

**PENERAPAN REGRESI *STRATIFIED COX* DENGAN
METODE *CONDITIONAL 1* PADA DATA KEJADIAN
BERULANG TIDAK IDENTIK**

SKRIPSI

oleh:

Lintang Mentari Annisa Asri

105090500111001



**PROGRAM STUDI STATISTIKA
JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2014**

**PENERAPAN REGRESI *STRATIFIED COX* DENGAN
METODE *CONDITIONAL 1* PADA DATA KEJADIAN
BERULANG TIDAK IDENTIK**

SKRIPSI

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

oleh:

**Lintang Mentari Annisa Asri
105090500111001**



**PROGRAM STUDI STATISTIKA
JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2014**

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**PENERAPAN REGRESI *STRATIFIED COX* DENGAN
METODE *CONDITIONAL 1* PADA DATA KEJADIAN
BERULANG TIDAK IDENTIK**

oleh:

Lintang Mentari Annisa Asri

105090500111001

Setelah dipertahankan di depan Majelis Penguji

Pada tanggal 4 Juli 2014

**Dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Sains dalam bidang Statistika**

Pembimbing

Prof. Dr. Ir. Loekito Adi Soehono, M. Agr

NIP. 19470327 197412 1 001

Mengetahui,

Ketua Jurusan Matematika

Fakultas MIPA Universitas Brawijaya

Dr. Abdul Rouf Alghofari, M.Sc

NIP. 19670907 199203 1 001

LEMBAR PENYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Lintang Mentari Annisa Asri
NIM : 105090500111001
Penulis Skripsi Berjudul :

**PENERAPAN REGRESI *STRATIFIED COX* DENGAN
METODE *CONDITIONAL 1* PADA DATA KEJADIAN
BERULANG TIDAK IDENTIK**

Dengan ini menyatakan bahwa:

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

Demikian pernyataan ini dibuat dengan segala kesadaran.

Malang, 4 Juli 2014
Yang menyatakan,

(Lintang Mentari Annisa Asri)
NIM. 105090500111001

PENERAPAN REGRESI *STRATIFIED COX* DENGAN METODE *CONDITIONAL 1* PADA DATA KEJADIAN BERULANG TIDAK IDENTIK

ABSTRAK

Dalam penelitian di bidang medis, seorang pasien dengan penyakit tertentu mungkin saja mengalami kekambuhan beberapa kali. Setiap kali terjadi kambuh dapat terindikasi gejala yang lebih parah dari sebelumnya (kejadian berulang tidak identik). Model regresi *stratified Cox* dengan metode *Conditional 1* pada analisis survival digunakan untuk mengetahui pengaruh peubah penjelas terhadap kejadian berulang. Tujuan penelitian ini adalah membentuk model regresi *stratified Cox* dengan metode *Conditional 1* pada masalah kejadian *stroke* berulang pasien rawat inap RSI UNISMA Malang dan mengetahui peubah penjelas yang mempengaruhi laju kekambuhan *stroke*. Digunakan data sekunder yang berasal dari arsip rekam medis mengenai karakteristik pasien penyakit *stroke* di RSI UNISMA Malang antara Juli 2012 sampai November 2013. Pemilihan model terbaik dilakukan dengan metode eliminasi langkah mundur, menghasilkan model regresi Cox dengan satu peubah penjelas (terapi Ringer Laktat). Terapi Ringer Laktat merupakan infus untuk menggantikan cairan yang hilang dari tubuh pasien *stroke*. Pemeriksaan kesesuaian model dengan sisaan Cox-Snell menunjukkan model tidak sesuai dan perlu dilakukan stratifikasi. Pemeriksaan asumsi menggunakan grafik log minus log dan dilakukan pengelompokan berdasarkan kejadian. Peubah terapi Ringer Laktat mempengaruhi laju kekambuhan penyakit *stroke*. Pasien dengan pemberian terapi Ringer Laktat memiliki peluang lebih rendah mengalami kekambuhan *stroke* dibanding pasien tanpa pemberian terapi Ringer Laktat.

