

**ANALISIS *SURVIVAL* PADA DATA KEKAMBUHAN
BERULANG TIDAK IDENTIK MENGGUNAKAN METODE
CONDITIONAL I, *CONDITIONAL II*, DAN *MARGINAL*
(Studi Kasus Pasien Penyakit *Stroke* RSUD Chasbullah A. M.
Kota Bekasi)**

SKRIPSI

oleh :

**DITA RAMADAYANTI KUSTHIKA PUTRI
135090501111043**



**PROGRAM STUDI STATISTIKA
JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2017**

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



HALAMAN JUDUL

**ANALISIS *SURVIVAL* PADA DATA KEKAMBUHAN
BERULANG TIDAK IDENTIK MENGGUNAKAN METODE
CONDITIONAL I, *CONDITIONAL II*, DAN *MARGINAL*
(Studi Kasus Pasien Penyakit *Stroke* RSUD Chasbullah A. M.
Kota Bekasi)**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Sains dalam bidang Statistika

oleh :

**DITA RAMADAYANTI KUSTHIKA PUTRI
135090501111043**



**PROGRAM STUDI STATISTIKA
JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG**

2017

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**ANALISIS *SURVIVAL* PADA DATA KEKAMBUHAN
BERULANG TIDAK IDENTIK MENGGUNAKAN METODE
CONDITIONAL I, CONDITIONAL II, DAN MARGINAL
(Studi Kasus Pasien Penyakit *Stroke* RSUD Chasbullah A. M.
Kota Bekasi)**

oleh :

**DITA RAMADAYANTI KUSTHIKA PUTRI
135090501111043**

Setelah dipertahankan di depan Majelis Penguji
pada tanggal 27 April 2017
dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Sains dalam bidang Statistika

Dosen Pembimbing

**Dr. Umu Sa'adah, M.Si.
NIP. 196807252002122001**

**Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika
Fakultas MIPA Universitas Brawijaya**

**Ratno Bagus Edy Wibowo, S.Si., M.Si., Ph.D.
NIP. 197509082000031003**

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dita Ramadayanti Kusthika Putri
NIM : 135090501111043
Jurusan : Matematika
Program Studi : Statistika
Judul Skripsi : Analisis *Survival* Pada Data Kekambuhan Berulang Tidak Identik Menggunakan Metode *Conditional I*, *Conditional II*, dan *Marginal* (Studi Kasus Pasien Penyakit *Stroke* RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi)

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Isi dari Skripsi yang saya buat adalah benar-benar karya sendiri dan tidak menjiplak karya orang lain, selain nama-nama yang termaktub di isi dan tertulis di daftar pustaka dalam Skripsi ini.
2. Apabila dikemudian hari ternyata Skripsi yang saya tulis terbukti hasil jiplakan, maka saya akan bersedia menanggung segala resiko yang akan saya terima.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan segala kesadaran.

Malang, 27 April 2017
Yang menyatakan,

Dita Ramadayanti Kusthika Putri
135090501111043

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



**ANALISIS SURVIVAL PADA DATA KEKAMBUIHAN
BERULANG TIDAK IDENTIK MENGGUNAKAN METODE
CONDITIONAL I, CONDITIONAL II, DAN MARGINAL**
(Studi Kasus Pasien Penyakit *Stroke* RSUD Chasbullah A. M.
Kota Bekasi)

ABSTRAK

Analisis *survival* dapat digunakan untuk meneliti kejadian yang mungkin terjadi lebih dari satu kali dalam satu individu atau disebut kejadian berulang. Kejadian ini dapat dilihat pada kasus kekambuhan penyakit *stroke*. Kekambuhan yang terjadi menunjukkan tahapan kambuh yang lebih parah dari sebelumnya (kejadian berulang tidak identik). Model *Stratified Cox* dengan metode *Conditional I*, *Conditional II*, dan *Marginal* dapat digunakan untuk menganalisis kejadian berulang, khususnya pada kejadian berulang tidak identik. Data yang digunakan adalah data sekunder dari arsip rekam medis pasien penyakit *stroke* di RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi mulai tanggal 1 Maret 2016 sampai dengan 30 April 2016. Berdasarkan uji *Wald* dan eliminasi langkah mundur, didapatkan dua peubah penjelas yang berpengaruh terhadap laju kekambuhan berulang penyakit *stroke* yakni peubah hipertensi dan hiperkolesterol. Model yang terbentuk dari ketiga metode tersebut adalah model dengan kombinasi peubah hipertensi dan hiperkolesterol. Pasien yang mengidap hipertensi atau hiperkolesterol berpotensi mengalami kekambuhan penyakit *stroke* dibandingkan dengan pasien yang tidak mengidap hipertensi atau hiperkolesterol. Berdasarkan nilai AIC setiap metode, metode terbaik untuk data kekambuhan berulang pasien penyakit *stroke* di RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi adalah metode *Conditional I*.

Kata Kunci : *Conditional I*, *Conditional II*, *Marginal*, *Kejadian Berulang*.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



SURVIVAL ANALYSIS OF UNIDENTICAL RECURRENCE WITH CONDITIONAL I, CONDITIONAL II, AND MARGINAL METHOD

(Study of Stroke Patients in RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi)

ABSTRACT

Survival analysis can be used to examine events that may occur more than once in a single individual or called as recurrent event. Recurrent event can be seen in the case of stroke recurrence. The recurrence happened in stroke patients shows the stages of recurrence are worse than the previous one (unidentical recurrent event). Stratified Cox Model with Conditional I, Conditional II, and Marginal method can be used to analyze the event of recurrent, especially in unidentical one. Secondary data were taken from medical records archives of the stroke patients in RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi between March and April 2016. The Wald test and backward elimination obtained two explanatory variables that affect the rate of stroke recurrence which are hypertension and hypercholesterolemia. The model that developed from three methods is formed by the linear combination of hypertension and hypercholesterolemia variables. Patients who suffer from hypertension or hypercholesterolemia potentially have stroke recurrence compared with patients who did not. Based on AIC value, the best method for data recurrence of recurrent stroke patients in RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi is Conditional I method.

Keywords : *Conditional I, Conditional II, Marginal, Recurrent Event.*

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah memberikan berkat, rahmat, dan hidayah sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul Analisis *Survival* Pada Data Kekambuhan Berulang Tidak Identik Menggunakan Metode *Conditional I*, *Conditional II*, dan *Marginal* (Studi Kasus Pasien Penyakit *Stroke* RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi) dengan baik. Selama penyusunan skripsi ini, penulis telah mendapatkan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Ibu Dr. Umu Sa'adah, M.Si. selaku Dosen Pembimbing Skripsi atas waktu, bimbingan, kesabaran, nasihat dan motivasi yang telah diberikan kepada penulis untuk tetap semangat menyelesaikan skripsi.
2. Bapak Achmad Efendi, S.Si., M.Sc., Ph.D. selaku Dosen Penguji I dan Bapak Dr. Adji Achmad Rinaldo Fernandes, S.Si., M.Sc. selaku Dosen Penguji II atas saran dan nasihat yang diberikan.
3. Bapak Ratno Bagus Edy Wibowo, S.Si, M.Si, Ph.D. selaku Ketua Jurusan Matematika FMIPA Universitas Brawijaya.
4. Seluruh jajaran Dosen Jurusan Matematika Universitas Brawijaya atas ilmu yang diberikan selama perkuliahan.
5. Seluruh staff dan karyawan Jurusan Matematika Universitas Brawijaya.
6. Ayah, Ibu, Tete, Adek, serta Keluarga Besar yang senantiasa memberikan doa, kasih sayang, dan dukungan yang tiada hentinya kepada penulis.
7. Anton, Effrihan, Nailah, St, Fariz, Nana, Pipit, Aing, dan Kartika yang telah menjadi Tim Sukses selama pengerjaan skripsi. Terimakasih telah memberikan waktu, motivasi, dan bantuan.
8. *Survival Squad*, Partner Gupuh Dewi KS, Pak Ni, serta teman-teman Statistika Universitas Brawijaya angkatan 2013 yang telah memberikan bantuan dan semangat.
9. Semua pihak yang secara langsung maupun tidak langsung telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh sebab itu, kritik dan saran yang membangun dari pembaca sangat berguna untuk perbaikan yang lebih baik.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



Penulis berharap semoga skripsi ini bermanfaat bagi pihak yang membutuhkan dan dapat dijadikan referensi untuk penelitian selanjutnya.

Malang, 27 April 2017

Penulis

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



UNIVERSITAS BRAWIJAYA



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	2
1.3. Batasan Masalah	2
1.4. Tujuan	3
1.5. Manfaat	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Analisis <i>Survival</i>	5
2.2. Data Tersensor	7
2.3. Kejadian Berulang (<i>Recurrent Event</i>).....	7
2.4. <i>Conditional</i>	8
2.5. <i>Marginal</i>	9
2.6. Model Regresi <i>Cox</i>	10
2.7. Estimasi Parameter Model Regresi <i>Cox</i> dan <i>Stratified Cox</i>	11
2.8. Estimasi Ragam <i>Robust</i> pada Kejadian Berulang.....	15
2.9. Pengujian Signifikansi Parameter	15
2.10. Pemilihan Model Terbaik	16
2.11. <i>Stratified Cox</i>	16
2.12. <i>Hazard Ratio</i>	17
2.13. <i>Stroke</i>	18
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1. Data.....	21
3.2. Metode	22

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Data Kejadian Berulang Tidak Identik	25
4.2. Pendugaan Parameter, Pengujian Signifikansi Parameter, dan Pemilihan Model Terbaik.....	25
4.3. Model Regresi <i>Stratified Cox</i> dengan Metode <i>Conditional</i> I	28
4.4. Model Regresi <i>Stratified Cox</i> dengan Metode <i>Conditional</i> II	31
4.5. Model Regresi <i>Stratified Cox</i> dengan Metode <i>Marginal</i>	34
4.6. Perbandingan Hasil Ketiga Metode	38

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan	41
5.2. Saran	41

DAFTAR PUSTAKA 43**LAMPIRAN.....** 45

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 3.1. Diagram Alir Langkah-Langkah Analisis Regresi <i>Stratified Cox</i>	23
Gambar 4.1. Kurva Kaplan-Meier Metode <i>Conditional I</i>	30
Gambar 4.2. Kurva Kaplan-Meier Metode <i>Conditional II</i>	33
Gambar 4.3. Kurva Kaplan-Meier Metode <i>Marginal</i>	37

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



UNIVERSITAS BRAWIJAYA



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Contoh penataan data kejadian berulang menggunakan metode <i>Conditional I</i>	8
Tabel 2.2. Contoh penataan data kejadian berulang menggunakan metode <i>Conditional II</i>	9
Tabel 2.3. Contoh penataan data kejadian berulang menggunakan metode <i>Marginal</i>	10
Tabel 4.1. Pendugaan parameter β	26
Tabel 4.2. Nilai AIC setiap model	27
Tabel 4.3. Nilai $\hat{\beta}$ Peubah Hipertensi dan Hiperkolesterol Metode <i>Condional I</i>	28
Tabel 4.4. Nilai $\hat{\beta}$ Peubah Hipertensi dan Hiperkolesterol Metode <i>Condional II</i>	32
Tabel 4.5. Nilai $\hat{\beta}$ Peubah Hipertensi dan Hiperkolesterol Metode <i>Marginal</i>	35
Tabel 4.6. Perbandingan Hasil Ketiga Metode	38
Tabel 4.7. Nilai AIC Ketiga Metode	38

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1.	Data Kekambuhan Berulang Pasien Penyakit <i>Stroke</i> di RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi mulai tanggal 1 Maret 2016 sampai dengan 30 April 2016.....	45
Lampiran 2.	Penataan Data Menggunakan Metode <i>Conditional I</i> , <i>Conditional II</i> , dan <i>Marginal</i>	47
Lampiran 3.	Pemilihan Model Terbaik.....	50
Lampiran 4.	Nilai $\hat{\beta}$ Model <i>Stratified Cox</i> dengan Metode <i>Conditonal I</i> , <i>Conditonal II</i> , dan <i>Marginal</i>	55
Lampiran 5.	<i>Hazard Baseline</i> dengan Metode <i>Conditonal I</i> , <i>Conditonal II</i> , dan <i>Marginal</i>	57



UNIVERSITAS BRAWIJAYA



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Analisis *survival* merupakan suatu metode statistika yang digunakan untuk menganalisis data dengan peubah yang diperhatikan adalah jangka waktu dari awal penelitian sampai suatu *event* (kejadian) terjadi serta melihat peubah-peubah yang mempengaruhi *event* tersebut. Jangka waktu dari awal penelitian sampai suatu *event* terjadi disebut waktu *survival* yang dapat berupa tahun, bulan, minggu, hari, jam, menit bahkan detik. Kejadian yang diteliti dapat berupa kematian, kambuh atau sembuhnya penyakit, rusak atau kembali bekerjanya sebuah mesin, dan kejadian pada individu yang berhenti atau mendapatkan pekerjaan (Kleinbaum dan Klein, 2012). Perbedaan analisis *survival* dengan analisis statistika yang lain terletak pada konsep penyensoran. Data tersensor adalah data yang diperoleh dari individu yang tidak mengalami kejadian sampai penelitian berakhir. Selain itu, data tersensor juga dapat berasal dari hilangnya individu yang diteliti ketika penelitian masih berlangsung.

Model regresi *Cox* merupakan salah satu analisis regresi yang dapat digunakan untuk menganalisis data *survival*. Model regresi *Cox* dikenal juga dengan model regresi *Cox Proportional Hazard* karena pada model ini, diasumsikan semua peubah penjelas memenuhi asumsi *proportional hazard*. Menurut Guo (2010), asumsi *proportional hazard* terpenuhi jika rasio risiko kejadian konstan setiap waktu atau fungsi risiko individu proporsional dengan fungsi risiko individu lain.

Analisis *survival* dapat digunakan untuk menganalisis kejadian berulang (*recurrent event*), baik kejadian berulang identik maupun kejadian berulang tidak identik. Pada penelitian di bidang medis, kejadian berulang dikategorikan identik dan tidak identik, contohnya berdasarkan tingkat keparahan yang diderita oleh pasien. Jika tingkat kejadian setiap penyakit pasien sama, maka kejadian tersebut dikatakan kejadian berulang identik, sebaliknya jika kejadian berulang mengindikasikan tahapan yang lebih parah dari sebelumnya maka dikatakan kejadian berulang tidak identik. Model *Stratified Cox* dapat digunakan untuk menganalisis kejadian berulang, khususnya pada kejadian berulang tidak identik (Kleinbaum dan

Klein, 2012). Model *Stratified Cox* dibagi menjadi tiga metode, yaitu *Conditional I*, *Conditional II*, dan *Marginal*.

Kejadian berulang tidak identik dapat dilihat pada kasus kekambuhan penyakit *stroke*. Pada penyakit *stroke*, kekambuhan yang terjadi menunjukkan tahapan kambuh yang lebih parah dari sebelumnya. *Stroke* merupakan penyebab kematian terbanyak setelah penyakit jantung dan kanker. *Stroke* atau *Cerebro Vascular Accident* (CVA) adalah kehilangan fungsi otak yang diakibatkan oleh berhentinya suplai darah ke bagian otak (Brunner dan Suddarth, 2002).

