



**PEMODELAN REGRESI COX EXTENDED PADA  
KETAHANAN HIDUP PENDERITA GAGAL GINJAL  
KRONIS DI RSUD Dr. SAIFUL ANWAR MALANG**

**SKRIPSI**

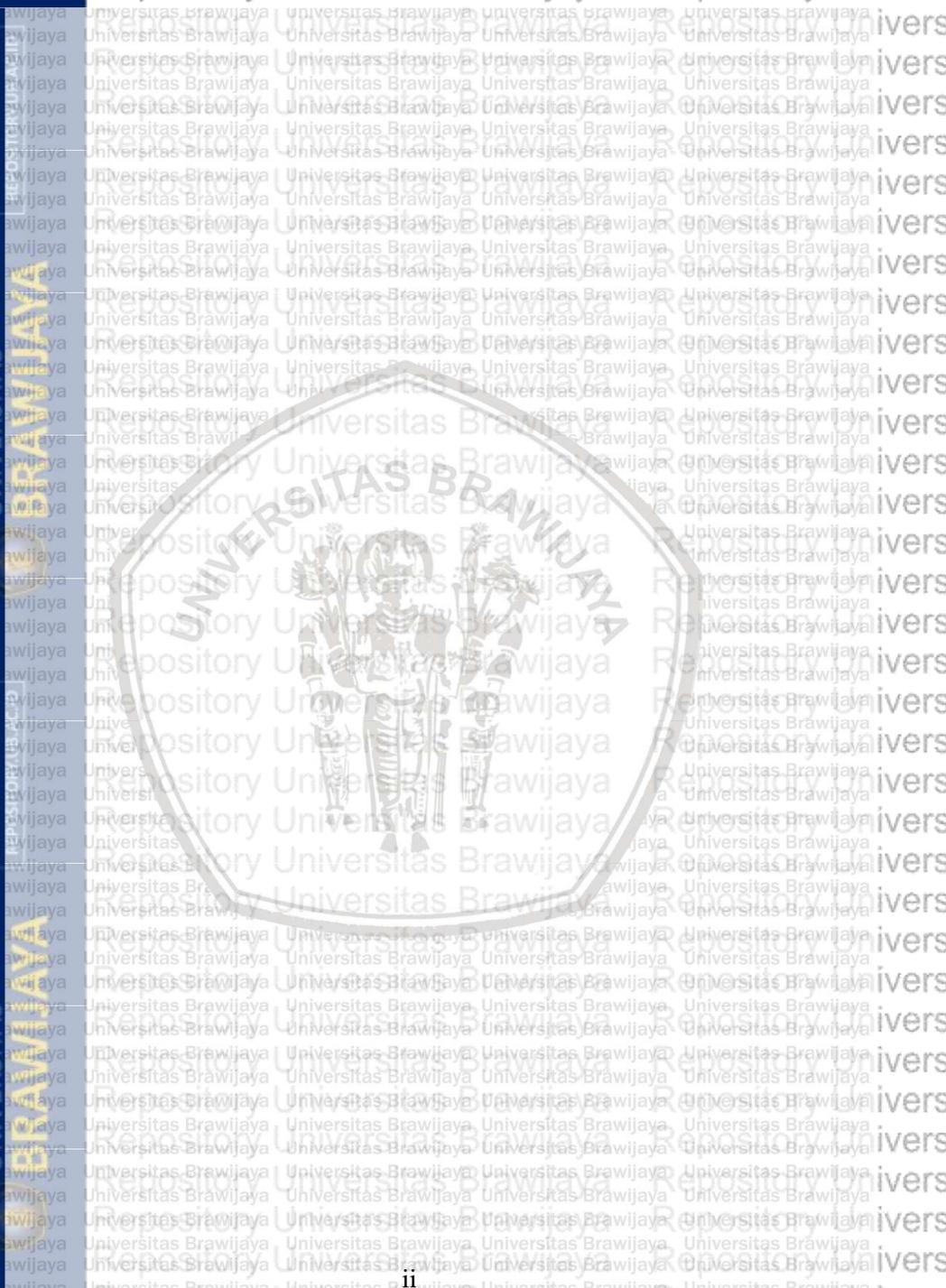
Oleh:  
**DINDA PUSPARANI**  
**165090501111043**



**PROGRAM STUDI SARJANA STATISTIKA  
JURUSAN STATISTIKA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
MALANG  
2020**



Repository Universitas Brawijaya



Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

**LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI**

**PEMODELAN REGRESI *COX EXTENDED* PADA  
KETAHANAN HIDUP PENDERITA GAGAL GINJAL  
KRONIS DI RSUD Dr. SAIFUL ANWAR MALANG**

Oleh:  
**DINDA PUSPARANI**  
**165090501111043**

Setelah dipertahankan di depan Majelis Penguji  
pada tanggal 3 Juli 2020  
dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh gelar  
Sarjana Statistika

**Dosen Pembimbing**



**Luthfatul Amaliana, S.Si., M.Si**  
**NIP. 199006272015042002**

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



**Rahma Fitriani, S.Si., M.Sc., Ph.D**  
**NIP. 197603281999032001**



## LEMBAR PERNYATAAN

**Saya yang bertanda tangan di bawah ini:**

**NAMA : Dinda Pusparani**

**NIM : 165090501111043**

**PROGRAM STUDI : STATISTIKA**

**SKRIPSI BERJUDUL :**

### **PEMODELAN REGRESI *COX EXTENDED* PADA KETAHANAN HIDUP PENDERITA GAGAL GINJAL KRONIS DI RSUD Dr. SAIFUL ANWAR MALANG**

**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 termasuk di isi dan tertulis di daftar pustaka dalam Skripsi ini.**
- 2. Apabila di kemudian hari ternyata skripsi yang saya tulis terbukti hasil jiplakan, maka saya akan bersedia menanggung risiko yang akan saya terima.**

**Demikian pernyataan ini dibuat dengan segala kesadaran.**

**Malang, 3 Juli 2020**

**Yang menyatakan,**



**Dinda Pusparani**

**NIM. 165090501111043**



# PEMODELAN REGRESI *COX EXTENDED* PADA KETAHANAN HIDUP PENDERITA GAGAL GINJAL KRONIS DI RSUD Dr. SAIFUL ANWAR MALANG

## ABSTRAK

Model regresi *cox extended* merupakan model yang melibatkan variabel bergantung pada waktu, sehingga perlu adanya interaksi antara variabel prediktor dengan fungsi waktu. Penelitian ini bertujuan untuk memodelkan dan membandingkan regresi *cox extended* dengan tiga fungsi terhadap waktu, yaitu fungsi  $g(t) = t$ , fungsi  $g(t) = \ln(t)$ , dan fungsi *heaviside*. Selanjutnya memilih model terbaik untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Data yang digunakan pada penelitian ini merupakan data rekam medis pasien gagal ginjal kronis yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar pada Januari hingga Desember 2019. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa model terbaik adalah model dengan fungsi  $g(t) = \ln(t)$  berdasarkan nilai *Akaike Information Criterion* (AIC) sebesar 983.3293. Faktor usia, riwayat DM, komplikasi anemia, dan hemodialisis dengan interaksi waktu  $\ln(t)$  merupakan faktor yang signifikan mempengaruhi ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Faktor yang memiliki pengaruh terbesar yaitu faktor hemodialisis, kemudian faktor riwayat DM, lalu faktor komplikasi anemia, dan faktor usia memiliki pengaruh terkecil terhadap ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Kata Kunci: Gagal ginjal kronis, Regresi *cox extended*, RSUD Dr. Saiful Anwar



# REGRESSION MODELING OF EXTENDED COX ON THE SURVIVAL OF CHRONIC RENAL FAILURE IN THE Dr. SAIFUL ANWAR MALANG HOSPITAL

## ABSTRACT

A regression model of extended cox is a model involving time-dependent variable, so the need for interaction between predictor variables and timing functions. This study aims to apply a regression model of extended cox with three functions against the timing of  $g(t) = t$  function,  $g(t) = \ln(t)$  function, and heaviside function. Furthermore, the best model in determining the factors that affect the survival of patients with chronic renal failure in the Dr. Saiful Anwar Malang Hospital. The data used in this research is a medical record of chronic renal failure patients undergoing a one-time hospitalization at Dr. Saiful Anwar Malang Hospital in July to December 2019. The results of this study showed that the best model is the model with the function  $g(t) = \ln(t)$  based on the Akaike Information Criterion (AIC) value of 983.3293. The factor of hemodialysis with time Interaction  $\ln(t)$  is a significant factor affecting the survival of chronic renal failure sufferers at Dr. Saiful Anwar Malang Hospital. The factor that have the greatest effect is hemodialysis, then history of DM, then anemia complications, and age has the smallest effect on survival of patients with chronic kidney failure in Dr. Saiful Anwar Malang.

**Keywords:** Chronic kidney disease, Extended Cox Regression, Dr. Saiful Anwar Malang Hospital.



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
LEMBAR PERNYATAAN.....	v
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT .....	ix
KATA PENGANTAR .....	xi
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR .....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xix
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.3. Tujuan Penelitian .....	4
1.4. Manfaat Penelitian .....	4
1.5. Batasan Masalah .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>7</b>
2.1. Statistika Deskriptif .....	7
2.2. Analisis <i>Survival</i> .....	7
2.3. Fungsi <i>Survival</i> dan Fungsi <i>Hazard</i> .....	9
2.4. Kurva Kaplan-Meier dan Uji <i>Log-Rank</i> .....	11
2.5. Model Regresi <i>Cox Proportional Hazard</i> .....	12
2.6. Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> .....	14
2.7. Regresi <i>Cox Extended</i> .....	17
2.8. Pengujian Signifikansi Parameter .....	19
2.8. Seleksi Model Terbaik .....	20
2.9. Gagal Ginjal Kronis .....	20
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>23</b>
3.1. Sumber Data.....	23
3.2. Variabel Penelitian.....	23
3.3. Metode Penelitian .....	26
3.4. Diagram Alir .....	28
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>31</b>
4.1. Statisika Deskriptif.....	31
4.2. Kurva <i>Survival</i> Kaplan-Meier dan Uji <i>Log Rank</i> .....	32

## Hal

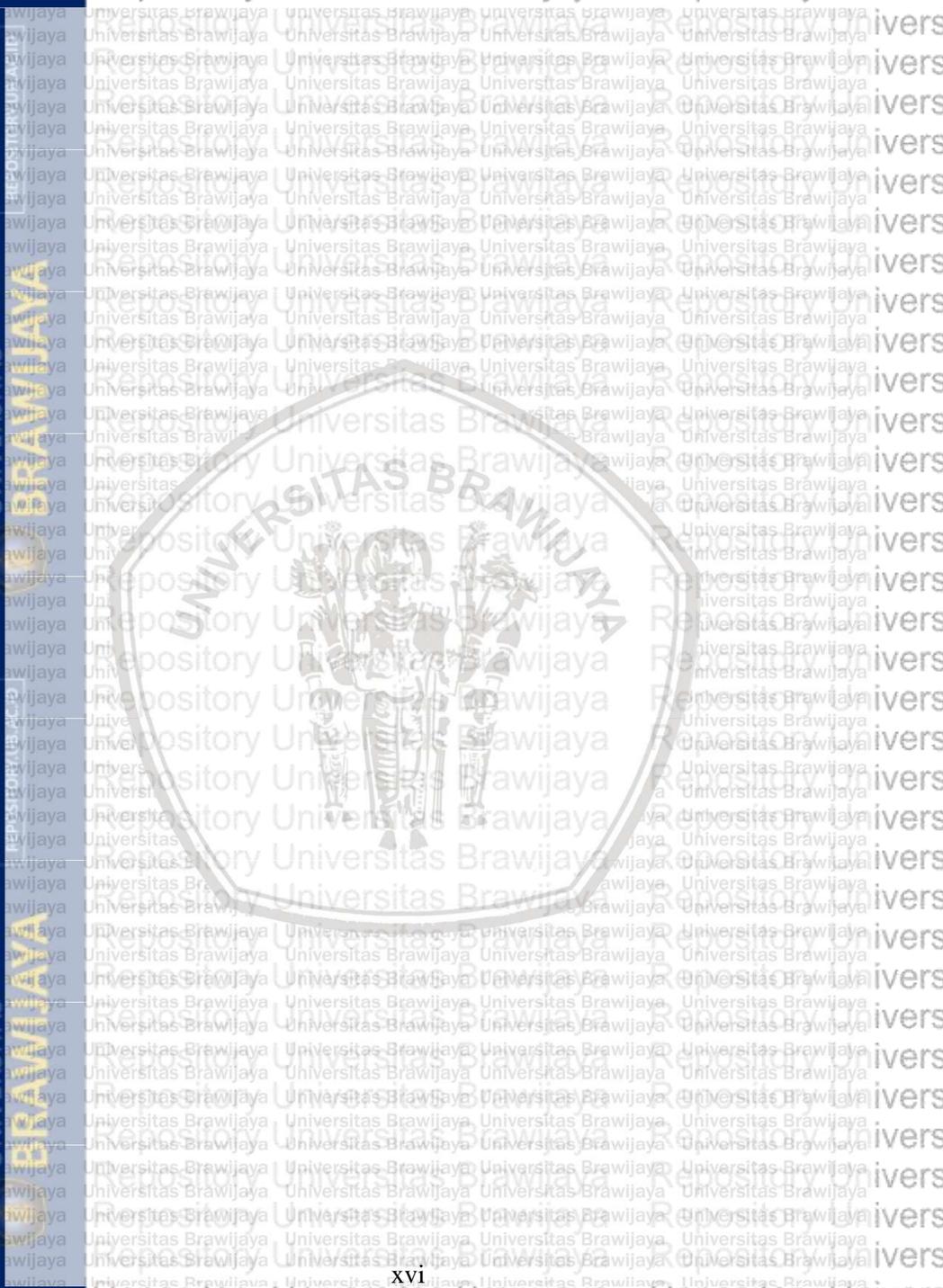
4.2.1. Faktor Jenis Kelamin ( $X_2$ ) Pasien Gagal Ginjal Kronis.....	33
4.2.2. Faktor Riwayat DM ( $X_3$ ) Pasien Gagal Ginjal Kronis.....	34
4.2.3. Faktor Komplikasi Anemia ( $X_4$ ) Pasien Gagal Ginjal Kronis.....	36
4.2.4. Faktor Diagnosa Utama ( $X_5$ ) Pasien Gagal Ginjal Kronis.....	37
4.2.5. Faktor Hemodialisis ( $X_6$ ) Pasien Gagal Ginjal Kronis.....	38
4.2.6. Faktor Transfusi PRC ( $X_7$ ) Pasien Gagal Ginjal Kronis.....	39
4.3. Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> .....	40
4.3.1. Pengujian Asumsi Proportional Hazard dengan Metode Grafik.....	40
4.3.2. Pengujian Asumsi Proportional Hazard dengan Metode <i>Goodness of Fit</i> .....	45
4.4. Pembentukan Model <i>Cox Extended</i> .....	46
4.4.1. Model <i>Cox Extended</i> dengan $gt = t$ .....	46
4.4.2. Model <i>Cox Extended</i> dengan $gt = \ln(t)$ .....	50
4.4.3. Model <i>Cox Extended</i> dengan Fungsi <i>Heaviside</i> .....	55
4.5. Pemilihan Model Terbaik.....	59
<b>BAB V PENUTUP</b> .....	<b>62</b>
5.1. Kesimpulan.....	62
5.2. Saran.....	62
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	<b>63</b>
<b>LAMPIRAN</b> .....	<b>67</b>

## DAFTAR TABEL

	Hal
Tabel 2.1.	Tingkatan Stadium Penyakit Gagal Ginjal Kronis..... 21
Tabel 3.1.	Variabel Dependen dan Independen ..... 26
Tabel 4.1.	Distribusi Frekuensi Variabel Independen Kategorik.. 31
Tabel 4.2.	Statistika Deskriptif Data Kuantitatif..... 32
Tabel 4.3.	Hasil Uji <i>Goodness of Fit</i> ..... 45
Tabel 4.4.	Estimasi Parameter Model <i>Cox Extended</i> dengan Fungsi $g(t) = t$ ..... 46
Tabel 4.5.	Estimasi Parameter Model <i>Cox Extended</i> Signifikan dengan Fungsi $g(t) = t$ ..... 47
Tabel 4.6.	<i>Hazard Ratio</i> Penderita Gagal Ginjal Kronis yang Menjalani Hemodialisis dengan Fungsi $g(t) = t$ ..... 49
Tabel 4.7.	<i>Hazard Ratio</i> Variabel Signisikan ..... 50
Tabel 4.8.	Estimasi Parameter Model <i>Cox Extended</i> dengan Fungsi $g(t) = \ln(t)$ ..... 51
Tabel 4.9.	Estimasi Parameter Model <i>Cox Extended</i> Signisikan dengan Fungsi $g(t) = \ln(t)$ ..... 52
Tabel 4.10.	<i>Hazard Ratio</i> Penderita Gagal Kronis yang Menjalani Hemodialisis dengan Fungsi $g(t) = \ln(t)$ ..... 53
Tabel 4.11.	<i>Hazard Ratio</i> Variabel Signifikan..... 54
Tabel 4.12.	Estimasi Parameter Model <i>Cox Extended</i> dengan Fungsi <i>Heaviside</i> ..... 56
Tabel 4.13.	Estimasi Parameter Model <i>Cox Extended</i> Signifikan dengan Fungsi <i>Heaviside</i> ..... 57
Tabel 4.14.	<i>Hazard Ratio</i> Penderita Variabel Signifikan dengan Fungsi <i>Heaviside</i> ..... 58
Tabel 4.15.	Nilai AIC Model <i>Cox Extended</i> ..... 59



Repository Universitas Brawijaya



Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

## DAFTAR GAMBAR

	Hal
Gambar 2.1.	Kurva Fungsi <i>Survival</i> Secara Teori dan Praktik ..... 10
Gambar 2.2.	Ilustrasi Grafik pada Asumsi PH..... 15
Gambar 3.1.	Diagram Alir ..... 28
Gambar 4.1.	Kurva <i>Survival</i> Kaplan-Meier Penderita Gagal Ginjal Kronis ..... 33
Gambar 4.2.	Kurva <i>Survival</i> Kaplan-Meier Faktor Jenis Kelamin. 34
Gambar 4.3.	Kurva <i>Survival</i> Kaplan-Meier Faktor Riwayat DM. 35
Gambar 4.4.	Kurva <i>Survival</i> Kaplan-Meier Faktor Komplikasi Anemia ..... 36
Gambar 4.5.	Kurva <i>Survival</i> Kaplan-Meier Faktor Diagnosa Utama ..... 37
Gambar 4.6.	Kurva <i>Survival</i> Kaplan-Meier Faktor Hemodialisis.. 38
Gambar 4.7.	Kurva <i>Survival</i> Kaplan-Meier Faktor Transfusi PRC ..... 39
Gambar 4.8.	Plot $-\ln[-\ln S(t)]$ Faktor Jenis Kelamin ..... 41
Gambar 4.9.	Plot $-\ln[-\ln S(t)]$ Faktor Riwayat DM ..... 42
Gambar 4.10.	Plot $-\ln[-\ln S(t)]$ Faktor Komplikasi Anemia .... 43
Gambar 4.11.	Plot $-\ln[-\ln S(t)]$ Faktor Diagnosa Utama..... 43
Gambar 4.12.	Plot $-\ln[-\ln S(t)]$ Faktor Hemodialisis ..... 44
Gambar 4.13.	Plot $-\ln[-\ln S(t)]$ Faktor Transfusi PRC..... 45





## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Data Penelitian.....	69
Lampiran 2.	Syntax <i>Software R</i> .....	70
Lampiran 3.	Uji <i>Log Rank</i> .....	76
Lampiran 4.	Uji Asumsi <i>Goodness of Fit</i> .....	78
Lampiran 5.	Pemodelan <i>Cox Extended</i> .....	79
Lampiran 6.	Pemodelan <i>Cox Extended</i> .....	86





## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Statistika merupakan ilmu yang sangat berhubungan dengan data. Statistika dapat diterapkan dalam berbagai bidang, salah satunya dalam bidang kesehatan. Dalam dunia medis, seringkali ditemukan data mengenai waktu terjadinya suatu peristiwa tertentu seperti penyakit yang terjadi berulang dan kematian pasien. Data tersebut secara umum disebut sebagai data *survival* yang dapat dianalisis menggunakan metode yang dikenal sebagai analisis *survival*.

Analisis *survival* adalah suatu metode untuk menganalisis data tentang waktu kehidupan seseorang, waktu tunggu, atau waktu sampai dengan terjadinya suatu peristiwa tertentu. Analisis *survival* dapat diterapkan terutama dalam bidang kesehatan, industri, dan demografi. Analisis *survival* dapat dilakukan dengan tiga pendekatan, yaitu pendekatan parametrik, semiparametrik, dan nonparametrik. Pendekatan semiparametrik tidak memerlukan asumsi distribusi waktu *survival*. Salah satu pendekatan semiparametrik yang sering digunakan adalah model regresi *cox proportional hazard*. Model regresi *cox proportional hazard* harus memenuhi asumsi *proportional hazard* dimana nilai *hazard rate* suatu individu sebanding dengan *hazard rate* individu lain dan perbandingannya konstan sepanjang waktu. Namun, sering kali terdapat kasus dimana tidak semua variabel independen memenuhi asumsi *proportional hazard*. Apabila asumsi *proportional hazard* tidak terpenuhi, maka komponen linier dari model berubah-ubah tergantung waktu dan dikatakan *nonproportional hazard* (Collett, 2015). Oleh karena itu, diperlukan suatu penanganan untuk kasus *nonproportional hazard*. Terdapat tiga pilihan untuk mengatasi *nonproportional hazard*, yaitu mengeluarkan variabel bebas yang tidak memenuhi asumsi dari model, menggunakan model *stratified cox* dan dengan model *extended cox*.

Model *extended cox* merupakan model yang melibatkan variabel bergantung pada waktu, sehingga diperlukan adanya interaksi antara fungsi waktu dan variabel prediktor tersebut.



Ketidakproporsionalan sering disebabkan oleh adanya kovariat yang nilainya bergantung terhadap waktu (*time-dependent variable*). Hasil penelitian Sari (2013) menyatakan model regresi *cox* menggunakan *time-dependent variable* lebih baik dibandingkan *stratified proportional hazard* pada kasus kanker leher rahim dan penderita hipertensi. Menurut Kleinbaum dan Klein (2005), terdapat empat jenis bentuk fungsi terhadap waktu, yaitu fungsi  $g(t) = 0$ , fungsi  $g(t) = t$ , fungsi  $g(t) = \ln(t)$ , dan fungsi *heaviside*. Hasil penelitian Lasmini (2013) menyatakan bahwa fungsi  $g(t) = \log(t)$  lebih baik dibandingkan fungsi  $g(t) = 0$  dan  $g(t) = t$  pada kasus pengguna narkoba yang dapat dilihat dari nilai AIC terkecil. Penelitian lain dilakukan oleh Afifah (2016) yang hasilnya menyatakan bahwa fungsi  $g(t) = \ln(t)$  lebih baik daripada fungsi *heaviside* pada kasus penderita kanker serviks. Selain dari kasus tersebut, regresi *cox extended* dapat diterapkan pada kasus penderita gagal ginjal kronis.

Gagal ginjal kronis dapat diartikan sebagai kegagalan kemampuan tubuh untuk mempertahankan metabolisme dan menjaga keseimbangan cairan & elektrolit (Abdullah, 2017). Penyakit gagal ginjal kronis dapat disebabkan oleh komplikasi penyakit lainnya. Menteri Kesehatan RI (2018) menyatakan bahwa prevalensi faktor risiko penyakit ginjal kronis di Indonesia sebesar 25,8% akibat hipertensi, 15,4% akibat obesitas, dan 2,3% akibat *diabetes mellitus*. Selain itu terdapat faktor penyebab lainnya diantaranya adalah riwayat keluarga dan kebiasaan merokok. Penyakit gagal ginjal dapat menyerang semua kalangan mulai dari anak-anak hingga lansia.