Kata Kunci: Kejadian Berulang Tidak Identik, Conditional 1

APPLICATION OF STRATIFIED COX REGRESSION WITH CONDITIONAL 1 METHOD ON NON IDENTICALLY RECURRENT EVENT DATA

ABSTRACT

In many medical research, patient with a particular disease often relapsed for several times. Whenever a relapse occurs, it can be indicated by more severe symptoms than the previous (non identically recurrent event). The Stratified Cox regression model with Conditional 1 method on survival analysis were used to determine the effect of explanatory variables on the recurrent event. The aim of this study is to form a stratified Cox regression model with Conditional 1 method on the issue of recurrent stroke patient at RSI UNISMA Malang and to understand the explanatory variable that affected the rate of recurrence of stroke. Secondary data were taken from the archive of the stroke patient's characteristics medical record at RSI UNISMA Malang between July 2012 and November 2013. The selection of the best model was conducted by using backward elimination method, generated Cox regression model with one explanatory variable (Ringer Lactate therapy). Ringer Lactate infusion is to replace fluids lost from the body of stroke patients. Based on goodness of fit with Cox-Snell residual indicate that the model is not appropriate and needs stratification. The examination assumption used the log minus log graphs and stratification based events. Variable Ringer Lactate therapy affect the rate of recurrence stroke. Patients with Ringer Lactate therapy have a lower chance of experiencing a recurrence stroke than patients without the Ringer Lactate.

Keyword: Non Identically Recurrent Event, Conditional 1

KATA PENGANTAR

Puji Syukur kehadiran Allah SWT atas berkat, rahmat, dan hidayah-Nya sehingga Skripsi dengan judul Penerapan Regresi *Stratified Cox* dengan Metode *Conditional I* pada Data Kejadian Berulang Tidak Identik dapat terselesaikan dengan baik.

Dalam penyusunan Skripsi ini, penulis telah banyak dibantu oleh berbagai pihak. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Bapak Prof. Dr. Ir. Loekito Adi S., M. Agr selaku dosen pembimbing yang telah memberikan motivasi, bimbingan dan pengarahan hingga skripsi ini terselesaikan dengan baik.
2. Ibu Dr. Ir. Ni Wayan Surya Wardhani MS selaku dosen penguji I atas saran dan masukan yang telah diberikan.
3. Ibu Dr. Rahma Fitriani, S.Si, M.Sc selaku dosen penguji II atas saran dan masukan yang telah diberikan.
4. Dr. Abdul Rouf Alghofari, M.Sc selaku Ketua Jurusan Matematika Fakultas MIPA Universitas Brawijaya.
5. Ibu, Bapak, Risang dan seluruh keluarga yang selalu memberikan kasih sayang, doa serta dukungan.
6. T. Inaya Z., Silvi P.W, dan Anjar A. sahabat sekaligus saudara yang selalu menemani dalam suka dan duka selama ini. Terima kasih untuk semuanya.
7. Carlin S., Eriza R, dan Reta Y.P. yang menyediakan waktu dan tempat untuk menemani belajar. Terima kasih sudah mendengarkan keluh kesah serta memberi dukungan dan semangat.
8. Wita, Ratna, Syarifa atas segala dukungan, semangat, doa dan kebersamaannya.
9. Ricki, Mella, dan Dewanti atas segala perhatian, bantuan dan motivasinya.
10. Teman-teman angkatan Statistika A 2010 dan Statistika B 2010 atas do'a, kebersamaan dan dukungan.
11. Keluarga Bapak M. Mansur Wahyudo yang sudah memberikan kasih sayang, perhatian, pengalaman, doa dan dukungan.
12. Seluruh staf pengajar Jurusan Matematika atas bantuan dan kerjasamanya.

13. Semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian penyusunan skripsi.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan. Oleh karena itu, berbagai saran ataupun kritik yang membangun akan sangat berguna bagi penulis dalam penulisan ilmiah selanjutnya.

Malang, 4 Juli 2014

Penulis



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
 BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Batasan Masalah	3
1.4 Tujuan Penelitian	3
1.5 Manfaat	3
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Analisis Survival	5
2.2 Data Tersensor	8
2.3 Kejadian Berulang pada Analisis Survival	10
2.4 Metode <i>Conditional I</i>	11
2.5 Model Regresi Cox	12
2.6 Pendugaan Parameter β	14
2.7 Pengujian Parameter	16
2.8 Pendugaan Fungsi Garis Dasar Risiko dan Fungsi Survival	17
2.9 Pemilihan Model Terbaik	18
2.10 Pengujian Kesesuaian Model	19
2.11 Asumsi Risiko Proporsional	20
2.12 <i>Stratified Proportional Hazard</i>	20
2.13 Interpretasi Rasio Risiko	22
2.14 <i>Stroke</i>	22

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Data	25
3.2 Metode	25

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Data Kejadian Berulang Tidak Identik	29
4.2 Pendugaan Parameter dan Pemilihan Model Terbaik	29
4.3 Pemeriksaan Kesesuaian Model	32
4.4 Pemeriksaan Asumsi Risiko Proporsional	32
4.5 Model Regresi <i>Stratified Cox</i> dengan Metode <i>Conditional 1</i>	34

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan	39
5.2 Saran	39

DAFTAR PUSTAKA	41
LAMPIRAN	45



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Contoh Data Kejadian Berulang	12
Tabel 4.1. Penduga Parameter β	30
Tabel 4.2. Nilai AIC Setiap Model	30
Tabel 4.3. Nilai $\hat{\beta}$, Salah Baku $\hat{\beta}$, dan Nilai-p Setelah Eliminasi Langkah Mundur	31
Tabel 4.4. Nilai $\hat{\beta}$, Salah Baku $\hat{\beta}$, dan Nilai-p Metode <i>Conditional I</i>	35
Tabel 4.5. Rasio Risiko Peubah Penjelas Terapi	36



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Kurva Fungsi Survival	7
Gambar 2.2. Kurva Fungsi <i>Hazard</i>	8
Gambar 2.3. Penyensoran Kanan	9
Gambar 2.4. Grafik Log Minus Log Fungsi Risiko yang Memenuhi Asumsi Risiko Proporsional	20
Gambar 3.1. Diagram Alir Analisis Regresi <i>Stratified Cox</i> Kejadian Berulang Tidak Identik	27
Gambar 4.1. Plot Sisaan Cox-Snell	32
Gambar 4.2. Plot Log Minus Log Terapi Kejadian 1, Terapi Kejadian 2, Terapi Kejadian 3	33



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Kejadian Berulang Tidak Identik Pasien Penyakit <i>Stroke</i> di RSI UNISMA Malang pada Januari 2012 hingga November 2013	45
Lampiran 2. Nilai Fungsi Garis Dasar Survival dan Fungsi Kumulatif Garis Dasar Risiko pada Waktu t	47
Lampiran 3. Pemilihan Model Terbaik	48
Lampiran 4. Hasil Perhitungan $S_{ij}(t)$ dan $H_{ij}(t)$	50
Lampiran 5. Hasil Perhitungan Sisaan Cox-Snell	54
Lampiran 6. Nilai Duga Parameter β untuk Setiap Strata pada Model Regresi <i>Stratified Cox</i> dengan Metode <i>Conditional I</i>	58
Lampiran 7. Fungsi Garis Dasar Risiko Setiap Strata pada Waktu t	59



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Analisis survival adalah metode statistika yang mempelajari waktu bertahan hidup individu terhadap suatu kejadian. Metode ini dapat diterapkan pada bidang sosial maupun ilmu alam, selain itu diterapkan pula pada kejadian kematian karena penyakit tertentu, keadaan sakit yang terulang kembali setelah pengobatan dan lain-lain (Allison, 1995).