Penelitian ini akan menerapkan ketiga metode di atas pada data kekambuhan berulang penyakit *stroke* dengan jenis kelamin, riwayat penyakit keluarga, status hipertensi, status hiperkolesterol, status obesitas, status diabetes mellitus, status kelainan jantung, dan terapi (menggunakan *manitol* atau tidak) yang diberikan pada pasien sebagai peubah penjas.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Bagaimana membentuk model *Stratified Cox* dengan metode *Conditional I*, *Conditional II*, dan *Marginal* pada data kekambuhan berulang tidak identik pasien penyakit *stroke* di RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi ?
2. Faktor apa yang berpengaruh terhadap laju kekambuhan berulang tidak identik pasien penyakit *stroke* di RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi ?
3. Metode apa yang terbaik untuk data kekambuhan berulang tidak identik pasien penyakit *stroke* di RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi ?

1.3. Batasan Masalah

Penelitian ini dibatasi pada masalah:

1. Data yang digunakan adalah data kekambuhan berulang tidak identik pasien penyakit *stroke* di RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi mulai tanggal 1 Maret 2016 sampai dengan 30 April 2016 dengan faktor risiko, yaitu jenis kelamin, riwayat penyakit keluarga, status hipertensi, status hiperkolesterol, status obesitas, status diabetes mellitus, status kelainan

jantung, dan terapi (menggunakan *manitol* atau tidak) yang diberikan pada pasien.

2. Penelitian ini menggunakan model *Stratified Cox* dengan metode *Conditional I*, *Conditional II*, dan *Marginal*.

1.4. Tujuan

Berdasarkan rumusan masalah di atas, tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Membentuk model *Stratified Cox* dengan metode *Conditional I*, *Conditional II*, dan *Marginal* pada data kekambuhan berulang tidak identik pasien penyakit *stroke* di RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi.
2. Mengetahui faktor apa yang berpengaruh terhadap laju kekambuhan berulang tidak identik pasien penyakit *stroke* di RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi.
3. Mengetahui metode terbaik untuk data kekambuhan berulang tidak identik pasien penyakit *stroke* di RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi.

1.5. Manfaat

Manfaat penelitian ini adalah:

1. Mengetahui model *Stratified Cox* dengan metode *Conditional I*, *Conditional II*, dan *Marginal* serta mengetahui penerapan ilmu statistika dalam bidang kesehatan.
2. Mengetahui faktor apa yang berpengaruh terhadap laju kekambuhan berulang tidak identik pasien penyakit *stroke* di RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi.
3. Mengetahui metode terbaik untuk data kekambuhan berulang tidak identik pasien penyakit *stroke* di RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Analisis *Survival*

Analisis *survival* merupakan suatu metode statistika yang digunakan untuk menganalisis data dengan peubah yang diperhatikan adalah jangka waktu dari awal penelitian sampai suatu *event* (kejadian) terjadi serta melihat peubah-peubah yang mempengaruhi *event* tersebut. Jangka waktu dari awal penelitian sampai suatu *event* terjadi disebut waktu *survival* yang dapat berupa tahun, bulan, minggu, hari, jam, menit bahkan detik. Kejadian yang diteliti dapat berupa kematian, kambuh atau sembuhnya penyakit, rusak atau kembali bekerjanya sebuah mesin, dan kejadian pada individu yang berhenti atau mendapatkan pekerjaan (Kleinbaum dan Klein, 2012).

Salah satu tujuan analisis *survival* adalah untuk memodelkan hubungan antara faktor risiko dan waktu terjadinya suatu kejadian tertentu. Karena secara umum dalam mengamati gejala suatu penyakit dibutuhkan waktu yang lama sampai gejala penyakit tersebut kambuh, maka analisis *survival* banyak digunakan dalam bidang kesehatan (Colton, 1974). Selain itu, dengan menggunakan tabel kehidupan dalam analisis *survival*, dapat memperkecil waktu dan biaya yang dibutuhkan untuk mengawasi kelompok penderita.

Untuk menentukan waktu *survival* secara tepat, analisis *survival* membutuhkan beberapa hal berikut (Cox dan Oakes, 1984):

1. Waktu awal yang terdefinisi dengan baik,
2. Kegagalan yang terdefinisi secara jelas, dan
3. Skala waktu pengukuran jelas.

Waktu *survival* setiap individu ditunjukkan oleh T yang merupakan suatu peubah acak positif. T memiliki fungsi sebaran kumulatif sebagai berikut:

$$F(t) = P(T \leq t) = \int_0^t f(x) dx \quad (2.1)$$

Fungsi pada persamaan (2.1) didefinisikan sebagai peluang suatu individu mengalami kejadian kurang dari sama dengan waktu t . Peluang suatu individu dapat bertahan hidup dari waktu awal sampai dengan waktu t dinyatakan oleh fungsi *survival* sebagai berikut:

$$S(t) = P(T > t) = 1 - F(t) \quad (2.2)$$

Turunan dari fungsi sebaran terhadap t menghasilkan fungsi kepekatan peluang:

$$f(t) = \frac{dF(t)}{dt} = -\frac{dS(t)}{dt} \quad (2.3)$$

Fungsi *hazard* didefinisikan sebagai laju suatu individu mengalami kejadian dalam interval waktu t sampai $t + \Delta t$ dengan syarat individu tersebut masih bertahan hidup sampai dengan waktu t , dinyatakan dengan persamaan berikut:

$$\begin{aligned} h(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t, T \geq t)}{P(T \geq t) \cdot \Delta t} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{S(t) \cdot \Delta t} \\ &= \frac{1}{S(t)} \cdot \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t} \\ &= \frac{1}{S(t)} \cdot \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(T < t + \Delta t) - P(T < t)}{\Delta t} \\ &= \frac{1}{S(t)} \cdot \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t} \\ &= \frac{f(t)}{S(t)} \end{aligned} \quad (2.4)$$

Menurut Lee dan Wang (2003), fungsi kumulatif *hazard* (t) adalah:

$$H(t) = \int_0^t h(t) dt \quad (2.5)$$

maka didapatkan hubungan dengan fungsi *survival*, yaitu:

$$S(t) = \exp[-H(t)] \quad (2.6)$$

dan fungsi kumulatif *hazard* sebagai berikut:

$$H(t) = -\log S(t) \quad (2.7)$$

2.2. Data Tersensor

Perbedaan analisis *survival* dengan analisis statistika yang lain terletak pada konsep penyensoran. Data tersensor adalah data yang diperoleh dari individu yang tidak mengalami kejadian sampai penelitian berakhir. Selain itu, data tersensor juga dapat berasal dari hilangnya individu yang diteliti ketika penelitian masih berlangsung.

Menurut Kleinbaum dan Klein (2012), tiga penyebab data dikatakan tersensor antara lain:

1. *Loss to follow up*, yaitu individu menghilang tanpa alasan selama masa penelitian.
2. Individu tidak mengalami kejadian selama penelitian.
3. Individu terpaksa diberhentikan dari penelitian karena meninggal sebelum penelitian berakhir atau alasan lain yang tidak diobservasi.

Menurut Fernandes dan Solimun (2016), dalam analisis *survival* terdapat tiga jenis penyensoran, yaitu:

1. Penyensoran kanan (*right censoring*)
Sensor yang terjadi dikarenakan individu mengalami kejadian kegagalan setelah akhir waktu penelitian.
2. Penyensoran kiri (*left censoring*)
Sensor yang terjadi dikarenakan individu mengalami kejadian kegagalan sebelum waktu awal penelitian.
3. Penyensoran interval (*interval censoring*)
Sensor yang terjadi ketika individu yang diteliti mengalami kejadian kegagalan dalam suatu selang tertentu.

2.3. Kejadian Berulang (*Recurrent Event*)

Analisis *survival* yang umum digunakan hanya memperhatikan kejadian tunggal yang dialami individu atau setiap individu hanya mengalami satu kali kejadian, namun tidak menutup kemungkinan bahwa peneliti ingin meneliti kejadian yang mungkin terjadi lebih dari satu kali dalam satu individu (Hosmer dkk, 2008).

Ketika individu yang diteliti mengalami kejadian beberapa kali atau berulang kali selama masa penelitian, maka keadaan tersebut dapat dikatakan sebagai kejadian berulang (*recurrent event*). Kejadian berulang terdiri atas kejadian berulang identik dan tidak identik (Kleinbaum dan Klein, 2012). Bila setiap perulangan kejadian tidak menyebabkan efek yang berbeda, maka dapat dikatakan kejadian berulang identik. Seperti contoh pada kasus

serangan asma, baik serangan pertama, kedua maupun selanjutnya dianggap sama dan tidak terdapat efek yang berbeda. Sedangkan kejadian berulang dapat dikatakan tidak identik apabila efek yang ditimbulkan setiap kekambuhan memiliki efek yang berbeda terhadap individu. Contohnya adalah pada kasus *stroke*, yang setiap kekambuhannya terdapat efek yang berbeda.

Analisis yang digunakan pada kejadian berulang khususnya pada kejadian berulang tidak identik adalah model *Stratified Cox* (Kleinbaum dan Klein, 2012). Terdapat tiga metode pada model *Stratified Cox*, yaitu *Conditional I*, *Conditional II*, dan *Marginal*.

2.4. *Conditional*

Berdasarkan perbedaan penataan data waktu kejadian pada tabel kehidupan, metode *Conditional* dibagi menjadi dua, yaitu metode *Conditional I* dan metode *Conditional II*. Fokus kedua metode ini sama yaitu untuk mengetahui waktu *survival* antara dua kejadian. Berbeda dengan penataan data waktu analisis *survival* pada umumnya, penataan data waktu kejadian di metode *Conditional I* menggunakan runtutan waktu sebenarnya sejak pertama kali individu diteliti. Runtutan waktu dicatat berkelanjutan tanpa mengalami pengondisian waktu semula setiap terjadinya kejadian berulang (Kleinbaum dan Klein, 2012).

Tabel 2.1. Contoh penataan data kejadian berulang menggunakan metode *Conditional I*

Individu (<i>i</i>)	Kejadian (<i>j</i>)	Status	Waktu	
			Awal (t_0)	Kejadian (t_j)
1	1	1	0	2
1	2	1	2	10
2	1	1	0	16
2	2	1	16	22
2	3	0	22	25

di mana:

- Individu (*i*) : pasien ke-*i*
- Kejadian (*j*) : perulangan kejadian ke-*j*
- Status : 1 = gagal dan 0 = tersensor
- Waktu Awal (t_0) : waktu awal penelitian dilakukan sebelum ataupun setelah terjadinya kejadian
- Waktu Kejadian (t_j) : waktu terjadinya kejadian ke-*j*

Berdasarkan contoh penataan data kejadian berulang menggunakan metode *Conditional* I pada Tabel 2.1., dapat dilihat bahwa kolom Waktu Awal (t_0) mencatat runtutan waktu berkelanjutan tanpa mengalami pengondisian waktu semula setiap terjadinya perulangan kejadian.

Sedangkan penataan data waktu kejadian untuk metode *Conditional* II mengalami pengondisian setiap terjadi perulangan kejadian. Sehingga pada waktu awal penelitian akan selalu dimulai dengan 0 (nol) sampai terjadinya perulangan kejadian dan waktu kejadian adalah lama waktu sampai kejadian berikutnya (Kleinbaum dan Klein, 2012).

Tabel 2.2. Contoh penataan data kejadian berulang menggunakan metode *Conditional* II

Individu (i)	Kejadian (j)	Status	Waktu	
			Awal (t_0)	Kejadian (t_j)
1	1	1	0	2
1	2	1	0	8
2	1	1	0	16
2	2	1	0	6
2	3	0	0	3

di mana:

Individu (i) : pasien ke- i

Kejadian (j) : perulangan kejadian ke- j

Status : 1 = gagal dan 0 = tersensor

Waktu Awal (t_0) : waktu awal penelitian dilakukan sebelum ataupun setelah terjadinya kejadian

Waktu Kejadian (t_j) : waktu terjadinya kejadian ke- j

Berdasarkan contoh penataan data kejadian berulang menggunakan metode *Conditional* II pada Tabel 2.2., dapat dilihat bahwa kolom Waktu Awal (t_0) mencatat runtutan waktu yang mengalami pengondisian setiap terjadinya perulangan kejadian. Sehingga Waktu Awal (t_0) akan selalu dimulai dengan 0 (nol).

2.5. *Marginal*

Penataan data waktu kejadian pada metode *Marginal* tidak mengikutsertakan waktu riwayat kejadian sebelumnya (Kleinbaum dan Klein, 2012). Untuk analisis data berulang tidak identik, metode *Marginal* memfokuskan pada total waktu *survival*, mulai dari

pertama kali penelitian dilakukan sampai dengan berakhirnya penelitian. Pada metode ini penataan data waktu kejadian dilakukan tanpa adanya perulangan kejadian, sehingga yang dicatat pada tabel kehidupan hanya waktu terjadinya kejadian.

Tabel 2.3. Contoh penataan data kejadian berulang menggunakan metode *Marginal*

Individu (i)	Kejadian (j)	Status	Waktu Kejadian (t_j)
1	1	1	2
1	2	1	10
1	3	1	10
2	1	1	16
2	2	1	22
2	3	0	25

di mana:

- Individu (i) : pasien ke- i
- Kejadian (j) : perulangan kejadian ke- j
- Status : 1 = gagal dan 0 = tersensor
- Waktu Kejadian (t_j) : waktu terjadinya kejadian ke- j

Berdasarkan contoh penataan data kejadian berulang menggunakan metode *Marginal* pada Tabel 2.3., dapat dilihat bahwa kolom Waktu Kejadian (t_j) mencatat waktu terjadinya kejadian sampai masa penelitian berakhir. Tata letak data pasien ke-1 yang ditampilkan pada Tabel 2.3., di atas berbeda dengan tata letak data pasien ke-1 yang ditampilkan pada Tabel 2.1. dan Tabel 2.2. karena pada metode *Marginal* setiap individu dianggap beresiko untuk semua kejadian yang mungkin terjadi, terlepas dari jumlah kejadian yang benar-benar dialami individu. Karena maksimum jumlah kejadian pada individu adalah tiga kali (yaitu pasien ke-2), maka pasien ke-1 yang hanya mengalami dua kali kejadian akan memiliki tambahan data sebanyak satu baris dengan isi sesuai baris kedua pada pasien ke-1.

2.6. Model Regresi Cox

Model regresi *Cox* merupakan salah satu analisis regresi yang dapat digunakan untuk menganalisis data *survival*. Model regresi *Cox* dikenal juga dengan model regresi *Cox Proportional Hazard* karena pada model ini, diasumsikan semua peubah penjelas

memenuhi asumsi *proportional hazard*. Model regresi Cox adalah sebagai berikut:

$$h(t, \mathbf{x}_i) = h_0(t) \exp(\beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \dots + \beta_p x_{ip}) \quad (2.8)$$

di mana $i = 1, 2, \dots, n$

Model dari regresi Cox pada persamaan (2.8) dihasilkan dari fungsi *hazard baseline* pada waktu t yang dinotasikan dengan $h_0(t)$ dan fungsi linier dari sekumpulan p peubah penjelas yang terbentuk secara eksponen. x_{ip} adalah nilai pengamatan individu ke- i pada peubah penjelas ke- p . Apabila $x_{i1} = x_{i2} = \dots = x_{ip} = 0$ maka fungsi *hazard* $h(t, \mathbf{x}_i)$ akan menjadi fungsi *hazard baseline* sehingga didapatkan:

$$\begin{aligned} h(t, \mathbf{x}_i) &= h_0(t) \exp(\beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \dots + \beta_p x_{ip}) \\ &= h_0(t) \exp(\beta_1(0) + \beta_2(0) + \dots + \beta_p(0)) \\ &= h_0(t) \exp(0) = h_0(t)(1) = h_0(t) \end{aligned}$$

Fungsi *hazard baseline* bergantung waktu t dan tidak mengandung \mathbf{x}_i . Sedangkan $\exp(\beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \dots + \beta_p x_{ip})$ adalah kuantitas yang bergantung pada \mathbf{x}_i dan tidak bergantung pada waktu t . Apabila \mathbf{x}_i bergantung pada waktu, maka diperlukan metode yang berbeda untuk memodelkannya, salah satunya adalah dengan model Cox diperluas atau *Extended Cox Model*.