Penyakit gagal ginjal di dunia saat ini menjadi masalah kesehatan serius dan mengalami peningkatan setiap tahunnya. Hasil penelitian *Global Burden of Disease* tahun 2010, pada tahun 1990 penyakit ginjal kronis merupakan penyebab kematian yang menempati peringkat ke-27 di dunia dan meningkat menempati peringkat ke-18 pada tahun 2010 (Menteri Kesehatan RI, 2018). Jumlah penderita gagal ginjal kronis di Indonesia mengalami peningkatan yang konsisten setiap tahunnya. Menurut *Indonesian Renal Registry* (IRR) tahun 2018, jumlah pasien aktif yang menjalani hemodialisis rutin pada tahun 2016 sebanyak 52.835 orang dan

meningkat menjadi 77.892 orang pada tahun 2017 orang. Berdasarkan data lintas rumah sakit di Malang Raya jumlah penderita gagal ginjal mencapai 2.500 orang, dan diperkirakan akan terus meningkat seiring dengan tingginya angka kasus diabetes dan hipertensi pada masyarakat (Republika, 2020). Pada umumnya, penderita gagal ginjal kronis menjalani terapi hemodialisis (cuci darah). Menurut IRR (2016), pasien gagal ginjal kronis meninggal pada tiga bulan pertama menjalani hemodialisis sebesar 39,3%, pasien yang meninggal pada waktu tiga sampai dua belas bulan sebesar 27,6%, dan selebihnya menjalani hemodialisis lebih dari dua belas bulan. Hasil penelitian Yulianto, dkk. (2017) menyatakan bahwa pasien yang berusia 45-65 tahun dan memiliki riwayat diabetes serta hipertensi memiliki rata-rata ketahanan hidup lebih rendah dibandingkan pasien berusia 26-45 tahun yang tidak memiliki riwayat penyakit diabetes dan hipertensi. Selain itu, hasil penelitian Wu, dkk (2017) menyatakan bahwa stadium berpengaruh signifikan terhadap ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis.

Berdasarkan pemaparan yang telah dijelaskan sebelumnya, penelitian ini akan memodelkan regresi *cox extended* dengan membandingkan tiga fungsi terhadap waktu, yaitu fungsi  $g(t) = t$ , fungsi  $g(t) = \ln(t)$ , dan fungsi *heaviside* pada kasus gagal ginjal kronis. Data yang digunakan merupakan data pasien gagal ginjal kronis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang selama tahun 2019. Hal yang berbeda dari penelitian ini dan penelitian lain sebelumnya adalah data dan fungsi terhadap waktu yang digunakan. Penelitian sebelumnya oleh Afifah (2017) menggunakan data pasien kanker serviks dengan memodelkan dan membandingkan antara fungsi  $g(t) = \ln(t)$  dan fungsi *heaviside*. Selanjutnya penelitian Imanina (2018) menggunakan data pasien gagal ginjal kronis di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru. Pada penelitian ini menggunakan data pasien gagal ginjal kronis dengan memodelkan dan membandingkan tiga fungsi terhadap waktu. Membandingkan tiga fungsi tersebut ditujukan untuk mengetahui fungsi yang lebih baik digunakan ketika ingin menggunakan *time-dependent variable* pada *hazard* nonproporsional. Model dengan fungsi waktu terbaik dapat dilihat berdasarkan nilai AIC.

## 1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian yang telah dijelaskan pada latar belakang, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Bagaimana memodelkan regresi *cox extended* dengan tiga fungsi terhadap waktu pada ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang?
2. Apa saja faktor-faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang?

## 1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Memodelkan dan membandingkan regresi *cox extended* dengan tiga fungsi terhadap waktu.
2. Mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

## 1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diperoleh dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Dapat menambah wawasan mengenai metode statistika pada data *survival* yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* dengan menggunakan regresi *cox extended*.
2. Memberikan informasi kepada RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dan Dinas Kesehatan Kota Malang mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis sehingga diharapkan dapat meningkatkan penanganan pada penderita gagal ginjal kronis.

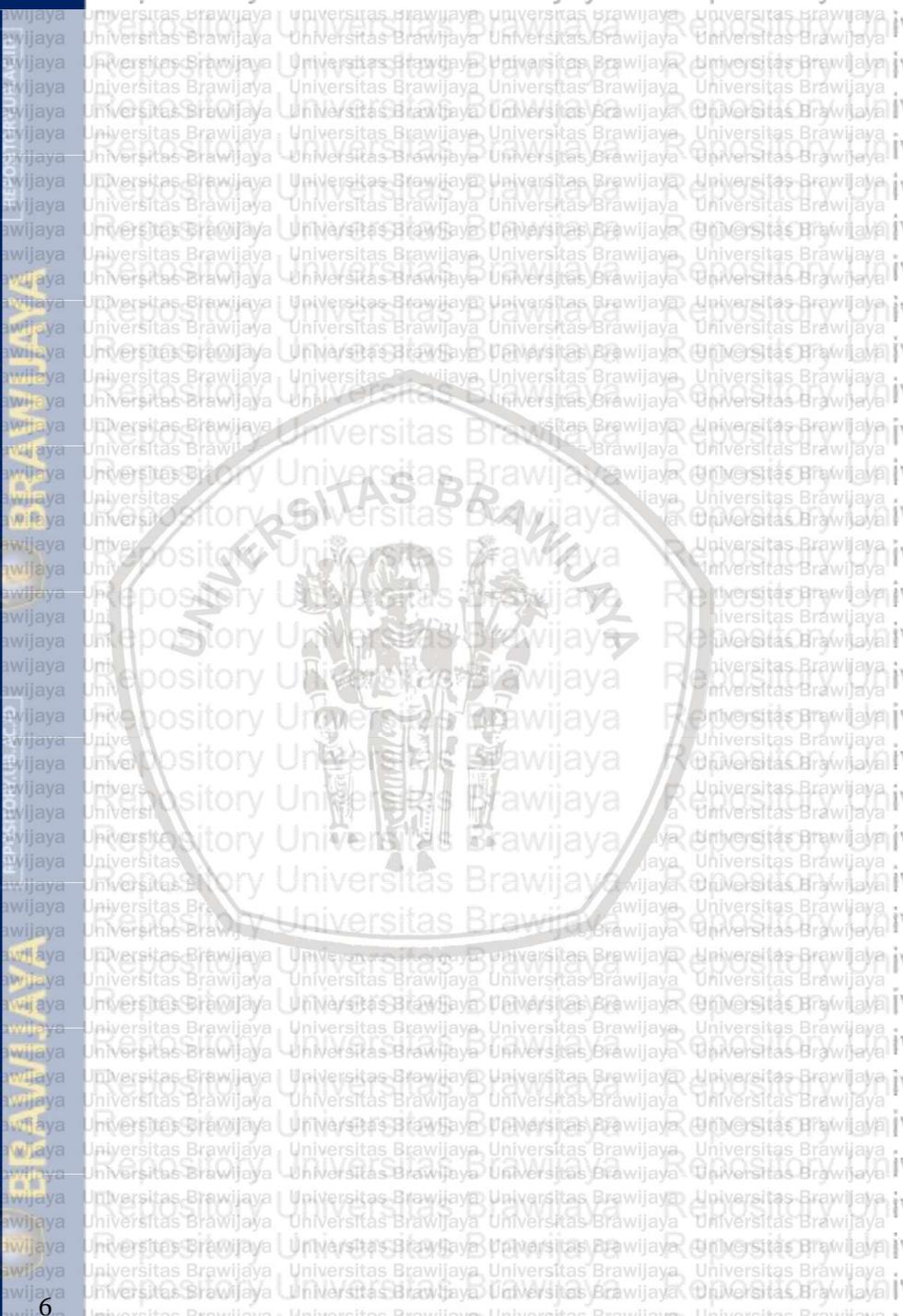
## 1.5. Batasan Masalah

Masalah yang dibahas dalam penelitian ini akan dibatasi sebagai berikut.

1. Data yang digunakan adalah data rekam medis pasien gagal ginjal kronis yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, terhitung awal pengamatan dimulai tanggal 1

Januari 2019 hingga akhir pengamatan tanggal 31 Desember 2019.

2. Tipe sensor data yang digunakan adalah sensor kanan.
3. Tiga fungsi terhadap waktu yang digunakan pada model regresi *cox extended*, yaitu fungsi  $g(t) = t$ , fungsi  $g(t) = \ln(t)$ , dan fungsi *heaviside*.



## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. Statistika Deskriptif

Statistika deskriptif adalah metode-metode yang berkaitan dengan pengumpulan dan penyajian suatu gugus data, sehingga memberikan informasi yang berguna (Walpole, 1992). Statistika deskriptif dibagi menjadi dua kelompok, yaitu ukuran pemusatan dan ukuran penyebaran data. Setiap pengukuran aritmatika untuk menggambarkan suatu nilai yang mewakili nilai sentral dari suatu gugus data disebut sebagai ukuran pemusatan. Ukuran pemusatan yang paling sering digunakan adalah rata-rata, median, dan modus. Ukuran pemusatan belum dapat menggambarkan penyebaran nilai pengamatan dari rata-ratanya, sehingga diperlukan ukuran penyebaran yang dapat mengukur seberapa jauh pengamatan-pengamatan tersebut menyebar dari rata-ratanya. Terdapat beberapa ukuran penyebaran di antaranya adalah rentang/jangkauan (*range*), deviasi rata-rata, variansi/ragam, dan standar deviasi. Penyajian data secara deskriptif dapat memberikan informasi yang jelas serta mudah dimengerti.

### 2.2. Analisis Survival

Analisis *Survival* adalah suatu metode untuk menganalisis data dengan waktu sampai terjadinya suatu peristiwa tertentu. Menurut Collett (2015), analisis *Survival* adalah suatu metode yang berhubungan dengan waktu, mulai dari *time origin* atau *start point* sampai dengan terjadinya suatu kejadian khusus atau *end point*. Pada analisis *survival*, terdapat waktu *survival* yang perlu diperhatikan karena hal ini menunjukkan waktu seorang individu dapat bertahan pada kondisi dimana suatu *event* tidak terjadi dalam periode pengamatan tertentu. Kondisi tersebut dapat dianggap sebagai *failure event* ketika *event* yang diamati adalah kematian, penyakit dan kejadian buruk yang dapat menimpa individu. Ada tiga faktor yang harus diperhatikan dalam menentukan waktu *Survival*, diantaranya adalah sebagai berikut (Cox, 1972).

1. Waktu awal (*time origin/starting point*) suatu kejadian.
2. *Event* dari keseluruhan kejadian harus jelas.

### 3. Skala pengukuran sebagai bagian dari waktu harus jelas.

Pada analisis *survival* dapat ditemukan adanya data tersensor. Penyensoran terjadi apabila peneliti tidak mengetahui secara pasti waktu *survival* dari individu yang diamati. Secara umum, terdapat tiga alasan yang menyebabkan terjadinya data tersensor, diantaranya adalah sebagai berikut (Kleinbaum dan Klein, 2005).

1. Individu yang diamati tidak mengalami suatu kejadian (*event*) sampai penelitian berakhir.
2. Selama periode pengamatan, individu yang diamati hilang dari pengamatan, misalnya pindah rumah sakit atau menolak untuk berpartisipasi (*lost to follow up*).
3. *Withdraws from the study*, individu berhenti diamati karena meninggal akibat penyebab lain selain *event* atau *treatment* dihentikan karena alasan tertentu.

Menurut Kleinbaum dan Klein (2005), data tersensor pada analisis *survival* terbagi menjadi tiga macam, yaitu sensor kanan, sensor kiri, dan sensor interval. Tiga macam sensor tersebut dapat dijelaskan sebagai berikut.

#### 1. Sensor kanan (*Right censored*)

Sensor kanan merupakan tipe sensor yang sering digunakan dalam analisis *survival*. Data tersensor kanan terjadi apabila tidak diketahui secara pasti waktu *survival* dari individu yang diamati selama pengamatan sehingga pengamatan waktu *survival* terhenti di sebelah kanan periode pengamatan. Dapat dikatakan bahwa sensor kanan terjadi apabila selama periode penelitian belum mengalami *failure event*.

#### 2. Sensor kiri (*left censored*)

Data tersensor kiri terjadi apabila individu mengalami *event* saat awal waktu pengamatan, tetapi tidak diketahui waktu yang pasti terjadi *event* tersebut. Dapat dikatakan bahwa sebelum penelitian dimulai telah terjadi *failure event*.

#### 3. Sensor interval (*Interval censored*)

Sensor interval terjadi apabila *failure event* terjadi pada interval penelitian, tetapi tidak teramati. Misalnya pada periode pengamatan pertama belum terjadi *event* pada individu dan pada

periode pengamatan berikutnya dengan selang waktu tertentu telah terjadi *event* pada individu tersebut sehingga tidak diketahui secara pasti waktu terjadinya.

### 2.3. Fungsi *Survival* dan Fungsi *Hazard*

Pada analisis *survival* dikenal dua fungsi dasar, yaitu fungsi *survival* ( $S(t)$ ) dan fungsi *hazard* ( $h(t)$ ). Fungsi *survival*  $S(t)$  digunakan untuk menyatakan probabilitas suatu objek bertahan dari waktu mula-mula sampai waktu  $t$ . Fungsi *survival* dapat dinyatakan pada persamaan (2.1) (Lee dan Wang, 2003).

$$S(t) = P(T > t) = \int_t^{\infty} f(t)dt \quad (2.1)$$

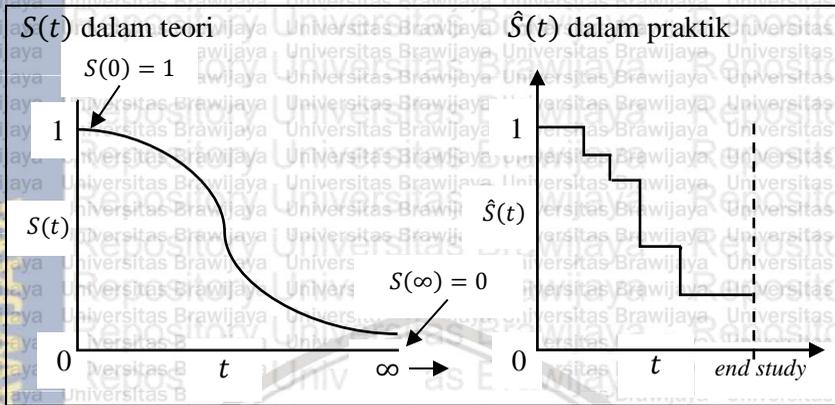
Berdasarkan definisi dari fungsi distribusi kumulatif  $F(t)$ , fungsi *survival* dapat juga dinyatakan seperti persamaan (2.2) (Lee dan Wang, 2003).

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

Menurut Kleinbaum dan Klein (2005), secara teori fungsi *survival* dapat diplot sebagai kurva *survival* yang menggambarkan peluang ketahanan suatu individu pada waktu  $t$  dalam interval 0 sampai  $\infty$ . Fungsi *survival* mempunyai beberapa karakteristik, diantaranya adalah sebagai berikut.

- Fungsi monoton tidak naik.
- Pada saat  $t = 0$ ,  $S(t) = S(0) = 1$  yang menunjukkan saat pengamatan dimulai, sehingga belum ada *event* yang terjadi. Probabilitas *survival*nya adalah 1.
- Pada saat  $t = \infty$ ,  $S(t) = S(\infty) = 0$ , secara teori jika dilakukan pengamatan hingga waktu tak hingga, maka tidak akan ada individu yang dapat bertahan. Probabilitas *survival*nya adalah 0.

Secara teori telah ditemukan beberapa karakteristik fungsi *survival*. Namun, dalam praktiknya kurva fungsi *survival* akan membentuk step fungsi seperti tangga, karena periode pengamatan terbatas dan tidak semua individu yang diamati mengalami *event*. Hal tersebut membuat tidak semua fungsi *survival* sama dengan 0 di akhir masa studi. Gambar 2.1 adalah grafik fungsi *survival* baik secara teori maupun dalam praktiknya (Kleinbaum dan Klein 2005).



Gambar 2.1. Kurva Fungsi *Survival* Secara Teori dan Praktik

Berdasarkan Gambar 2.1, semakin lama waktu *survival* individu dalam periode pengamatan, semakin kecil probabilitas individu dapat bertahan, sehingga semakin banyak individu yang mengalami *event*. Jika *event* yang diamati semakin banyak, maka individu yang tersensor akan semakin sedikit. Sebagai contoh dalam dunia medis, ketika *event* yang diamati adalah meninggal, jika semakin lama individu mengidap suatu penyakit, maka semakin kecil probabilitas individu dapat bertahan hidup, yang artinya probabilitas individu tersebut akan meninggal semakin besar.

Fungsi dasar selanjutnya adalah fungsi *hazard*. Fungsi *hazard* dapat disebut juga *conditional failure rate*, yang merupakan kelajuan suatu individu untuk mengalami *event* pada interval waktu  $t$  sampai  $(t + \Delta t)$  apabila diketahui individu tersebut belum mengalami *event* sampai dengan waktu  $t$ . Fungsi *hazard* dapat pada persamaan (2.3) (Kleinbaum dan Klein, 2005).

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t \mid T \geq t)}{\Delta t} \quad (2.3)$$

Fungsi *hazard* berhubungan dengan fungsi *survival*, hubungan tersebut dapat dilihat berdasarkan teori probabilitas bersyarat  $P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)}$ , dimana  $A$  merupakan fungsi *hazard* dan  $B$  merupakan fungsi *survival*. Hubungan kedua fungsi tersebut dapat dinyatakan pada persamaan (2.4).

$$\begin{aligned}
 h(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{P(t \leq T < t + \Delta t \mid T \geq t)}{\Delta t} \right\} \\
 &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{P(t \leq T < (t + \Delta t) \cap (T \geq t))}{\Delta t P(T \geq t)} \right\} \\
 &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{P(t \leq T < (t + \Delta t))}{\Delta t S(t)} \right\} \\
 &= \frac{1}{S(t)} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{P(t \leq T < (t + \Delta t))}{\Delta t} \right\}
 \end{aligned}$$

Sehingga,

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} \quad (2.4)$$

Hubungan antara fungsi *survival* dan fungsi *hazard* tersebut dapat juga ditulis dalam persamaan (2.5) (Harlan, 2017).

$$h(t) = -\ln \{S(t)\} \quad (2.5)$$

## 2.4. Kurva Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank

Kaplan-Meier dapat digunakan untuk mengestimasi fungsi *survival*. Kurva Kaplan-Meier merupakan kurva yang menggambarkan hubungan antara estimasi *fungsi survival* dengan *waktu survival*. Persamaan umum probabilitas Kaplan-Meier dapat ditulis sesuai persamaan (2.6) (Kleinbaum dan Klein, 2005).

$$\hat{S}(t_{(j)}) = \hat{S}(t_{(j-1)}) \times \hat{Pr}(T > t_{(j)} \mid T \geq t_{(j)}) \quad (2.6)$$

dimana,

$$\hat{S}(t_{(j-1)}) = \prod_{i=1}^{j-1} \hat{Pr}(T > t_{(i)} \mid T \geq t_{(i)}) \quad (2.7)$$

sehingga,

$$\hat{S}(t_{(j)}) = \prod_{i=1}^j \hat{Pr}(T > t_{(i)} \mid T \geq t_{(i)}) \quad (2.8)$$

Selain kurva Kaplan-Meier, terdapat uji yang digunakan untuk membandingkan kurva *survival* yang berbeda kelompok. Uji tersebut merupakan uji *log-rank*. Menurut Harlan (2017), uji *log-rank* adalah

statistik uji untuk membandingkan dua atau lebih fungsi *survival*.

Hipotesis yang digunakan pada uji *log-rank* adalah sebagai berikut.

$H_0$ : tidak terdapat perbedaan pada kurva *survival* antara kelompok yang berbeda vs

$H_1$ : terdapat perbedaan pada kurva *survival* antara kelompok yang berbeda.

Statistik uji pada uji *log-rank* dapat dilihat pada persamaan (2.9) (Kleinbaum dan Klein, 2005).

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^G \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \quad (2.9)$$

selisih antara nilai observasi dan nilai ekspektasi dapat dijabarkan sesuai persamaan (2.10).

$$O_i - E_i = \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^G (m_{ij} - e_{ij}) \quad (2.10)$$

dimana

$$e_{ij} = \frac{n_{ij}}{\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^G (n_{ij})} \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^G (m_{ij})$$

Kriteria pengambilan keputusan, yaitu jika statistik uji  $\chi^2 > \chi_{\alpha, (G-1)}^2$  atau *p-value*  $< \alpha$ , maka tolak  $H_0$ .

keterangan:

$O_i$ : nilai observasi individu kelompok ke- $i$ .

$E_i$ : nilai ekspektasi individu kelompok ke- $i$ .

$m_{ij}$ : jumlah subjek yang gagal dalam kelompok ke- $i$  pada waktu  $t(j)$

$n_{ij}$ : jumlah subjek yang beresiko gagal seketika pada kelompok ke- $i$  sebelum waktu  $t(j)$

$e_{ij}$ : nilai ekspektasi dalam kelompok ke- $i$  pada waktu  $t(j)$

$G$ : banyak kelompok

## 2.5. Model Regresi Cox Proportional Hazard

Metode yang dapat digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel respon dan variabel prediktor. Dalam analisis regresi dikenal regresi parametrik, nonparametrik, dan semiparametrik. Model regresi semiparametrik yang sering digunakan pada data

survival adalah regresi *cox proportional hazard* (PH). Model *cox proportional hazard* merupakan model regresi semiparametrik dalam analisis *survival* untuk mengetahui kovariat yang berpengaruh secara signifikan terhadap waktu *survival*. Model tersebut mengasumsikan bahwa *hazard* individu terhadap individu lainnya bernilai konstan dari waktu ke waktu. Dalam model *cox proportional hazard*, himpunan nilai kovariat direpresentasikan sebagai vektor  $\mathbf{x}$  dengan  $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_p)'$ . Fungsi *hazard* untuk individu dengan nilai kovariat  $\mathbf{x}$  adalah 0. Fungsi tersebut disebut fungsi *baseline hazard* yang direpresentasikan dengan  $h_0(t)$ . Persamaan (2.11) menyatakan model *cox proportional hazard* (Collett, 2015).

$$h(t|\mathbf{X}) = h_0(t) \exp(\beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{pi}) \\ = h_0(t) \exp \sum_{k=1}^p \beta_k x_{ki} ; k = 1, 2, \dots, p \quad (2.11)$$

Model pada persamaan (2.11) menunjukkan *hazard rate* dari individu pada waktu  $t$  dengan variabel-variabel prediktor sebanyak  $p$  yang sudah diketahui. Besaran  $\exp(\beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{pi})$  mengandung kovariat yang tidak bergantung waktu (*time independent*). Fungsi *baseline hazard* pada model *cox PH* tidak diketahui bentuk distribusinya sehingga model *cox PH* merupakan model semiparametrik. Meskipun *baseline hazard* tidak diketahui bentuk fungsionalnya, *cox PH* tetap dapat memberikan informasi berupa *hazard ratio* yang tidak bergantung pada  $h_0(t)$  (Aini, 2011). *Hazard Ratio* (HR) didefinisikan sebagai *hazard rate* dari suatu individu dibagi *hazard rate* dari individu lain. Apabila nilai *hazard ratio* konstan sepanjang waktu maka dapat dikatakan bahwa variabel prediktor memenuhi asumsi *proportional hazard*.

Estimasi parameter dalam model *cox proportional hazard* menggunakan *Maximum Partial Likelihood Estimation* (MPLE) (Cox, 1972). Misalkan terdapat  $n$  individu dengan  $r$  individu mengalami *event*, sehingga  $n - r$  merupakan jumlah individu yang tersensor. Diasumsikan bahwa hanya terdapat satu individu yang mengalami *event* pada suatu waktu tertentu. Waktu *Survival* terurut dari  $r$  individu yang mengalami *event* dinotasikan  $(t_1) < (t_2) < \dots < t_{(r)}$  (Collet, 2015).