Collet (2003) menyebutkan salah satu tujuan analisis survival adalah untuk mengetahui hubungan antara waktu kejadian (*time to failure*) dan peubah penjelas (*covariate*) yang terukur pada saat dilakukan penelitian. Analisis ini dapat dilakukan dengan metode regresi, salah satunya adalah menggunakan model regresi Cox. Pada model regresi Cox diasumsikan peubah-peubah penjelas memenuhi asumsi *proportional hazard* (PH). *Hazard* berarti risiko atau bahaya, yakni risiko atau kemungkinan kematian individu. Guo (2010) menyatakan bahwa asumsi risiko proporsional terpenuhi jika fungsi risiko suatu individu proporsional dengan fungsi risiko individu lain atau rasio risiko kejadian konstan setiap waktu.

Menurut Viswanathan (2011) dalam penelitian di bidang medis, seorang pasien dengan penyakit tertentu mungkin saja mengalami kekambuhan beberapa kali. Setiap kali terjadi kambuh yang berulang, terindikasi gejala yang sama atau bahkan lebih parah dari sebelumnya. Oleh karena itu, diperlukan analisis statistika untuk menangani kejadian berulang. Analisis survival dengan pendekatan *Counting Process* dan stratifikasi dapat digunakan pada data kejadian berulang.

Kejadian berulang terdiri atas kejadian berulang identik dan tidak identik. Pendekatan *Counting Process* dapat digunakan untuk mengatasi masalah data kejadian berulang identik. Model *stratified Cox* digunakan untuk kejadian berulang tidak identik dan memiliki tiga metode, yaitu *Conditional 1*, *Conditional 2* dan *Marginal*. Metode *Conditional 1* mengamati waktu bertahan hidup individu antara dua kejadian di mana waktu yang digunakan adalah mulai dari awal penelitian hingga terjadi kekambuhan penyakit. Individu dengan suatu penyakit diasumsikan berisiko mengalami kekambuhan

berikutnya. Kambuh pertama memiliki gejala yang berbeda dengan kambuh kedua, maka metode *Conditional 1* tepat digunakan untuk mengatasi kejadian berulang tidak identik (Kleinbaum dan Klein, 2005).

Salah satu contoh kejadian berulang tidak identik adalah penyakit *stroke*. *Stroke* merupakan kondisi di mana sel-sel otak mengalami kematian akibat gangguan aliran darah karena sumbatan atau pecahnya pembuluh darah di otak. Yayasan Stroke Indonesia (2012) menyatakan bahwa *stroke* adalah penyakit yang mematikan pada urutan ketiga, setelah jantung dan kanker. Penderita *stroke* pertama memiliki risiko kematian sebesar 18-37% dan 62% untuk penderita *stroke* berulang, artinya penderita *stroke* berulang berisiko dua kali lebih besar daripada penderita *stroke*.

Pada penelitian sebelumnya, Laksmawati (1999) menyebutkan bahwa faktor risiko hipertensi, keteraturan minum obat dan Diabetes Mellitus (DM) berpengaruh terhadap kejadian *stroke* berulang, sedangkan usia, jenis kelamin dan hiperkolestrol tidak. Siswanto (2005) juga menjelaskan bahwa faktor risiko yang berpengaruh untuk terjadinya *stroke* berulang adalah hipertensi, DM, kelainan jantung dan keteraturan minum obat.