2.7. Estimasi Parameter Model Regresi Cox dan *Stratified Cox*

Maximum Partial Likelihood Estimation (MPLE) dapat digunakan untuk menduga parameter-parameter dalam model regresi Cox. Menurut Kleinbaum dan Klein (2012), fungsi *likelihood* adalah fungsi dari parameter-parameter β yang tidak diketahui nilainya. Misalkan terdapat individu sebanyak n dan r individu yang mengalami kejadian, sehingga terdapat $n - r$ individu yang tidak mengalami kejadian atau tersensor. Individu yang mengalami kejadian dapat diurutkan menjadi $t_{(1)} \leq t_{(2)} \leq \dots \leq t_{(j)} \leq \dots \leq t_{(r)}$ di mana $t_{(j)}$ merupakan urutan kejadian ke- j . Fungsi *likelihood* untuk model *proportional hazard* adalah:

$$L(\beta) = \prod_{j=1}^r \left[\frac{\exp\left(\sum_{k=1}^p \beta_k x_{jk}\right)}{\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp\left(\sum_{k=1}^p \beta_k x_{lk}\right)} \right] \quad (2.9)$$

Individu pada persamaan (2.9) dinotasikan dengan l , $R(t_{(j)})$ adalah himpunan individu yang berisiko untuk mengalami kejadian pada waktu $t_{(j)}$ dan $t_{(1)} \leq t_{(2)} \leq \dots \leq t_{(n)}$ merupakan notasi dari n waktu *survival* yang diamati. Dalam model regresi Cox fungsi *likelihood* yang digunakan adalah fungsi *partial likelihood* sebagai berikut:

$$L(\beta) = \prod_{j=1}^n \left[\frac{\exp\left(\sum_{k=1}^p \beta_k x_{jk}\right)}{\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp\left(\sum_{k=1}^p \beta_k x_{lk}\right)} \right]^{\delta_j} \quad (2.10)$$

Fungsi *partial likelihood* memperhatikan urutan kejadian dan individu yang mengalami kejadian. δ_j adalah indikator *censoring* yang bernilai nol jika t_j ($j = 1, 2, \dots, n$) adalah data tersensor. Untuk menduga parameter β dapat diselesaikan dengan memaksimalkan turunan pertama dari fungsi *log-likelihood*. Berikut ini adalah fungsi *log-likelihood* dari persamaan (2.10):

$$\begin{aligned} \ln L(\beta) &= \ln \left(\prod_{j=1}^n \left[\frac{\exp\left(\sum_{k=1}^p \beta_k x_{jk}\right)}{\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp\left(\sum_{k=1}^p \beta_k x_{lk}\right)} \right]^{\delta_j} \right) \\ &= \sum_{j=1}^n \delta_j \left[\ln \left(\exp\left(\sum_{k=1}^p \beta_k x_{jk}\right) \right) - \ln \left(\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp\left(\sum_{k=1}^p \beta_k x_{lk}\right) \right) \right] \\ &= \sum_{j=1}^n \delta_j \left[\left(\sum_{k=1}^p \beta_k x_{jk} \right) - \ln \left(\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp\left(\sum_{k=1}^p \beta_k x_{lk}\right) \right) \right] \quad (2.11) \end{aligned}$$

Kemudian mencari turunan pertama persamaan (2.11) untuk memaksimalkan fungsi *log-likelihood* lalu disamadengankan 0 (nol):

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

$$\frac{\partial \left(\sum_{j=1}^n \delta_j \left[\left(\sum_{k=1}^p \beta_k x_{jk} \right) - \ln \left(\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp \left(\sum_{k=1}^p \beta_k x_{lk} \right) \right) \right] \right)}{\partial \beta} = 0$$

$$\sum_{j=1}^n \delta_j \left[\frac{\sum_{k=1}^p x_{jk} - \frac{\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp \left(\sum_{k=1}^p \beta_k x_{lk} \right) \sum_{k=1}^p x_{jk}}{\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp \left(\sum_{k=1}^p \beta_k x_{lk} \right)}}{\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp \left(\sum_{k=1}^p \beta_k x_{lk} \right)} \right] = 0 \quad (2.12)$$

Sedangkan untuk menduga ragam β dilakukan dengan menghitung turunan kedua persamaan (2.11):

$$\frac{\partial^2 \ln L(\beta)}{\partial \beta^2} = - \sum_{j=1}^n \delta_j \left\{ \frac{\left(\left(\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp \left(\sum_{k=1}^p \beta_k x_{lk} \right) \left(\sum_{k=1}^p x_{jk} \right)^2 \right) \sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp \left(\sum_{k=1}^p \beta_k x_{lk} \right) \right)}{\left(\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp \left(\sum_{k=1}^p \beta_k x_{lk} \right) \right)^2} \right. \\ \left. - \frac{\left(\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp \left(\sum_{k=1}^p \beta_k x_{lk} \right) \sum_{k=1}^p x_{jk} \right)^2}{\left(\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp \left(\sum_{k=1}^p \beta_k x_{lk} \right) \right)^2} \right\} \quad (2.13)$$

Negatif dari persamaan (2.13) disebut dengan *observed information matrix* (Hosmer dkk, 2008):

$$I(\beta) = - \frac{\partial^2 \ln L(\beta)}{\partial \beta^2} \quad (2.14)$$

ragam bagi penduga β adalah:

$$\text{var}(\hat{\beta}) = I^{-1}(\hat{\beta}) \quad (2.15)$$

sehingga salah baku bagi $(\hat{\beta})$, $SE_{(\hat{\beta})}$ adalah positif dari akar kuadrat diagonal persamaan di atas.

Menurut Collet (2003), persamaan (2.12) dapat diselesaikan dengan metode numerik berupa iterasi *Newton-Raphson* untuk memaksimalkan fungsi *partial likelihood*. Rumus untuk memperoleh pendugaan parameter melalui iterasi *Newton-Raphson* adalah sebagai berikut:

$$\hat{\beta}_{c+1} = \hat{\beta}_c + I^{-1}(\hat{\beta}_c) \times u(\hat{\beta}_c) \quad (2.16)$$

di mana $c = 0, 1, 2, \dots$

$I^{-1}(\hat{\beta}_c)$ adalah kebalikan dari *observed information* dan $u(\hat{\beta}_c)$ sama dengan persamaan (2.12). Metode ini dimulai dengan pemberian nilai $\hat{\beta}_0 = \mathbf{0}$, proses diteruskan sampai selisih $\hat{\beta}_{c+1}$ dan $\hat{\beta}_c$ memberi ketelitian kurang dari 1×10^{-6} $\left\| \left(\hat{\beta}_{c+1} - \hat{\beta}_c < 1 \times 10^{-6} \right) \right\|$.

Untuk menduga parameter-parameter dalam model regresi *Stratified Cox* fungsi *partial likelihood* yang digunakan sama seperti fungsi *partial likelihood* pada model regresi *Cox*, namun mendapat tambahan simbol “s” yang menunjukkan strata (Hosmer dkk, 2008). Berikut ini adalah fungsi *partial likelihood* pada strata ke-s:

$$L_s(\beta) = \prod_{j=1}^{n_s} \left[\frac{\exp\left(\sum_{sk=1}^p \beta_{sk} x_{jsk}\right)}{\sum_{l \in R(t_{sj})} \exp\left(\sum_{sk=1}^p \beta_{sk} x_{lsk}\right)} \right]^{\delta_{sj}} \quad (2.17)$$

dimana $R(t_{sj})$ adalah himpunan individu pada strata ke-s yang berisiko untuk mengalami kejadian pada waktu $t_{(sj)}$ dan n_s menunjukkan waktu *survival* yang diamati pada strata ke-s. δ_{sj} adalah indikator *censoring* pada strata ke-s yang bernilai nol jika t_{sj} ($j = 1, 2, \dots, n_s$) adalah data tersensor. Cara memperoleh maksimum dari fungsi *partial likelihood* pada model regresi *Stratified Cox* sama seperti pada model regresi *Cox*, namun pada model regresi *Stratified Cox* maksimum dari fungsi *partial likelihood* diperoleh dengan cara mengalikan fungsi *likelihood* masing-masing strata (Kleinbaum dan Klein, 2012).

2.8. Estimasi Ragam *Robust* pada Kejadian Berulang

Pendugaan ragam pada regresi *Cox* untuk kejadian berulang dilakukan dengan metode penduga *Robust*. Menurut Ezell dkk (2003), metode penduga *Robust* dapat mengurangi ragam yang bias akibat terdapat kejadian tidak saling bebas antar individu. Pendugaan ragam bagi $\hat{\beta}$ dengan metode penduga *Robust* adalah:

$$\text{var}_R(\hat{\beta}) = I^{-1}(\hat{\beta}) \left(G'(\hat{\beta}) G(\hat{\beta}) \right) I^{-1}(\hat{\beta}) \quad (2.18)$$

di mana:

$$G(\hat{\beta}) = u(\hat{\beta}) - \left(\sum_{j=1}^n \frac{\exp(\beta' X_j)}{\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp(\beta' X_l)} \right) u(\hat{\beta})$$

2.9. Pengujian Signifikansi Parameter

Untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh setiap peubah penjelas terhadap peubah respon maka dilakukan pengujian signifikansi parameter. Menurut Hosmer dkk (2008), pengujian signifikansi parameter secara parsial dapat dilakukan dengan statistik uji *Z* dengan hipotesis sebagai berikut:

$H_0 : \beta_p = 0$ (tidak terdapat pengaruh peubah penjelas ke- p terhadap peubah respon), lawan

$H_1 : \beta_p \neq 0$ (terdapat pengaruh peubah penjelas ke- p terhadap peubah respon).

Dalam regresi *Cox*, statistik uji yang digunakan adalah uji *Wald* yang berupa rasio antara penduga parameter β_p , yakni $\hat{\beta}_p$ dengan salah baku $SE_{(\hat{\beta}_p)}$ dan mengikuti sebaran normal baku.

Berikut ini adalah statistik uji *Wald*:

$$\frac{\hat{\beta}_p}{SE_{(\hat{\beta}_p)}} \sim Z \quad (2.19)$$

di mana $p = 1, 2, \dots, P$

Kriteria penolakan hipotesis 0 (nol) apabila nilai $|Z| > Z_{\alpha/2}$.

2.10. Pemilihan Model Terbaik

Dalam pemilihan model terbaik langkah pertama adalah menentukan kombinasi peubah pada regresi *Cox* dengan memilih peubah yang masuk atau keluar dari model. Menurut Lee dan Wang (2003), prosedur yang digunakan dalam pemilihan model terbaik yaitu *forward selection* (seleksi maju), *backward selection* (seleksi mundur), dan *stepwise selection* (seleksi bertatar). *Forward selection* (seleksi maju) dilakukan dengan menambahkan peubah satu demi satu dalam setiap langkahnya. *Backward selection* (seleksi mundur) dilakukan dengan proses eliminasi peubah yang masuk kedalam model, dimulai dengan mengeluarkan atau menghapus satu persatu peubah, eliminasi dihentikan ketika diperoleh nilai statistik uji *Wald* terbesar dari peubah penjelas. Sedangkan *stepwise selection* (seleksi bertatar) adalah kombinasi dari dua proses, yaitu *forward selection* dan *backward selection*.

Model terbaik dapat diperoleh dengan menggunakan nilai AIC (*Akaike Information Criterion*). Model dengan nilai AIC terkecil adalah model terbaik, yang didapatkan dengan rumus (Collet, 2003):

$$AIC = -2 \ln L + 2P \quad (2.20)$$

di mana:

L : nilai maksimum fungsi *likelihood* model regresi *Cox*

P : banyaknya peubah penjelas dalam model regresi *Cox*

2.11. *Stratified Cox*

Pada kejadian berulang, peubah kejadian sangat tergantung terhadap waktu, sehingga peubah tersebut tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*, karena peubah kejadian tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*, maka salah satu solusi untuk mengatasi hal tersebut adalah dengan menggunakan model *Stratified Cox*. Model *Stratified Cox* dapat digunakan untuk menganalisis kejadian berulang, khususnya pada kejadian berulang tidak identik (Kleinbaum dan Klein, 2012). Model *Stratified Cox* dibagi menjadi tiga metode, yaitu *Conditional I*, *Conditional II*, dan *Marginal*.

Menurut Ata dan Sozer (2007), pemodelan pada *Stratified Cox* dilakukan dengan membentuk strata pada peubah respon berdasarkan banyaknya perulangan kejadian selama penelitian. Misalkan ingin dibentuk model *Stratified Cox* dari p peubah penjelas dengan u peubah yang memenuhi asumsi *proportional hazard* (X_1, X_2, \dots, X_u) dan v peubah yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*

(Z_1, Z_2, \dots, Z_v) . Hal pertama yang dilakukan adalah mendefinisikan peubah Z^* kemudian membentuk strata setiap peubah Z^* , lalu dari strata tersebut dibentuk kombinasi-kombinasi. Banyaknya kombinasi dinyatakan dengan v^* . Model umum regresi *Stratified Cox* adalah:

$$h_{ij}(t, \mathbf{X}) = h_{0j}(t) \exp[\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p] \quad (2.21)$$

di mana:

i : individu pada strata ke- j

j : $1, \dots, v^*$

h_{0j} : fungsi garis dasar risiko untuk setiap strata

Peubah yang dimasukkan ke dalam model di atas hanya peubah yang memenuhi asumsi *proportional hazard* (X_1, X_2, \dots, X_u). Nilai koefisien-koefisien sama untuk setiap $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_u$. Sedangkan fungsi garis dasar risiko untuk setiap strata (h_{0j}) kemungkinan berbeda.

2.12. Hazard Ratio

Hazard ratio diperlukan agar koefisien regresi dapat diinterpretasikan (Guo, 2010). Menurut Hosmer dkk (2008), *hazard ratio* adalah ukuran yang digunakan untuk mengetahui tingkat risiko (kecenderungan) melalui perbandingan fungsi *hazard* antar dua kategori pada satu peubah penjelas X . Kategori pertama dinotasikan dengan X^* , sedangkan kategori kedua dinotasikan dengan X . *Hazard ratio* juga digunakan untuk mengetahui informasi pengaruh peubah penjelas terhadap waktu kejadian dalam model *Stratified Cox* (Kleinbaum dan Klein, 2012). Rumus *hazard ratio* adalah:

$$\begin{aligned} \widehat{HR} &= \frac{\widehat{h}(t, \mathbf{X}^*)}{\widehat{h}(t, \mathbf{X})} \\ &= \frac{\widehat{h}_0(t) \exp\left(\sum_{i=1}^p \widehat{\beta}_i X_i^*\right)}{\widehat{h}_0(t) \exp\left(\sum_{i=1}^p \widehat{\beta}_i X_i\right)} \\ &= \exp\left(\sum_{i=1}^p \widehat{\beta}_i (X_i^* - X_i)\right) \end{aligned} \quad (2.22)$$

2.13. *Stroke*

Stroke merupakan penyebab kematian terbanyak setelah penyakit jantung dan kanker. Keadaan rawan *stroke* di Indonesia semakin meningkat karena dikombinasi perubahan fisik, lingkungan, kebiasaan, gaya hidup, dan jenis penyakit yang berkembang dengan tiba-tiba menyebabkan risiko masyarakat terkena *stroke* di Indonesia secara kumulatif bisa meningkat menjadi 10 sampai 15 kali atau yang pasti jauh lebih besar dibandingkan di masa-masa sebelumnya (Yayasan *Stroke* Indonesia, 2006).