Himpunan dari individu yang mengalami event sebelum waktu ( $l$ ) dinotasikan sebagai  $R(t_{(l)})$ . Sehingga fungsi *partial likelihood* dari model *cox proportional hazard* dapat ditulis dalam persamaan (2.12).

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{l=1}^r \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}'\mathbf{x}_{(l)})}{\sum_{f \in R(t_{(l)})} \exp(\boldsymbol{\beta}'\mathbf{x}_{(f)})} \quad (2.12)$$

( $l$ ) merupakan vektor variabel dari individu yang gagal pada waktu ke- $l$  dengan waktu  $t_l$ . Notasi  $t_{(l)}$  adalah seluruh individu yang memiliki resiko gagal pada waktu ke- $l$ . Misalkan data terdiri dari  $n$  pengamatan waktu survival, yaitu  $t_1, t_2, \dots, t_n$  dan  $d_j$  adalah status event pada individu ke- $i$  dengan nilai:

$$d_j = \begin{cases} 0; & \text{tersensor} \\ 1; & \text{lainnya} \end{cases}$$

Sehingga persamaan dapat dinyatakan sesuai persamaan (2.13).

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{j=1}^n \left( \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}'\mathbf{x}_{(j)})}{\sum_{f \in R(t_{(j)})} \exp(\boldsymbol{\beta}'\mathbf{x}_{(f)})} \right)^{d_j} \quad (2.13)$$

Berdasarkan fungsi *partial likelihood* langkah selanjutnya adalah memaksimalkan fungsi turunan pertama  $\ln L(\boldsymbol{\beta})$  dengan metode *Newton-Raphson* (Collet, 2015). Jika  $\mathbf{g}(\boldsymbol{\beta})$  adalah vektor berukuran  $p \times 1$  yang merupakan turunan pertama fungsi  $\ln L(\boldsymbol{\beta})$  terhadap parameter  $\boldsymbol{\beta}$ .  $\mathbf{H}(\boldsymbol{\beta})$  adalah matriks hessian berukuran  $p \times p$  yang berisi turunan kedua dari fungsi  $\ln L(\boldsymbol{\beta})$ , maka estimasi parameter pada iterasi ke  $(s+1)$  ditunjukkan pada persamaan (2.14).

$$\hat{\boldsymbol{\beta}}_{s+1} = \hat{\boldsymbol{\beta}}_s - \mathbf{H}^{-1}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_s) \mathbf{g}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_s) \quad (2.14)$$

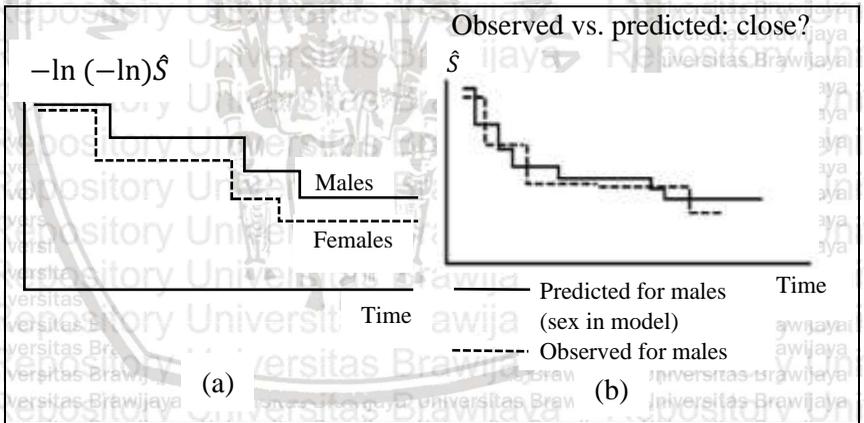
Sebagai awalan nilai estimasi awal parameter, iterasi pada  $s=0$ . Iterasi akan dihentikan jika  $\|\hat{\boldsymbol{\beta}}_{s+1} - \hat{\boldsymbol{\beta}}_s\| \leq 0$ .

## 2.6. Pengujian Asumsi *Proportional Hazard*

Asumsi *proportional hazard* merupakan suatu keadaan dimana *hazard ratio* konstan terhadap waktu. Menurut Kleinbaum dan Klein (2005), terdapat tiga metode untuk menguji asumsi *proportional hazard*, yaitu metode grafik, *goodness of fit* dan pendekatan variabel *time-dependent*. Pengujian asumsi *proportional hazard* dilakukan dengan menggunakan paling tidak dua metode dari ketiga metode tersebut. Dua metode yang digunakan dapat dijelaskan sebagai berikut.

## a. Grafik

Terdapat dua macam grafik yang dapat digunakan dalam uji asumsi *proportional hazard*, yaitu plot kurva Kaplan-Meier pengamatan (*observed*) dan prediksi (*expected*) dari model *cox proportional hazard* dan plot  $-\ln(-\ln S(t))$  terhadap waktu *survival*. Metode grafik yang paling populer digunakan untuk menguji asumsi *proportional hazard* adalah menggunakan plot  $-\ln(-\ln S(t))$ , karena plot tersebut menunjukkan perbandingan antar kategori dari suatu variabel. Sementara itu plot pengamatan (*observed*) dan prediksi (*expected*) tidak membandingkan antar kategori dari suatu variabel dalam suatu grafik, hanya membandingkan nilai prediksi dan nilai pengamatan pada suatu kategori saja, sehingga dalam satu grafik hanya mencakup satu kategori saja. Gambar 2.2 merupakan ilustrasi grafik pada asumsi *proportional hazard* (Kleinbaum dan Klein, 2005).



Gambar 2.2. Ilustrasi Grafik pada Asumsi PH

Pada Gambar 2.2 (a), asumsi PH terpenuhi apabila garis antar kategori sejajar. Gambar tersebut menjelaskan plot antar 2 kategori, sehingga ketika plot antar 2 kategori sejajar, *hazard ratio* akan konstan dari waktu ke waktu. Sementara itu, pada Gambar 2.2 (b) asumsi PH terpenuhi apabila kurva *survival* pengamatan (*observed*) dan prediksi (*expected*) berdekatan (hampir berhimpit). Artinya, jika plot nilai prediksi suatu kategori berdekatan dengan nilai observasinya, maka



nilai prediksi semakin baik yang menunjukkan bahwa *hazard ratio* suatu kategori tersebut konstan setiap waktu.

b. Uji *Goodness of Fit* (GOF)

Selain metode grafik, uji *goodness of fit* dapat digunakan untuk uji asumsi *proportional hazard*. Uji *goodness of fit* untuk asumsi *proportional hazard* dari waktu ke waktu berdasarkan atas residual parsial *schoenfeld* untuk masing-masing variabel independen (Harrel, 2001). Langkah-langkah pengujian asumsi PH dengan uji *goodness of fit* (GOF) dapat dijelaskan sebagai berikut.

1. Mendapatkan residual *schoenfeld* dari setiap variabel independen pada model *cox PH* dan pada setiap objek yang mengalami *event*.
2. Membuat variabel *rank* waktu *survival* yang telah diurutkan berdasarkan waktu *survival* mulai dari individu yang mengalami *event* pertama kali.
3. Menguji korelasi antara variabel *residual schoenfeld* dan *rank* waktu *survival*, dengan hipotesis sebagai berikut.

Hipotesis:

$$H_0: \rho = 0 \quad \text{vs} \quad H_1: \rho \neq 0$$

dengan statistik uji yang dituliskan pada persamaan (2.15).

$$t = \frac{r_{RT,PR_i} \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r_{RT,PR_i}^2}} \quad (2.15)$$

dimana korelasi *pearson* dapat dinyatakan pada persamaan (2.16).

$$r_{RT,PR_i} = \frac{\sum_{j=1}^r (PR_{ij} - \overline{PR}_{ij})(RT_j - \overline{RT}_j)}{\sqrt{\sum_{j=1}^r (PR_{ij} - \overline{PR}_{ij})^2} \sqrt{\sum_{j=1}^r (RT_j - \overline{RT}_j)^2}} \quad (2.16)$$

keterangan:

$r_{RT,PR_i}$ : korelasi *pearson*.

$PR_{ij}$ : *residual schoenfeld* untuk variabel ke-*i* individu yang mengalami *event* pada waktu  $t_{(j)}$ .

$RT_j$ : *rank time* pada waktu  $t_{(j)}$ .

Merujuk pada Kleinbaum dan Klein (2005), ukuran yang digunakan dalam pengujian asumsi PH adalah  $p$ -value. Terima  $H_0$  jika  $p$ -value  $> \alpha$  yang menyatakan asumsi PH terpenuhi sedangkan  $p$ -value  $< \alpha$  menyatakan bahwa kovariat yang diuji tidak memenuhi asumsi PH.

## 2.7. Regresi Cox Extended

Jika terdapat variabel prediktor yang bergantung pada waktu sehingga asumsi *proportional hazard* tidak dipenuhi, maka dapat menggunakan metode regresi *Cox Extended*. Variabel yang nilainya bisa berubah setiap saat merupakan variabel yang bergantung terhadap waktu (Kleinbaum & Klein, 2005). Jika terdapat salah satu variabel yang nilainya berubah dari waktu ke waktu maka asumsi *proportional hazard* tidak terpenuhi. Apabila terdapat  $q$  variabel prediktor yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*, maka sebanyak  $q$  variabel yang harus dilakukan untuk membentuk model *extended cox* sesuai persamaan (2.17) (Kleinbaum dan Klein, 2005).

$$h(t, \mathbf{X}(t)) = h_0(t) \exp \left[ \sum_{i=1}^p \beta_i X_i + \sum_{i=1}^q \delta_i X_i g_i(t) \right] \quad (2.17)$$

$\beta_i$  merupakan vektor koefisien penduga pengaruh dari kovariat *time-independent*,  $X$  merupakan variabel yang tidak bergantung waktu, dan  $\delta$  merupakan vektor koefisien penduga pengaruh dari kovariat *time-dependent*. Sedangkan  $g_i(t)$  merupakan fungsi terhadap waktu, berikut merupakan fungsi  $g_i(t)$  (Kleinbaum dan Klein, 2005).

1.  $g_i(t) = 0$ , merupakan model *cox proportional hazard*.

2.  $g_i(t) = t$

3.  $g_i(t) = \ln(t)$

4.  $g_i(t)$  *heaviside function*, dimana  $g_i(t) = \begin{cases} 0, & \text{untuk } t < t_0 \\ 1, & \text{untuk } t \geq t_0 \end{cases}$

*Hazard ratio* pada *Cox Extended* model tidak memerlukan terpenuhinya asumsi *proportional hazard*. Rumus untuk *hazard ratio* ditunjukkan pada persamaan (2.18) (Kleinbaum dan Klein, 2005).

$$\widehat{HR}(t) = \frac{\widehat{h}(t, \mathbf{x}^*(t))}{\widehat{h}(t, \mathbf{x}(t))}$$

$$\widehat{HR}(t) = \exp \left[ \sum_{k=1}^p \widehat{\beta}_k [x_k^* - x_k] + \sum_{m=1}^q \widehat{\delta}_m [x_m^*(t) - x_m(t)] \right] \quad (2.18)$$



Fungsi *heaviside* atau fungsi tangga pada regresi *cox extended* digunakan jika *hazard ratio* berubah pada waktu tertentu atau bernilai konstan pada interval tertentu tapi berbeda antar selang waktu (Aini, 2011). Fungsi *heaviside* digunakan untuk mengakomodir perbedaan *hazard ratio* pada interval waktu yang berbeda, tetapi di tiap interval waktu *hazard ratio* bernilai sama. Apabila  $t \geq t_0$  maka  $g(t) = 1$  sehingga  $x_m \times g_m(t) = x_m$  sedangkan jika  $t < t_0$  maka  $g_m(t) = 0$  sehingga  $x_m \times g_m(t) = 0$  sehingga untuk kedua interval tersebut memiliki model dan *hazard ratio* sebagai berikut (Kleinbaum dan Klein, 2005).

$$\widehat{HR} = \begin{cases} \exp[\hat{\beta} + \hat{\delta}], & \text{untuk } t \geq t_0 \\ \exp[\hat{\beta}], & \text{untuk } t < t_0 \end{cases} \quad (2.19)$$

Seperti halnya pendugaan parameter model *cox proportional hazard*, pendugaan parameter pada *extended cox* model menggunakan *maximum partial likelihood estimation* (Collet, 2015). Persamaan untuk turunan pertama fungsi *partial likelihood* dinyatakan pada persamaan (2.20).

$$\ln L(\beta) = \sum_{j=1}^n d_j \left\{ \beta' x_j(t_j) - \ln \sum_{f \in R(t_j)} \exp(\beta' x_f(t_j)) \right\} \quad (2.20)$$

Selanjutnya persamaan di atas dimaksimumkan dengan menggunakan metode *newton raphson* untuk mendapatkan pendugaan parameter *extended Cox* model. Nilai *hazard function* untuk *extended Cox* model dapat diestimasi dengan menggunakan persamaan berikut (Kleinbaum dan Klein, 2005).

$$\hat{h}_0(t) = -\ln \hat{s}_0(t) = \sum_{j=1}^n \frac{d_j}{\sum_{f \in R(t_j)} \exp\{\hat{\beta}' x_f(t_j)\}} \quad (2.21)$$

dimana  $j = 1, 2, \dots, n$  merupakan individu yang diamati dan  $x_f(t)$  adalah vektor yang berisi variabel prediktor pada individu ke- $j$  pada waktu  $t_j$ .

## 2.8. Pengujian Signifikansi Parameter

Pengujian signifikansi parameter digunakan untuk mengetahui apakah variabel yang terdapat dalam model signifikan membentuk model. Pengujian signifikansi parameter dilakukan setelah mendapatkan model. Pengujian signifikansi parameter terdiri atas uji serentak dan uji parsial (Lee, 1997).

### a. Uji Serentak

Uji signifikansi parameter secara serentak menggunakan uji *likelihood ratio* dengan statistik uji  $G^2$  pada persamaan (2.2).

Hipotesis:

$$H_0: \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_p = 0 \quad \text{vs}$$

$$H_1: \text{minimal terdapat satu } \beta_k \neq 0, k = 1, 2, \dots, p$$

Statistik uji:

$$G^2 = -2 \ln \frac{L(\hat{\omega})}{L(\hat{\Omega})} \quad (2.22)$$

dimana,

$$L(\hat{\Omega}) = \prod_{j=1}^n \left( \frac{\exp(\mathbf{B}'\mathbf{x}_{(j)})}{\sum_{f \in R(t_{(j)})} \exp(\mathbf{B}'\mathbf{x}_f)} \right)^{d_j} \quad (2.23)$$

$$L(\hat{\omega}) = \prod_{j=1}^n \left( \frac{n_j - m_j}{n_j} \right)^{d_j} \quad (2.24)$$

Keterangan:

$L(\hat{\omega})$  : nilai *likelihood* untuk model tanpa variabel prediktor.

$L(\hat{\Omega})$  : nilai *likelihood* untuk model dengan variabel prediktor.

$n_j$  : jumlah subjek yang beresiko gagal sebelum waktu  $t_{(j)}$ .

$d_j$  : status *event* pada individu ke- $j$ .

$m_j$  : jumlah *event* pada waktu  $t_{(j)}$ .

Tolak  $H_0$  jika  $G^2_{hit} > \chi^2_{\alpha, p}$ .

### b. Uji Parsial

Secara parsial, uji signifikansi parameter menggunakan uji Wald dengan statistik uji  $W^2$  sesuai persamaan (2.25).

Hipotesis:

$$H_0: \beta_k = 0 \quad \text{vs} \quad H_1: \beta_k \neq 0$$

Statistik uji:

$$W^2 = \frac{(\hat{\beta}_k)^2}{(SE(\hat{\beta}_k))^2} \sim \chi_{\alpha,1}^2 \quad (2.25)$$

Dimana  $SE(\hat{\beta}_k)$  pada persamaan (2.8) didapatkan dari akar matriks informasi Fisher's berdasarkan persamaan (2.6) dan (2.7).

$$I(\hat{\beta}_k) = H^{-1}(\hat{\beta}_k) \quad (2.26)$$

$$\widehat{var}(\hat{\beta}_k) = -I(\hat{\beta}_k) \quad (2.27)$$

$$SE(\hat{\beta}_k) = \sqrt{\widehat{var}(\hat{\beta}_k)} \quad (2.28)$$

Tolak  $H_0$  jika  $p\text{-value} < \alpha$  atau  $W_{hit}^2 > \chi_{\alpha,1}^2$ .

### 2.8. Seleksi Model Terbaik

Seleksi model terbaik digunakan untuk mendapatkan model terbaik yang dapat menggambarkan hubungan antara waktu *survival* dengan beberapa variabel independen secara tepat. Cara untuk membandingkan sejumlah kemungkinan model dengan berdasarkan *Akaike Information Criterion* (AIC) (Collet, 2015). Nilai AIC dapat ditentukan menggunakan persamaan (2.31).

$$AIC = -2\log\hat{L} + 2q \quad (2.31)$$

keterangan:

$\hat{L}$  : nilai *likelihood*.

$q$  : jumlah parameter  $\beta$  pada setiap model yang terbentuk.

### 2.9. Gagal Ginjal Kronis

Gagal ginjal kronis merupakan penurunan fungsi ginjal yang terjadi akibat penumpukan produk sisa metabolisme dan cairan di dalam tubuh. Menurut Jonny (2018), gagal ginjal kronis adalah abnormalitas struktur atau fungsi ginjal yang terjadi selama lebih dari 3 (tiga) bulan yang berdampak terhadap kesehatan. Prevalensi gagal ginjal kronis terus meningkat seiring meningkatnya jumlah penduduk usia lanjut dan kejadian penyakit diabetes melitus serta hipertensi. Sekitar 8% sampai 10% populasi orang dewasa memiliki mengalami kerusakan ginjal dan setiap tahunnya jutaan orang meninggal akibat komplikasi yang berhubungan dengan gagal ginjal kronis (World Kidney Day, 2020).

Berdasarkan Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI (2017), penyakit gagal ginjal kronis dapat disebabkan oleh beberapa hal berikut.

1. Diabetes Mellitus
2. Hipertensi
3. Glomerulonefritis kronis
4. Nefritis intersisial kronis
5. Penyakit ginjal polikistik
6. Obstruksi
7. Infeksi saluran kemih
8. Obesitas
9. Tidak diketahui

Selain faktor penyebab gagal ginjal kronis, terdapat beberapa faktor risiko terkena penyakit gagal ginjal kronis. Kriteria seseorang yang berisiko tinggi menderita gagal ginjal kronis di antaranya, yaitu usia telah melebihi 50 tahun, diabetes, hipertensi, perokok, obesitas, dan riwayat keluarga menderita penyakit ginjal.

Pengukuran fungsi ginjal terbaik adalah dengan mengukur Laju Filtrasi Glomerulus (LFG). Tabel 2.1 menjelaskan klasifikasi tingkatan stadium pada penderita gagal ginjal kronis berdasarkan nilai (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

Tabel 2.1. Tingkatan Stadium Gagal Ginjal Kronis

Stadium	LFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Terminologi
G1	≥ 90	Normal atau meningkat
G2	60 – 89	Ringan
G3a	45 – 59	Ringan – sedang
G3b	30 – 44	Sedang – berat
G4	15 – 29	Berat
G5	< 15	Terminal

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 812 Tahun 2010 tentang Penyelenggaraan Pelayanan Dialisis pada Fasilitas Pelayanan Kesehatan, dialisis adalah tindakan medis pemberian pelayanan terapi pengganti fungsi ginjal sebagai bagian dari pengobatan pasien gagal ginjal dalam upaya mempertahankan kualitas hidup yang optimal yang terdiri dari dialisis *peritoneal* dan



hemodialisis. Dialisis *peritoneal* merupakan terapi pengganti ginjal dengan mempergunakan *peritoneum* pasien sebagai membran semipermeabel, antara lain *Continous Ambulatory Peritoneal Dialysis* (CAPD) dan *Ambulatory Peritoneal Dialysis* (APD). Sedangkan hemodialisis adalah terapi pengganti fungsi ginjal yang menggunakan alat khusus dengan tujuan mengeluarkan toksis uremik dan mengatur cairan elektrolit tubuh. Jenis pelayanan yang diberikan pada fasilitas pelayanan dialisis di antaranya hemodialisis, transplantasi ginjal, CAPD, dan *Continous Renal Replacement Therapy* (CRRT).



## BAB III METODE PENELITIAN

### 3.1. Sumber Data

Penelitian ini menggunakan data sekunder yang merupakan data rekam medis penderita gagal ginjal kronis yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Data rekam medis yang digunakan terhitung dimulai pada Januari 2019 – Desember 2019. Skala pengukuran yang digunakan dalam satuan hari. Data diperoleh dari 472 pasien gagal ginjal kronis yang menjalani rawat inap pada periode tersebut. Pasien dengan status tersensor sebanyak 377 dan sebanyak 95 pasien mengalami *event*.

### 3.2. Variabel Penelitian

Pada penelitian ini digunakan variabel penelitian yang terdiri atas variabel dependen dan variabel independen. Variabel dependen pada penelitian ini meliputi waktu *survival* (T) penderita gagal ginjal kronis sampai mengalami *event* dan status tersensor (d). Sedangkan variabel independen yang digunakan pada penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, riwayat diabetes melitus, komplikasi anemia, diagnosa utama, hemodialisis, *Transfusion of Packed of Red Cells* (Transfusi PRC). Variabel yang digunakan tersebut dapat dijelaskan sebagai berikut.

#### 1. Waktu *Survival* (T)

Pada penelitian ini, *event* yang diteliti adalah kondisi ketika pasien gagal ginjal kronis dinyatakan meninggal selama menjalani rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Skala pengukuran penelitian ini dalam satuan hari. Waktu *survival* (T) terhitung ketika pasien pertama kali menjalani rawat inap dan terdiagnosa gagal ginjal kronis hingga terakhir kali pasien menjalani rawat inap. Ketika pasien menjalani rawat inap hanya satu kali, waktu *survival* (T) ditentukan berdasarkan waktu rawat inap. Sedangkan ketika pasien menjalani rawat inap lebih dari satu kali, waktu *survival* (T) ditentukan berdasarkan lamanya pasien tersebut mengidap gagal ginjal kronis dalam periode penelitian. Misalnya, seseorang terdiagnosa gagal ginjal kronis dan menjalani rawat inap pertama pada tanggal 2 Januari 2019 selama 5 hari, kemudian

pasien tersebut kembali menjalani rawat inap pada 20 Februari 2019 selama 10 hari, setelah 10 hari pasien tersebut dinyatakan meninggal atau keluar dari rumah sakit dan tidak menjalani rawat inap kembali, maka waktu *survival* (T) pasien tersebut adalah 59 hari. Tipe sensor kanan dalam penelitian ini adalah kondisi ketika pasien tidak dinyatakan meninggal dalam rentang waktu Januari 2019 – Desember 2019, pasien berhenti atau pindah pengobatan, atau pasien meninggal karena penyakit lain.

## 2. Status Tersensor (d)

Status tersensor pasien menunjukkan apakah terjadi *failure* atau *event* pada saat penelitian berlangsung. Dinyatakan tersensor apabila terjadi *failure event*.

## 3. Usia (X<sub>1</sub>)

Yulianto, Notobroto, dan Wibowo (2017) menyatakan bahwa variabel usia dapat berpengaruh pada ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis. Variabel usia pada penelitian ini merupakan usia pasien gagal ginjal kronis ketika menjalani pengobatan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

## 4. Jenis Kelamin (X<sub>2</sub>)

Jenis kelamin dibedakan menjadi dua, yaitu laki-laki dan perempuan.

