesembuhan atau pengobatan lengkap. Data tersensor adalah pasien yang pindah rumah sakit dan putus berobat. Variabel respon yang digunakan adalah lama pasien Tuberkulosis menjalani pengobatan (T) dan dihitung dalam skala hari. Variabel prediktornya adalah jenis kelamin (X_1), usia (X_2), klasifikasi penyakit (X_3), tipe pasien (X_4), hasil tes dahak pertama (X_5), dan keteraturan berobat (X_6).

3. Analisis Data

Berikut adalah langkah-langkah proses analisis data sehingga didapatkan model yang signifikan dan interpretasi dari model tersebut.

- Melakukan estimasi parameter model regresi *Cox proportional hazard* dengan menggunakan metode *Maximum Likelihood Estimation* (MLE).
- Membentuk model awal regresi *Cox proportional hazard*.
- Melakukan uji signifikansi parameter dengan uji serentak dan uji parsial.
- Melakukan pemeriksaan asumsi *proportional hazard* dengan menggunakan pendekatan *Godness of Fit*.
- Melakukan seleksi model terbaik.
- Menyusun model regresi *Cox proportional hazard* sesuai dengan variabel prediktor yang berpengaruh secara signifikan.
- Menghitung rasio *hazard* dari variabel prediktor yang berpengaruh secara signifikan terhadap model untuk mengetahui laju keberhasilan pengobatan pada setiap kategori dari variabel prediktor.

4. Penarikan Kesimpulan

Memberikan kesimpulan dari hasil analisis yang telah dikerjakan.

III. ANALISIS DAN PEMBAHASAN

A. Pemodelan Regresi Cox

Sebelum menentukan model regresi *Cox* yang sesuai dengan data Tugas Akhir, terlebih dahulu dilakukan estimasi parameter model. Selanjutnya dilakukan uji signifikansi model dan pemeriksaan asumsi *proportional hazard*, kemudian dilakukan seleksi model sampai didapatkan model yang signifikan.

1. Estimasi Parameter Model

Dalam mengestimasi parameter $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$ digunakan metode *Maximum Likelihood Estimation* (MLE), yaitu memaksimalkan fungsi *likelihood*. Nilai maksimum fungsi *likelihood* diperoleh dengan menyamakan turunan dari *ln-likelihood* dengan nol.

Misalkan terdapat n individu yang diamati dengan k individu tidak tersensor dan $(n - k)$ adalah individu tersensor

dan $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(k)}$ merupakan waktu ketahanan terurut tak tersensor, sehingga $t_{(j)}$ adalah urutan waktu kegagalan ke- j , maka fungsi *likelihood* untuk model *proportional hazard* adalah [3]:

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

dengan β merupakan vektor parameter regresi, x_j merupakan vektor variabel prediktor dari individu yang mengalami *event* pada saat $t_{(j)}$, dan $R(t_{(j)})$ merupakan himpunan individu yang berisiko gagal pada waktu $t_{(j)}$.

Persamaan (1) tidak dapat digunakan jika terdapat *ties* pada data. *Ties* adalah keadaan dimana terdapat dua individu atau lebih yang mengalami *event* pada waktu yang sama.

Pada data yang digunakan dalam Tugas Akhir ini terdapat dua atau lebih individu yang sembuh atau pengobatannya lengkap pada waktu yang bersamaan, sehingga fungsi *likelihood* pada persamaan (1) tidak dapat digunakan untuk mengestimasi parameter model. Banyak metode yang dapat digunakan untuk mengestimasi parameter pada kasus *ties*, salah satunya adalah dengan pendekatan *Breslow*. Dalam Tugas Akhir ini digunakan pendekatan *Breslow* untuk mengestimasi parameter model. Fungsi *likelihood* dengan pendekatan *Breslow* dinyatakan dengan [3]:

$$L(\beta) = \prod_{j=1}^k \frac{\exp(\beta' s_j)}{\left(\sum_{l \in R(t_j)} \exp(\beta' x_l)\right)^{d_j}} \quad (2)$$

dengan s_j adalah vektor penjumlahan dari setiap p variabel prediktor untuk individu-individu yang mengalami *event* pada waktu ke- j , $t_{(j)}$ dimana $j = 1, 2, \dots, k$ dan d_j adalah jumlah kasus *ties* pada waktu $t_{(j)}$.