Stroke atau *Cerebro Vascular Accident* (CVA) adalah kehilangan fungsi otak yang diakibatkan oleh berhentinya suplai darah kebagian otak (Brunner dan Suddarth, 2002). *Stroke* adalah cedera otak yang berkaitan dengan obstruksi aliran darah otak. Otak yang seharusnya mendapat pasokan oksigen dan zat makanan menjadi terganggu akibat gangguan peredaran darah otak berupa tersumbatnya pembuluh darah otak atau pecahnya pembuluh darah di otak. Kekurangan pasokan oksigen ke otak akan memunculkan kematian sel saraf (*neuron*). Gangguan fungsi otak ini akan memunculkan gejala *stroke* (Junaidi, 2011).

Menurut Pinzon dan Asanti (2010), seseorang menderita *stroke* karena memiliki faktor risiko *stroke*. Faktor risiko *stroke* dibagi menjadi dua, yaitu faktor risiko yang tidak dapat diubah dan faktor risiko yang dapat diubah. Faktor risiko yang tidak dapat diubah adalah usia, jenis kelamin, riwayat penyakit keluarga, dan riwayat *stroke* sebelumnya. Faktor risiko yang dapat diubah yang memiliki kaitan erat dengan kejadian *stroke* berulang diantaranya adalah hipertensi (tekanan darah tinggi), hiperkolesterol (kadar kolesterol yang tinggi), obesitas (kelebihan berat badan), kelainan jantung, dan diabetes mellitus. Faktor risiko yang dapat diubah merupakan faktor risiko terjadinya *stroke* pada seseorang yang keberadaannya dapat dikendalikan ataupun dihilangkan sama sekali.

Perjalanan penyakit *stroke* beragam, penderita tersebut dapat pulih sempurna, ada pula yang sembuh dengan cacat ringan, sedang sampai berat. Pada kasus berat dapat terjadi kematian, pada kasus yang dapat bertahan hidup beberapa kemungkinan terjadi *stroke* berulang, *dementia*, dan depresi. *Stroke* berulang didefinisikan sebagai kejadian *cerebro vascular* baru yang mempunyai kriteria sebagai berikut (Hier dkk, 1991):

1. Defisit neurologik yang berbeda dengan *stroke* pertama.

2. Kejadian yang meliputi daerah anatomi atau daerah pembuluh darah yang berbeda dengan *stroke* pertama.
3. Kejadian mempunyai sub tipe *stroke* yang berbeda dengan *stroke* pertama.

Stroke berulang dengan semakin banyak faktor risiko yang dipunyai, maka tinggi kemungkinan mendapatkan *stroke* berulang. Faktor risiko *stroke* yang dipunyai tersebut, seperti riwayat hipertensi, diabetes mellitus, kelainan jantung, obesitas, dan lain-lain harus ditanggulangi dengan baik, penderita harus berhenti merokok dan harus rajin berolah raga yang disesuaikan dengan keadaannya. Menurut Junaidi (2011), kekambuhan *stroke* atau terjadinya *stroke* berulang dipengaruhi oleh tiga hal penting, yaitu:

1. Penanggulangan faktor risiko yang ada dikaitkan dengan kepatuhan penderita dalam mengontrol atau mengendalikan faktor risiko yang telah ada, seperti menjaga kestabilan tekanan darah. Seseorang dengan tekanan darah yang tidak dikontrol dengan baik akan meningkatkan risiko terjadinya *stroke* berulang.
2. Pemberian obat-obatan khusus yang bertujuan untuk mencegah terjadinya *stroke* berulang.
3. Genetik, yaitu seseorang yang mempunyai gen untuk terjadinya *stroke* berulang.

Terapi obat yang biasanya digunakan pada pasien *stroke* adalah *manitol*. *Manitol* digunakan untuk meningkatkan aliran darah ke otak dan menghantarkan oksigen.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



BAB III METODE PENELITIAN

3.1. Data

Data yang digunakan pada penelitian ini adalah data sekunder yang berasal dari data kekambuhan berulang pasien penyakit *stroke* di RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi mulai tanggal 1 Maret 2016 sampai dengan 30 April 2016 dengan peubah yang digunakan, yaitu:

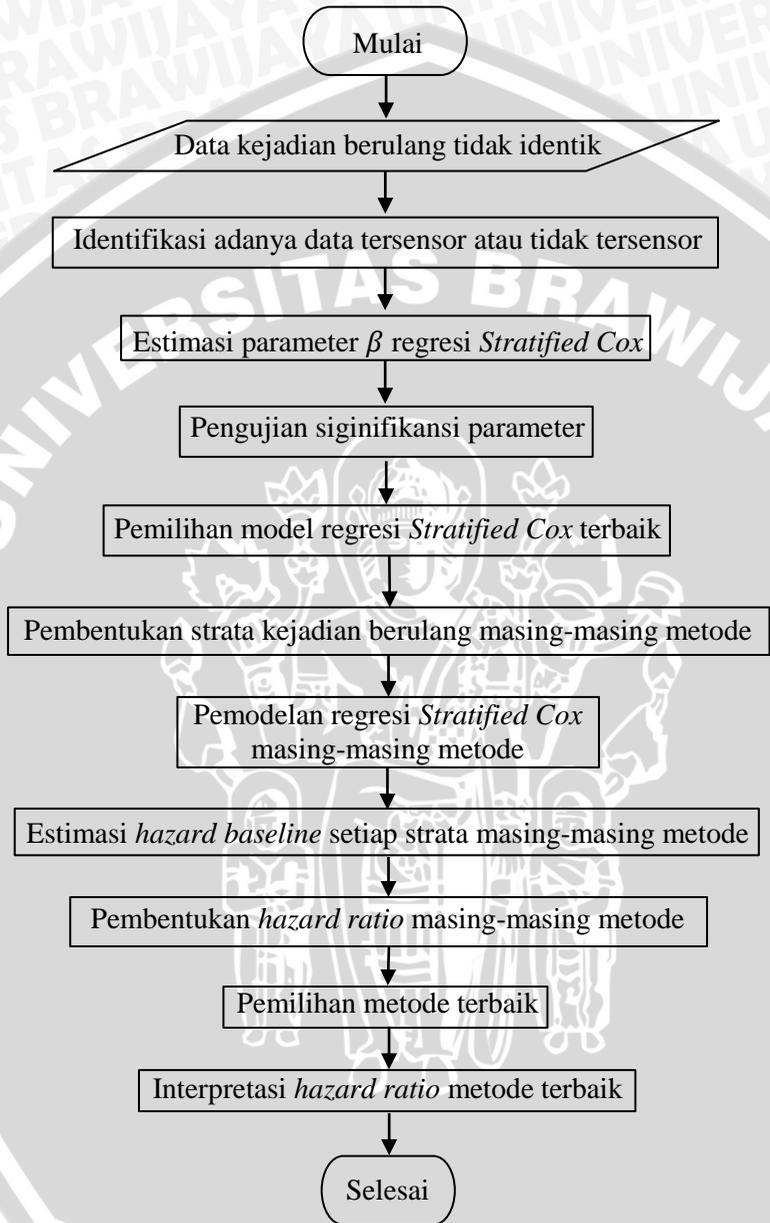
1. Peubah respon
 - Waktu *survival* (dalam hari)
2. Peubah penjelas
 - a. Status
 - Status pasien (1: kambuh dan 0: pulang paksa/pindah rumah sakit/meninggal)
 - b. JK
 - Jenis kelamin (1: laki-laki dan 0: perempuan)
 - c. RPK
 - Status riwayat penyakit keluarga (1: memiliki riwayat penyakit dan 0: tidak)
 - d. HT
 - Status hipertensi (1: menderita hipertensi dan 0: tidak)
 - e. HK
 - Status hiperkolesterol (1: menderita hiperkolesterol dan 0: tidak)
 - f. OBS
 - Status obesitas (1: menderita obesitas dan 0: tidak)
 - g. DM
 - Status diabetes mellitus (1: menderita diabetes mellitus dan 0: tidak)
 - h. JT
 - Status kelainan jantung (1: memiliki kelainan jantung dan 0: tidak)
 - i. TRP
 - Pengobatan atau terapi yang diterima pasien (1: menggunakan *manitol* dan 0: tidak)

3.2. Metode

Metode yang digunakan untuk analisis data pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menyajikan data kejadian berulang tidak identik.
2. Mengidentifikasi adanya data tersensor atau tidak tersensor pada data kekambuhan berulang pasien penyakit *stroke* di RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi. Apabila pasien pulang paksa, pindah rumah sakit, atau meninggal maka dapat dikatakan data tersensor dan diberi nilai 0 (nol). Sedangkan apabila pasien mengalami kejadian kambuh maka dapat dikatakan data tidak tersensor dan diberi nilai 1 (satu).
3. Melakukan estimasi parameter β regresi *Stratified Cox* menggunakan metode *Maximum Partial Likelihood Estimation* (MPLE).
4. Melakukan pengujian signifikansi parameter dengan menggunakan uji *Wald*.
5. Memilih model regresi *Stratified Cox* terbaik menggunakan prosedur *backward selection* (seleksi mundur) dan melihat nilai AIC seperti pada persamaan (2.20). Model regresi *Stratified Cox* terbaik adalah model dengan kombinasi peubah yang memiliki nilai AIC terkecil.
6. Membentuk strata pada data di metode *Conditional I*, *Conditional II*, dan *Marginal* berdasarkan urutan kejadian berulang seperti pada tabel (2.1.), (2.2.), dan (2.3.).
7. Pemodelan regresi *Stratified Cox* pada metode *Conditional I*, *Conditional II*, dan *Marginal* seperti pada persamaan (2.21).
8. Melakukan estimasi *hazard baseline* untuk setiap strata pada masing-masing metode.
9. Membentuk *hazard ratio* peubah-peubah yang berpengaruh terhadap perulangan kejadian pada masing-masing metode seperti pada persamaan (2.22).
10. Memilih metode terbaik untuk data kekambuhan berulang tidak identik pasien penyakit *stroke* di RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi. Metode terbaik adalah metode dengan nilai AIC terkecil.
11. Interpretasi *hazard ratio* yang terbentuk pada metode terbaik.

Diagram alir langkah-langkah analisis regresi *Stratified Cox* disajikan pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1. Diagram Alir Langkah-Langkah Analisis Regresi *Stratified Cox*

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Data Kejadian Berulang Tidak Identik

Data kejadian berulang tidak identik disajikan pada Lampiran 1. Data yang digunakan berasal dari data kekambuhan berulang pasien penyakit *stroke* di RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi mulai tanggal 1 Maret 2016 sampai dengan 30 April 2016. Terdapat 122 kekambuhan selama waktu penelitian dengan 53 pasien mengalami kekambuhan pertama, 45 pasien mengalami kekambuhan kedua, dan 24 pasien mengalami kekambuhan ketiga. Dari 71 pasien (40 laki-laki dan 31 perempuan) 76% diantaranya memiliki riwayat penyakit *stroke* pada keluarga, 63% positif hipertensi, 56% positif hiperkolesterol, 48% positif obesitas, 72% positif diabetes mellitus, dan 30% positif memiliki kelainan jantung.

Selain disebabkan oleh faktor internal (jenis kelamin, status riwayat penyakit keluarga, status hipertensi, status hiperkolesterol, status obesitas, status diabetes mellitus, dan status kelainan jantung), Kekambuhan pasien penyakit *stroke* juga dipengaruhi oleh faktor eksternal seperti jenis obat atau terapi yang diberikan pada pasien. Oleh karena itu, dipertimbangkan jenis terapi *Manitol* sebagai salah satu faktor yang mempengaruhi kekambuhan penyakit *stroke*. Berdasarkan rekam medis, diketahui bahwa 65% dari 71 pasien mendapat terapi *Manitol* dan sisanya mendapat terapi lainnya.

4.2. Pendugaan Parameter, Pengujian Signifikansi Parameter, dan Pemilihan Model Terbaik

Pendugaan parameter β dilakukan dengan memaksimumkan *Partial Likelihood* menggunakan iterasi *Newton-Raphson*. Parameter yang telah diduga akan dimodelkan menggunakan model *Stratified Cox* di mana strata didasarkan pada banyak kejadian pasien penyakit *stroke*. Pengujian signifikansi parameter β yang diduga secara parsial menggunakan uji *Wald*, sedangkan uji secara simultan dan pemilihan kombinasi peubah yang paling baik menggunakan AIC.

Tabel 4.1. Pendugaan parameter β

Peubah Penjelas	$\hat{\beta}_p$	<i>Robust Std. Error</i> $\hat{\beta}_p$	Statistik Wald	Nilai- <i>p</i>
Jenis Kelamin	-0.009	0.193	-0.05	0.963
Riwayat Penyakit Keluarga	0.433	0.240	1.81	0.071
Hipertensi	0.420	0.151	2.79	0.005
Hiperkolesterol	0.509	0.154	3.31	0.001
Obesitas	-0.018	0.203	-0.09	0.931
Diabetes Mellitus	0.190	0.253	0.75	0.451
Kelainan Jantung	0.174	0.173	1.00	0.316
Terapi	0.354	0.282	1.26	0.209

Untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh setiap peubah penjelas terhadap peubah respon maka dilakukan pengujian signifikansi parameter secara parsial dengan hipotesis sebagai berikut (Hosmer dkk, 2008):

$$H_0 : \beta_p = 0 \text{ lawan}$$

$$H_1 : \beta_p \neq 0$$

Berdasarkan pendugaan parameter β pada Tabel 4.1., didapatkan informasi bahwa peubah penjelas yang memiliki nilai-*p* kurang dari $\alpha = 0.05$ adalah peubah hipertensi dan hiperkolesterol. Sehingga pada hasil uji signifikansi parameter β secara parsial, peubah yang berpengaruh dalam model yaitu peubah hipertensi dan hiperkolesterol.