0: Laki-laki

1: Perempuan

## 5. Riwayat Diabetes Mellitus (X<sub>3</sub>)

Diabetes Mellitus merupakan penyakit yang ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah akibat gangguan kerja insulin. Penyakit ini juga menjadi salah satu faktor risiko terjadinya penyakit gagal ginjal kronis. Variabel ini merupakan riwayat diabetes pasien gagal ginjal kronis yang menjalani pengobatan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Variabel ini dikategorikan sebagai berikut.

0: Tidak ada

1: Ada

Pasien dikatakan memiliki riwayat diabetes mellitus ketika kadar gula darah melebihi 200 mg/dL (Zunayda, 2018)

## 6. Komplikasi Anemia ( $X_4$ )

Variabel ini merupakan riwayat diabetes pasien gagal ginjal kronis yang menjalani pengobatan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Variabel ini dikategorikan sebagai berikut.

0: Tidak ada

1: Ada

Pasien dikatakan memiliki komplikasi anemia apabila kadar Hb <13 g/dL dan wanita dewasa <12 g/dL (Yulianto, Notobroto, dan Wibowo, 2017).

## 7. Diagnosa Utama ( $X_5$ )

Berdasarkan data dari RSUD Dr. Saiful Anwar Malang terdapat beberapa diagnosa utama pasien gagal ginjal kronis yang dikategorikan sebagai berikut.

1: *Chronic Kidney Disease Stage 5.*

2: *Chronic Renal Failure.*

## 8. Hemodialisis ( $X_6$ )

Terapi merupakan usaha yang dilakukan agar pasien gagal ginjal kronis dapat bertahan hidup (Imanina, 2018). Salah satu metode terapi yang digunakan adalah hemodialisis. Kategori pada variabel hemodialisis adalah sebagai berikut.

0: Tidak

1: Ya

## 9. Transfusi PRC ( $X_7$ )

Tindakan merupakan usaha yang dilakukan pihak medis terhadap pasien yang terdiagnosa penyakit gagal ginjal kronis (Imanina, 2018). Salah satu tindakan dari pihak medis adalah *Transfusion of Packed Red Cells* (Transfusi PRC). Kategori pada variabel transfusi PRC adalah sebagai berikut.

0: Tidak

1: Ya

Variabel dependen dan independen yang digunakan dapat disajikan pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1. Variabel Dependen dan Independen

Variabel	Nama Variabel	Deskripsi	Skala
T	Waktu <i>Survival</i> (Hari)	Waktu pasien mengidap gagal ginjal kronis hingga dinyatakan meninggal atau berhenti/pindah selama periode penelitian berlangsung.	Rasio
D	Status Sensor	0 : Tersensor ( <i>failure event</i> ) 1 : Tidak tersensor ( <i>event</i> )	Nominal
X <sub>1</sub>	Usia (Tahun)	Usia pasien gagal ginjal kronis ketika menjalani pengobatan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang	Rasio
X <sub>2</sub>	Jenis Kelamin	0: Laki-laki 1: Perempuan	Nominal
X <sub>3</sub>	Riwayat <i>Diabetes Mellitus</i>	0: Tidak ada 1: Ada	Nominal
X <sub>4</sub>	Komplikasi Anemia	0: Tidak ada 1: Ada	Nominal
X <sub>5</sub>	Diagnosa Utama	1: CKD <i>stage 5</i> 2: CRF	Nominal
X <sub>6</sub>	Hemodialisis	0: Tidak 1: Ya	Nominal
X <sub>7</sub>	Transfusi PRC	0: Tidak 1: Ya	Nominal

### 3.3. Metode Penelitian

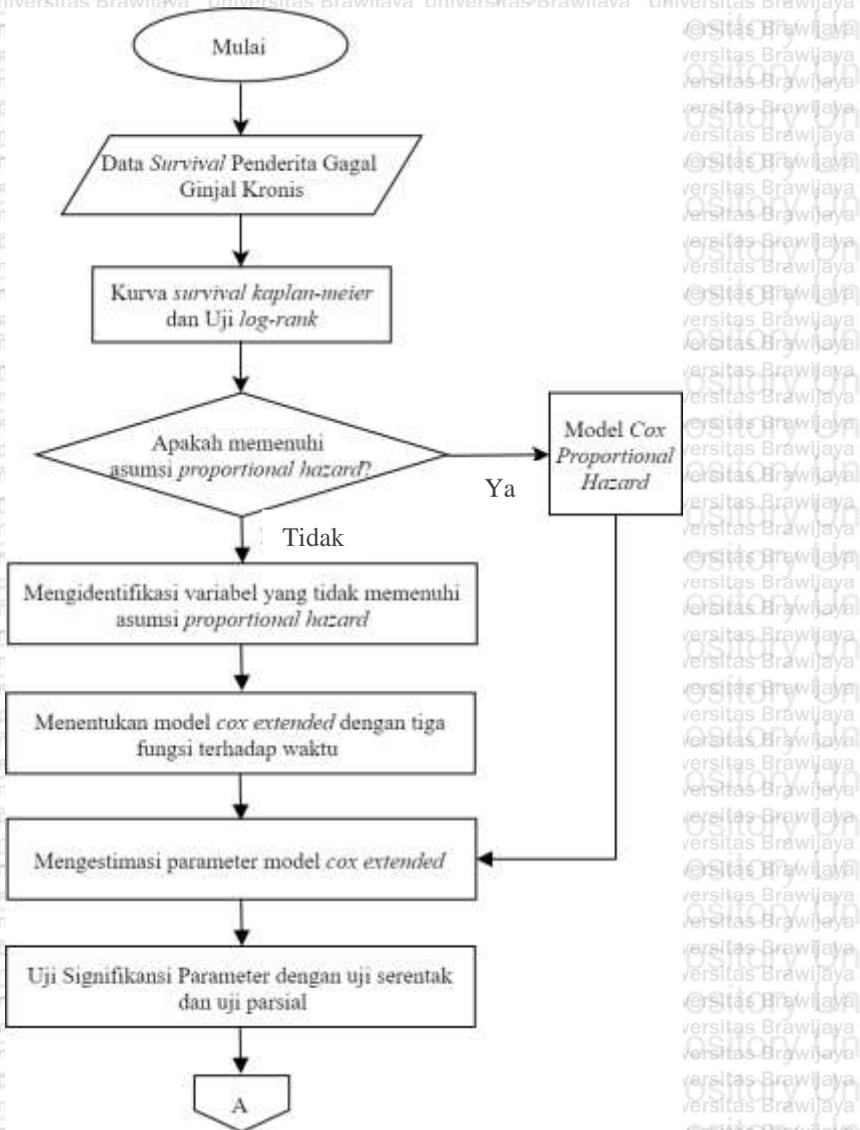
Langkah-langkah untuk melakukan analisis data pada penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Pengambilan data rekam medis penderita gagal ginjal kronis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

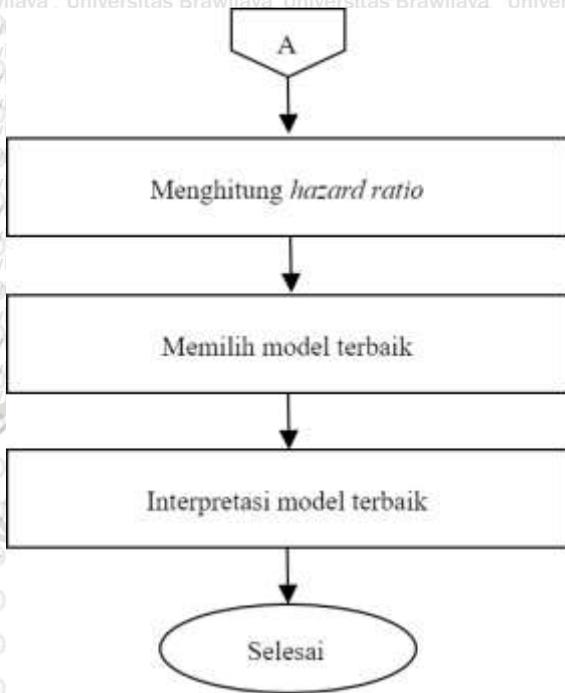
2. Mendeskripsikan karakteristik waktu *survival* penderita gagal ginjal kronis dengan menyajikannya sebagai kurva *survival* Kaplan-Meier sebanyak variabel independen. Persamaan umum probabilitas Kaplan-Meier dapat dilihat pada persamaan (2.8). Serta melakukan Uji *Log-Rank* pada kurva *survival* Kaplan-Meier sesuai dengan persamaan (2.9).
3. Memeriksa asumsi *proportional hazard*. Pengujian asumsi *proportional hazard* dengan menggunakan dua pendekatan, yaitu grafik dan *goodness of fit* sesuai dengan persamaan (2.15) dan (2.16). Jika suatu variabel telah memenuhi asumsi *proportional hazard*, maka variabel tersebut cukup menggunakan model regresi *cox proportional hazard*.
4. Jika asumsi *proportional hazard* tidak terpenuhi, maka perlu diidentifikasi variabel prediktor yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*.
5. Menentukan model regresi *cox extended* dengan menggunakan tiga fungsi terhadap waktu, yaitu fungsi  $g(t) = t$ , fungsi  $g(t) = \ln(t)$ , dan fungsi *heaviside* sesuai dengan persamaan (2.17).
6. Mengestimasi parameter model regresi *cox extended* dengan metode *maximum partial likelihood estimation* seperti pada persamaan (2.13) dan (2.20).
7. Melakukan uji signifikansi parameter model regresi *cox extended* dengan uji serentak dan uji parsial. Uji serentak dilakukan dengan uji *likelihood ratio* menggunakan persamaan (2.22) dan uji parsial menggunakan uji wald sesuai dengan persamaan (2.24).
8. Menghitung *hazard ratio* dari setiap variabel yang signifikan mempengaruhi ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis menggunakan persamaan (2.18).
9. Menentukan model terbaik untuk memodelkan ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis dengan kriteria AIC terkecil menggunakan persamaan (2.31).
10. Melakukan interpretasi model terbaik dalam menentukan faktor-faktor yang mempengaruhi lama waktu bertahan hidup pasien gagal ginjal kronis.

### 3.4. Diagram Alir

Tahapan yang dilakukan pada penelitian ini ditunjukkan dalam diagram alir pada Gambar 3.1.



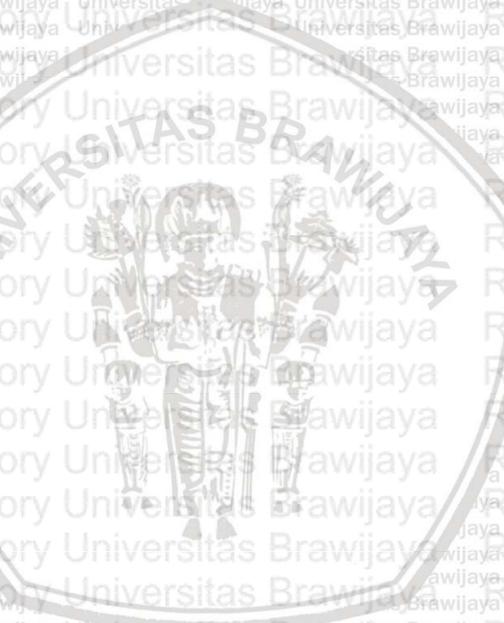
Gambar 3.1. Diagram Alir



Gambar 3.1. Diagram Alir (Lanjutan)



Repository Universitas Brawijaya



## BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1. Statistika Deskriptif

Statistika deskriptif digunakan untuk mendeskripsikan data secara sederhana, sehingga dapat dilihat karakteristik data penelitian yang mencakup faktor-faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis. Tabel 4.1 menyajikan karakteristik pasien gagal ginjal kronis secara deskriptif berdasarkan variabel independen yang bersifat kategorik.

Tabel 4.1. Distribusi Frekuensi Variabel Independen Kategorik

Variabel	Kategori	Frekuensi		Persentase	
		Ter-sensor	Event	Ter-sensor	Event
Jenis Kelamin	0: L	187	49	39.62%	10.38%
	1: P	190	46	40.25%	9.75%
Riwayat DM	0: Tidak	307	81	65.04%	17.16%
	1: Ya	70	14	14.83%	2.97%
Komplikasi Anemia	0: Tidak	218	77	46.19%	16.31%
	1: Ya	159	18	33.69%	3.81%
Diagnosa Utama	1: CKD	338	82	71.61%	17.37%
	2: CRF	39	13	8.26%	2.75%
Hemodialisis	0: Tidak	135	45	28.60%	9.53%
	1: Ya	242	50	51.27%	10.59%
Transfusi PRC	0: Tidak	260	71	55.08%	15.04%
	1: Ya	117	24	24.79%	5.08%

Berdasarkan Tabel 4.1, dapat dilihat bahwa pasien berjenis kelamin laki-laki yang tersensor sebesar 39.62% dan pasien laki-laki yang meninggal karena gagal ginjal kronis sebesar 10.38%. Pasien perempuan yang tersensor sebesar 40.25% dan pasien perempuan yang meninggal sebesar 9.75%. Pasien yang tidak memiliki riwayat DM yang tersensor sebesar 65.04% dan yang meninggal sebesar 2.97%, sedangkan pasien yang memiliki riwayat DM yang tersensor sebesar 14.83% dan yang meninggal sebesar 17.16%. Sebesar 46.19% pasien yang tidak memiliki komplikasi anemia tersensor dan 16.31% meninggal, sedangkan pasien yang memiliki komplikasi anemia yang

tersensor sebesar 33.69% dan yang meninggal sebesar 3.81%. Pasien terdiagnosa CKD *stage 5* yang tersensor sebesar 71.61% dan yang meninggal sebesar 17.37%, sedangkan pasien terdiagnosa CRF yang tersensor sebesar 8.26% dan sebesar 2.75% meninggal. Sebesar 28.6% pasien yang tidak menjalani hemodialisis tersensor dan sebesar 9.53% meninggal, sedangkan pasien yang menjalani hemodialisis yang tersensor sebesar 51.27% dan meninggal sebesar 10.59%. Pasien yang tidak mendapat tindakan transfusi PRC yang tersensor sebesar 55.08% dan meninggal sebesar 15.04%, sedangkan sebesar 24.79% pasien yang mendapat tindakan transfusi PRC tersensor dan sebesar 5.08% pasien yang mendapat tindakan transfusi PRC meninggal. Selanjutnya, dapat dilihat karakteristik pasien gagal ginjal kronis secara deskriptif berdasarkan variabel yang bersifat kuantitatif pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2. Statistika Deskriptif Data Kuantitatif

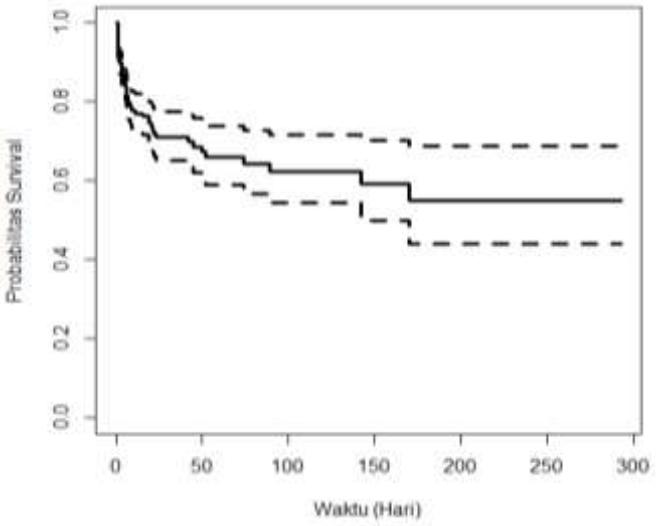
Variabel	Rata-rata	Standar Deviasi	Rata-rata $\pm$ Standar Deviasi		Min	Maks
Waktu <i>Survival</i>	21.17	46.76	-25.59	67.93	1	293
Usia	52.23	15.76	36.47	67.99	7	95

Berdasarkan Tabel 4.2 didapatkan informasi bahwa dari 472 pasien yang menjalani rawat inap, rata-rata sebesar 21.17 artinya sebagian besar lama waktu bertahan hidup pasien selama 21 hari. Kemudian, standar deviasi sebesar 67.93 menunjukkan bahwa lama waktu bertahan hidup pasien gagal ginjal kronis terbanyak berkisar antara 0-67 hari. Waktu *survival* terpendek adalah 1 hari dan terlama 293 hari. Rata-rata usia pasien gagal ginjal kronis adalah 52,23 tahun artinya sebagian besar usia pasien adalah 52 tahun, usia pasien termuda adalah 7 tahun dan usia tertua adalah 95 tahun. Standar deviasi untuk variabel usia sebesar 15.76 yang artinya usia pasien gagal ginjal kronis paling banyak berusia 36 tahun hingga 68 tahun.

#### 4.2. Kurva *Survival* Kaplan-Meier dan Uji *Log Rank*

Kurva Kaplan-Meier menggambarkan probabilitas ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis berdasarkan tujuh faktor yang

diduga mempengaruhi ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis. Tujuh faktor tersebut, yaitu usia, jenis kelamin, riwayat *diabetes mellitus*, komplikasi anemia, diagnosa utama, hemodialisis, dan *Transfusion of Packed Red Cells* seperti yang telah dijelaskan pada subbab 3.2. Kurva *survival* Kaplan-Meier ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis untuk seluruh faktor dapat dilihat pada Gambar 4.1.



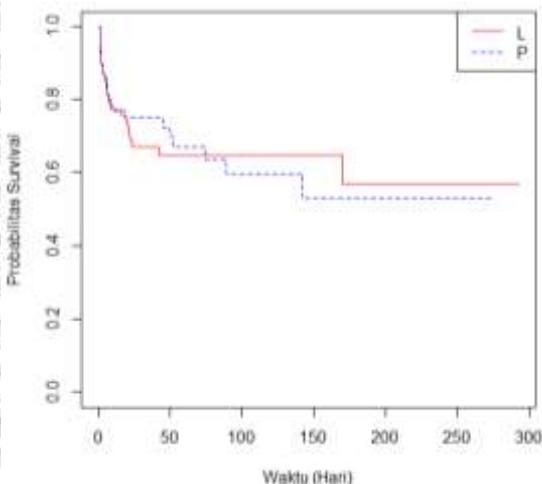
Gambar 4.1. Kurva *Survival* Kaplan-Meier Pasien Gagal Ginjal Kronis dengan Seluruh Faktor

Gambar 4.1 menunjukkan bahwa probabilitas ketahanan hidup pasien gagal ginjal kronis berdasarkan seluruh faktor menurun cepat sampai hari ke-170 dan kemudian konstan dengan probabilitas di atas 0.4 hingga akhir amatan. Artinya, probabilitas ketahanan hidup pasien gagal ginjal kronis di atas 40%. Hal ini mengindikasikan bahwa semakin lama seseorang mengalami penyakit gagal ginjal kronis, semakin kecil peluang untuk bertahan hidup.

**4.2.1. Faktor Jenis Kelamin (X<sub>2</sub>) Pasien Gagal Ginjal Kronis**

Gambar 4.2 merupakan kurva *survival* Kaplan-Meier berdasarkan faktor jenis kelamin.

Plot Kaplan-Meier JK



Gambar 4.2. Kurva *Survival* Kaplan-Meier Faktor Jenis Kelamin

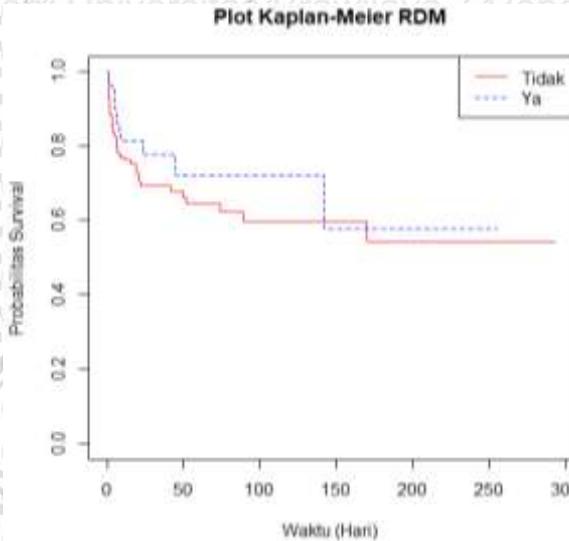
Berdasarkan kurva Kaplan-Meier pada Gambar 4.2 terlihat bahwa kedua garis biru dan merah saling berhimpit, sehingga hal ini mengindikasikan bahwa tidak terdapat perbedaan kurva *survival* di antara pasien laki-laki maupun perempuan, di mana pasien berjenis kelamin laki-laki dan perempuan memiliki probabilitas ketahanan hidup di atas 40%.

Selanjutnya, untuk menguatkan bukti bahwa pasien berjenis kelamin laki-laki dan perempuan memiliki probabilitas ketahanan hidup yang sama, dapat dilihat melalui uji *log-rank*. Berdasarkan hasil uji *log rank*, didapatkan *p-value* sebesar 0.9. Apabila dibandingkan dengan  $\alpha$  sebesar 0.05, maka menghasilkan keputusan terima  $H_0$ . Hal ini berarti bahwa tidak terdapat perbedaan kurva *survival* antara pasien berjenis kelamin laki-laki dan perempuan, serta dapat dikatakan pasien berjenis kelamin laki-laki dan perempuan memiliki probabilitas ketahanan hidup yang sama.

#### 4.2.2. Faktor Riwayat DM ( $X_3$ ) Pasien Gagal Ginjal Kronis

Faktor riwayat *diabetes mellitus* (DM) terbagi menjadi dua kategori, yaitu tidak memiliki riwayat DM dan memiliki riwayat DM.

Kurva *survival* Kaplan-Meier untuk faktor riwayat DM dapat dilihat pada Gambar 4.3.



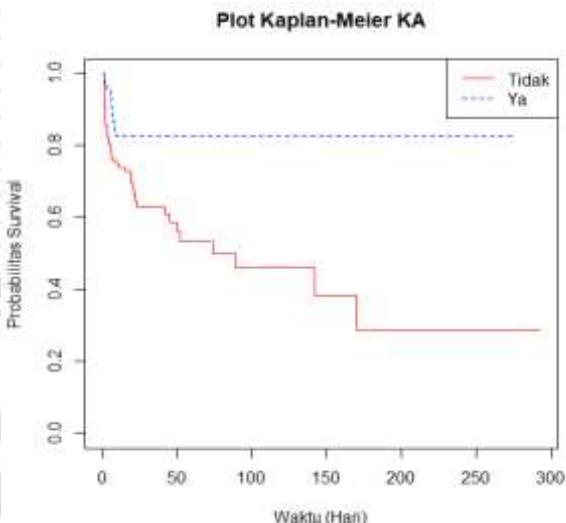
Gambar 4.3. Kurva *Survival* Kaplan-Meier Faktor Riwayat DM

Berdasarkan Gambar 4.3, secara visual kurva Kaplan-Meier mengindikasikan bahwa tidak terdapat perbedaan probabilitas ketahanan hidup pasien yang memiliki riwayat DM dan tidak memiliki riwayat DM, dimana pasien yang memiliki riwayat DM dan tidak memiliki riwayat DM memiliki probabilitas bertahan hidup di atas 40%.

Selanjutnya, untuk memastikan bahwa tidak terdapat perbedaan probabilitas bertahan hidup untuk pasien yang memiliki riwayat DM dan tidak memiliki riwayat DM, dapat dilihat pada uji *log rank*. Berdasarkan hasil uji *log rank*, dapat dilihat *p-value* sebesar 0.1. Apabila dibandingkan dengan  $\alpha$  sebesar 0.05, maka menghasilkan keputusan terima  $H_0$ . Hal ini berarti bahwa tidak terdapat perbedaan kurva *survival* antara pasien yang memiliki riwayat DM dan tidak memiliki riwayat DM, serta dapat dikatakan pasien yang memiliki riwayat DM dan tidak memiliki riwayat DM memiliki probabilitas ketahanan hidup yang sama.