Setelah didapatkan fungsi *likelihood*, selanjutnya dilakukan transformasi logaritma terhadap persamaan (2), sehingga diperoleh fungsi *ln-likelihood* yang bersesuaian, yaitu:

$$\ln L(\beta) = \ln \prod_{j=1}^k \frac{\exp(\beta' s_j)}{\left(\sum_{l \in R(t_j)} \exp(\beta' x_l)\right)^{d_j}} \quad (3)$$

sesuai dengan sifat logaritma natural, persamaan (3) dapat dinyatakan dengan:

$$\begin{aligned} \ln L(\beta) &= \sum_{j=1}^k \ln \left(\frac{\exp(\beta' s_j)}{\left(\sum_{l \in R(t_j)} \exp(\beta' x_l)\right)^{d_j}} \right) \\ &= \sum_{j=1}^k \left((\beta' s_j) - \ln \left(\sum_{l \in R(t_j)} \exp(\beta' x_l) \right)^{d_j} \right) \\ &= \sum_{j=1}^k \left(\beta' s_j - d_j \ln \left(\sum_{l \in R(t_j)} \exp(\beta' x_l) \right) \right) \end{aligned} \quad (4)$$

persamaan (4) dapat dinyatakan dengan:

$$\ln L(\beta) = \sum_{j=1}^k \left(\sum_{h=1}^p (\beta_h s_{jh}) - d_j \ln \left(\sum_{l \in R(t_j)} \exp \sum_{h=1}^p (\beta_h x_{hl}) \right) \right).$$

Langkah selanjutnya untuk mengestimasi parameter β pada model adalah mencari turunan pertama dari fungsi *ln-likelihood* terhadap parameter β kemudian disama dengankan nol. Turunan pertama fungsi *ln-likelihood* terhadap parameter β sebagai berikut:

$$\frac{\partial \ln L(\beta)}{\partial \beta_1} = \sum_{j=1}^k \left[s_{1j} - \frac{d_j \sum_{l \in R(t_j)} x_{1l} \exp \sum_{h=1}^p (\beta_h x_{hl})}{\left(\sum_{l \in R(t_j)} \exp \sum_{h=1}^p (\beta_h x_{hl})\right)} \right]$$

$$\frac{\partial \ln L(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_2} = \sum_{j=1}^k \left[s_{2j} - \frac{d_j \sum_{l \in R(t_j)} x_{2l} \exp \sum_{h=1}^p (\beta_h x_{hl})}{\left(\sum_{l \in R(t_j)} \exp \sum_{h=1}^p (\beta_h x_{hl}) \right)} \right] \quad (5)$$

$$\frac{\partial \ln L(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_p} = \sum_{j=1}^k \left[s_{pj} - \frac{d_j \sum_{l \in R(t_j)} x_{pl} \exp \sum_{h=1}^p (\beta_h x_{hl})}{\left(\sum_{l \in R(t_j)} \exp \sum_{h=1}^p (\beta_h x_{hl}) \right)} \right]$$

Nilai turunan pertama yang ditunjukkan pada persamaan (5) menghasilkan bentuk yang tidak *closed form*. Sehingga untuk mendapatkan nilai estimasi parameter $\boldsymbol{\beta}$ digunakan metode numerik yaitu dengan iterasi Newton Rapshon. Persamaan iterasi Newton Rapshon dinyatakan dengan [3]:

$$\hat{\boldsymbol{\beta}}_{l+1} = \hat{\boldsymbol{\beta}}_l - \mathbf{H}^{-1}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_l) \mathbf{g}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_l)$$

dimana vektor $\mathbf{g}(\boldsymbol{\beta})$ merupakan turunan pertama fungsi *ln-likelihood* terhadap parameter $\boldsymbol{\beta}$. $\mathbf{H}(\boldsymbol{\beta})$ adalah matriks Hessian berukuran $p \times p$ yang berisi turunan kedua dari fungsi *ln-likelihood* terhadap parameter $\boldsymbol{\beta}$. Berikut ini adalah turunan kedua dari fungsi *ln-likelihood* terhadap parameter $\boldsymbol{\beta}$.