Selanjutnya akan dilakukan uji secara simultan untuk mengetahui kombinasi peubah terbaik. Kombinasi peubah terbaik yang didapat akan digunakan dalam pemodelan *Stratified Cox* dengan menggunakan metode *Conditional I*, *Conditional II*, dan *Marginal*. Kombinasi peubah terbaik didapat dengan cara seleksi langkah mundur (*backward selection*) dan membandingkan nilai AIC. Model dengan nilai AIC terkecil adalah model dengan kombinasi peubah terbaik. Berikut ini adalah model yang terbentuk:

1. Model 1

$$h_{ij}(t) = h_{0j}(t) \exp(-0.009JK_{ij} + 0.433RPK_{ij} + 0.420HT_{ij} + 0.509HK_{ij} - 0.018OBS_{ij} + 0.190DM_{ij} + 0.174JT_{ij} + 0.354TRP_{ij})$$

2. Model 2

$$h_{ij}(t) = h_{0j}(t) \exp(0.430RPK_{ij} + 0.419HT_{ij} + 0.507HK_{ij} - 0.016OBS_{ij} + 0.191DM_{ij} + 0.174JT_{ij} + 0.354TRP_{ij})$$

3. Model 3

$$h_{ij}(t) = h_{0j}(t) \exp(0.431RPK_{ij} + 0.419HT_{ij} + 0.508HK_{ij} + 0.186DM_{ij} + 0.177JT_{ij} + 0.349TRP_{ij})$$

4. Model 4

$$h_{ij}(t) = h_{0j}(t) \exp(0.427RPK_{ij} + 0.448HT_{ij} + 0.510HK_{ij} + 0.187JT_{ij} + 0.337TRP_{ij})$$

5. Model 5

$$h_{ij}(t) = h_{0j}(t) \exp(0.387RPK_{ij} + 0.455HT_{ij} + 0.482HK_{ij} + 0.322TRP_{ij})$$

6. Model 6

$$h_{ij}(t) = h_{0j}(t) \exp(0.356RPK_{ij} + 0.447HT_{ij} + 0.477HK_{ij})$$

7. Model 7

$$h_{ij}(t) = h_{0j}(t) \exp(0.516HT_{ij} + 0.468HK_{ij})$$

8. Model 8

$$h_{ij}(t) = h_{0j}(t) \exp(0.259HK_{ij})$$

Tabel 4.2. Nilai AIC setiap model

Model	AIC
Model 1	594.679
Model 2	592.681
Model 3	590.687
Model 4	589.343
Model 5	588.056
Model 6	587.993
Model 7	587.950
Model 8	591.213

Delapan model di atas terbentuk dari seleksi langkah mundur (*backward selection*) mulai dari peubah yang memiliki nilai statistik uji *Wald* terkecil sampai dengan terbesar. Model 1 memuat semua peubah penjelas, model 2 sampai model 8 adalah model hasil dari

seleksi langkah mundur. Berdasarkan nilai AIC setiap model pada Tabel 4.2., didapatkan informasi bahwa Model 7 adalah model dengan kombinasi peubah terbaik karena memiliki nilai AIC terkecil. Sehingga model regresi *Stratified Cox* untuk individu ke-*i* adalah:

$$h_{ij}(t) = h_{0j}(t) \exp(0.516HT_{ij} + 0.468HK_{ij})$$

di mana:

$h_{ij}(t)$: risiko individu ke-*i* yang mengalami kejadian ke-*j* pada waktu *t*

$h_{0j}(t)$: fungsi garis dasar risiko kejadian ke-*j* pada waktu *t*

4.3. Model Regresi *Stratified Cox* dengan Metode *Conditional I*

Penataan data waktu kekambuhan di metode *Conditional I* menggunakan runtutan waktu sebenarnya sejak pertama kali individu diteliti. Runtutan waktu dicatat berkelanjutan tanpa mengalami pengondisian waktu semula setiap terjadinya kejadian berulang (Kleinbaum dan Klein, 2012).

Pembentukan model regresi *Stratified Cox* dengan metode *Conditional I* diawali dengan membentuk strata berdasarkan urutan kejadian. Dalam penelitian ini, pasien penyakit *stroke* memiliki paling banyak tiga kali kejadian. Maka dibagi menjadi tiga strata, yaitu strata 1 (pasien dengan kejadian pertama) sebanyak 71 pasien, strata 2 (pasien dengan kejadian kedua) sebanyak 47 pasien, dan strata 3 (pasien dengan kejadian ketiga) sebanyak 25 pasien.

Nilai duga parameter β peubah hipertensi dan hiperkolesterol pada model regresi *Stratified Cox* dengan metode *Conditional I* adalah sebagai berikut:

Tabel 4.3. Nilai $\hat{\beta}$ Peubah Hipertensi dan Hiperkolesterol Metode *Conditional I*

Peubah Penjelasa	$\hat{\beta}$
Hipertensi	0.516
Hiperkolesterol	0.468

Berdasarkan nilai $\hat{\beta}$ peubah hipertensi dan hiperkolesterol pada Tabel 4.3., maka model regresi *Stratified Cox* dengan metode *Conditional I* yang terbentuk adalah sebagai berikut:

$$h_{ij}(t) = h_{0j}(t) \exp(0.516HT_{ij} + 0.468HK_{ij})$$

di mana:

$h_{ij}(t)$: risiko individu ke- i yang mengalami kejadian ke- j pada waktu t

$h_{0j}(t)$: fungsi garis dasar risiko kejadian ke- j pada waktu t

HT_{ij} : status hipertensi individu ke- i pada kejadian ke- j

HK_{ij} : status hiperkolesterol individu ke- i pada kejadian ke- j

Model dan parameter duga untuk strata 1, 2, dan 3 adalah sama, yang membedakan adalah $h_{0j}(t)$ (*hazard baseline*) masing-masing strata. Model di atas dapat mengkalkulasikan laju risiko hari ke- t untuk individu dengan status kategori tertentu pada peubah hipertensi dan hiperkolesterol. Misalkan terdapat pasien yang memiliki status positif hipertensi dan status negatif hiperkolesterol, maka laju risiko pasien tersebut mengalami kekambuhan pertama pada hari ke-35 terhitung dari awal penelitian adalah:

$$h_{11}(35) = 1.066 \exp(0.516(1) + 0.468(0)) = 1.786$$

Nilai h_{01} pada hari ke-35 adalah 1.066 seperti yang disajikan pada Lampiran 5. Pada perhitungan model di atas didapatkan laju risiko individu sebesar 1.786. Maka dapat diinterpretasikan bahwa laju risiko pasien yang memiliki status positif hipertensi dan memiliki status negatif hiperkolesterol mengalami kekambuhan pertama pada hari ke-35 adalah 1.786.

Pada strata 2 model *Stratified Cox* dapat diinterpretasikan dengan menghitung laju risiko terjadinya kekambuhan kedua pasien dengan status positif hipertensi dan status negatif hiperkolesterol pada hari ke-35 adalah:

$$h_{12}(35) = 2.393 \exp(0.516(1) + 0.468(0)) = 4.010$$

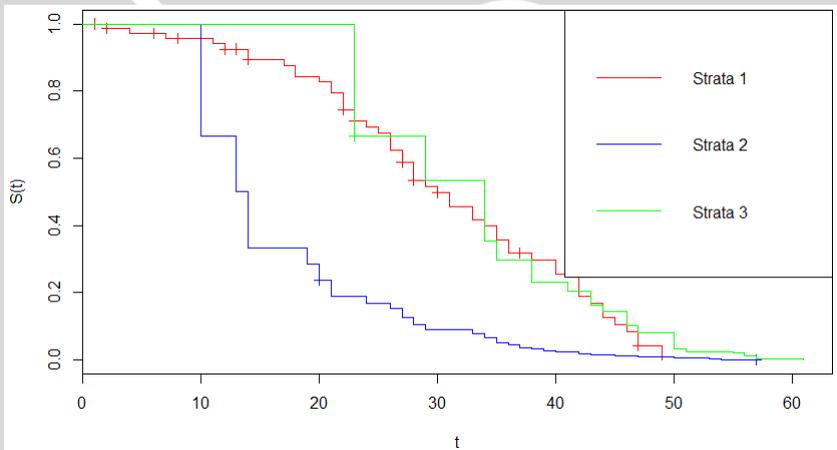
Nilai h_{02} pada hari ke-35 adalah 2.393 seperti yang disajikan pada Lampiran 5. Pada perhitungan model di atas didapatkan laju risiko individu sebesar 4.010. Maka dapat diinterpretasikan bahwa laju risiko pasien yang memiliki status positif hipertensi dan negatif hiperkolesterol mengalami kekambuhan kedua pada hari ke-35 adalah 4.010 dengan catatan kekambuhan pertama mempengaruhi terjadinya kekambuhan kedua.

Pada strata 3 model *Stratified Cox* dapat diinterpretasikan dengan menghitung laju risiko terjadinya kekambuhan ketiga pasien

dengan status positif hipertensi dan negatif hiperkolesterol pada hari ke-35 adalah:

$$h_{i_3}(35) = 0.943 \exp(0.516(1) + 0.468(0)) = 1.580$$

Nilai h_{0_2} pada hari ke-35 adalah 0.943 seperti yang disajikan pada Lampiran 5. Pada perhitungan model di atas didapatkan laju risiko individu sebesar 1.580. Maka dapat diinterpretasikan bahwa laju risiko pasien yang memiliki status positif hipertensi dan negatif hiperkolesterol mengalami kekambuhan kedua pada hari ke-35 adalah 1.580 dengan catatan kekambuhan kedua mempengaruhi terjadinya kekambuhan ketiga. Berikut ini adalah kurva Kaplan-Meier yang terbentuk dari metode *Conditional I*:



Gambar 4.1. Kurva Kaplan-Meier Metode *Conditional I*

Berdasarkan kurva Kaplan-Meier pada Gambar 4.1., dapat dilihat bahwa seiring bertambahnya periode penelitian, maka pasien penyakit *stroke* yang bertahan hidup semakin sedikit. Pasien *stroke* pada strata 3 memiliki ketahanan hidup yang lebih baik dari pasien *stroke* pada strata 1 dan strata 2 karena pada Gambar 4.1. kurva Kaplan-Meier untuk strata 3 lebih tinggi dari kurva Kaplan-Meier untuk strata 1 dan strata 2. Pasien *stroke* pada strata 3 tidak dapat bertahan hidup melebihi hari ke-61. Pada strata 1, pasien *stroke* tidak dapat bertahan hidup melebihi hari ke-49. Pada strata 2, pasien *stroke* tidak dapat bertahan hidup melebihi hari ke-57. Peluang pasien *stroke* pada strata 1 untuk dapat bertahan hidup menurun secara konstan atau tidak mengalami penurunan drastis. Pada strata 2,

penurunan drastis peluang pasien untuk dapat bertahan hidup terjadi mulai hari ke-10 sampai hari ke-13. Sedangkan pada strata 3, penurunan drastis peluang pasien *stroke* untuk dapat bertahan hidup terjadi mulai hari ke-23 sampai hari ke-34. Penurunan drastis ini terjadi karena di antara hari tersebut sering terjadi kematian atau hampir setiap hari terdapat pasien yang mengalami kematian, sehingga peluang pasien yang bertahan hidup dari hari ke hari turun dengan cepat. Untuk mengetahui informasi pengaruh peubah penjelas terhadap waktu kekambuhan dalam model *Stratified Cox* digunakan *hazard ratio* (Kleinbaum dan Klein, 2012). Menurut Hosmer dkk (2008), *hazard ratio* adalah ukuran yang digunakan untuk mengetahui tingkat risiko (kecenderungan) melalui perbandingan fungsi *hazard* antar dua kategori pada satu peubah penjelas *X*. Berikut ini adalah *hazard ratio* yang didapat dari model *Stratified Cox* dengan metode *Conditional I*:

1. Hipertensi

Hazard ratio individu ke-*i* dengan status hipertensi = 1 dan individu ke-*i* dengan status hipertensi = 0 adalah:

$$HR = \frac{h_{ij}(t)}{h_{ij}(t)} = \frac{h_{0j}(t) \exp[0.516HT = 1]}{h_{0j}(t) \exp[0.516HT = 0]} = \exp[0.516] = 1.675$$

2. Hiperkolesterol

Hazard ratio individu ke-*i* dengan status hiperkolesterol = 1 dan individu ke-*i* dengan status hiperkolesterol = 0 adalah:

$$HR = \frac{h_{ij}(t)}{h_{ij}(t)} = \frac{h_{0j}(t) \exp[0.468HK = 1]}{h_{0j}(t) \exp[0.468HK = 0]} = \exp[0.468] = 1.597$$

4.4. Model Regresi *Stratified Cox* dengan Metode *Conditional II*

Penataan data waktu kekambuhan untuk metode *Conditional II* mengalami pengondisian setiap terjadi perulangan kejadian. Sehingga pada waktu awal penelitian akan selalu dimulai dengan 0 (nol) sampai terjadinya perulangan kejadian dan waktu kejadian adalah lama waktu sampai kejadian berikutnya (Kleinbaum dan Klein, 2012). Pembentukan model regresi *Stratified Cox* dengan metode *Conditional II* diawali dengan membentuk strata berdasarkan urutan kejadian. Dalam penelitian ini, pasien penyakit *stroke*

memiliki paling banyak tiga kali kejadian. Banyaknya strata dan pasien setiap strata sama seperti metode *Conditional I*.

Nilai duga parameter β peubah hipertensi dan hiperkolesterol pada model regresi *Stratified Cox* dengan metode *Conditional II* adalah sebagai berikut:

Tabel 4.4. Nilai $\hat{\beta}$ Peubah Hipertensi dan Hiperkolesterol Metode *Conditonal II*

Peubah Penjelaras	$\hat{\beta}$
Hipertensi	0.491
Hiperkolesterol	0.634

Berdasarkan nilai $\hat{\beta}$ peubah hipertensi dan hiperkolesterol pada Tabel 4.4., maka model regresi *Stratified Cox* dengan metode *Conditional II* yang terbentuk adalah sebagai berikut:

$$h_{ij}(t) = h_{0j}(t) \exp(0.491HT_{ij} + 0.634HK_{ij})$$

di mana:

$h_{ij}(t)$: risiko individu ke- i yang mengalami kejadian ke- j pada waktu t

$h_{0j}(t)$: fungsi garis dasar risiko kejadian ke- j pada waktu t

HT_{ij} : status hipertensi individu ke- i pada kejadian ke- j

HK_{ij} : status hiperkolesterol individu ke- i pada kejadian ke- j

Seperti halnya pada metode *Conditional I*, model di atas dapat mengkalkulasikan laju risiko hari ke- t untuk individu dengan status kategori tertentu pada peubah hipertensi dan hiperkolesterol. Misalkan terdapat pasien yang memiliki status positif hipertensi dan negatif hiperkolesterol, maka laju risiko pasien tersebut mengalami kekambuhan pertama pada hari ke-12 dihitung dari awal penelitian adalah:

$$h_{11}(12) = 0.084 \exp(0.491(1) + 0.634(0)) = 0.137$$

Nilai h_{01} pada hari ke-12 adalah 0.084 seperti yang disajikan pada Lampiran 5. Pada perhitungan model di atas didapatkan laju risiko individu sebesar 0.137. Maka dapat diinterpretasikan bahwa laju risiko pasien yang memiliki status positif hipertensi dan negatif hiperkolesterol mengalami kekambuhan pertama pada hari ke-12 adalah 0.137.

Pada strata 2 model *Stratified Cox* dapat diinterpretasikan dengan menghitung laju risiko terjadinya kekambuhan kedua pasien dengan status positif hipertensi dan negatif hiperkolesterol pada hari ke-12 adalah:

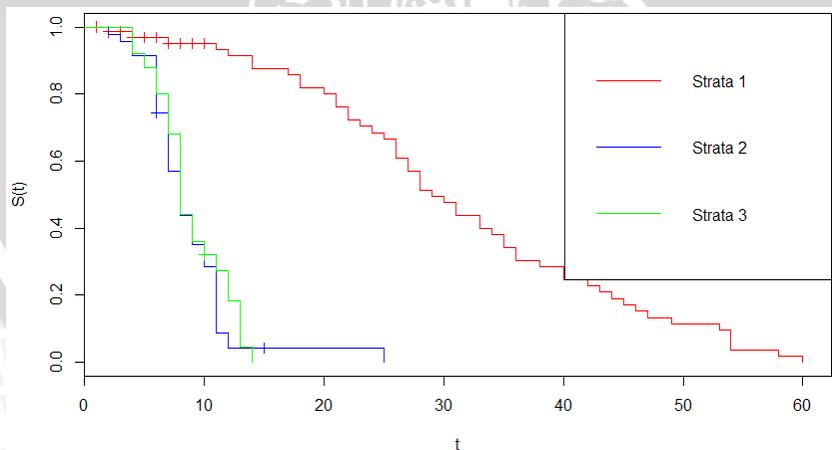
$$h_{i_2}(12) = 2.730 \exp(0.491(1) + 0.634(0)) = 4.461$$

Nilai h_{0_2} pada hari ke-12 adalah 2.730 seperti yang disajikan pada Lampiran 5. Pada perhitungan model di atas didapatkan laju risiko individu sebesar 4.461. Maka dapat diinterpretasikan bahwa laju risiko pasien yang memiliki status positif hipertensi dan negatif hiperkolesterol mengalami kekambuhan kedua pada hari ke-12 adalah 4.461.