### 4.2.3. Faktor Komplikasi Anemia (X<sub>4</sub>) Pasien Gagal Ginjal Kronis

Faktor komplikasi anemia dibagi menjadi dua kategori, yaitu memiliki komplikasi anemia dan tidak memiliki anemia. Kurva *survival* Kaplan-Meier untuk faktor komplikasi anemia dapat dilihat pada Gambar 4.4.



Gambar 4.4. Kurva *Survival* Kaplan-Meier Faktor Komplikasi Anemia

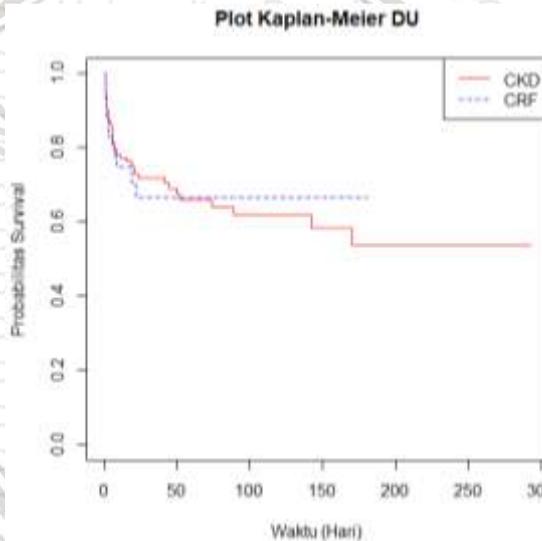
Berdasarkan Gambar 4.4, secara visual kurva Kaplan-Meier mengindikasikan bahwa terdapat perbedaan probabilitas ketahanan hidup pasien yang memiliki komplikasi anemia dan tidak memiliki komplikasi anemia, dimana pasien yang memiliki komplikasi anemia memiliki probabilitas bertahan hidup di atas 80%. Sementara itu, pasien yang tidak memiliki komplikasi anemia memiliki probabilitas bertahan hidup di atas 20%.

Selanjutnya, untuk memastikan bahwa tidak terdapat perbedaan probabilitas bertahan hidup untuk pasien yang memiliki komplikasi anemia dan tidak memiliki komplikasi anemia, dapat dilihat melalui uji *log rank*. Berdasarkan hasil uji *log rank*, didapatkan *p-value* sebesar 0.000008. Apabila dibandingkan dengan  $\alpha$  sebesar

0.05, maka menghasilkan keputusan tolak  $H_0$ . Hal ini berarti bahwa terdapat perbedaan kurva *survival* antara pasien yang memiliki komplikasi dan tidak memiliki komplikasi anemia, serta dapat dikatakan pasien yang memiliki komplikasi anemia dan tidak memiliki komplikasi anemia memiliki probabilitas ketahanan hidup yang berbeda.

#### 4.2.4. Faktor Diagnosa Utama ( $X_5$ ) Pasien Gagal Ginjal Kronis

Terdapat dua kategori faktor diagnosa utama, yaitu *Chronic Kidney Disease stage 5* (CKD stage 5) dan *Chronic Renal Failure*. Kurva *survival* Kaplan-Meier untuk faktor diagnosa utama dapat dilihat pada Gambar 4.5.



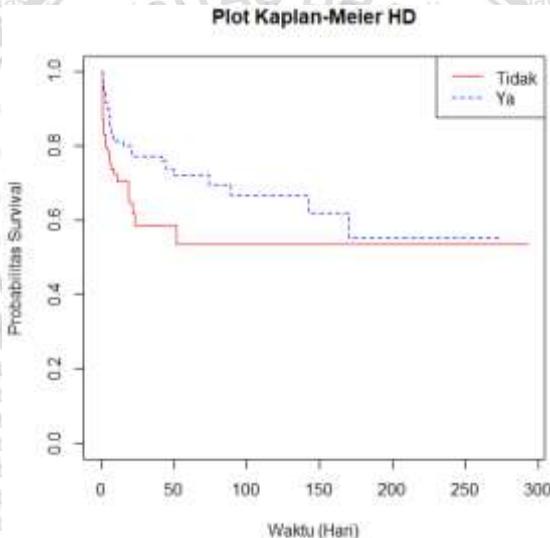
Gambar 4.5. Kurva *Survival* Kaplan-Meier Faktor Diagnosa Utama Berdasarkan Gambar 4.5, secara visual kurva Kaplan-Meier mengindikasikan bahwa tidak terdapat perbedaan probabilitas ketahanan hidup pasien yang terdiagnosa CKD maupun CRF, dimana pasien yang terdiagnosa CKD memiliki probabilitas ketahanan hidup di atas 40%, sedangkan pasien yang terdiagnosa CRF memiliki probabilitas ketahanan hidup di atas 60%.

Selanjutnya, untuk memastikan bahwa tidak terdapat perbedaan probabilitas bertahan hidup untuk pasien yang terdiagnosa

CKD maupun CRF, dapat dilihat pada uji *log rank*. Berdasarkan hasil uji *log rank*, dapat dilihat *p-value* sebesar 0.9. Apabila dibandingkan dengan  $\alpha$  sebesar 0.05, maka menghasilkan keputusan terima  $H_0$ . Hal ini berarti bahwa tidak terdapat perbedaan kurva survival antara pasien yang terdiagnosa CKD *stage 5* maupun CRF, serta dapat dikatakan pasien yang terdiagnosa CKD *stage 5* maupun CRF memiliki probabilitas ketahanan hidup yang sama.

#### 4.2.5. Faktor Hemodialisis ( $X_6$ ) Pasien Gagal Ginjal Kronis

Faktor hemodialisis dibagi menjadi dua kategori, yaitu menjalani hemodialisis dan tidak menjalani hemodialisis. Kurva *survival* Kaplan-Meier untuk faktor hemodialisis dapat dilihat pada Gambar 4.6.



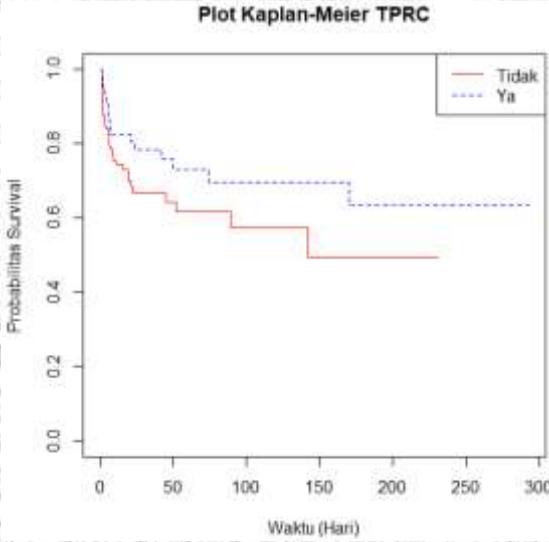
Gambar 4.6. Kurva *Survival* Kaplan-Meier Faktor Hemodialisis

Berdasarkan Gambar 4.6, secara visual kurva Kkaplan-Meier mengindikasikan bahwa tidak terdapat perbedaan probabilitas ketahanan hidup pasien yang menjalani hemodialisis dan tidak menjalani hemodialisis, dimana pasien yang menjalani hemodialisis maupun tidak menjalani hemodialisis memiliki probabilitas bertahan hidup di atas 40%. Namun, pasien yang tidak menjalani hemodialisis terlihat penurunan yang lebih tajam hingga hari ke-50.

Selanjutnya, untuk memastikan bahwa tidak terdapat perbedaan probabilitas bertahan hidup untuk pasien yang menjalani hemodialisis dan tidak menjalani hemodialisis, dapat dilihat dari uji *log rank*. Berdasarkan uji *log rank*, didapatkan *p-value* sebesar 0.002. Apabila dibandingkan dengan  $\alpha$  sebesar 0.05, maka menghasilkan keputusan tolak  $H_0$ . Hal ini berarti bahwa terdapat perbedaan kurva *survival* antara pasien yang menjalani hemodialisis dan tidak menjalani hemodialisis, serta dapat dikatakan pasien yang menjalani hemodialisis dan tidak menjalani hemodialisis memiliki probabilitas ketahanan hidup yang berbeda.

**4.2.6. Faktor Transfusi PRC (X<sub>7</sub>) Pasien Gagal Ginjal Kronis**

Faktor transfusi PRC dibagi menjadi dua kategori, yaitu mendapat tindakan transfusi PRC dan tidak mendapat tindakan transfusi PRC. Kurva *survival* Kaplan-Meier untuk faktor transfusi PRC dapat dilihat pada Gambar 4.7.



Gambar 4.7. Kurva *Survival* Kaplan-Meier Faktor Transfusi PRC

Berdasarkan Gambar 4.7, secara visual terlihat terdapat perbedaan probabilitas ketahanan hidup pasien yang mendapat tindakan transfusi PRC dan tidak mendapat tindakan transfusi PRC. Pasien yang mendapat tindakan transfusi PRC memiliki probabilitas ketahanan

hidup di atas 60%. Sementara itu, pasien yang tidak mendapat tindakan transisi PRC memiliki probabilitas ketahanan hidup di atas 40%. Hal ini mengindikasikan bahwa probabilitas ketahanan hidup pasien yang mendapat tindakan transfusi PRC lebih tinggi dibandingkan pasien yang tidak mendapat tindakan transfusi PRC.

Selanjutnya, untuk memastikan bahwa tidak terdapat perbedaan probabilitas bertahan hidup untuk pasien yang mendapat tindakan maupun tidak mendapat tindakan transfusi PRC, dapat dilihat melalui uji *log rank*. Berdasarkan uji *log rank*, didapatkan *p-value* sebesar 0.03. Apabila dibandingkan dengan  $\alpha$  sebesar 0.05, maka menghasilkan keputusan tolak  $H_0$ . Hal ini berarti bahwa terdapat perbedaan kurva *survival* antara pasien yang mendapat tindakan maupun tidak mendapat tindakan transfusi PRC, serta dapat dikatakan pasien yang mendapat tindakan maupun tidak mendapat tindakan transfusi PRC memiliki probabilitas ketahanan hidup yang berbeda.

### 4.3. Pengujian Asumsi *Proportional Hazard*

Pengujian asumsi *proportional hazard* pada penelitian ini, menggunakan dua pendekatan, yaitu pendekatan grafik dan pendekatan *goodness of fit* seperti yang telah dijelaskan pada subbab 2.5. Hasil uji asumsi dengan kedua pendekatan tersebut dapat dijelaskan sebagai berikut.

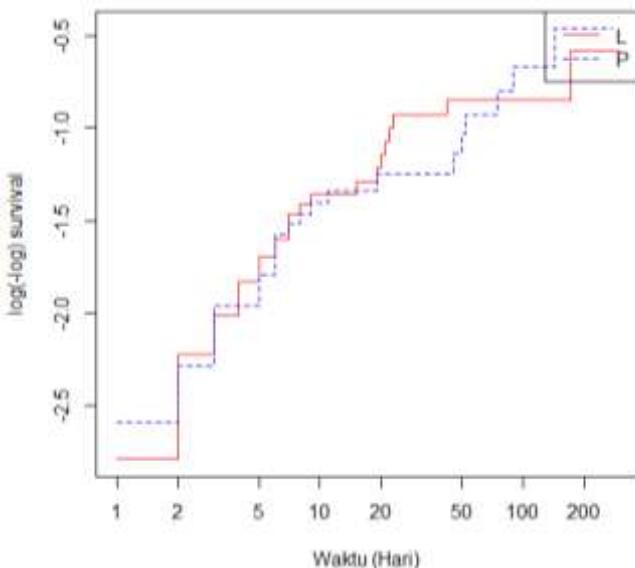
#### 4.3.1. Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* dengan Metode Grafik

Uji asumsi dengan pendekatan grafik menggunakan kurva  $\ln[-\ln S(t)]$  untuk setiap variabel dapat dijabarkan sebagai berikut.

##### 1. Jenis Kelamin ( $X_2$ )

Plot  $\ln[-\ln S(t)]$  untuk variabel jenis kelamin dapat dilihat pada Gambar 4.8.

kurva log(-log) JK



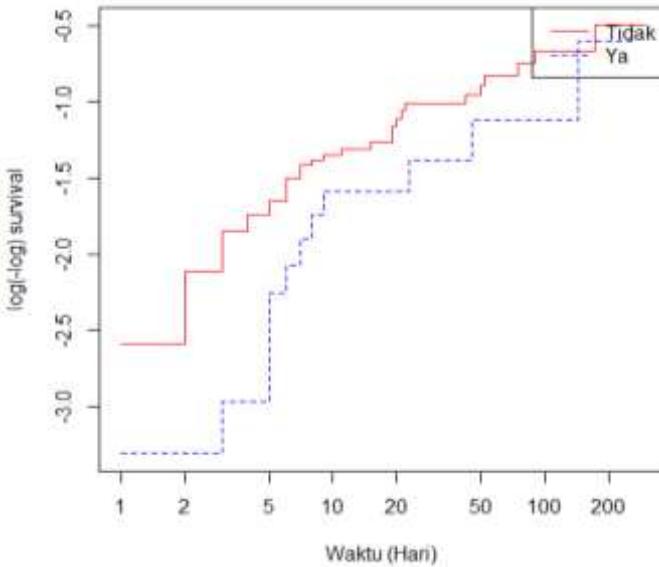
Gambar 4.8. Plot  $-\ln[-\ln S(t)]$  Faktor Jenis Kelamin

Pada Gambar 4.8, sumbu tegak menjelaskan nilai  $\log(-\log)$  dari probabilitas *survival* yang dapat bernilai positif atau negatif. Sedangkan sumbu datar menunjukkan waktu *survival* penderita gagal ginjal kronis dalam satuan hari. Gambar 4.8 menunjukkan bahwa periode laju kematian meningkat (*increasing failure rate*), dimana ketika individu semakin lama mengidap penyakit gagal ginjal, probabilitas meninggalnya semakin besar. Berdasarkan Gambar 4.8 dapat dilihat bahwa plot kedua kategori berpotongan pada beberapa titik, sehingga hal ini mengindikasikan bahwa faktor jenis kelamin tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*.

## 2. Riwayat DM ( $X_3$ )

Plot  $\ln[-\ln S(t)]$  untuk variabel riwayat *diabetes mellitus* dapat dilihat pada Gambar 4.9. Pada Gambar 4.9 dapat dilihat bahwa plot kedua kategori sejajar, sehingga hal ini mengindikasikan bahwa faktor riwayat DM telah memenuhi asumsi *proportional hazard*.

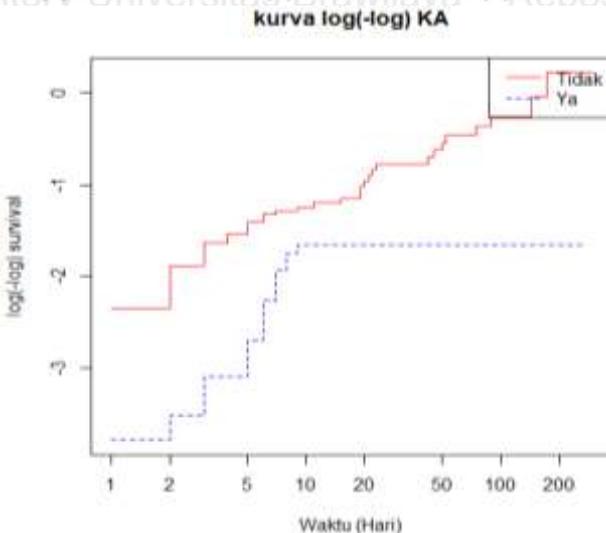
kurva log(-log) RDM



Gambar 4.9. Plot  $-\ln[-\ln S(t)]$  Faktor Riwayat DM

### 3. Komplikasi Anemia ( $X_4$ )

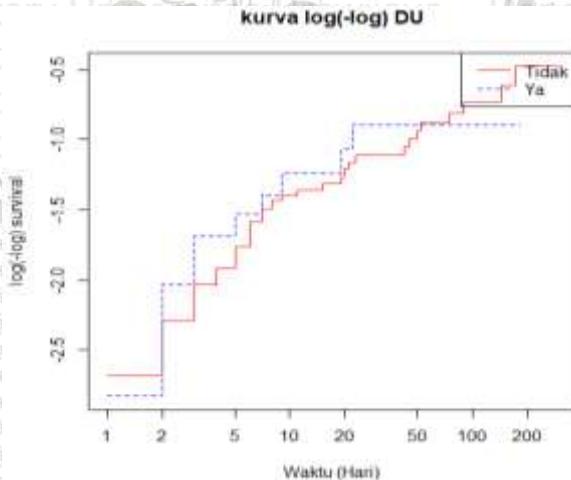
Plot  $-\ln[-\ln S(t)]$  untuk variabel komplikasi anemia dapat dilihat pada Gambar 4.10. Kurva pada Gambar 4.10 menunjukkan bahwa plot kedua kategori sejajar, sehingga hal ini mengindikasikan bahwa asumsi *proportional hazard* pada faktor komplikasi anemia telah terpenuhi.



Gambar 4.10. Plot  $-\ln[-\ln S(t)]$  Faktor Komplikasi Anemia

#### 4. Diagnosa Utama ( $X_5$ )

Plot  $\ln[-\ln S(t)]$  untuk variabel diagnosa utama dapat dilihat pada Gambar 4.11.



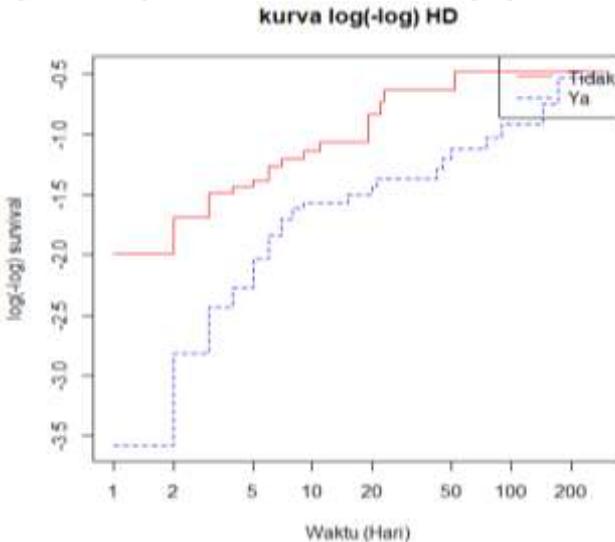
Gambar 4.11. Plot  $-\ln[-\ln S(t)]$  Faktor Diagnosa Utama

Berdasarkan Gambar 4.11, dapat dilihat bahwa plot kedua kategori berpotongan di beberapa titik, sehingga hal ini mengindikasikan

bahwa asumsi *proportional hazard* tidak terpenuhi pada faktor diagnosa utama.

#### 5. Hemodialisis ( $X_6$ )

Plot  $\ln [-\ln S(t)]$  untuk variabel hemodialisis dapat dilihat pada Gambar 4.12. Berdasarkan Gambar 4.12, dapat dilihat bahwa plot kedua kategori sejajar, sehingga hal ini mengindikasikan bahwa asumsi *proportional hazard* telah terpenuhi pada faktor hemodialisis.

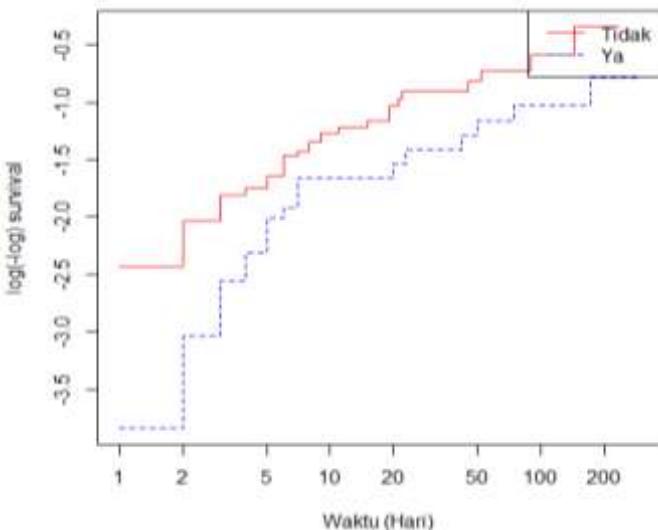


Gambar 4.12. Plot  $-\ln [-\ln S(t)]$  Faktor Hemodialisis

#### 6. Transfusi PRC ( $X_7$ )

Plot  $\ln [-\ln S(t)]$  untuk variabel transfusi PRC dapat dilihat pada Gambar 4.13. Berdasarkan Gambar 4.13, dapat dilihat bahwa plot kedua kategori sejajar, sehingga hal ini mengindikasikan bahwa asumsi *proportional hazard* telah terpenuhi pada faktor transfusi PRC.

kurva log(-log) TPRC



Gambar 4.13. Plot  $-\ln[-\ln S(t)]$  Faktor Transfusi PRC

### 4.3.2. Pengujian Asumsi Proportional Hazard dengan Metode Goodness of Fit

Berdasarkan metode grafis, terdapat beberapa variabel yang sulit diamati secara visual apakah suatu variabel telah memenuhi asumsi *proportional hazard* atau tidak. Untuk memperoleh hasil yang lebih objektif, maka pengujian asumsi dilanjutkan dengan pendekatan *goodness of fit*. Hasil uji *goodness of fit* dapat dilihat pada Tabel 4.3.

Tabel 4.3. Hasil Uji *Goodness of Fit*

Variabel	Rho	<i>p-value</i>	Keputusan
Usia	0.0854	0.4123	Terima $H_0$
Jenis Kelamin	-0.0123	0.9021	Terima $H_0$
Riwayat DM	0.1218	0.2263	Terima $H_0$
Komplikasi Anemia	-0.0762	0.3868	Terima $H_0$
Diagnosa Utama	-0.0480	0.6389	Terima $H_0$
Hemodialisis	0.2105	0.0408	Tolak $H_0$
Transfusi PRC	0.0871	0.3406	Terima $H_0$

Berdasarkan Tabel 4.3, dapat dilihat bahwa faktor hemodialisis memiliki nilai korelasi yang tinggi. Jika menggunakan  $\alpha$

sebesar 5%, maka menghasilkan keputusan tolak  $H_0$  untuk variabel hemodialisis. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa variabel hemodialisis tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*.

#### 4.4. Pembentukan Model *Cox Extended*

Metode regresi *cox extended* dengan *time dependent variable* merupakan salah satu metode alternatif yang dapat digunakan pada kasus *nonproportional hazard*. Interaksi waktu yang digunakan adalah fungsi waktu berupa  $t$ ,  $\ln(t)$ , dan fungsi *heaviside*. Model *cox extended* dengan menggunakan masing-masing fungsi terhadap waktu dapat dijelaskan sebagai berikut.

##### 4.4.1. Model *Cox Extended* dengan $g(t) = t$

Berdasarkan uji asumsi *proportional hazard*, faktor hemodialisis tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*, sehingga perlu menginteraksikan variabel hemodialisis dengan fungsi waktu  $g(t) = t$ . Berdasarkan hasil uji multikolinieritas, interaksi antara variabel hemodialisis dan fungsi  $g(t) = t$  memiliki nilai VIF kurang dari 10, sehingga tidak terdapat multikolinieritas. Estimasi parameter model *cox extended* dengan fungsi waktu  $t$  dapat dilihat pada Tabel 4.4.