$$\frac{\partial^2 \ln L(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_y \partial \beta_{y^*}} = - \sum_{j=1}^k d_j \frac{\left(\sum_{l \in R(t_j)} x_{yl} x_{y^*l} \exp \sum_{h=1}^p (\beta_h x_{hl}) \right)}{\left(\sum_{l \in R(t_j)} \exp \sum_{h=1}^p (\beta_h x_{hl}) \right)^2} + \sum_{j=1}^k d_j \frac{\left(\sum_{l \in R(t_j)} x_{yl} \exp \sum_{h=1}^p (\beta_h x_{hl}) \right) \left(\sum_{l \in R(t_j)} x_{y^*l} \exp \sum_{h=1}^p (\beta_h x_{hl}) \right)}{\left(\sum_{l \in R(t_j)} \exp \sum_{h=1}^p (\beta_h x_{hl}) \right)^2}$$

dengan $y, y^* = 0, 1, 2, \dots, p$.

Bentuk umum estimasi parameter dengan metode iterasi Newton Rapshon, yaitu:

$$\begin{bmatrix} \hat{\beta}_{1(l+1)} \\ \vdots \\ \hat{\beta}_{p(l+1)} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \hat{\beta}_{1(l)} \\ \vdots \\ \hat{\beta}_{p(l)} \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 \ln L(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_1 \partial \beta_1} & \dots & \frac{\partial^2 \ln L(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_1 \partial \beta_p} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 \ln L(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_p \partial \beta_1} & \dots & \frac{\partial^2 \ln L(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_p \partial \beta_p} \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \frac{\partial \ln L(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_1} \\ \vdots \\ \frac{\partial \ln L(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_p} \end{bmatrix}$$

Iterasi berhenti jika $|\hat{\boldsymbol{\beta}}_{l+1} - \hat{\boldsymbol{\beta}}_l| \leq \varepsilon$, dimana ε merupakan bilangan positif terkecil.

Dengan menggunakan bantuan *software* SPSS diperoleh estimasi parameter dengan metode *Breslow* untuk setiap variabel prediktor pada data ketahanan pasien penderita Tuberkulosis sebagai berikut:

Tabel 1. Estimasi Parameter Model

Variabel	$\hat{\beta}$	$SE(\hat{\beta})$
Jenis kelamin (X_1)	-0,044	0,508
Usia (X_2)	-0,016	0,023
Klasifikasi penyakit (paru) ($X_{3(1)}$)	-0,322	1,202
Klasifikasi penyakit (ekstra paru) ($X_{3(2)}$)	-1,087	1,382
Tipe pasien (baru) ($X_{4(1)}$)	13,815	124,559
Hasil tes dahak (-) ($X_{5(1)}$)	0,112	0,824
Hasil tes dahak (+) ($X_{5(2)}$)	0,080	1,410
Keteraturan berobat (X_6)	13,102	124,555

Berdasarkan hasil estimasi parameter pada Tabel 1, diperoleh model regresi *Cox proportional hazard* awal sebagai berikut:

$$h(t) = h_0(t) \exp(-0,044X_1 - 0,016X_2 - 0,322X_{3(1)} - 1,087X_{3(2)} + 13,815X_{4(1)} + 0,112X_{5(1)} + 0,080X_{5(2)} + 13,102X_6)$$

dengan:

$h(t)$: fungsi *hazard* pada waktu t

$h_0(t)$: fungsi *baseline hazard*

2. Uji Signifikansi Parameter Model Awal

Pada pengujian signifikansi parameter terdapat dua uji yang dilakukan, yaitu uji secara serentak dan uji secara parsial.