Pada strata 3 model *Stratified Cox* dapat diinterpretasikan dengan menghitung laju risiko terjadinya kekambuhan ketiga pasien dengan status positif hipertensi dan negatif hiperkolesterol pada hari ke-12 adalah:

$$h_{i_3}(12) = 1.721 \exp(0.491(1) + 0.634(0)) = 2.812$$

Nilai h_{0_2} pada hari ke-12 adalah 1.721 seperti yang disajikan pada Lampiran 5. Pada perhitungan model di atas didapatkan laju risiko individu sebesar 2.812. Maka dapat diinterpretasikan bahwa laju risiko pasien yang memiliki status positif hipertensi dan negatif hiperkolesterol mengalami kekambuhan kedua pada hari ke-12 adalah 2.812. Berikut ini adalah kurva Kaplan-Meier yang terbentuk dari metode *Conditional II*:



Gambar 4.2. Kurva Kaplan-Meier Metode *Conditional II*

Berdasarkan kurva Kaplan-Meier pada Gambar 4.2., dapat dilihat bahwa pasien *stroke* pada strata 1 memiliki ketahanan hidup yang lebih baik dari pasien *stroke* pada strata 2 dan strata 3 karena kurva Kaplan-Meier untuk strata 1 lebih tinggi dari kurva Kaplan-Meier untuk strata 2 dan strata 3. Pasien *stroke* pada strata 1 tidak dapat bertahan hidup melebihi hari ke-60. Pada strata 2, pasien *stroke* tidak dapat bertahan hidup melebihi hari ke-25. Pada strata 3, pasien *stroke* tidak dapat bertahan hidup melebihi hari ke-14. Peluang pasien *stroke* pada strata 1 untuk dapat bertahan hidup menurun secara konstan atau tidak mengalami penurunan drastis. Pada strata 2, penurunan drastis peluang pasien untuk dapat bertahan hidup terjadi mulai hari ke-6 sampai hari ke-11. Sedangkan pada strata 3, penurunan drastis peluang pasien *stroke* untuk dapat bertahan hidup terjadi mulai hari ke-5 sampai hari ke-13. Penurunan drastis ini terjadi karena di antara hari tersebut sering terjadi kematian atau hampir setiap hari terdapat pasien yang mengalami kematian, sehingga peluang pasien yang bertahan hidup dari hari ke hari turun dengan cepat.

Hazard ratio yang didapat dari model *Stratified Cox* dengan metode *Conditional II* adalah sebagai berikut:

1. Hipertensi

Hazard ratio individu ke-*i* dengan status hipertensi = 1 dan individu ke-*i* dengan status hipertensi = 0 adalah:

$$HR = \frac{h_{ij}(t)}{h_{0j}(t)} = \frac{h_{0j}(t) \exp[0.491HT = 1]}{h_{0j}(t) \exp[0.491HT = 0]} = \exp[0.491] = 1.634$$

2. Hiperkolesterol

Hazard ratio individu ke-*i* dengan status hiperkolesterol = 1 dan individu ke-*i* dengan status hiperkolesterol = 0 adalah:

$$HR = \frac{h_{ij}(t)}{h_{0j}(t)} = \frac{h_{0j}(t) \exp[0.634HK = 1]}{h_{0j}(t) \exp[0.634HK = 0]} = \exp[0.634] = 1.885$$

4.5. Model Regresi *Stratified Cox* dengan Metode *Marginal*

Penataan data waktu kekambuhan pada metode *Marginal* tidak mengikutsertakan waktu riwayat kejadian sebelumnya (Kleinbaum dan Klein, 2012). Pembentukan model regresi *Stratified Cox* dengan metode *Marginal* diawali dengan membentuk strata berdasarkan

urutan kejadian. Dalam penelitian ini, pasien penyakit *stroke* memiliki paling banyak tiga kali kejadian. Maka dibagi menjadi tiga strata, yaitu strata 1 (pasien dengan kejadian pertama), strata 2 (pasien dengan kejadian kedua), dan strata 3 (pasien dengan kejadian ketiga). Ketiga strata memiliki sebanyak 71 pasien, karena metode ini berasumsi bahwa setiap individu dianggap beresiko untuk semua kejadian yang mungkin terjadi.

Nilai duga parameter β peubah hipertensi dan hiperkolesterol pada model regresi *Stratified Cox* dengan metode *Marginal* adalah sebagai berikut:

Tabel 4.5. Nilai $\hat{\beta}$ Peubah Hipertensi dan Hiperkolesterol Metode *Marginal*

Peubah Penjelas	$\hat{\beta}$
Hipertensi	0.627
Hiperkolesterol	0.548

Berdasarkan nilai $\hat{\beta}$ peubah hipertensi dan hiperkolesterol pada Tabel 4.5., maka model regresi *Stratified Cox* dengan metode *Marginal* yang terbentuk adalah sebagai berikut:

$$h_{ij}(t) = h_{0j}(t) \exp(0.627HT_{ij} + 0.548HK_{ij})$$

di mana:

$h_{ij}(t)$: risiko individu ke- i yang mengalami kejadian ke- j pada waktu t

$h_{0j}(t)$: fungsi garis dasar risiko kejadian ke- j pada waktu t

HT_{ij} : status hipertensi individu ke- i pada kejadian ke- j

HK_{ij} : status hiperkolesterol individu ke- i pada kejadian ke- j

Seperti halnya pada metode *Conditional I* dan *Conditional II*, model di atas dapat mengkalkulasikan laju risiko hari ke- t untuk individu dengan status kategori tertentu pada peubah hipertensi dan hiperkolesterol. Misalkan terdapat pasien yang memiliki status positif hipertensi dan negatif hiperkolesterol, maka laju risiko pasien tersebut mengalami kekambuhan pertama pada hari ke-35 terhitung dari awal penelitian adalah:

$$h_{11}(35) = 1.014 \exp(0.627(1) + 0.548(0)) = 1.898$$

Nilai h_{01} pada hari ke-35 adalah 1.014 seperti yang disajikan pada Lampiran 5. Pada perhitungan model di atas didapatkan laju risiko individu sebesar 1.898. Maka dapat diinterpretasikan bahwa laju risiko pasien yang memiliki status positif hipertensi dan negatif hiperkolesterol mengalami kekambuhan pertama pada hari ke-35 adalah 1.898.

Pada strata 2 model *Stratified Cox* dapat diinterpretasikan dengan menghitung laju risiko terjadinya kekambuhan kedua pasien dengan status positif hipertensi dan negatif hiperkolesterol pada hari ke-35 adalah:

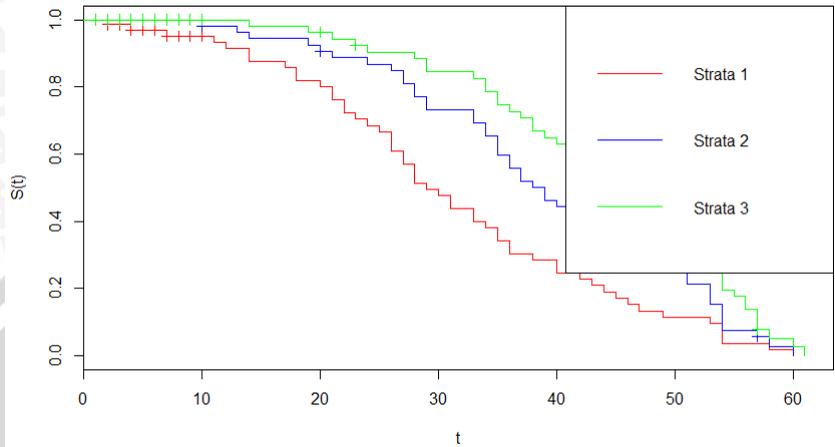
$$h_{12}(35) = 0.447 \exp(0.627(1) + 0.548(0)) = 0.837$$

Nilai h_{02} pada hari ke-35 adalah 0.447 seperti yang disajikan pada Lampiran 5. Pada perhitungan model di atas didapatkan laju risiko individu sebesar 0.837. Maka dapat diinterpretasikan bahwa laju risiko pasien yang memiliki status positif hipertensi dan negatif hiperkolesterol mengalami kekambuhan kedua pada hari ke-35 adalah 0.837.

Pada strata 3 model *Stratified Cox* dapat diinterpretasikan dengan menghitung laju risiko terjadinya kekambuhan ketiga pasien dengan status positif hipertensi dan negatif hiperkolesterol pada hari ke-35 adalah:

$$h_{13}(35) = 0.268 \exp(0.627(1) + 0.548(0)) = 0.502$$

Nilai h_{02} pada hari ke-35 adalah 0.268 seperti yang disajikan pada Lampiran 5. Pada perhitungan model di atas didapatkan laju risiko individu sebesar 0.502. Maka dapat diinterpretasikan bahwa laju risiko pasien yang memiliki status positif hipertensi dan negatif hiperkolesterol mengalami kekambuhan kedua pada hari ke-35 adalah 0.502. Berikut ini adalah kurva Kaplan-Meier yang terbentuk dari metode *Marginal*:



Gambar 4.3. Kurva Kaplan-Meier Metode *Marginal*

Berdasarkan kurva Kaplan-Meier pada Gambar 4.3., dapat dilihat bahwa pasien *stroke* pada strata 3 memiliki ketahanan hidup yang lebih baik dari pasien *stroke* pada strata 1 dan strata 2 karena kurva Kaplan-Meier untuk strata 3 lebih tinggi dari kurva Kaplan-Meier untuk strata 1 dan strata 2. Pasien *stroke* pada strata 3 tidak dapat bertahan hidup melebihi hari ke-61. Pada strata 1 dan 2, pasien *stroke* tidak dapat bertahan hidup melebihi hari ke-60. Peluang pasien *stroke* pada strata 1, 2, dan 3 untuk dapat bertahan hidup menurun secara konstan atau tidak mengalami penurunan drastis.

Hazard ratio yang didapat dari model *Stratified Cox* dengan metode *Marginal* adalah sebagai berikut:

1. Hipertensi

Hazard ratio individu ke-*i* dengan status hipertensi = 1 dan individu ke-*i* dengan status hipertensi = 0 adalah:

$$HR = \frac{h_{ij}(t)}{h_{ij}(t)} = \frac{h_{0j}(t) \exp[0.627HT = 1]}{h_{0j}(t) \exp[0.627HT = 0]} = \exp[0.627] = 1.872$$

2. Hiperkolesterol

Hazard ratio individu ke-*i* dengan status hiperkolesterol = 1 dan individu ke-*i* dengan status hiperkolesterol = 0 adalah:

$$HR = \frac{h_{ij}(t)}{h_{ij}(t)} = \frac{h_{0j}(t) \exp[0.548HK = 1]}{h_{0j}(t) \exp[0.548HK = 0]} = \exp[0.548] = 1.730$$

4.6. Perbandingan Hasil Ketiga Metode

Model *Stratified Cox* dapat digunakan untuk menganalisis kejadian berulang, khususnya pada kejadian berulang tidak identik (Kleinbaum dan Klein, 2012). Model *Stratified Cox* dibagi menjadi tiga metode, yaitu *Conditional I*, *Conditional II*, dan *Marginal*. Berikut ini adalah perbandingan hasil ketiga metode:

Tabel 4.6. Perbandingan Hasil Ketiga Metode

Peubah		<i>Conditional I</i>	<i>Conditional II</i>	<i>Marginal</i>
Hipertensi	Koefisien	0.516	0.491	0.627
	<i>P-value</i>	0.002	0.007	0.008
	<i>Hazard Ratio</i>	1.675	1.634	1.872
Hiperko- lesterol	Koefisien	0.468	0.634	0.548
	<i>P-value</i>	0.001	0.001	0.049
	<i>Hazard Ratio</i>	1.597	1.885	1.730

Berdasarkan perbandingan hasil ketiga metode pada Tabel 4.6., didapatkan informasi bahwa dari ketiga metode menunjukkan hasil yang hampir sama. Untuk mengetahui metode terbaik dapat menggunakan nilai AIC masing-masing metode. Metode dengan nilai AIC terkecil adalah metode terbaik. Nilai AIC yang didapat dari ketiga metode adalah sebagai berikut:

Tabel 4.7. Nilai AIC Ketiga Metode

Metode	AIC
<i>Conditional I</i>	587.949
<i>Conditional II</i>	692.450
<i>Marginal</i>	926.946

Berdasarkan nilai AIC ketiga metode pada Tabel 4.7., metode terbaik untuk data kekambuhan berulang pasien penyakit *stroke* di RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi adalah metode *Conditional I* karena memiliki nilai AIC terkecil. Pada metode terbaik, yakni metode *Conditional I* didapatkan *hazard ratio* pada peubah hipertensi dan hiperkolesterol masing-masing sebesar 1.7 dan 1.6. Nilai *hazard ratio* sebesar 1.7 pada peubah hipertensi mengandung informasi bahwa individu yang memiliki hipertensi berpotensi mengalami kekambuhan penyakit *stroke* 1.7 kali dibandingkan dengan individu yang tidak memiliki hipertensi dengan

mengasumsikan bahwa status hiperkolesterol individu yang dibandingkan adalah sama. Sementara itu untuk nilai *hazard ratio* sebesar 1.6 pada peubah hiperkolesterol mengandung informasi bahwa individu yang memiliki hiperkolesterol berpotensi mengalami kekambuhan penyakit *stroke* 1.6 kali dibandingkan dengan individu yang tidak memiliki hiperkolesterol dengan mengasumsikan bahwa status hipertensi individu yang dibandingkan adalah sama.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



UNIVERSITAS BRAWIJAYA



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

1. Model *Stratified Cox* yang terbentuk pada data kekambuhan berulang tidak identik penyakit *stroke* di RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi dengan metode *Conditional I* adalah sebagai berikut:

$$h_{ij}(t) = h_{0j}(t) \exp(0.516HT_{ij} + 0.468HK_{ij})$$

Model *Stratified Cox* yang terbentuk dengan metode *Conditional II* adalah sebagai berikut:

$$h_{ij}(t) = h_{0j}(t) \exp(0.491HT_{ij} + 0.634HK_{ij})$$

Model *Stratified Cox* yang terbentuk dengan metode *Marginal* adalah sebagai berikut:

$$h_{ij}(t) = h_{0j}(t) \exp(0.627HT_{ij} + 0.548HK_{ij})$$

2. Faktor yang berpengaruh terhadap laju kekambuhan berulang tidak identik penyakit *stroke* di RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi adalah peubah hipertensi dan hiperkolesterol. Pasien yang mengidap hipertensi atau hiperkolesterol berpotensi mengalami kekambuhan penyakit *stroke* dibandingkan dengan pasien yang tidak mengidap hipertensi atau hiperkolesterol.
3. Metode *Conditional I* adalah metode terbaik untuk data kekambuhan berulang pasien penyakit *stroke* di RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi.