Tabel 4.4. Estimasi Parameter Model *Cox Extended* dengan Fungsi  $g(t) = t$

Variabel	Estimasi Parameter	Wald Test	<i>p-value</i>
Usia	0.0116	3.3716	0.0663
Jenis Kelamin	-0.0250	0.0142	0.9051
Riwayat DM	-0.6288	4.5448	0.0330
Komplikasi Anemia	-0.8836	9.8925	0.0017
Diagnosa Utama	0.0630	0.0426	0.8365
Hemodialisis	-0.0231	0.0091	0.9241
Transfusi PRC	-0.0746	0.0836	0.7724
<i>Hemodialisis</i> $\times$ <i>T</i>	-0.0206	10.5774	0.0012
Likelihood Ratio Test = 53.2			0.00000001

Model yang didapatkan adalah sebagai berikut.

$$\hat{h}(t, \mathbf{x}(t)) = \hat{h}_0(t) \exp(0.0116 \text{ Usia} - 0.0250 JK - 0.6288 RDM - 0.8836 KA + 0.0630 DU - 0.0231 HD - 0.0746 TPRC - 0.0206(HD \times T)) \quad (4.1)$$

Pengujian serentak terhadap model dengan menggunakan *likelihood ratio* didapatkan *p-value* sangat kecil. Jika menggunakan  $\alpha = 0.05$ , maka keputusan yang dihasilkan adalah tolak  $H_0$ . Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa minimal terdapat satu variabel dalam model yang signifikan mempengaruhi ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Selanjutnya, berdasarkan uji parsial menggunakan *wald test*, variabel riwayat DM memiliki nilai statistik uji sebesar 4.5448 yang lebih besar dari nilai  $\chi^2_{\alpha,1} = 3.841$ , serta *p-value* < 0.05, sehingga dihasilkan keputusan tolak  $H_0$ . Selanjutnya, variabel komplikasi anemia memiliki nilai statistik uji sebesar 9.8925 yang lebih besar dari nilai  $\chi^2_{\alpha,1} = 3.841$ , serta *p-value* < 0.05, sehingga dihasilkan keputusan tolak  $H_0$ . Variabel hemodialisis dengan interaksi waktu  $t$  memiliki nilai statistik uji 10.5774 yang lebih besar dari nilai  $\chi^2_{\alpha,1} = 3.841$ , serta *p-value* < 0.05, sehingga didapatkan keputusan tolak  $H_0$ . Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa variabel riwayat DM, komplikasi anemia dan hemodialisis dengan interaksi waktu  $t$  berpengaruh signifikan terhadap ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Selanjutnya, variabel yang tidak signifikan tidak dimasukkan ke dalam model dari model karena variabel tersebut tidak berpengaruh sehingga tidak dapat merepresentasikan kondisi yang sebenarnya. Setelah variabel yang tidak signifikan dikeluarkan dari model, estimasi parameter model yang signifikan dapat dilihat pada Tabel 4.5.

Tabel 4.5. Estimasi Parameter Model *Cox Extended* Signifikan dengan Fungsi  $g(t) = t$

Variabel	Estimasi Parameter	Wald Test	<i>p-value</i>
Riwayat DM	-0.5552	3.6269	0.0569
Komplikasi Anemia	-0.9424	12.8249	0.0003

Tabel 4.5. Estimasi Parameter Model *Cox Extended* Signifikan dengan Fungsi  $g(t) = t$  (Lanjutan)

Variabel	Estimasi Parameter	Wald Test	<i>p-value</i>
<i>Hemodialisis</i> × <i>T</i>	-0.0192	12.7819	0.0004
Likelihood Ratio Test = 49.57			$1 \times 10^{-10}$

Berdasarkan Tabel 4.5, model baru *Cox Extended* yang melibatkan variabel signifikan mempengaruhi ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis adalah sebagai berikut.

$$\hat{h}(t, \mathbf{x}(t)) = \hat{h}_0(t) \exp(-0.5552RDM - 0.9424KA - 0.0192(HD \times T)) \quad (4.2)$$

Pada persamaan (4.2) dapat dilihat bahwa setiap variabel signifikan memiliki pengaruh negatif. Artinya setiap bertambah satu satuan variabel riwayat DM, komplikasi anemia, dan hemodialisis, probabilitas pasien mengalami *event* semakin kecil. Dalam kasus ini ketiga variabel tersebut bersifat kategori, sehingga bertambahnya satu satuan dapat diartikan bahwa setiap pasien yang memiliki riwayat DM dan komplikasi anemia serta menjalani hemodialisis, probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis lebih kecil dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki riwayat DM dan komplikasi anemia serta tidak menjalankan hemodialisis. Semakin negatif nilai estimasi parameter, semakin kecil probabilitas pasien akan meninggal karena gagal ginjal kronis. Begitu juga sebaliknya, semakin positif nilai estimasi parameter, probabilitas pasien akan meninggal karena gagal ginjal kronis semakin besar. Apabila dilihat pada model, variabel komplikasi anemia memiliki nilai koefisien terkecil, sedangkan variabel hemodialisis dengan interaksi waktu memiliki nilai koefisien terbesar. Namun, besaran koefisien antara variabel tanpa interaksi waktu dan variabel dengan interaksi waktu tidak dapat dibandingkan langsung karena sesuai dengan model umum *cox extended* pada persamaan (2.17), koefisien dari variabel tanpa interaksi waktu dan dengan interaksi waktu berbeda. Artinya, besarnya nilai koefisien yang dihasilkan dari proses estimasi parameter memiliki makna yang berbeda karena besar koefisien variabel dengan interaksi waktu bergantung pada waktu *survival* sedangkan variabel tanpa interaksi

waktu tidak bergantung pada waktu *survival*. Dengan demikian, untuk mengetahui lebih jelas faktor mana yang paling berpengaruh terhadap ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis dapat dilihat dari nilai *hazard ratio*.

Nilai *hazard ratio* dari penderita gagal ginjal kronis yang menjalani hemodialisis berubah-ubah bergantung waktu dapat diketahui dengan menggunakan permisalan waktu yang diambil dari data aktual. Nilai *hazard ratio* dapat dihitung dengan menggunakan persamaan (2.18), sehingga diperoleh hasil yang dapat dilihat pada Tabel 4.6.

Tabel 4.6. *Hazard Ratio* Penderita Gagal Ginjal Kronis yang Menjalani Hemodialisis dengan Fungsi  $g(t) = t$

Waktu (Hari)	$\widehat{HR}$
7	0.8742
80	0.2152
126	0.0889

Berdasarkan Tabel 4.6, dapat diketahui bahwa semakin lama penderita gagal ginjal kronis yang menjalani hemodialisis dapat bertahan, semakin kecil peluang pasien tersebut meninggal karena gagal ginjal kronis. Saat penderita gagal ginjal kronis yang menjalani hemodialisis dapat bertahan dalam waktu tujuh hari, maka pasien tersebut memiliki probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis  $\frac{1}{0.8742} = 1.1439$  kali lebih kecil daripada pasien yang tidak menjalani hemodialisis. Sementara itu, ketika penderita gagal ginjal kronis dapat bertahan dalam waktu 126 hari, maka pasien tersebut memiliki probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis  $\frac{1}{0.0889} = 11.2486$  kali lebih kecil dibandingkan pasien yang tidak menjalani hemodialisis. Oleh karena itu, keberhasilan terapi hemodialisis dapat memperbesar ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis.

Nilai *hazard ratio* riwayat DM dan komplikasi anemia terhadap ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis dapat dilihat pada Tabel 4.7.



Tabel 4.7. *Hazard Ratio* Variabel Signifikan

Variabel	<i>HR</i>
Riwayat DM	0.5739
Komplikasi Anemia	0.3897

Berdasarkan Tabel 4.7, dapat diketahui bahwa pasien yang memiliki Riwayat DM memiliki probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis  $\frac{1}{0.5739} = 1.7425$  kali lebih kecil dibandingkan pasien yang tidak memiliki Riwayat DM. Sementara itu, pasien yang memiliki komplikasi anemia memiliki probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis  $\frac{1}{0.3897} = 2.5661$  kali lebih kecil dibandingkan pasien yang tidak memiliki komplikasi anemia. Hal ini terjadi karena pasien yang memiliki riwayat DM maupun komplikasi anemia dapat meninggal karena faktor riwayat atau komplikasi penyakit, bukan karena gagal ginjal kronis.

Berdasarkan nilai *hazard ratio* dari ketiga variabel signifikan, dapat disimpulkan bahwa hemodialisis memiliki pengaruh paling besar terhadap ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, semakin lama pasien menjalani hemodialisis, probabilitas pasien meninggal karena gagal ginjal kronis semakin lebih kecil dibandingkan pasien yang tidak menjalani hemodialisis. Selanjutnya, faktor komplikasi anemia lebih berpengaruh terhadap ketahanan hidup pasien gagal ginjal kronis daripada faktor riwayat DM. Hal ini dapat dilihat dari nilai *hazard ratio* dan model yang terbentuk pada persamaan (4.2). Pada model yang terbentuk dapat dilihat bahwa faktor komplikasi anemia memiliki nilai koefisien terkecil, dan dari nilai *hazard ratio* telah disimpulkan bahwa pasien dengan komplikasi anemia memiliki probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis 2.6 kali lebih kecil. Sementara itu, pasien yang memiliki riwayat DM memiliki probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis 1.7 kali lebih kecil.

**4.4.2. Model Cox Extended dengan  $g(t) = \ln(t)$**

Selain fungsi waktu  $t$ , variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* dapat diinteraksikan dengan fungsi  $g(t) =$

$\ln(t)$ . Berdasarkan hasil uji multikolinieritas, interaksi antara variabel hemodialisis dan fungsi  $g(t) = \ln(t)$  memiliki nilai VIF kurang dari 10, sehingga tidak terdapat multikolinieritas. Estimasi parameter model *cox extended* dengan fungsi waktu  $\ln(t)$  dapat dilihat pada Tabel 4.8.

Tabel 4.8. Estimasi Parameter Model *Cox Extended* dengan Fungsi  $g(t) = \ln(t)$

Variabel	Estimasi Parameter	Wald Test	<i>p-value</i>
Usia	0.0141	4.8748	0.0272
Jenis Kelamin	-0.0231	0.0121	0.9126
Riwayat DM	-0.6580	4.9153	0.0266
Komplikasi Anemia	-0.9787	11.8847	0.0006
Diagnosa Utama	0.1530	0.2525	0.6153
Hemodialisis	1.3521	15.7947	$7.06 \times 10^{-5}$
Transfusi PRC	-0.0850	0.1065	0.7441
<i>Hemodialisis</i> $\times$ $\ln(T)$	-0.8629	36.9981	$1.18 \times 10^{-9}$
Likelihood Ratio Test = 78.33			$1 \times 10^{-13}$

Model yang didapatkan adalah sebagai berikut.

$$\hat{h}(t, \mathbf{x}(t)) = \hat{h}_0(t) \exp(0.0141 \text{ Usia} - 0.0231 \text{ JK} - 0.6580 \text{ RDM} - 0.9787 \text{ KA} + 0.1530 \text{ DU} + 1.3521 \text{ HD} - 0.0850 \text{ TPRC} - 0.8629(\text{HD} \times \ln(T))) \quad (4.3)$$

Pengujian serentak terhadap model dengan menggunakan *likelihood ratio* didapatkan *p-value* yang sangat kecil. Jika menggunakan  $\alpha = 0.05$ , maka keputusan yang didapatkan adalah tolak  $H_0$ . Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa minimal terdapat satu variabel dalam model yang signifikan mempengaruhi ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Selanjutnya, berdasarkan uji parsial menggunakan *wald test*, variabel usia, riwayat DM, komplikasi anemia, dan hemodialisis memiliki *p-value*  $< 0.05$ , sehingga didapatkan keputusan tolak  $H_0$ . Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa variabel usia, riwayat DM, komplikasi anemia, dan hemodialisis berpengaruh signifikan

terhadap ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Setelah variabel yang tidak signifikan dikeluarkan dari model, estimasi parameter model yang signifikan dapat dilihat pada Tabel 4.9.

Tabel 4.9. Estimasi Parameter Model *Cox Extended* Signifikan dengan Fungsi  $g(t) = \ln(t)$

Variabel	Estimasi Parameter	Wald Test	<i>p</i> -value
Usia	0.0141	4.8580	0.0275
Riwayat DM	-0.6523	4.8733	0.0273
Komplikasi Anemia	-1.0159	14.6421	0.0001
Hemodialisis	1.3483	15.7294	$7.31 \times 10^{-5}$
<i>Hemodialisis</i> $\times$ <i>T</i>	-0.8598	36.8200	$1.30 \times 10^{-9}$
Likelihood Ratio Test = 77.97			$2 \times 10^{-15}$

Berdasarkan Tabel 4.9, model baru *Cox Extended* yang melibatkan variabel signifikan mempengaruhi ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis adalah sebagai berikut.

$$\hat{h}(t, \mathbf{x}(t)) = \hat{h}_0(t) \exp(0.0141U - 0.6523RDM - 1.0159KA + 1.3483HD - 0.8598(HD \times \ln(T))) \quad (4.4)$$

Pada persamaan (4.4) dapat dilihat bahwa faktor usia memiliki pengaruh positif artinya, setiap bertambahnya satu tahun usia, probabilitas pasien meninggal karena gagal ginjal kronis semakin besar. Faktor komplikasi anemia dan riwayat DM memiliki pengaruh negatif, artinya setiap bertambah satu satuan variabel riwayat DM dan komplikasi anemia, probabilitas pasien mengalami *event* semakin kecil. Dalam kasus ini kedua variabel tersebut bersifat kategori, sehingga bertambahnya satu satuan dapat diartikan bahwa setiap pasien yang memiliki riwayat DM dan komplikasi anemia, probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis lebih kecil dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki riwayat DM dan komplikasi anemia. Semakin negatif nilai estimasi parameter, semakin kecil probabilitas pasien akan meninggal karena gagal ginjal kronis. Begitu juga sebaliknya, semakin positif nilai estimasi parameter, probabilitas pasien akan meninggal karena gagal ginjal kronis semakin

besar. Sementara itu, variabel hemodialisis tanpa interaksi waktu memiliki pengaruh positif dan variabel hemodialisis dengan interaksi waktu memiliki pengaruh negatif. Dengan demikian, variabel hemodialisis tanpa interaksi waktu dan dengan interaksi waktu tidak dapat dilihat dengan jelas dalam model. Besaran koefisien antara variabel tanpa interaksi waktu dan variabel dengan interaksi waktu tidak dapat dibandingkan langsung karena sesuai dengan model umum *cox extended* pada persamaan (2.17), koefisien dari variabel tanpa interaksi waktu dan dengan interaksi waktu berbeda. Artinya, besarnya nilai koefisien yang dihasilkan dari proses estimasi parameter memiliki makna yang berbeda karena besar koefisien variabel dengan interaksi waktu bergantung pada waktu *survival* sedangkan variabel tanpa interaksi waktu tidak bergantung pada waktu *survival*. Oleh karena itu, untuk mengetahui lebih jelas faktor mana yang paling berpengaruh terhadap ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis dapat dilihat dari nilai *hazard ratio*.

Nilai *hazard ratio* dari penderita gagal ginjal kronis yang menjalani hemodialisis berubah-ubah bergantung waktu dapat diketahui dengan menggunakan permissalan waktu yang diambil dari data aktual. Nilai *hazard ratio* dapat dihitung dengan menggunakan persamaan (2.18), dimana di dalamnya mencakup koefisien yang tidak bergantung pada waktu dan bergantung pada waktu yang dikalikan dengan fungsi  $g(t) = \ln(t)$ . Dengan demikian, diperoleh hasil yang dapat dilihat pada Tabel 4.10.

Tabel 4.10. *Hazard Ratio* Penderita Gagal Ginjal Kronis yang Menjalani Hemodialisis dengan Fungsi  $g(t) = \ln(t)$

Waktu (Hari)	$\widehat{HR}$
7	0.7227
80	0.0889
126	0.0602

Berdasarkan Tabel 4.10, dapat diketahui bahwa semakin lama penderita gagal ginjal kronis yang menjalani hemodialisis dapat bertahan, semakin kecil peluang pasien tersebut meninggal karena gagal ginjal kronis. Saat penderita gagal ginjal kronis yang menjalani hemodialisis dapat bertahan dalam waktu tujuh hari, maka pasien

tersebut memiliki probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis  $\frac{1}{0.7227} = 1.3837$  kali lebih kecil daripada pasien yang tidak menjalani hemodialisis. Sementara itu, ketika penderita gagal ginjal kronis dapat bertahan dalam waktu 126 hari, maka pasien tersebut memiliki probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis  $\frac{1}{0.0602} = 16.6113$  kali lebih kecil dibandingkan pasien yang tidak menjalani hemodialisis. Hal ini dapat terjadi karena keberhasilan terapi hemodialisis dapat memperbesar ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis.

Selanjutnya, besar pengaruh usia, riwayat DM dan komplikasi anemia terhadap ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis dapat dihitung menggunakan *hazard ratio* yang ditunjukkan pada Tabel 4.11.

Tabel 4.11. *Hazard Ratio* Variabel Signifikan

Variabel	$\widehat{HR}$
Usia	1.0142
Riwayat DM	0.5208
Komplikasi Anemia	0.3621

Berdasarkan Tabel 4.11, dapat diketahui bahwa semakin bertambahnya usia pasien, probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis lebih besar 1.0142 kali. Pasien yang memiliki riwayat DM memiliki probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis  $\frac{1}{0.5208} = 1.9201$  kali lebih kecil daripada pasien yang tidak memiliki riwayat DM. Pasien yang memiliki komplikasi anemia memiliki probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis  $\frac{1}{0.3621} = 2.7617$  kali lebih kecil daripada pasien yang tidak memiliki komplikasi anemia. Hal ini terjadi karena pasien yang memiliki riwayat DM maupun komplikasi anemia dapat meninggal karena faktor riwayat atau komplikasi penyakit, bukan karena gagal ginjal kronis.

Berdasarkan nilai *hazard ratio* dari ketiga variabel signifikan, dapat disimpulkan bahwa hemodialisis memiliki pengaruh paling besar terhadap ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis di RSUD

Dr. Saiful Anwar Malang. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, semakin lama pasien menjalani hemodialisis, probabilitas pasien meninggal karena gagal ginjal kronis semakin lebih kecil dibandingkan pasien yang tidak menjalani hemodialisis. Selanjutnya, faktor komplikasi anemia lebih berpengaruh terhadap ketahanan hidup pasien gagal ginjal kronis daripada faktor riwayat DM. Hal ini dapat dilihat dari nilai *hazard ratio* dan model yang terbentuk pada persamaan (4.2). Pada model yang terbentuk dapat dilihat bahwa faktor komplikasi anemia memiliki nilai koefisien terkecil, dan dari nilai *hazard ratio* telah disimpulkan bahwa pasien dengan komplikasi anemia memiliki probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis 2.8 kali lebih kecil. Sementara itu, pasien yang memiliki riwayat DM memiliki probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis 1.9 kali lebih kecil. Selain itu, faktor usia memiliki pengaruh positif sesuai dengan penjelasan sebelumnya, setiap bertambahnya satu tahun usia pasien, probabilitas pasien meninggal karena gagal ginjal kronis 1 kali lebih besar. Hal ini dapat diartikan bahwa setiap bertambahnya usia, akan memperkecil probabilitas pasien untuk bertahan hidup. Oleh karena itu, dapat disimpulkan faktor yang paling berpengaruh terhadap ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang adalah faktor hemodialisis, kemudian faktor komplikasi anemia, selanjutnya faktor riwayat DM, dan yang terakhir adalah faktor usia.

#### 4.4.3. Model Cox Extended dengan Fungsi Heaviside

Apabila dilihat dari kurva *survival* Kaplan-Meier berdasarkan faktor hemodialisis pada Gambar 4.6, kelompok pasien yang menjalani hemodialisis turun cepat hingga hari ke-50 dan seterusnya konstan. Oleh karena itu, dapat diindikasikan bahwa terdapat perbedaan *hazard ratio* sebelum dan setelah hari ke-50, sehingga digunakan fungsi *heaviside* sebagai berikut.

$$g_1(t) = \begin{cases} 1, & \text{jika } T \geq 50 \text{ hari} \\ 0, & \text{jika } T < 50 \text{ hari} \end{cases}$$
$$g_2(t) = \begin{cases} 1, & \text{jika } T < 50 \text{ hari} \\ 0, & \text{jika } T \geq 50 \text{ hari} \end{cases}$$

Kedua fungsi tersebut melibatkan seluruh nilai amatan pada variabel hemodialisis. Setelah mengalikan kedua fungsi tersebut dengan variabel hemodialisis, selanjutnya dilakukan estimasi parameter model *cox extended* dengan fungsi *heaviside* dapat dilihat pada Tabel 4.12.

Tabel 4.12. Estimasi Parameter Model *Cox Extended* dengan Fungsi *Heaviside*

Variabel	Estimasi Parameter	Wald Test	<i>p-value</i>
Usia	0.0086	1.8640	0.1721
Jenis Kelamin	-0.0326	0.0241	0.8767
Riwayat DM	-0.6143	4.3740	0.0365
Komplikasi Anemia	-1.0336	13.0225	0.0003
Diagnosa Utama	0.0594	0.0376	0.8463
Transfusi PRC	-0.0821	0.1001	0.7517
$HD \times g_1(t)$	0.5814	0.2615	0.6091
$HD \times g_2(t)$	-0.6003	7.6083	0.0058
Likelihood Ratio Test = 34.32			0.00005

Model yang didapatkan adalah sebagai berikut.

$$\hat{h}(t, x(t)) = \hat{h}_0(t) \exp(0.0086 \text{ Usia} - 0.0326 \text{ JK} - 0.6143 \text{ RDM} - 1.0336 \text{ KA} + 0.0594 \text{ DU} - 0.0821 \text{ TPRC} + 0.5814(HD \times g_1(t)) - 0.6003(HD \times g_2(t))) \quad (4.5)$$

Pengujian serentak terhadap model dengan menggunakan *likelihood ratio* didapatkan *p-value* yang sangat kecil. Jika menggunakan  $\alpha = 0.05$ , maka keputusan yang didapatkan adalah tolak  $H_0$ . Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa minimal terdapat satu variabel dalam model yang signifikan mempengaruhi ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Selanjutnya, berdasarkan uji parsial menggunakan *wald test*, variabel riwayat DM, komplikasi anemia, dan hemodialisis dengan waktu *survival* kurang dari 50 hari, memiliki *p-value* < 0.05, sehingga didapatkan keputusan tolak  $H_0$ . Dengan demikian, dapat disimpulkan

bahwa variable riwayat DM, komplikasi anemia dan hemodialisis dengan waktu *survival* kurang dari 50 hari, berpengaruh signifikan terhadap ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Setelah variabel yang tidak signifikan dikeluarkan dari model, estimasi parameter model yang signifikan dapat dilihat pada Tabel 4.13.

Tabel 4.13. Estimasi Parameter Model *Cox Extended* Signifikan dengan Fungsi *Heaviside*

Variabel	Estimasi Parameter	Wald Test	<i>p-value</i>
Riwayat DM	-0.5635	3.7446	0.053
Komplikasi Anemia	-1.0775	16.2981	$5.41 \times 10^{-5}$
$HD \times g_2(t)$	-0.5485	6.5879	0.0103
Likelihood Ratio Test = 31.77			$6 \times 10^{-7}$

Berdasarkan Tabel 4.13, model baru *Cox Extended* yang melibatkan variabel signifikan mempengaruhi ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis adalah sebagai berikut.

$$\hat{h}(t, x(t)) = \hat{h}_0(t) \exp(-0.5635 RDM - 1.0775 KA - 0.5485(HD \times g_2(t))) \quad (4.6)$$

Pada persamaan (4.6) dapat dilihat bahwa setiap variabel signifikan memiliki pengaruh negatif. Artinya setiap bertambah satu satuan variabel riwayat DM, komplikasi anemia, dan hemodialisis, probabilitas pasien mengalami *event* semakin kecil. Dalam kasus ini ketiga variabel tersebut bersifat kategori, sehingga bertambahnya satu satuan dapat diartikan bahwa setiap pasien yang memiliki riwayat DM dan komplikasi anemia serta menjalani hemodialisis, probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis lebih kecil dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki riwayat DM dan komplikasi anemia serta tidak menjalankan hemodialisis. Semakin negatif nilai estimasi parameter, semakin kecil probabilitas pasien akan meninggal karena gagal ginjal kronis. Begitu juga sebaliknya, semakin positif nilai estimasi parameter, probabilitas pasien akan meninggal karena gagal ginjal kronis semakin besar. Apabila dilihat pada model, variabel komplikasi anemia memiliki nilai koefisien terkecil, sedangkan variabel hemodialisis dengan waktu *survival* kurang dari 50 hari

memiliki nilai koefisien terbesar. Namun, besaran koefisien antara variabel tanpa interaksi waktu dan variabel dengan interaksi waktu tidak dapat dibandingkan langsung karena sesuai dengan model umum *cox extended* pada persamaan (2.17), koefisien dari variabel tanpa interaksi waktu dan dengan interaksi waktu berbeda. Artinya, besarnya nilai koefisien yang dihasilkan dari proses estimasi parameter memiliki makna yang berbeda karena besar koefisien variabel dengan interaksi waktu bergantung pada waktu *survival* sedangkan variabel tanpa interaksi waktu tidak bergantung pada waktu *survival*. Dengan demikian, untuk mengetahui lebih jelas faktor mana yang paling berpengaruh terhadap ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis dapat dilihat dari nilai *hazard ratio*.