a. Uji serentak [3]

Hipotesa:

$H_0 : \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_6 = 0$ (tidak ada variabel prediktor yang signifikan)

$H_1 : \beta_h \neq 0, h = 1, 2, \dots, 6$ (minimal ada satu variabel prediktor yang signifikan)

Statistik Uji:

$$G^2 = -2(\ln L_R - \ln L_F) = -2(-58,6365 - (-43,0035)) = 117,273 - 86,007 = 31,266$$

dengan:

L_R : nilai fungsi *likelihood* pada model tanpa variabel

L_F : nilai fungsi *likelihood* pada model dengan variabel dengan $\alpha = 0,05$ dan derajat kebebasan 8 diperoleh

$$\chi_{tabel}^2 = \chi_{\alpha, 8}^2 = 15,507$$

Kriteria Uji:

Karena $G^2 = 31,266 > 15,507$, H_0 ditolak. Jadi terdapat variabel prediktor yang signifikan terhadap model.

b. Uji Parsial [3]

Berikut uji parsial untuk jenis kelamin.

Hipotesa:

$H_0 : \beta_1 = 0$ (variabel jenis kelamin tidak signifikan)

$H_1 : \beta_1 \neq 0$ (variabel jenis kelamin signifikan)

Statistik Uji:

$$W^2 = \left[\frac{\hat{\beta}_1}{SE(\hat{\beta}_1)} \right]^2 = \left(\frac{-0,044}{0,508} \right)^2 = 0,0075$$

dengan:

$\hat{\beta}_1$: estimasi parameter dari variabel jenis kelamin

$SE(\hat{\beta}_1)$: standar error koefisien dari variabel jenis kelamin

dengan $\alpha = 0,05$ dan derajat kebebasan 1 diperoleh

$$\chi_{tabel}^2 = \chi_{\alpha, 1}^2 = 3,841$$

Kriteria Uji:

Karena $W^2 = 0,0075 < 3,841$, H_0 diterima. Jadi jenis kelamin tidak berpengaruh secara signifikan terhadap variabel respon.

Dengan cara yang sama sesuai dengan pengujian pada jenis kelamin, didapatkan hasil uji parsial untuk variabel prediktor lain yang ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji Parsial

Variabel	W^2	χ_{tabel}^2	Kriteria Uji
X_1	0,0075	3,841	$W^2 < \chi_{tabel}^2$
X_2	0,524	3,841	$W^2 < \chi_{tabel}^2$
$X_{3(1)}$	0,072	3,841	$W^2 < \chi_{tabel}^2$
$X_{3(2)}$	0,619	3,841	$W^2 < \chi_{tabel}^2$
$X_{4(1)}$	0,012	3,841	$W^2 < \chi_{tabel}^2$
$X_{5(1)}$	0,019	3,841	$W^2 < \chi_{tabel}^2$
$X_{5(2)}$	0,003	3,841	$W^2 < \chi_{tabel}^2$
X_6	0,012	3,841	$W^2 < \chi_{tabel}^2$

Berdasarkan hasil kriteria uji pada Tabel 2 disimpulkan bahwa semua variabel pada model tidak signifikan,

sehingga model dengan semua variabel prediktor bukan model yang sesuai (model yang terbaik).

3. Pemeriksaan Asumsi *Proportional Hazard*

Pemeriksaan asumsi *proportional hazard* dalam Tugas Akhir ini menggunakan pendekatan *Goodness of Fit*. Asumsi *proportional hazard* terpenuhi jika tidak terdapat kolerasi antara rank *survival time* dengan *Schoenfeld residual* masing-masing variabel prediktor. Untuk menunjukkan tidak ada kolerasi antara rank *survival time* dengan *Schoenfeld residual*, dilakukan dengan pengujian kolerasi Pearson. Sebelum dilakukan pengujian, terlebih dahulu dicari nilai koefisien kolerasi Pearson. Berikut hasil perhitungan koefisien kolerasi Pearson antara rank *survival time* dengan *Schoenfeld residual* jenis kelamin [8]:

$$r_{w,e_1} = \frac{k \sum_j^k w_j e_{1j} - (\sum_j^k w_j) (\sum_j^k e_{1j})}{\sqrt{k \sum_j^k w_j^2 - (\sum_j^k w_j)^2} \sqrt{k \sum_j^k e_{1j}^2 - (\sum_j^k e_{1j})^2}}$$

$$= \frac{(25)(-27,299) - (325)(0,00001)}{\sqrt{(25)(5521) - (325)^2} \sqrt{(25)(4,1517) - (4,10^{-7})^2}}$$

$$= \frac{-682,477 - 0,00325}{-682,48}$$

$$= \frac{1833,812}{-682,48}$$

$$= -0,372$$

dengan:

r_{w,e_1} : koefisien kolerasi Pearson antara rank *survival time* *Schoenfeld residual* jenis kelamin

k : banyak data yang tidak tersensor

w : rank *survival time*

e_1 : *Schoenfeld residual* jenis kelamin.

Hipotesis yang digunakan dalam pengujian kolerasi:

H_0 : $\rho = 0$ (tidak terdapat kolerasi antara *survival time* dengan *Schoenfeld residual*)

H_1 : $\rho \neq 0$ (terdapat kolerasi antara *survival time* dengan *Schoenfeld residual*)

Statistik Uji:

$$t_{hit} = \frac{r_{w,e_1} \sqrt{k-2}}{\sqrt{1-r_{w,e_1}^2}}$$

$$= \frac{-0,372 \sqrt{25-2}}{\sqrt{1-0,138}}$$

$$= \frac{1,784}{\sqrt{0,862}}$$

$$= -1,922$$

dengan $\alpha = 0,05$ dan derajat kebebasan $k-2$ diperoleh

$$t_{tabel} = t_{\frac{\alpha}{2}, k-2}$$

$$= t_{0,025, 25-2}$$

$$= 2,069$$

Kriteria Uji:

Karena $|t_{hit}| = 1,922 < 2,069$, H_0 diterima. Artinya tidak terdapat kolerasi antara *survival time* dengan *Schoenfeld residual* jenis kelamin sehingga dapat disimpulkan bahwa asumsi *proportional hazard* untuk jenis kelamin terpenuhi.

Dengan cara yang sama sesuai dengan pengujian pada *Schoenfeld residual* jenis kelamin, diperoleh hasil uji kolerasi Pearson antara rank *survival time* dengan *Schoenfeld residual* masing-masing variabel prediktor yang ditunjukkan pada Tabel 4.3. Pada Tabel tersebut ditunjukkan bahwa $|t_{hit}| < t_{0,025, 25-2} = 2,069$ untuk semua variabel, artinya tidak terdapat kolerasi antara *survival time* dengan *Schoenfeld residual*, sehingga dapat disimpulkan bahwa semua variabel prediktor memenuhi asumsi *proportional hazard*.

Table 3. Hasil Uji Kolerasi Pearson antara Rank *Survival Time* dengan *Schoenfeld Residual*.

	Koef. Kolerasi Pearson	t_{hit}	Kriteria Uji
<i>Survival time</i> dengan <i>schoenfeld residual</i> jenis kelamin	-0,372	-1,922	$ t_{hit} < t_{tab}$
<i>Survival time</i> dengan <i>schoenfeld residual</i> usia	-0,090	-0,433	$ t_{hit} < t_{tab}$
<i>Survival time</i> dengan <i>schoenfeld residual</i> klasifikasi penyakit	-0,183	-0,863	$ t_{hit} < t_{tab}$
<i>Survival time</i> dengan <i>schoenfeld residual</i> tipe pasien	0,131	0,664	$ t_{hit} < t_{tab}$
<i>Survival time</i> dengan <i>schoenfeld residual</i> hasil tes dahak	0,119	0,547	$ t_{hit} < t_{tab}$
<i>Survival time</i> dengan <i>schoenfeld residual</i> keteraturan berobat	-0,131	-0,664	$ t_{hit} < t_{tab}$

4. Seleksi Model Terbaik

Langkah untuk pemilihan model terbaik adalah membentuk model dari kombinasi variabel-variabel prediktor. Banyak kemungkinan model yang terbentuk sebanyak 2^p-1 , dengan p adalah banyaknya variabel prediktor. Sehingga model yang terbentuk adalah sebanyak 63 model. Selanjutnya melakukan pengujian signifikansi parameter terhadap model-model yang terbentuk dengan cara yang sama pada pengujian signifikansi parameter model sementara.