5.2. Saran

Pada penelitian selanjutnya, kejadian berulang dapat dianalisis menggunakan pendekatan parametrik yang mengandung komponen *frailty*.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



DAFTAR PUSTAKA

- Ata, N. dan Sozer, M. T. 2007. Cox Regression Model with Nonproportional Hazards Applied to Lung Cancer Survival Data. *Hacettepe Journal of Mathematics and Statistics*, Volume 36 (2). Hacettepe University, Turkey.
- Brunner dan Suddarth. 2002. *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah*. Alih Bahasa: Agung Waluyo dkk. EGC, Jakarta.
- Collet, D. 2003. *Modelling Survival Data in Medical Research. Second Edition*. Chapman and Hall, London.
- Colton, T. 1974. *Statistics in Medicine*. Little Brown and Company, Boston.
- Cox, D. R. dan Oakes, D. 1984. *Analysis of Survival Data*. Chapman and Hall, London.
- Ezell, M. E., Land, K. C., dan Cohen, L. E. 2003. Modeling Multiple Failure Time Data: A Survey of Variance-Corrected Proportional Hazards Models with Empirical Applications to Arrest Data. *Journal of Sociological Methodology*, Vol. 33.
- Fernandes, A. A. R. dan Solimun. 2016. *Pemodelan Statistika Pada Analisis Reliabilitas Dan Survival*. UB Press, Malang.
- Guo, S. 2010. *Survival Analysis*. Oxford University Press, Inc, New York.
- Hier, D. B., Foulkes, M. A., Swiontoniowski, M., Sacco, R. L., Gorelick, P. B., Mohr, J. P., Price, T. R., dan Wolf, P. A. 1991. Stroke Recurrence Within 2 Years After Ischemic Infarction. *Journal of The American Heart Association*, Vol. 22, Issue 2.
- Hosmer, D. W., Lemeshow, S., dan May, S. 2008. *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time-to-Event Data. Second Edition*. John Wiley and Sons, Inc, New Jersey.

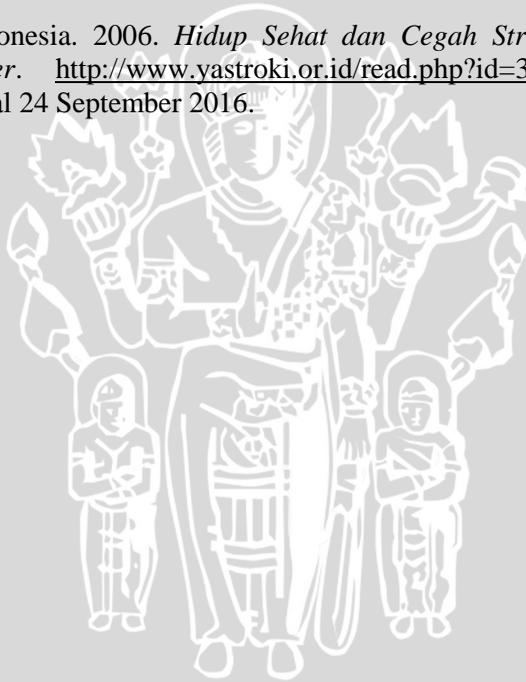
Junaidi, I. 2011. *Stroke Waspada! Ancamannya*. Andi, Yogyakarta.

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

Lee, E. T. dan Wang, J. W. 2003. *Statistical Methods for Survival Data Analysis. Third Edition*. John Wiley and Sons, Inc, New Jersey.

Pinzon, R. dan Asanti, L. 2010. *Awas Stroke! Pengertian, Gejala, Tindakan, Perawatan, dan Pencegahan*. CV. Andi Offset, Yogyakarta.

Yayasan Stroke Indonesia. 2006. *Hidup Sehat dan Cegah Stroke Edisi Oktober*. <http://www.yastroki.or.id/read.php?id=307>. Diakses tanggal 24 September 2016.



LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Kekambuhan Berulang Pasien Penyakit *Stroke* di RSUD Chasbullah A. M. Kota Bekasi mulai tanggal 1 Maret 2016 sampai dengan 30 April 2016

id	Time	status	jk	rpk	ht	hk	obs	dm	jt	trp
1	10 Maret 2016	0	0	0	1	0	0	1	0	0
2	23 April 2016	1	0	0	0	1	0	1	0	0
3	14 Maret 2016	1	1	1	0	1	1	0	0	1
3	20 Maret 2016	1	1	1	1	0	1	0	0	1
3	29 Maret 2016	1	1	1	1	1	1	0	0	1
4	16 April 2016	1	0	1	0	1	0	1	0	0
4	23 April 2016	1	0	1	1	0	0	1	0	0
5	7 April 2016	1	1	1	0	0	0	1	0	1
5	11 April 2016	1	1	1	1	1	0	1	0	1
5	20 April 2016	1	1	1	0	1	0	1	0	1
6	29 April 2016	1	0	1	1	0	1	1	0	1
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
65	31 Maret 2016	1	0	1	1	1	0	1	0	0
65	9 April 2016	1	0	1	1	0	0	1	0	0
66	12 Maret 2016	1	0	0	1	1	0	0	0	1
66	19 Maret 2016	1	0	0	1	0	0	0	0	1
67	4 Maret 2016	0	1	0	0	0	0	1	1	0
68	12 April 2016	1	0	1	1	0	1	1	0	1
68	19 April 2016	1	0	1	0	1	1	1	0	1
68	25 April 2016	1	0	1	1	0	1	1	0	1
69	2 Maret 2016	0	1	1	1	0	0	1	0	0
70	18 Maret 2016	1	1	1	1	1	0	1	0	1
70	24 Maret 2016	1	1	1	0	1	0	1	0	1
71	14 Maret 2016	1	1	1	1	1	1	1	1	0
71	20 Maret 2016	0	1	1	1	0	1	1	1	0

Lampiran 1. (Lanjutan)

Keterangan :

- Time* : Waktu kejadian
Status : Status pasien (1 = kambuh dan 0 = sensor)
JK : Jenis kelamin (1 = laki-laki dan 0 = perempuan)
RPK : Status riwayat penyakit keluarga (1 = memiliki riwayat penyakit dan 0 = tidak)
HT : Status hipertensi (1 = menderita hipertensi dan 0 = tidak)
HK : Status hiperkolesterol (1 = menderita hiperkolesterol dan 0 = tidak)
OBS : Status obesitas (1 = menderita obesitas dan 0 = tidak)
DM : Status diabetes mellitus (1 = menderita diabetes mellitus dan 0 = tidak)
JT : Status kelainan jantung (1 = memiliki kelainan jantung dan 0 = tidak)
TRP : Pengobatan yang diterima pasien (1 = menggunakan *manitol* dan 0 = tidak)

Lampiran 2. Penataan Data Menggunakan Metode *Conditonal I*,
Conditonal II, dan *Marginal*

Metode *Conditonal I*

id	str	status	start	stop	jk	rpk	ht	hk	obs	dm	jt	trp
1	1	0	0	10	0	0	1	0	0	1	0	0
2	1	1	0	54	0	0	0	1	0	1	0	0
3	1	1	0	14	1	1	0	1	1	0	0	1
3	2	1	14	20	1	1	1	0	1	0	0	1
3	3	1	20	29	1	1	1	1	1	0	0	1
4	1	1	0	47	0	1	0	1	0	1	0	0
4	2	1	47	54	0	1	1	0	0	1	0	0
5	1	1	0	38	1	1	0	0	0	1	0	1
5	2	1	38	42	1	1	1	1	0	1	0	1
5	3	1	42	51	1	1	0	1	0	1	0	1
6	1	1	0	60	0	1	1	0	1	1	0	1
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
65	1	1	0	31	0	1	1	1	0	1	0	0
65	2	1	31	40	0	1	1	0	0	1	0	0
66	1	1	0	12	0	0	1	1	0	0	0	1
66	2	1	12	19	0	0	1	0	0	0	0	1
67	1	0	0	4	1	0	0	0	0	1	1	0
68	1	1	0	43	0	1	1	0	1	1	0	1
68	2	1	43	50	0	1	0	1	1	1	0	1
68	3	1	50	56	0	1	1	0	1	1	0	1
69	1	0	0	2	1	1	1	0	0	1	0	0
70	1	1	0	18	1	1	1	1	0	1	0	1
70	2	1	18	24	1	1	0	1	0	1	0	1
71	1	1	0	14	1	1	1	1	1	1	1	0
71	2	0	14	20	1	1	1	0	1	1	1	0

Lampiran 2. (Lanjutan)

Metode *Conditional II*

id	str	status	start	stop	jk	rpk	ht	hk	obs	dm	jt	trp
1	0	0	0	10	0	0	1	0	0	1	0	0
2	1	1	0	54	0	0	0	1	0	1	0	0
3	1	1	0	14	1	1	0	1	1	0	0	1
3	2	1	0	6	1	1	1	0	1	0	0	1
3	3	1	0	9	1	1	1	1	1	0	0	1
4	1	1	0	47	0	1	0	1	0	1	0	0
4	2	1	0	7	0	1	1	0	0	1	0	0
5	1	1	0	38	1	1	0	0	0	1	0	1
5	2	1	0	4	1	1	1	1	0	1	0	1
5	3	1	0	9	1	1	0	1	0	1	0	1
6	1	1	0	60	0	1	1	0	1	1	0	1
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
65	1	1	0	31	0	1	1	1	0	1	0	0
65	2	1	0	9	0	1	1	0	0	1	0	0
66	1	1	0	12	0	0	1	1	0	0	0	1
66	2	1	0	7	0	0	1	0	0	0	0	1
67	0	0	0	4	1	0	0	0	0	1	1	0
68	1	1	0	43	0	1	1	0	1	1	0	1
68	2	1	0	7	0	1	0	1	1	1	0	1
68	3	1	0	6	0	1	1	0	1	1	0	1
69	0	0	0	2	1	1	1	0	0	1	0	0
70	1	1	0	18	1	1	1	1	0	1	0	1
70	2	1	0	6	1	1	0	1	0	1	0	1
71	1	1	0	14	1	1	1	1	1	1	1	0
71	0	0	0	6	1	1	1	0	1	1	1	0

Lampiran 2. (Lanjutan)

Metode *Marginal*

id	str	status	stop	jk	rpk	ht	hk	obs	dm	jt	trp
1	1	0	10	0	0	1	0	0	1	0	0
1	2	0	10	0	0	1	0	0	1	0	0
1	3	0	10	0	0	1	0	0	1	0	0
2	1	1	54	0	0	0	1	0	1	0	0
2	2	1	54	0	0	0	1	0	1	0	0
2	3	1	54	0	0	0	1	0	1	0	0
3	1	1	14	1	1	0	1	1	0	0	1
3	2	1	20	1	1	1	0	1	0	0	1
3	3	1	29	1	1	1	1	1	0	0	1
4	1	1	47	0	1	0	1	0	1	0	0
4	2	1	54	0	1	1	0	0	1	0	0
4	3	1	54	0	1	1	0	0	1	0	0
5	1	1	38	1	1	0	0	0	1	0	1
5	2	1	42	1	1	1	1	0	1	0	1
5	3	1	51	1	1	0	1	0	1	0	1
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
68	1	1	43	0	1	1	0	1	1	0	1
68	2	1	50	0	1	0	1	1	1	0	1
68	3	1	56	0	1	1	0	1	1	0	1
69	1	0	2	1	1	1	0	0	1	0	0
69	2	0	2	1	1	1	0	0	1	0	0
69	3	0	2	1	1	1	0	0	1	0	0
70	1	1	18	1	1	1	1	0	1	0	1
70	2	1	24	1	1	0	1	0	1	0	1
70	3	1	24	1	1	0	1	0	1	0	1
71	1	1	14	1	1	1	1	1	1	1	0
71	2	0	20	1	1	1	0	1	1	1	0
71	3	0	20	1	1	1	0	1	1	1	0

Lampiran 3. Pemilihan Model Terbaik

Model 1

```
> library(survival)
> Y1=Surv(stroke$start,stroke$stop,stroke$status==1)
> cox1=coxph(Y1~jk+rpk+ht+hk+obs+dm+jt+trp+strata(str)+c
luster(id),data=stroke)
> cox1
Call:
coxph(formula = Y1 ~ jk + rpk + ht + hk + obs + dm + jt
+ trp +
      strata(str) + cluster(id), data = stroke)
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	robust se	z	p
jk	-0.00892	0.99112	0.21567	0.19316	-0.05	0.96318
rpk	0.43304	1.54194	0.28372	0.23967	1.81	0.07079
ht	0.42024	1.52233	0.23328	0.15068	2.79	0.00529
hk	0.50886	1.66340	0.22572	0.15356	3.31	0.00092
obs	-0.01770	0.98246	0.21543	0.20325	-0.09	0.93062
dm	0.19041	1.20974	0.23901	0.25273	0.75	0.45120
jt	0.17379	1.18980	0.22348	0.17334	1.00	0.31606
trp	0.35381	1.42448	0.24808	0.28177	1.26	0.20924

Likelihood ratio test=12.2 on 8 df, p=0.141
n= 143, number of events= 122

```
> cox1$loglik
[1] -295.4542 -289.3396
> extractAIC(cox1)
[1] 8.0000 594.6792
```

Model 2

```
> cox2=coxph(Y1~rpk+ht+hk+obs+dm+jt+trp+strata(str)+clus
ter(id),data=stroke)
> cox2
Call:
coxph(formula = Y1 ~ rpk + ht + hk + obs + dm + jt + tr
p + strata(str) +
      cluster(id), data = stroke)
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	robust se	z	p
rpk	0.4295	1.5365	0.2707	0.2244	1.91	0.05560
ht	0.4194	1.5210	0.2323	0.1509	2.78	0.00544
hk	0.5072	1.6607	0.2222	0.1510	3.36	0.00078
obs	-0.0164	0.9837	0.2133	0.2037	-0.08	0.93568
dm	0.1906	1.2100	0.2390	0.2528	0.75	0.45080
jt	0.1735	1.1895	0.2234	0.1739	1.00	0.31823

Lampiran 3. (Lanjutan)

```
trp 0.3542 1.4251 0.2479 0.2828 1.25 0.21040
```

```
Likelihood ratio test=12.2 on 7 df, p=0.0933
```

```
n= 143, number of events= 122
```

```
> cox2$loglik
```

```
[1] -295.4542 -289.3404
```

```
> extractAIC(cox2)
```

```
[1] 7.0000 592.6809
```

Model 3

```
> cox3=coxph(Y1~rpk+ht+hk+dm+jt+trp+strata(str)+cluster(id),data=stroke)
```

```
> cox3
```

```
Call:
```

```
coxph(formula = Y1 ~ rpk + ht + hk + dm + jt + trp + strata(str) +  
cluster(id), data = stroke)
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	robust se	z	p
rpk	0.431	1.539	0.270	0.219	1.97	0.04873
ht	0.419	1.520	0.232	0.151	2.78	0.00543
hk	0.508	1.663	0.222	0.151	3.36	0.00078
dm	0.186	1.205	0.232	0.246	0.76	0.44893
jt	0.177	1.193	0.220	0.171	1.03	0.30194
trp	0.349	1.418	0.238	0.257	1.36	0.17441

```
Likelihood ratio test=12.2 on 6 df, p=0.0572
```

```
n= 143, number of events= 122
```

```
> cox3$loglik
```

```
[1] -295.4542 -289.3434
```

```
> extractAIC(cox3)
```

```
[1] 6.0000 590.6868
```

Model 4

```
> cox4=coxph(Y1~rpk+ht+hk+jt+trp+strata(str)+cluster(id),data=stroke)
```

```
> cox4
```

```
Call:
```

```
coxph(formula = Y1 ~ rpk + ht + hk + jt + trp + strata(str) +  
cluster(id), data = stroke)
```

Lampiran 3. (Lanjutan)

	coef	exp(coef)	se(coef)	robust se	z	p
rpk	0.427	1.533	0.268	0.206	2.07	0.0384
ht	0.448	1.565	0.229	0.163	2.75	0.0060
hk	0.510	1.665	0.222	0.159	3.21	0.0013
jt	0.187	1.205	0.220	0.176	1.06	0.2872
trp	0.337	1.400	0.238	0.253	1.33	0.1835

Likelihood ratio test=11.6 on 5 df, p=0.0412

n= 143, number of events= 122

```
> cox4$loglik  
[1] -295.4542 -289.6712  
> extractAIC(cox4)  
[1] 5.0000 589.3425
```

Model 5