Untuk mengetahui seberapa besar variabel yang signifikan dapat mempengaruhi ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dapat dilihat dari nilai *hazard ratio*. Nilai *hazard ratio* dapat dihitung dengan menggunakan persamaan (2.18) sehingga diperoleh hasil yang dapat dilihat pada Tabel 4.14.

Tabel 4.14. *Hazard Ratio* Penderita Variabel Signifikan dengan Fungsi *Heaviside*

Variabel	$\widehat{HR}$
Riwayat DM	0.5692
Komplikasi Anemia	0.3404
$HD \times g_2(t)$	0.5778

Berdasarkan Tabel 4.14, dapat diketahui bahwa penderita gagal ginjal kronis yang memiliki riwayat DM memiliki probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis  $\frac{1}{0.5692} = 1.7568$  kali lebih kecil daripada pasien yang tidak memiliki riwayat DM. Pasien yang memiliki komplikasi anemia memiliki probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis  $\frac{1}{0.3404} = 2.9377$  kali lebih kecil daripada pasien yang tidak memiliki komplikasi anemia. Selanjutnya, penderita gagal ginjal kronis yang menjalani hemodialisis sebelum hari ke-50, memiliki probabilitas untuk meninggal karena gagal ginjal kronis  $\frac{1}{0.5778} =$

1.7307 kali lebih kecil dibandingkan pasien gagal ginjal kronis yang tidak menjalani hemodialisis.

Berdasarkan nilai *hazard ratio* dari ketiga variabel signifikan, dapat disimpulkan bahwa komplikasi anemia memiliki pengaruh paling besar terhadap ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Selanjutnya, faktor riwayat DM lebih berpengaruh terhadap ketahanan hidup pasien gagal ginjal kronis daripada faktor hemodialisis. Hal ini dapat dilihat dari nilai *hazard ratio*. Nilai *hazard ratio* menunjukkan bahwa pasien dengan komplikasi anemia memiliki probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis 2.94 kali lebih kecil. Selanjutnya, pasien yang memiliki riwayat DM memiliki probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis 1.77 kali lebih kecil. Sementara itu, pasien yang menjalani hemodialisis sebelum hari ke-50 memiliki probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis 1.73 kali lebih kecil.

#### 4.5. Pemilihan Model Terbaik

Berdasarkan hasil analisis yang telah dilakukan menggunakan tiga fungsi terhadap waktu, dapat dipilih model terbaik yang digunakan untuk memodelkan ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis. Pemilihan model terbaik dilakukan dengan membandingkan nilai AIC dari masing-masing model. Nilai AIC dari masing-masing model dapat dilihat pada Tabel 4.15.

Tabel 4.15. Nilai AIC Model *Cox Extended*

Model <i>Cox Extended</i>	Nilai AIC
$g(t) = t$	1007.73
$g(t) = \ln(t)$	983.33
Fungsi <i>Heaviside</i>	1025.53

Berdasarkan Tabel 4.15, dapat disimpulkan bahwa model *cox extended* terbaik adalah model yang menggunakan fungsi  $g(t) = \ln(t)$  karena memiliki nilai AIC terkecil.

Pada model dengan fungsi  $g(t) = \ln(t)$ , terdapat empat variabel signifikan, yaitu usia, riwayat DM, komplikasi anemia, dan hemodialisis. Semakin bertambahnya usia pasien, maka probabilitas



meninggal karena gagal ginjal kronis semakin besar karena fungsi ginjal menurun seiring bertambahnya usia. Seperti *Report Indonesian Renal Registry* (2018), menunjukkan bahwa usia yang semakin bertambah meningkatkan jumlah pasien meninggal karena gagal ginjal kronis. Selanjutnya, pasien yang memiliki Riwayat DM memiliki probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis lebih kecil dibandingkan pasien yang tidak memiliki Riwayat DM. Pasien yang memiliki komplikasi anemia memiliki probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis lebih kecil dibandingkan pasien yang tidak memiliki komplikasi anemia. Hasil ini juga ditunjukkan pada kurva *survival* Kaplan-Meier Gambar 4.3 dan Gambar 4.4, pasien yang memiliki riwayat DM dan komplikasi anemia, probabilitas bertahan hidupnya lebih besar daripada pasien yang tidak memiliki komplikasi anemia dan riwayat DM. Hal ini dapat terjadi karena pasien yang memiliki komplikasi maupun riwayat penyakit dimungkinkan dapat meninggal bukan karena gagal ginjal kronis melainkan karena komplikasi, riwayat penyakit, atau efek dari pengobatan yang diberikan kepada pasien. Pasien yang menjalani hemodialisis memiliki probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis lebih kecil dibandingkan pasien yang tidak menjalani hemodialisis. Sesuai dengan *Report Indonesian Renal Registry* (2014) yang menjelaskan bahwa 82% pasien gagal ginjal kronis menjalani hemodialisis. Artinya, terapi yang banyak diberikan kepada pasien gagal ginjal kronis adalah hemodialisis, sehingga hemodialisis berpengaruh signifikan terhadap ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis. Berdasarkan penjelasan pada subbab 4.3.2, dari nilai *ratio hazard* variabel yang signifikan, diperoleh urutan faktor yang memberikan pengaruh terbesar hingga faktor yang memberikan pengaruh terkecil. Faktor yang memiliki pengaruh paling besar adalah faktor hemodialisis, kemudian faktor komplikasi anemia, lalu faktor riwayat DM, dan faktor usia memberikan pengaruh paling kecil.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada model dengan fungsi  $g(t) = \ln(t)$ , terdapat tiga variabel yang tidak signifikan, yaitu jenis kelamin, diagnosa utama, dan transfusi PRC. Sesuai data yang diperoleh, pasien berjenis kelamin laki-laki dan perempuan

berjumlah sama dengan presentase masing-masing 50% dan keduanya memiliki probabilitas bertahan hidup yang tidak jauh berbeda. Tidak ada karakteristik yang membedakan ketahanan hidup pasien berjenis kelamin laki-laki maupun perempuan (Yulianto dkk., 2017). Faktor diagnosa utama pada penelitian ini terdiri dari CKD *stage 5* dan CRF, dimana keduanya merupakan jenis yang berbeda (Indonesian Renal Registry, 2018). Jenis yang berbeda memiliki karakteristik penyakit yang berbeda juga sehingga keduanya memiliki karakteristik masing-masing dalam mempengaruhi lamanya waktu bertahan hidup. Dengan demikian, CKD maupun CRF tidak berpengaruh signifikan terhadap lamanya pasien dapat bertahan hidup. Selanjutnya, salah satu tindakan penanganan bagi pasien gagal ginjal kronis adalah transfusi *packed of red cells* (transfusi PRC). Tindakan merupakan suatu usaha bagi pihak medis dalam menangani pasien gagal ginjal kronis, tetapi bukan pengganti ginjal sehingga tidak dikhususkan sebagai upaya agar pasien dapat bertahan hidup. Berbeda dengan terapi yang merupakan pengganti ginjal, sehingga dapat meningkatkan ketahanan hidup pasien (Indonesian Renal Failure, 2014). Berdasarkan data yang diperoleh, hanya 30% pasien yang mendapat tindakan transfusi PRC, serta lebih banyak pasien yang menjalani terapi, sehingga faktor hasil menunjukkan factor transfuse PRC tidak berpengaruh signifikan terhadap ketahanan hidup pasien gagal ginjal kronis.

## BAB V PENUTUP

### 5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, dapat ditarik beberapa kesimpulan sebagai berikut.

1. Pemodelan regresi *cox extended* dengan membandingkan fungsi  $g(t) = t$ ,  $g(t) = \ln(t)$ , dan fungsi *heaviside*, diperoleh model terbaik adalah model yang menggunakan fungsi  $g(t) = \ln(t)$  pada kasus gagal ginjal kronis. Oleh karena itu, pemodelan regresi *cox* dengan variabel *time-dependent* yang tepat adalah menggunakan interaksi waktu  $\ln(t)$ .
2. Faktor yang berpengaruh signifikan terhadap ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, yaitu usia, riwayat DM, komplikasi anemia, dan hemodialisis. Semakin bertambah usia pasien, semakin besar probabilitas pasien tersebut meninggal karena gagal ginjal kronis. Pasien yang memiliki riwayat DM memiliki probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis lebih kecil daripada pasien yang tidak memiliki riwayat DM. Pasien yang memiliki komplikasi anemia memiliki probabilitas meninggal karena gagal ginjal kronis lebih kecil daripada pasien yang tidak memiliki komplikasi anemia. Semakin lama penderita gagal ginjal kronis yang menajalani hemodialisis dapat bertahan hidup, semakin kecil peluang pasien tersebut meninggal karena gagal ginjal kronis. Faktor hemodialisis memiliki pengaruh terbesar, kemudian faktor komplikasi anemia, lalu faktor riwayat DM, dan faktor usia memiliki pengaruh terkecil terhadap ketahanan hidup penderita gagal ginjal kronis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

### 5.2. Saran

Saran yang dapat diberikan dari penelitian ini, yaitu periode pengamatan dapat diperpanjang lebih dari satu tahun. Selain itu, dapat menggunakan metode *cox extended* untuk *recurrent event*, agar dapat membandingkan apakah terdapat perbedaan pada pemodelan ketahanan hidup antara amatan dengan kejadian berulang dan amatan secara kontinu dalam satu periode pengamatan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, M. 2017. *Kenali Penyakit Gagal ginjal kronik. Bethsaida hospitals*. <https://www.bethsaidahospitals.com/blog/kenali-penyakit-gagal-ginjal-kronik/>. Diakses pada tanggal 29 Februari 2020.
- Afifah, A. N. 2016. *Regresi Cox Extended untuk Memodelkan Ketahanan Hidup Penderita Kanker Serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya*. Skripsi Institut Teknologi Sepuluh Nopember.
- Aini, I. N. 2011. *Extended Cox Model Untuk Time Independent Covariate yang Tidak Memenuhi Asumsi Proportional Hazard Pada Model Cox Proportional Hazard*. Skripsi Universitas Indonesia.
- Collett, D. 2015. *Modelling Survival Data in Medical Research, 3<sup>rd</sup> edition*. Boca Raton: CRC Press.
- Cox, D. 1972. *Regression Model and Life Table*. J Roy Stat Soc B, 34, 187-202.
- Harlan, J. 2017. *Analisis Survival*. Depok: Gunadarma.
- Harrel, F. E. 2001. *Regression Modelling Strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis*. New York: Springer-Verlag New York, Inc.
- Imanina, C. H. 2018. Analisis Survival terhadap Pasien Penyakit Gagal Ginjal Kronis dengan menggunakan *cox regression*. Skripsi Universitas Islam Indonesia. Yogyakarta.
- Indonesia Renal Registry. 2015. 8th Report of Indonesian Renal Registry. <https://www.indonesianrenalregistry.org/data/INDONESIAN%20RENAL%20REGISTRY%202015.pdf>. Diakses tanggal 1 Maret 2020.
- Indonesia Renal Registry. 2016. 9th Report of Indonesian Renal Registry. <https://www.indonesianrenalregistry.org/data/INDONESIAN%20RENAL%20REGISTRY%202016.pdf>. Diakses tanggal 1 Maret 2020.
- Indonesia Renal Registry. 2018. 11th Report of Indonesian Renal Rgistry. <https://www.indonesianrenalregistry.org/data/IRR%202018.pdf>. Diakses tanggal 1 Maret 2020.

Infodatin (Pusat data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI). 2017. *Situasi Penyakit Ginjal Kronis*. Diunduh pada tanggal 3 Maret 2020.

Jonny. 2018. *Waspada gagal ginjal kronik dan penanganannya*. Ciputra Hospital. <https://www.cipurahospital.com/gagal-ginjal-kronik-dan-cara-penanganannya/>. Diakses pada tanggal 2 Maret 2020.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. *Diagnosis, klasifikasi, pencegahan, terapi penyakit ginjal kronis*. <http://p2ptm.kemkes.go.id/kegiatan-p2ptm/subdit-penyakit-jantung-dan-pembuluh-darah/ginjal-kronis>. Diakses pada tanggal 1 Maret 2020.

Kleinbaum, D. G. dan Klein, M. 2005. *Survival Analysis: A Self-Learning Text, 2<sup>nd</sup> edition*. United State of America: Springer Science+Business Media, Inc.

Lee, C. 1997. *Applied Survival Analysis*. New York: John Wiley&Sons.Inc.

Lee, E. T. dan Wang, J. W. 2003. *Statistical Methods for Survival Data Analysis*. New York: John Wiley&Sons.Inc.

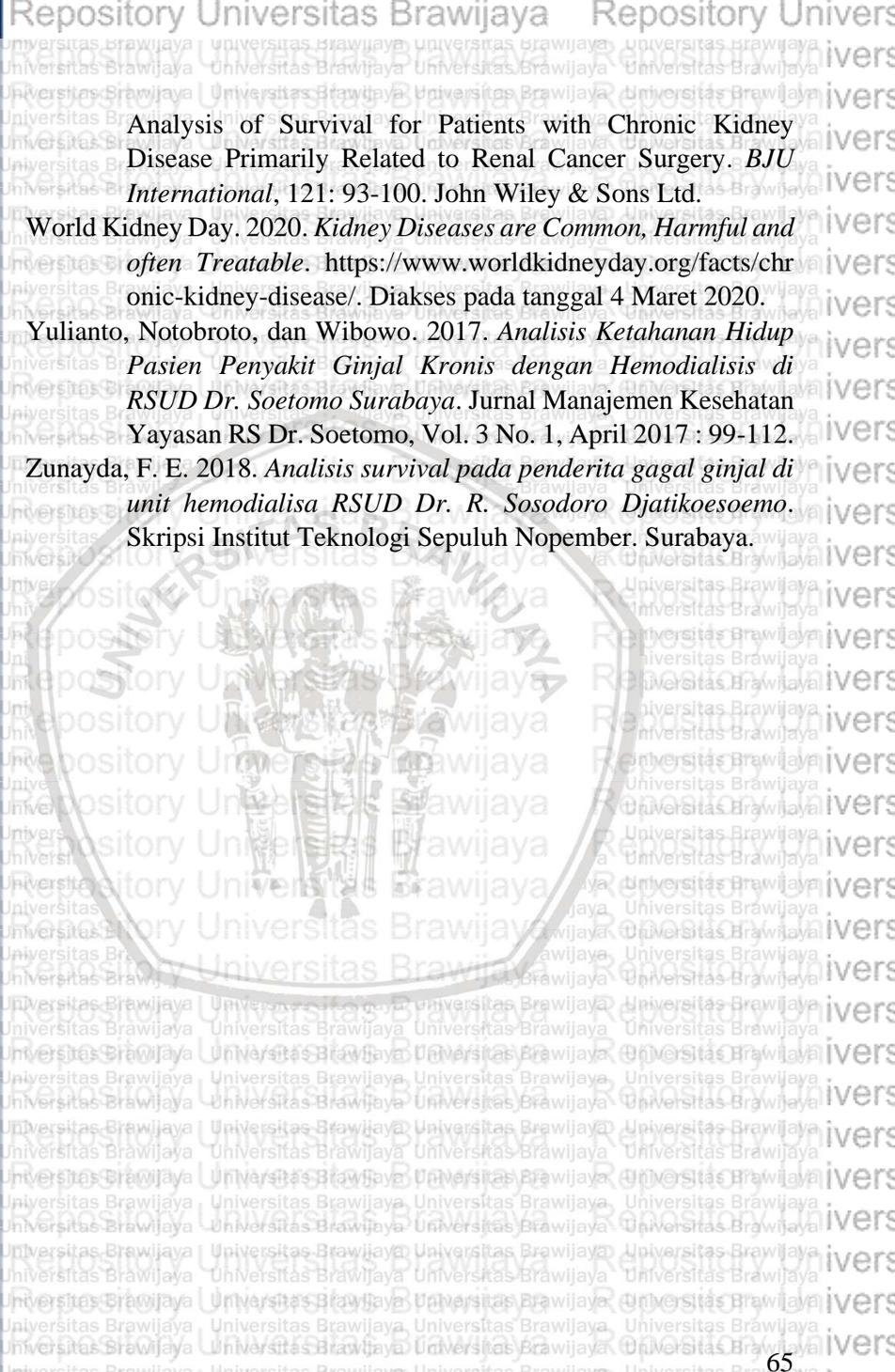
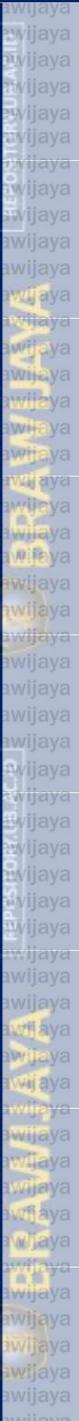
Menteri Kesehatan RI. 2018. *Air bagi kesehatan: upaya peningkatan promotif preventif bagi kesehatan ginjal di Indonesia*. [https://www.persi.or.id/images/2018/data/materi\\_menkes.pdf](https://www.persi.or.id/images/2018/data/materi_menkes.pdf). Diakses pada tanggal 1 Maret 2020.

Republika. 2020. *Penderita Gagal Ginjal di Malang Raya Diprediksi Capai 2500*. <https://republika.co.id/berita/q3n1dy284/penderita-gagal-ginjal-di-malang-roya-diprediksi-capai-2500>. Diakses pada tanggal 1 Maret 2020.

Sari, A. B. N. 2013. *Perbandingan Model Regresi Cox Menggunakan Time-dependent Variable dan Stratified Proportional Hazard untuk Mengatasi Nonproportional Hazard*. Skripsi Universitas Brawijaya. Malang.

Walpole, R. E. 1992. *Pengantar Statistika, Edisi 3*. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama.

Wu, J., Suk-Ouichai, C., Dong, W., Antonio, E. C., Derweesh, I. H., Lane, B. R., Demirjian, S., Li, J., dan Campbell, S. C. 2017.



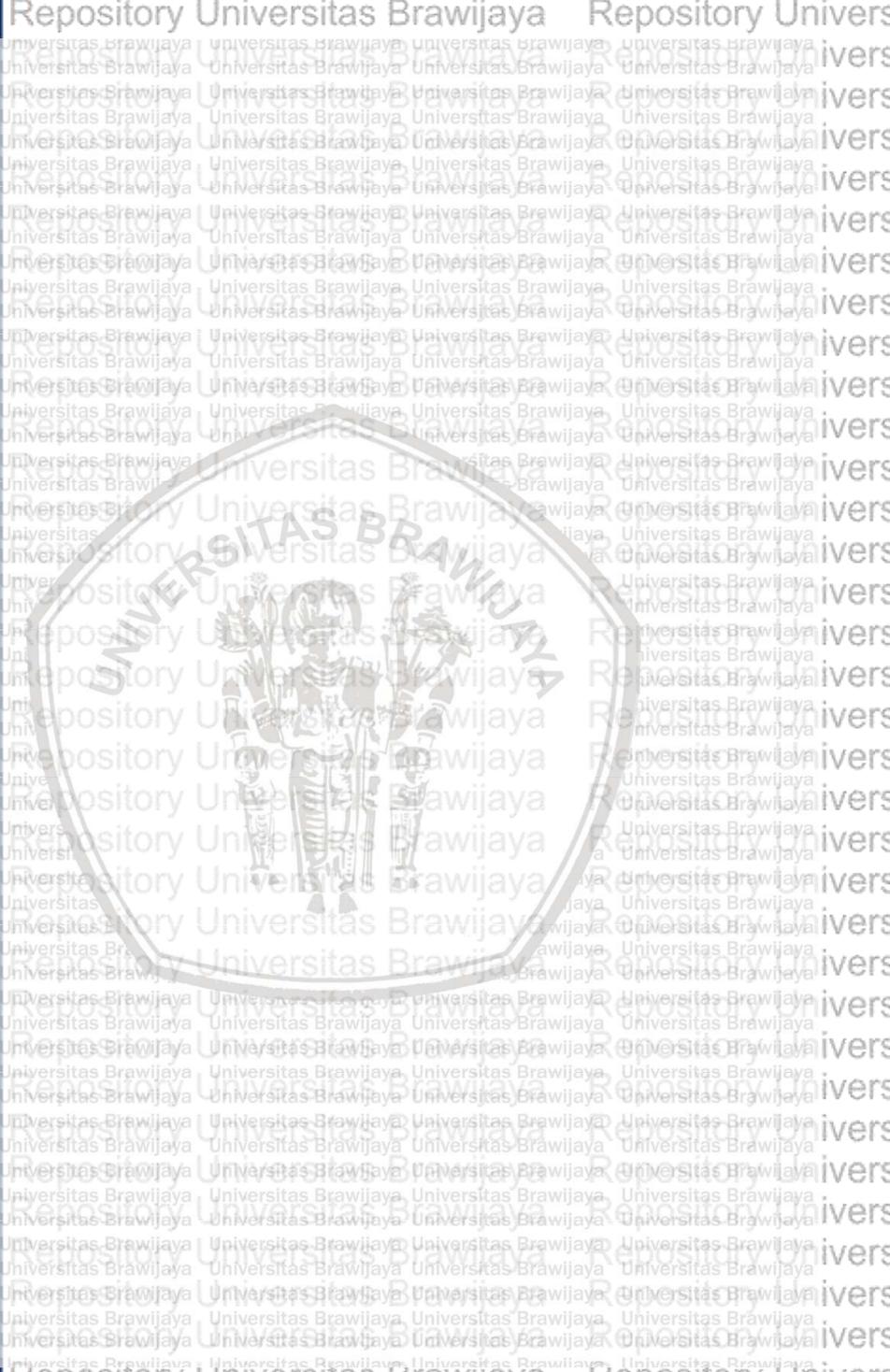
Analysis of Survival for Patients with Chronic Kidney Disease Primarily Related to Renal Cancer Surgery. *BJU International*, 121: 93-100. John Wiley & Sons Ltd.

World Kidney Day. 2020. *Kidney Diseases are Common, Harmful and often Treatable*. <https://www.worldkidneyday.org/facts/chronic-kidney-disease/>. Diakses pada tanggal 4 Maret 2020.

Yulianto, Notobroto, dan Wibowo. 2017. *Analisis Ketahanan Hidup Pasien Penyakit Ginjal Kronis dengan Hemodialisis di RSUD Dr. Soetomo Surabaya*. Jurnal Manajemen Kesehatan Yayasan RS Dr. Soetomo, Vol. 3 No. 1, April 2017 : 99-112.

Zunayda, F. E. 2018. *Analisis survival pada penderita gagal ginjal di unit hemodialisa RSUD Dr. R. Sosodoro Djatikoesomo*. Skripsi Institut Teknologi Sepuluh Nopember. Surabaya.