Berdasarkan hasil pengujian signifikansi parameter pada 63 model yang terbentuk, diperoleh model terbaik, yaitu model dengan variabel keteraturan berobat (X_6). Estimasi parameter dari variabel keteraturan berobat ditunjukkan pada Tabel 4.

Tabel 4. Estimasi Parameter pada Model Terbaik

Variabel	$\hat{\beta}$	$SE(\hat{\beta})$	W^2	$Exp(\hat{\beta})$	p -value
Keteraturan berobat (X_6)	1,217	0,4735	6,606	3,277	0,015

Selanjutnya dilakukan uji signifikansi parameter terhadap variabel tersebut dengan melakukan uji secara serentak dan uji secara parsial.

a. Uji Serentak

Hipotesa:

H_0 : $\beta_6 = 0$ (tidak ada variabel prediktor yang signifikan)

H_1 : $\beta_6 \neq 0$ (ada satu variabel prediktor yang signifikan)

Statistik Uji:

$$G^2 = -2(\ln L_R - \ln L_F)$$

$$= -2(-58,6365 - (-43,0035))$$

$$= 117,273 - 110,017$$

$$= 7,256$$

dengan:

L_R : nilai fungsi *likelihood* pada model tanpa variabel

L_F : nilai fungsi *likelihood* pada model dengan variabel

dengan $\alpha = 0,05$ dan derajat kebebasan 1 diperoleh

$$\chi_{tabel}^2 = \chi_{\alpha, 1}^2$$

$$= 3,841$$

Kriteria Uji:

Karena $G^2 = 7,256 > 3,841$ maka H_0 ditolak. Jadi terdapat variabel prediktor yang signifikan.

b. Uji Parsial

Hipotesa:

H_0 : $\beta_6 = 0$ (variabel keteraturan berobat tidak signifikan)

$H_1 : \beta_6 \neq 0$ (variable keteraturan berobat signifikan)

Statistik Uji:

$$W^2 = \left[\frac{\widehat{\beta}_6}{SE(\widehat{\beta}_6)} \right]^2 \\ = \left(\frac{1,217}{0,4735} \right)^2 \\ = 6,606$$

dengan:

$\widehat{\beta}_6$: estimasi parameter dari variabel keteraturan berobat

$SE(\widehat{\beta}_6)$: standar error koefisien dari variabel keteraturan berobat

dengan $\alpha = 0,05$ dan derajat kebebasan 1 diperoleh

$$\chi_{tabel}^2 = \chi_{\alpha,1}^2 \\ = 3,841$$

Kriteria Uji:

Karena $W^2 = 6,606 > 3,841$ maka H_0 ditolak. Jadi variabel keteraturan berobat berpengaruh terhadap secara signifikan terhadap variabel respon.

Model regresi *Cox proportional hazard* yang terbentuk berdasarkan *survival time* pasien penderita Tuberkulosis yang mengikuti program DOTS di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan variabel prediktor keteraturan berobat yang signifikan adalah:

$$h(t) = h_0(t) \exp(1,2171X_6)$$

dengan:

$h(t)$: fungsi *hazard* pada waktu t

$h_0(t)$: fungsi *baseline hazard*

X_6 : variabel keteraturan berobat dengan tidak teratur berobat sebagai referensinya.