```
> cox5=coxph(Y1~rpk+ht+hk+trp+strata(str)+cluster(id),data=stroke)
```

```
> cox5
```

```
Call:
```

```
coxph(formula = Y1 ~ rpk + ht + hk + trp + strata(str)  
+ cluster(id),  
      data = stroke)
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	robust se	z	p
rpk	0.387	1.472	0.263	0.196	1.97	0.0485
ht	0.455	1.576	0.230	0.170	2.68	0.0074
hk	0.482	1.620	0.219	0.152	3.18	0.0015
trp	0.322	1.380	0.237	0.258	1.25	0.2121

Likelihood ratio test=10.8 on 4 df, p=0.0283

n= 143, number of events= 122

```
> cox5$loglik  
[1] -295.4542 -290.0281  
> extractAIC(cox5)  
[1] 4.0000 588.0561
```

Model 6

```
> cox6=coxph(Y1~rpk+ht+hk+strata(str)+cluster(id),data=stroke)
```

```
> cox6
```

```
Call:
```

```
coxph(formula = Y1 ~ rpk + ht + hk + strata(str) + cluster(id),
```

Lampiran 3. (Lanjutan)

```
data = stroke)

      coef exp(coef) se(coef) robust se      z      p
rpk 0.356      1.427   0.262      0.203  1.76 0.0790
ht  0.447      1.564   0.231      0.168  2.66 0.0079
hk  0.477      1.611   0.220      0.148  3.23 0.0013
```

```
Likelihood ratio test=8.92 on 3 df, p=0.0304
n= 143, number of events= 122
```

```
> cox6$loglik
[1] -295.4542 -290.9963
> extractAIC(cox6)
[1] 3.0000 587.9927
```

Model 7

```
> cox7=coxph(Y1~ht+hk+strata(str)+cluster(id),data=stroke)
> cox7
```

```
Call:
```

```
coxph(formula = Y1 ~ ht + hk + strata(str) + cluster(id)
), data = stroke)
```

```
      coef exp(coef) se(coef) robust se      z      p
ht 0.516      1.675   0.228      0.167  3.08 0.0020
hk 0.468      1.596   0.221      0.146  3.20 0.0014
```

```
Likelihood ratio test=6.96 on 2 df, p=0.0308
n= 143, number of events= 122
```

```
> cox7$loglik
[1] -295.4542 -291.9745
> extractAIC(cox7)
[1] 2.0000 587.9491
```

Model 8

```
> cox8=coxph(Y1~hk+strata(str)+cluster(id),data=stroke)
> cox8
```

```
Call:
```

```
coxph(formula = Y1 ~ hk + strata(str) + cluster(id), data = stroke)
```

```
      coef exp(coef) se(coef) robust se      z      p
hk 0.259      1.295   0.201      0.152  1.71 0.088
```

```
Likelihood ratio test=1.7 on 1 df, p=0.193
```

Lampiran 3. (Lanjutan)

```
n= 143, number of events= 122
> cox8$loglik
[1] -295.4542 -294.6066
> extractAIC(cox8)
[1] 1.0000 591.2131
```



Lampiran 4. Nilai $\hat{\beta}$ Model *Stratified Cox* dengan Metode *Conditonal I*, *Conditonal II*, dan *Marginal*

Metode *Conditonal I*

```
> conditional1=coxph(Y1~ht+hk+strata(str)+cluster(id), data=stroke)
> conditional1
Call:
coxph(formula = Y1 ~ ht + hk + strata(str) + cluster(id), data = stroke)

      coef exp(coef) se(coef) robust se      z      p
ht 0.516      1.675    0.228     0.167 3.08 0.0020
hk 0.468      1.596    0.221     0.146 3.20 0.0014

Likelihood ratio test=6.96 on 2 df, p=0.0308
n= 143, number of events= 122
> conditional1$loglik
[1] -295.4542 -291.9745
> extractAIC(conditional1)
[1] 2.0000 587.9491
```

Metode *Conditonal II*

```
> stroke$start2=0
> stroke$stop2=stroke$stop-stroke$start
> Y2=Surv(stroke$start2,stroke$stop2,stroke$status==1)
> conditional2=coxph(Y2~ht+hk+strata(str)+cluster(id), data=stroke)
> conditional2
Call:
coxph(formula = Y2 ~ ht + hk + strata(str) + cluster(id), data = stroke)

      coef exp(coef) se(coef) robust se      z      p
ht 0.491      1.634    0.217     0.183 2.68 0.00733
hk 0.634      1.885    0.221     0.187 3.38 0.00072

Likelihood ratio test=10.2 on 2 df, p=0.00619
n= 143, number of events= 122
> conditional2$loglik
[1] -349.3101 -344.2247
> extractAIC(conditional2)
[1] 2.0000 692.4495
```

Lampiran 4. (Lanjutan)

Metode *Marginal*

```
> Y3=Surv(stroke1$stop,stroke1$status==1)
> marginal=coxph(Y3~ht+hk+strata(str)+cluster(id),data=stroke1)
> marginal
Call:
coxph(formula = Y3 ~ ht + hk + strata(str) + cluster(id), data = stroke1)
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	robust se	z	p
ht	0.627	1.873	0.199	0.237	2.65	0.008
hk	0.548	1.729	0.200	0.279	1.97	0.049

Likelihood ratio test=11.8 on 2 df, p=0.00279
n= 213, number of events= 154

```
> marginal$loglik
[1] -467.3536 -461.4730
> extractAIC(marginal)
[1] 2.000 926.946
```



Lampiran 5. *Hazard Baseline* dengan Metode *Conditonal I*, *Conditonal II*, dan *Marginal*

Metode *Conditonal I*

> basehaz(conditional1)

Baseline Hazard	Time	Strata	Baseline Hazard	Time	Strata
0.000	1	str=1	0.904	33	str=1
0.015	2	str=1	0.954	34	str=1
0.015	3	str=1	1.066	35	str=1
0.030	4	str=1	1.195	36	str=1
0.030	5	str=1	1.267	38	str=1
0.030	6	str=1	1.424	40	str=1
0.048	7	str=1	1.514	42	str=1
0.048	8	str=1	1.612	43	str=1
0.048	9	str=1	1.720	44	str=1
0.048	10	str=1	1.835	45	str=1
0.067	11	str=1	1.962	46	str=1
0.086	12	str=1	2.106	47	str=1
0.126	14	str=1	2.270	49	str=1
0.147	17	str=1	2.461	53	str=1
0.191	18	str=1	3.356	54	str=1
0.213	20	str=1	3.915	58	str=1
0.261	21	str=1	5.033	60	str=1
0.311	22	str=1	0.315	10	str=2
0.337	23	str=1	0.532	13	str=2
0.364	24	str=1	0.799	14	str=2
0.391	25	str=1	0.949	19	str=2
0.480	26	str=1	1.122	20	str=2
0.543	27	str=1	1.307	21	str=2
0.647	28	str=1	1.406	24	str=2
0.684	29	str=1	1.489	26	str=2
0.724	30	str=1	1.637	27	str=2
0.809	31	str=1	1.786	28	str=2

Lampiran 5. (Lanjutan)

Baseline Hazard	Time	Strata
1.925	29	str=2
2.049	33	str=2
2.173	34	str=2
2.393	35	str=2
2.550	36	str=2
2.719	37	str=2
2.816	38	str=2
3.009	39	str=2
3.125	40	str=2
3.465	42	str=2
3.588	43	str=2
3.824	45	str=2
3.930	47	str=2
4.247	50	str=2
4.525	51	str=2
4.937	53	str=2
5.252	54	str=2
5.691	57	str=2
0.311	23	str=3
0.491	29	str=3
0.800	34	str=3
0.943	35	str=3
1.165	38	str=3
1.277	41	str=3
1.504	43	str=3
1.637	44	str=3
1.992	46	str=3
2.222	47	str=3
3.134	50	str=3

Baseline Hazard	Time	Strata
3.383	51	str=3
3.541	55	str=3
3.957	56	str=3
4.778	57	str=3
5.951	61	str=3



Lampiran 5. (Lanjutan)

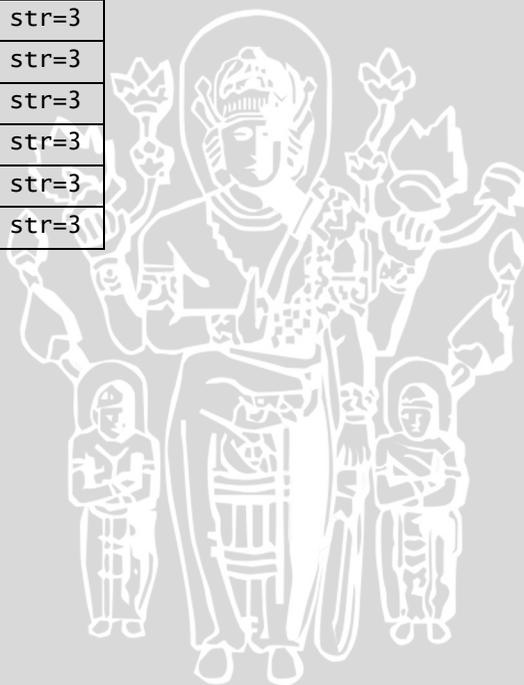
Metode *Conditonal II*

> basehaz(conditional2)

Baseline Hazard	Time	Strata	Baseline Hazard	Time	Strata
0.000	1	str=1	0.890	33	str=1
0.014	2	str=1	0.940	34	str=1
0.014	3	str=1	1.052	35	str=1
0.030	4	str=1	1.181	36	str=1
0.030	5	str=1	1.254	38	str=1
0.030	6	str=1	1.414	40	str=1
0.047	7	str=1	1.507	42	str=1
0.047	8	str=1	1.608	43	str=1
0.047	9	str=1	1.717	44	str=1
0.047	10	str=1	1.833	45	str=1
0.065	11	str=1	1.961	46	str=1
0.084	12	str=1	2.103	47	str=1
0.124	14	str=1	2.267	49	str=1
0.144	17	str=1	2.460	53	str=1
0.187	18	str=1	3.373	54	str=1
0.209	20	str=1	3.997	58	str=1
0.256	21	str=1	5.244	60	str=1
0.305	22	str=1	0.019	2	str=2
0.331	23	str=1	0.038	3	str=2
0.357	24	str=1	0.079	4	str=2
0.384	25	str=1	0.263	6	str=2
0.471	26	str=1	0.500	7	str=2
0.533	27	str=1	0.738	8	str=2
0.635	28	str=1	0.943	9	str=2
0.672	29	str=1	1.134	10	str=2
0.711	30	str=1	2.196	11	str=2
0.796	31	str=1	2.730	12	str=2

Lampiran 5. (Lanjutan)

Baseline Hazard	Time	Strata
2.730	15	str=2
3.977	25	str=2
0.078	4	str=3
0.120	5	str=3
0.210	6	str=3
0.367	7	str=3
0.791	8	str=3
0.992	9	str=3
1.114	10	str=3
1.285	11	str=3
1.721	12	str=3
2.995	13	str=3
4.077	14	str=3



Lampiran 5. (Lanjutan)

Metode *Marginal*

> basehaz(marginal)

Baseline Hazard	Time	Strata	Baseline Hazard	Time	Strata
0.000	1	str=1	0.857	33	str=1
0.014	2	str=1	0.905	34	str=1
0.014	3	str=1	1.014	35	str=1
0.029	4	str=1	1.138	36	str=1
0.029	5	str=1	1.209	38	str=1
0.029	6	str=1	1.362	40	str=1
0.045	7	str=1	1.451	42	str=1
0.045	8	str=1	1.548	43	str=1
0.045	9	str=1	1.654	44	str=1
0.045	10	str=1	1.766	45	str=1
0.063	11	str=1	1.892	46	str=1
0.081	12	str=1	2.033	47	str=1
0.119	14	str=1	2.195	49	str=1
0.138	17	str=1	2.382	53	str=1
0.179	18	str=1	3.259	54	str=1
0.201	20	str=1	3.799	58	str=1
0.246	21	str=1	4.879	60	str=1
0.293	22	str=1	0.000	1	str=2
0.318	23	str=1	0.000	2	str=2
0.343	24	str=1	0.000	3	str=2
0.369	25	str=1	0.000	4	str=2
0.453	26	str=1	0.000	5	str=2
0.513	27	str=1	0.000	6	str=2
0.611	28	str=1	0.000	7	str=2
0.647	29	str=1	0.000	8	str=2
0.684	30	str=1	0.000	9	str=2
0.766	31	str=1	0.016	10	str=2

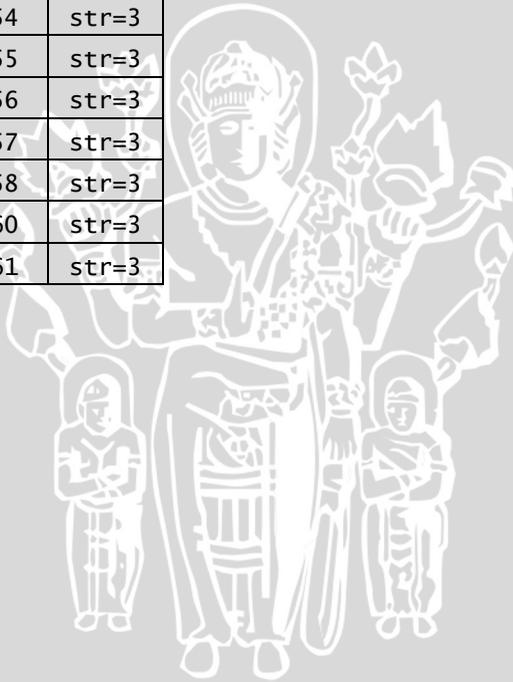
Lampiran 5. (Lanjutan)

Baseline Hazard	Time	Strata
0.033	13	str=2
0.050	14	str=2
0.067	19	str=2
0.085	20	str=2
0.104	21	str=2
0.122	24	str=2
0.142	26	str=2
0.181	27	str=2
0.223	28	str=2
0.267	29	str=2
0.313	33	str=2
0.364	34	str=2
0.447	35	str=2
0.509	36	str=2
0.577	37	str=2
0.613	38	str=2
0.689	39	str=2
0.730	40	str=2
0.865	42	str=2
0.915	43	str=2
1.024	45	str=2
1.082	47	str=2
1.276	50	str=2
1.428	51	str=2
1.728	53	str=2
2.359	54	str=2
2.591	57	str=2
3.131	58	str=2
4.211	60	str=2

Baseline Hazard	Time	Strata
0.000	1	str=3
0.000	2	str=3
0.000	3	str=3
0.000	4	str=3
0.000	5	str=3
0.000	6	str=3
0.000	7	str=3
0.000	8	str=3
0.000	9	str=3
0.000	10	str=3
0.017	14	str=3
0.035	19	str=3
0.035	20	str=3
0.053	21	str=3
0.072	23	str=3
0.091	24	str=3
0.111	28	str=3
0.153	29	str=3
0.174	33	str=3
0.220	34	str=3
0.268	35	str=3
0.294	36	str=3
0.321	37	str=3
0.376	38	str=3
0.405	39	str=3
0.435	40	str=3
0.465	41	str=3
0.497	42	str=3
0.603	43	str=3

Lampiran 5. (Lanjutan)

Baseline Hazard	Time	Strata
0.640	44	str=3
0.721	45	str=3
0.808	46	str=3
0.855	47	str=3
1.062	50	str=3
1.120	51	str=3
1.246	53	str=3
1.551	54	str=3
1.642	55	str=3
1.853	56	str=3
2.322	57	str=3
2.692	58	str=3
3.253	60	str=3
4.423	61	str=3



UNIVERSITAS BRAWIJAYA