## Lampiran 1. Data Penelitian

ID	T	d	U	JK	RDM	KA	DU	HD	TPRC
1	5	0	50	1	0	1	1	0	0
2	5	1	75	1	0	0	1	1	1
3	1	0	38	1	0	1	1	0	1
4	7	0	63	0	0	0	1	1	0
5	6	0	75	0	0	0	1	1	0
6	6	1	73	1	0	0	1	0	0
7	1	0	57	0	0	0	1	0	0
8	7	0	80	1	0	0	2	0	0
9	1	0	66	0	0	0	1	0	0
10	3	0	37	1	1	0	1	1	0
11	3	0	13	0	0	1	1	0	1
12	4	0	26	0	0	0	1	1	0
13	2	0	70	0	0	1	1	0	1
14	2	0	51	0	0	0	2	0	0
15	7	0	56	0	0	1	1	1	1
16	1	1	79	0	0	0	2	1	0
17	3	0	77	1	1	0	2	0	0
18	1	0	26	1	0	1	1	1	1
19	1	0	55	0	0	1	1	1	1
20	1	0	23	1	0	1	1	1	1
∴	∴	∴	∴	∴	∴	∴	∴	∴	∴
472	8	0	53	0	0	0	1	0	0

Keterangan:

T : Waktu *survival* penderita gagal ginjal kronis (Hari).

d : Status tersensor (0: Tidak, 1: Ya).

U : Usia (Tahun).

JK : Jenis Kelamin (0: Laki-laki, 1: Perempuan).

RDM : Riwayat *Diabetes Mellitus* (0: Tidak, 1: Ya).

KA : Komplikasi Anemia (0: Tidak, 1: Ya).

TPRC: *Transfusion of Packed Red Cells* (Transfusi PRC) (0: Tidak, 1: Ya).

## Lampiran 2. Syntax Software R

### #Kaplan-Meier

```
library(survival)
library(survivalAnalysis)
fit1=survfit(Surv(T,D)~1, data)
fit1
plot(fit1, lwd=3,lty=1, col=c(1),
      mark.time=FALSE,
      xlab='Time (Day)', ylab='Survival Prob')

fit2=survfit(Surv(T,D)~ U, data)
fit2
plot(fit2, lwd=3, mark.time=FALSE,
      xlab='Time (Day)', ylab='Survival Prob')

fit3=survfit(Surv(T,D)~ JK, data)
fit3
summary(fit3)
plot(fit3, lty = c("solid", "dashed"),
      col=c("red","blue"),xlab="Time (Day)",
      ylab="survival probabilities",main=
      "Plot Kaplan-Meier Fit3")
legend("topright", c("Male","Female"),
      lty=c("solid","dashed"),col=c("red","
      blue"))

fit4=survfit(Surv(T,D)~ RDM, data)
fit4
summary(fit4)
plot(fit4, lty = c("solid", "dashed"),
      col=c("red","blue"),xlab="Time (Day)",
      ylab="survival probabilities",main=
      "Plot Kaplan-Meier Fit4")
```

## Lampiran 2. Syntax Software R (Lanjutan)

```
legend("topright", c("No","Yes"),
      lty=c("solid","dashed"),col=c("red","
      blue"))
fit5=survfit(Surv(T,D)~ KA, data)
fit5
summary(fit5)
plot(fit5, lty = c("solid", "dashed"),
      col=c("red","blue"),xlab="Time (Day)",
      ylab="survival probabilities",main=
      "Plot Kaplan-Meier Fit5")
legend("topright", c("No","Yes"),
      lty=c("solid","dashed"),col=c("red","
      blue"))
fit6=survfit(Surv(T,D)~ DU, data)
fit6
summary(fit6)
plot(fit6, lty = c("solid", "dashed"),
      col=c("red","blue"),xlab="Time (Day)",
      ylab="survival probabilities",main=
      "Plot Kaplan-Meier Fit6")
legend("topright", c("CKD","CRF"),
      lty=c("solid","dashed"),col=c("red","
      blue"))
fit7=survfit(Surv(T,D)~ HD, data)
fit7
summary(fit7)
plot(fit7, lty = c("solid", "dashed"),
      col=c("red","blue"),xlab="Time (Day)",
      ylab="survival probabilities",main=
      "Plot Kaplan-Meier Fit7")
```

## Lampiran 2. Syntax Software R (Lanjutan)

```
legend("topright", c("No", "Yes"),  
      lty=c("solid", "dashed"), col=c("red", "blue"))  
  
fit8=survfit(Surv(T,D)~ TPRC, data)  
fit8  
summary(fit8)  
plot(fit8, lty = c("solid", "dashed"),  
      col=c("red", "blue"), xlab="Time (Day)",  
      ylab="survival probabilities", main="Plot Kaplan-Meier Fit8")  
legend("topright", c("No", "Yes"),  
      lty=c("solid", "dashed"), col=c("red", "blue"))
```

### #Uji Log Rank

```
lrfit2=survdifff(Surv(T,D)~ U, data)  
lrfit2  
lrfit3=survdifff(Surv(T,D)~ JK, data)  
lrfit3  
lrfit4=survdifff(Surv(T,D)~ RDM, data)  
lrfit4  
lrfit5=survdifff(Surv(T,D)~ KA, data)  
lrfit5  
lrfit6=survdifff(Surv(T,D)~ DU, data)  
lrfit6  
lrfit7=survdifff(Surv(T,D)~ HD, data)  
lrfit7
```

## Lampiran 2. Syntax Software R (Lanjutan)

```
lrfit8=survdiff(Surv(T,D) ~ TPRC, data)
lrfit8

#Uji Asumsi PH metode grafik
plot(fit2, fun="cloglog", xlab="T (Days) skala
logaritma", ylab="log-
logsurvival", main="kurva log-log
Fit2")
plot(fit3, fun="cloglog", xlab="T (Days) skala
logaritma", ylab="log-
logsurvival", main="kurva log-log
Fit3")
plot(fit4, fun="cloglog", xlab="T (Days) skala
logaritma", ylab="log-
logsurvival", main="kurva log-log
Fit4")
plot(fit5, fun="cloglog", xlab="T (Days) skala
logaritma", ylab="log-
logsurvival", main="kurva log-log
Fit5")
plot(fit6, fun="cloglog", xlab="T (Days) skala
logaritma", ylab="log-
logsurvival", main="kurva log-log
Fit6")
plot(fit7, fun="cloglog", xlab="T (Days) skala
logaritma", ylab="log-
logsurvival", main="kurva log-log
Fit7")
plot(fit8, fun="cloglog", xlab="T (Days) skala
logaritma", ylab="log-
logsurvival", main="kurva log-log
Fit8")
```

## Lampiran 2. Syntax Software R (Lanjutan)

```
#Uji Asumsi GOF
```

```
ks.cph=coxph (Surv (T, D) ~U+JK+RDM+KA+DU+HD+TPRC,  
data)
```

```
gof=cox.zph (ks.cph)
```

```
gof
```

```
#Pemodelan Cox Extended
```

```
HD=data$HD
```

```
T=data$T
```

```
lnt=log (T)
```

```
thd=HD*T
```

```
lnthd=HD*lnt
```

```
t.ph=coxph (Surv (T, D) ~
```

```
U+JK+RDM+KA+DU+HD+TPRC+thd, data,
```

```
method="breslow")
```

```
summary (t.ph)
```

```
lnt.ph=coxph (Surv (T, D) ~
```

```
U+JK+RDM+KA+DU+HD+TPRC+lnthd, data,
```

```
method="breslow")
```

```
summary (lnt.ph)
```

```
t.ph.sig=coxph (Surv (T, D) ~ RDM+KA+thd, data,
```

```
method="breslow")
```

```
summary (t.ph.sig)
```

```
lnt.ph.sig=coxph (Surv (T, D) ~ U+RDM+KA+HD+lnthd,
```

```
data, method="breslow")
```

```
summary (lnt.ph.sig)
```

```
data.cp=survSplit (data, cut=50, event="D", start=
```

```
"start", end="T")
```

```
data.cp$hvh1=data.cp$HD* (data.cp$start>=50)
```

```
data.cp$hvh2=data.cp$HD* (data.cp$start<50)
```

```
new_response=Surv (data.cp$start, data.cp$T, data
```

```
.cp$D)
```

## Lampiran 2. Syntax Software R (Lanjutan)

```
ext_cox=coxph(new_response~U+JK+RDM+KA+DU+TPRC
+hvh1+hvh2, data=data.cp, method="bresl
ow")
summary(ext_cox)
ext_cox1=coxph(new_response~RDM+KA+hvh2, data=d
ata.cp, method="breslow")
summary(ext_cox1)
#Pemilihan Model Terbaik
AIC(t.ph.sig)
AIC(lnt.ph.sig)
AIC(ext_cox1)
#Analisis Residual
#Fungsi Waktu T
*Model lengkap*
-2*logLik(t.ph.sig)
*Model intersep*
modelintersep=coxph(Surv(T,D)~1, data)
-2*logLik(modelintersep)
#Fungsi Waktu lnT
*Model lengkap*
-2*logLik(lnt.ph.sig)
*Model intersep*
modelintersep=coxph(Surv(T,D)~1, data)
-2*logLik(modelintersep)
*Fungsi heaviside
*Model lengkap*
-2*logLik(ext_cox1)
*Model intersep*
modelintersep=coxph(Surv(T,D)~1, data)
-2*logLik(modelintersep)
```



### Lampiran 3. Uji Log Rank

> **lrfit3**

Call:  
survdifff(formula = Surv(T, D) ~ JK, data =  
data)

	N	Observed	Expected	(O-E)^2/E	(O-E)^2/V
JK=0	103	28	28.4	0.00497	0.0127
JK=1	102	23	22.6	0.00624	0.0127

Chisq= 0 on 1 degrees of freedom, p= 0.9

> **lrfit4**

Call:  
survdifff(formula = Surv(T, D) ~ RDM, data =  
data)

	N	Observed	Expected	(O-E)^2/E	(O-E)^2/V
RDM=0	170	43	39.7	0.271	1.42
RDM=1	35	8	11.3	0.953	1.42

Chisq= 1.4 on 1 degrees of freedom, p= 0.2

> **lrfit5**

Call:  
survdifff(formula = Surv(T, D) ~ KA, data =  
data)

	N	Observed	Expected	(O-E)^2/E	(O-E)^2/V
KA=0	129	43	34.3	2.20	7.45
KA=1	76	8	16.7	4.52	7.45

Chisq= 7.4 on 1 degrees of freedom, p= 0.006

> **lrfit6**

Call:  
survdifff(formula = Surv(T, D) ~ DU, data =  
data)

### Lampiran 3. Uji Log Rank (Lanjutan)

```
N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
DU=1 182      44    44.5    0.00572    0.0486
DU=2 23       7     6.5     0.03918    0.0486
Chisq= 0 on 1 degrees of freedom, p= 0.8
```

```
> lrfit7
```

```
Call:
```

```
survdifff(formula = Surv(T, D) ~ HD, data =
data)
```

```
N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
HD=0 81      28    18     5.52     9.68
HD=1 124     23    33     3.02     9.68
Chisq= 9.7 on 1 degrees of freedom, p= 0.002
```

```
> lrfit8
```

```
Call:
```

```
survdifff(formula = Surv(T, D) ~ TPRC, data =
data)
```

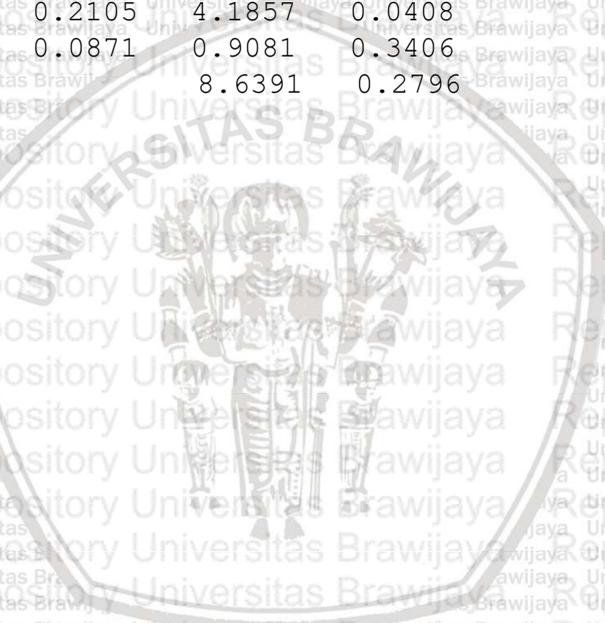
```
N Observed Expected (O-E)^2/E (O-
E)^2/V
TPRC=0 156     42    36.3    0.889
3.72
TPRC=1 49      9    14.7    2.200
3.72
Chisq= 3.7 on 1 degrees of freedom, p= 0.05
```



### Lampiran 4. Uji Asumsi *Goodness of Fit*

> gof

	rho	chisq	p
U	0.0854	0.6722	0.4123
JK	-0.0123	0.0151	0.9021
RDM	0.1218	1.4637	0.2263
KA	-0.0762	0.7489	0.3868
DU	-0.0480	0.2202	0.6389
HD	0.2105	4.1857	0.0408
TPRC	0.0871	0.9081	0.3406
GLOBAL		8.6391	0.2796



## Lampiran 5. Pemodelan Cox Extended

#Fungsi  $g(t) = t$

```
> summary(t.ph)
```

Call:

```
coxph(formula = Surv(T, D) ~ U + JK + RDM + KA + DU + HD  
+ TPRC +  
thd, data = data, method = "breslow")  
n= 472, number of events= 95
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z )
U	0.011601	1.011668	0.006318	1.836	0.06634 .
JK	-0.025022	0.975288	0.209893	-0.119	0.90510
RDM	-0.628771	0.533247	0.294942	-2.132	0.03302 *
KA	-0.883561	0.413308	0.280920	-3.145	0.00166 **
DU	0.062955	1.064979	0.304976	0.206	0.83646
HD	-0.023077	0.977187	0.242211	-0.095	0.92409
TPRC	-0.074592	0.928122	0.257922	-0.289	0.77243
thd	-0.020639	0.979572	0.006346	-3.252	0.00115 **

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95

U	1.0117	0.9885	0.9992	1.0243
JK	0.9753	1.0253	0.6464	1.4716
RDM	0.5332	1.8753	0.2991	0.9506
KA	0.4133	2.4195	0.2383	0.7168
DU	1.0650	0.9390	0.5858	1.9361
HD	0.9772	1.0233	0.6079	1.5709



**Lampiran 5. Pemodelan Cox Extended (Lanjutan)**

TPRC 0.9281 1.0774 0.5598 1.5387  
 thd 0.9796 1.0209 0.9675 0.9918

Concordance= 0.732 (se = 0.027 )

Likelihood ratio test= 53.2 on 8 df, p=1e-08

Wald test = 31.74 on 8 df, p=1e-04

Score (logrank) test = 39.4 on 8 df, p=4e-06

#Fungsi  $g(t) = \ln(t)$   
 > summary(lnt.ph)

Call:  
 coxph(formula = Surv(T, D) ~ U + JK + RDM + KA + DU + HD  
 + TPRC +  
 lnthd, data = data, method = "breslow")

n= 472, number of events= 95

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z )
U	0.014115	1.014215	0.006393	2.208	0.027249 *
JK	-0.023059	0.977205	0.209973	-0.110	0.912553
RDM	-0.658016	0.517878	0.296797	-2.217	0.026619 *
KA	-0.978706	0.375797	0.283895	-3.447	0.000566***
DU	0.153038	1.165369	0.304577	0.502	0.615343
HD	1.352097	3.865522	0.340214	3.974	7.06e-05***
TPRC	-0.085028	0.918486	0.260526	-0.326	0.744143
lnthd	-0.862873	0.421948	0.141859	-6.083	1.18e-09***

--- Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1

## Lampiran 5. Pemodelan Cox Extended (Lanjutan)

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
U	1.0142	0.9860	1.0016	1.0270
JK	0.9772	1.0233	0.6475	1.4747
RDM	0.5179	1.9310	0.2895	0.9265
KA	0.3758	2.6610	0.2154	0.6555
DU	1.1654	0.8581	0.6415	2.1170
HD	3.8655	0.2587	1.9843	7.5301
TPRC	0.9185	1.0887	0.5512	1.5305
lnthd	0.4219	2.3700	0.3195	0.5572

Concordance= 0.776 (se = 0.024 )

Likelihood ratio test= 78.33 on 8 df, p=1e-13

Wald test = 55.91 on 8 df, p=3e-09

Score (logrank) test = 60.26 on 8 df, p=4e-10

### #Fungsi Heaviside

```
> summary(ext_cox)
```

Call:

```
coxph(formula = new_response ~ U + JK + RDM + KA + DU +  
TPRC + hvh1 + hvh2, data = data.cp, method = "breslow")
```

n= 521, number of events= 95

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z )
U	0.008585	1.008622	0.006288	1.365	0.172136
JK	-0.032571	0.967953	0.209984	-0.155	0.876732
RDM	-0.614316	0.541011	0.293733	-2.091	0.036491 *
KA	-1.033617	0.355718	0.286426	-3.609	0.000308 ***
DU	0.059430	1.061232	0.306659	0.194	0.846333



### Lampiran 5. Pemodelan Cox Extended (Lanjutan)

```
TPRC -0.082110 0.921171 0.259528 -0.316 -0.751713
```

```
hvh1 0.581384 1.788512 1.136981 0.511 0.609113
```

```
hvh2 -0.600282 0.548657 0.217627 -2.758 0.005810 **
```

```
---
```

```
Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1
```

```
' ' 1
```

```
exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
```

```
U 1.0086 0.9915 0.9963 1.0211
```

```
JK 0.9680 1.0331 0.6414 1.4608
```

```
RDM 0.5410 1.8484 0.3042 0.9621
```

```
KA 0.3557 2.8112 0.2029 0.6236
```

```
DU 1.0612 0.9423 0.5818 1.9357
```

```
TPRC 0.9212 1.0856 0.5539 1.5320
```

```
hvh1 1.7885 0.5591 0.1926 16.6070
```

```
hvh2 0.5487 1.8226 0.3581 0.8405
```

```
Concordance= 0.686 (se = 0.03 )
```

```
Likelihood ratio test= 34.32 on 8 df, p=4e-05
```

```
Wald test = 30.03 on 8 df, p=2e-04
```

```
Score (logrank) test = 32.25 on 8 df, p=8e-05
```

```
#Fungsi g(t) = t Variabel Signifikan
```

```
> summary(t.ph.sig)
```

```
Call:
```

```
coxph(formula = Surv(T, D) ~ RDM + KA + thd, data =  
data, method = "breslow")
```

```
n = 472, number of events = 95
```

## Lampiran 5. Pemodelan Cox Extended (Lanjutan)

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z )
RDM	-0.555161	0.573980	0.291508	-1.904	0.056853
KA	-0.942386	0.389697	0.263149	-3.581	0.000342 ***
thd	-0.019213	0.980970	0.005374	-3.575	0.000350 ***

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
RDM	0.5740	1.742	0.3242	1.0163
KA	0.3897	2.566	0.2327	0.6527
thd	0.9810	1.019	0.9707	0.9914

Concordance= 0.756 (se = 0.025 )

Likelihood ratio test= 49.57 on 3 df, p=1e-10

Wald test = 29.4 on 3 df, p=2e-06

Score (logrank) test = 35.16 on 3 df, p=1e-07

#Fungsi  $g(t) = \ln(t)$  Variabel Signifikan

> summary(lnt.ph.sig)

Call:

```
coxph(formula = Surv(T, D) ~ U + RDM + KA + HD + lnthd,
      data = data, method = "breslow")
```

n= 472, number of events= 95

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z )
U	0.014126	1.014226	0.006409	2.204	0.02751 *
RDM	-0.652296	0.520849	0.295482	-2.208	0.02727 *
KA	-1.015933	0.362064	0.265499	-3.827	0.00013***
HD	1.348292	3.850842	0.339960	3.966	7.31e-05***



### Lampiran 5. Pemodelan Cox Extended (Lanjutan)

```

lnthd -0.859841 0.423229 0.141702 -6.068 1.130e-09***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1
' ' 1

exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95

U      1.0142      0.9860      1.0016      1.0270
RDM    0.5208      1.9199      0.2919      0.9295
KA     0.3621      2.7619      0.2152      0.6092
HD     3.8508      0.2597      1.9778      7.4977

lnthd   0.4232      2.3628      0.3206      0.5587

Concordance= 0.774 (se = 0.024 )
Likelihood ratio test= 77.97 on 5 df, p=2e-15
Wald test              = 55.48 on 5 df, p=1e-10
Score (logrank) test = 59.86 on 5 df, p=1e-11
    
```

### #Fungsi Heaviside Variabel Signifikan

```

> summary(ext_cox1)

Call:
coxph(formula = new_response ~ RDM + KA + hvh2, data =
data.cp, method = "breslow")

n= 521, number of events= 95

      coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
RDM -0.5635  0.5692  0.2912   -1.935  0.0530
KA  -1.0775  0.3405  0.2669   -4.037  5.41e-05 ***
hvh2 -0.5485  0.5778  0.2137   -2.567  0.0103 *
---
    
```

## Lampiran 5. Pemodelan Cox Extended (Lanjutan)

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1

exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95

RDM 0.5692 1.757 0.3217 1.0072

KA 0.3405 2.937 0.2018 0.5744

hvh2 0.5778 1.731 0.3801 0.8784

Concordance= 0.686 (se = 0.029 )

Likelihood ratio test= 31.77 on 3 df, p=6e-07

Wald test = 27.82 on 3 df, p=4e-06

Score (logrank) test = 29.97 on 3 df, p=1e-06



## Lampiran 6. Output Statistika Deskriptif dan Uji Multikolinieritas

### Descriptive Statistics: T, U

Variable	Count	Mean	StDev	Minimum	Maximum
T	472	21.17	46.76	1.00	293.00
U	472	52.229	15.763	7.000	95.000

### Coefficients<sup>a</sup>

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Collinearity Statistics	
		B	Std. Error	Beta			Tolerance	VIF
1	(Constant)	.208	.099		2,090	.037		
	U	.001	.001	.039	.834	.404	.958	1.044
	JK	-.004	.037	-.005	-.120	.904	.984	1.016
	RDM	-.056	.048	-.054	-1.163	.246	.961	1.041
	KA	-.159	.042	-.192	-3.764	.000	.787	1.271
	DU	.050	.058	.039	.851	.395	.985	1.016
	HD	-.068	.041	-.083	-1.651	.099	.811	1.234
	TPRC	.052	.044	.059	1.170	.243	.794	1.259
	thd	.001	.001	.093	1,099	.272	.284	3,518
	T	-.001	.001	-.156	-1.887	.060	.300	3,331

a. Dependent Variable: d

## Lampiran 6. Output Statistika Deskriptif dan Uji Multikolinieritas (Lanjutan)

Coefficients<sup>a</sup>

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		t	Sig.	Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta				Tolerance	VIF
1 (Constant)	,283	,026			11,097	,000		
RDM	-,056	,048	-,054		-1,177	,240	,978	1,023
KA	-,156	,038	-,188		-4,071	,000	,954	1,049
thd	,000	,001	,045		,580	,562	,338	2,961
T	-,001	,001	-,111		-1,432	,153	,338	2,961

a. Dependent Variable: d

Coefficients<sup>a</sup>

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		t	Sig.	Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta				Tolerance	VIF
1 (Constant)	,185	,099			1,863	,063		
U	,001	,001	,046		,996	,320	,963	1,039
JK	-,007	,037	-,008		-,181	,856	,984	1,016
RDM	-,060	,048	-,057		-1,241	,215	,965	1,036
KA	-,158	,042	-,191		-3,750	,000	,786	1,273
DU	,051	,058	,040		,879	,380	,981	1,020
HD	-,025	,056	-,030		-,440	,660	,448	2,233
TPRC	,046	,044	,053		1,041	,299	,793	1,261
T	,000	,001	-,053		-,845	,399	,517	1,935
Inthd	-,014	,022	-,053		-,660	,509	,317	3,152

a. Dependent Variable: d