B. Rasio Hazard

Untuk mengetahui laju keberhasilan pengobatan pasien penderita Tuberkulosis yang mengikuti program DOTS di RSUD Dr. Soetomo Surabaya berdasarkan variabel prediktor yang berpengaruh secara signifikan, maka dilakukan perhitungan rasio *hazard*. Berikut ditunjukkan perhitungan rasio *hazard* pada variabel keteraturan berobat (X_6), dengan $x = 1$ untuk pasien yang teratur berobat dan $x = 0$ untuk pasien yang tidak teratur berobat. Sehingga rasio *hazard* untuk pasien yang teratur berobat dibandingkan dengan pasien yang tidak teratur berobat sebagai berikut [9]:

$$\text{rasio hazard} = \frac{h(t; x = 1)}{h(t; x = 0)} \\ = \frac{h_0(t) \exp(\beta \cdot 1)}{h_0(t) \exp(\beta \cdot 0)} \\ = \exp(\beta(1 - 0)) \\ = \exp(1,217(1)) \\ = 3,377 \\ \approx 3$$

Interpretasi dari nilai rasio *hazard* tersebut menyatakan bahwa pasien yang teratur berobat memiliki risiko keberhasilan berobat 3 kali lebih besar daripada pasien yang tidak teratur berobat.

IV. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan yang dilakukan, maka dapat disimpulkan:

1. Berdasarkan hasil seleksi model terbaik, diketahui bahwa faktor yang berpengaruh terhadap laju keberhasilan pengobatan pasien Tuberkulosis di RSUD Dr. Soetomo

adalah keteraturan berobat. Model regresi *Cox proportional hazard* untuk data ketahanan pasien penderita Tuberkulosis di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan variabel yang berpengaruh secara signifikan adalah:

$$h(t) = h_0(t) \exp(1,2171X_6)$$

dengan $h_0(t)$ merupakan fungsi *baseline hazard* dan X_6 adalah variabel keteraturan berobat dengan kategori tidak teratur berobat sebagai referensinya.

2. Berdasarkan model regresi *Cox proportional hazard* tersebut, ditunjukkan bahwa pasien yang teratur berobat memiliki risiko keberhasilan berobat 3 kali lebih besar daripada pasien yang tidak teratur berobat.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Kementerian Kesehatan RI. 2014. *Profil Kesehatan Indonesia 2013*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- [2] Anonim. 2013. *Tuberkulosis Urutan ke-2 Penyakit Penyebab Kematian* <URL: <http://infoimunisasi.com/uncategorized/tuberkulosis-urutan-ke-2-penyakit-penyebab-kematian-di-indonesia/>>. Diakses pada 14 Februari 2014.
- [3] Collett, D. 2003. *Modelling Survival Data in Medical Research*. Second Edition. London : Chapman and Hall.
- [4] Omurlu, I.K., Ture, M., Tokatli, F. 2009. The Comparisons of Random *Survival Forest* and *Cox Regression Analysis With Simulation and An Application Related To Breast Cancer*. *Journal International of Expert System with Application* 36: 8582-8588.
- [5] Lee, J.G, Moon, S, dan Salamatian, K. 2012. Modelling and Predicting the Popularity of Online Contents with *Cox Proportional Hazard Regression Model*. *Journal of Neurocomputing* 76: 134-145.
- [6] Fa'rifah, R.Y. 2012. *Analisis Survival Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Laju Kesembuhan Pasien Penderita Demam Berdarah Dengue (DBD) di RSU Haji Surabaya*. Tugas akhir, Statistika. Surabaya : Institut Teknologi Sepuluh Nopember.
- [7] Sukmawati, E. 2012. *Analisis Survival Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Laju Kesembuhan Penderita Penyakit Tuberkulosis di RSUD Ibnu Sina Kabupaten Gresik*. Tugas Akhir, Statistika. Surabaya: Institut Teknologi Sepuluh Nopember.
- [8] Walpole, R.E. 1993. *Pengantar Statistika*. Edisi Ketiga. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- [9] Kleinbaum, D.G dan Klein, M. 2012. *Survival Analysis - A Self Learning Text*. Third Edition. New York : Springer.