Pada penelitian ini, akan diterapkan metode *Conditional 1* pada kejadian *stroke* berulang pasien rawat inap RSI UNISMA Malang. Metode *Conditional 1* dapat digunakan untuk mengatasi kejadian kekambuhan *stroke* karena termasuk kejadian berulang tidak identik yang ditandai dengan gangguan syaraf berbeda dari *stroke* sebelumnya. Peubah penjelas yang digunakan adalah jenis kelamin, riwayat penyakit keluarga, status hipertensi, status hiperkolestrol dan jenis terapi (Ringer Laktat, Ringer Asetat dan Normal Saline) yang diberikan pada pasien.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana membentuk model regresi *stratified Cox* dengan metode *Conditional 1* pada masalah kejadian *stroke* berulang pasien rawat inap RSI UNISMA Malang?
2. Peubah apa saja yang berpengaruh terhadap laju kekambuhan penyakit *stroke* pada pasien rawat inap RSI UNISMA Malang?

1.3 Batasan Masalah

Penelitian ini dibatasi pada masalah:

1. Data yang digunakan adalah faktor risiko terjadinya kejadian *stroke* berulang, yaitu jenis kelamin, riwayat penyakit keluarga, status hipertensi, status hiperkolesterol dan jenis terapi (Ringer Laktat, Ringer Asetat dan Normal Saline) yang diberikan pada pasien.
2. Model yang digunakan adalah model regresi *stratified Cox* dengan metode *Conditional I* dan melakukan stratifikasi berdasarkan urutan kejadian.

1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Membentuk model regresi *stratified Cox* dengan metode *Conditional I* pada masalah kejadian *stroke* berulang pasien rawat inap RSI UNISMA Malang.
2. Mengetahui peubah penjelas yang berpengaruh terhadap laju kekambuhan penyakit *stroke* pada pasien rawat inap RSI UNISMA Malang.

1.5 Manfaat

Manfaat dari penelitian ini diharapkan peneliti dapat menggunakan model regresi *stratified Cox* dengan metode *Conditional I* pada masalah kejadian berulang tidak identik. Hasil penelitian ini dapat menjadi informasi berkaitan dengan faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya *stroke* berulang sehingga membantu dalam perencanaan pengobatan serta pencegahan terhadap kejadian *stroke*.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Analisis Survival

Kleinbaum dan Klein (2005) menjelaskan bahwa analisis survival adalah kumpulan prosedur statistika untuk menganalisis data, di mana data yang digunakan berupa waktu hingga terjadinya suatu kejadian. Waktu survival dapat didefinisikan sebagai waktu awal observasi hingga individu mengalami kejadian, dalam tahun, bulan atau hari. Kejadian dapat berupa kematian, kesembuhan, kekambuhan atau kejadian lain yang ditentukan oleh peneliti. Tujuan analisis survival adalah:

1. Mengestimasi dan menginterpretasi fungsi survival dan/atau fungsi *hazard*.
2. Membandingkan fungsi survival dan/atau fungsi *hazard* pada dua kelompok atau lebih.
3. Mengestimasi hubungan antara peubah penjelas dan waktu survival.

Menurut Allison (1995) bahwa waktu survival sebagai peubah respon yang merupakan peubah acak bukan negatif dilambangkan dengan T dan memiliki fungsi peluang kumulatif.

$$F(t) = P(T \leq t) = \int_0^t f(u) du \quad (2.1)$$

Persamaan (2.1) adalah fungsi peluang kumulatif yang merupakan peluang bahwa peubah acak T kurang dari sama dengan waktu t . Fungsi survival merupakan komplemen dari fungsi peluang kumulatif yaitu:

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

dan fungsi kepekatan peluang adalah turunan fungsi sebaran terhadap t :

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

Fungsi *hazard* merupakan laju suatu individu untuk mengalami kejadian dalam interval t sampai $t + \Delta t$. Dapat dikatakan pula bahwa fungsi risiko (*hazard*) adalah limit dari peluang kegagalan jika Δt mendekati nol:

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

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t \cdot S(t)}$$

$$h(t) = \frac{1}{S(t)} \left(\frac{dF(t)}{dt} \right) \quad (2.4)$$

sehingga dapat dihasilkan fungsi risiko:

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} \quad (2.5)$$

dan fungsi risiko kumulatif:

$$H(t) = \int_0^t h(u) du \quad (2.6)$$

Dari definisi turunan $F(t)$ terhadap t yaitu $f(t)$ dan fungsi risiko pada persamaan (2.4) diperoleh

$$h(t) = \frac{1}{S(t)} \left(\frac{d(1 - S(t))}{dt} \right)$$

diasumsikan

$$\frac{d \ln S(t)}{dS(t)} = \frac{1}{S(t)}$$

sehingga,

$$h(t) = \frac{d \ln S(t)}{dS(t)} \left(\frac{d(1 - S(t))}{dt} \right)$$

$$h(t) = \frac{d \ln S(t)}{dS(t)} \left(- \frac{dS(t)}{dt} \right)$$

$$h(t) = -\frac{d \ln S(t)}{dt} \quad (2.7)$$

maka didapatkan

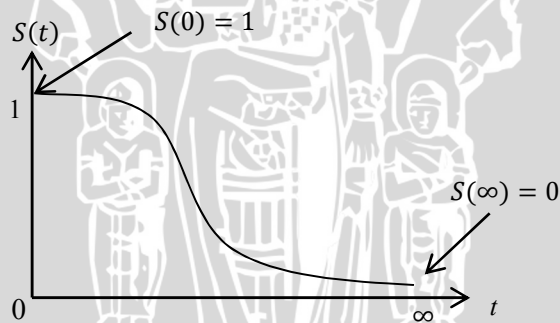
$$S(t) = \exp\{-H(t)\} \quad (2.8)$$

dan fungsi risiko kumulatif

$$H(t) = -\log S(t) \quad (2.9)$$

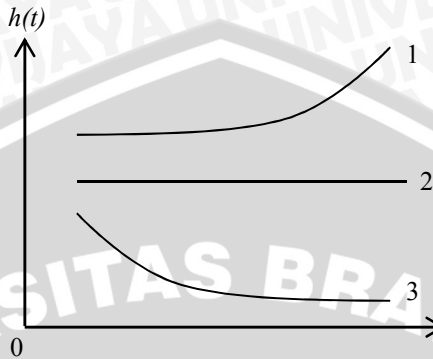
Kleinbaum dan Klein (2005) menjelaskan kurva fungsi survival memiliki beberapa karakteristik yang ditunjukkan pada Gambar 2.1, yaitu:

1. Tidak meningkat, cenderung menurun ketika t meningkat.
2. Pada $t = 0$, $S(t) = S(0) = 1$; artinya pada awal penelitian, karena belum ada individu yang mengalami kejadian gagal maka peluang survival saat itu adalah 1.
3. Pada $t = \infty$, $S(t) = S(\infty) = 0$; secara teori, jika periode penelitian bertambah tanpa batas, pada akhirnya tak ada individu yang akan bertahan hidup sehingga kurva survival akan mendekati nol.



Gambar 2.1. Kurva Fungsi Survival (Kleinbaum dan Klein, 2005)

Berbeda dengan fungsi survival, karakteristik kurva fungsi *hazard* adalah selalu bernilai non negatif ($h(t) \geq 0$) dan tidak memiliki batas atas. Gambar 2.2 menggambarkan tiga *hazard* yang berbeda yang tidak harus dimulai dari nilai 1 dan turun ke 0, melainkan dapat mulai dari mana saja dan naik atau turun ke segala arah dari waktu ke waktu.



Gambar 2.2. Kurva Fungsi *Hazard* (Kleinbaum dan Klein, 2005)

Grafik pertama menunjukkan fungsi *hazard* yang meningkat dari waktu ke waktu. Hal ini sesuai misal untuk pasien kanker yang tidak merespon pengobatan, di mana kejadian yang diamati adalah kematian. Waktu survival meningkat dan keadaan pasien menjadi lebih buruk. Potensi pasien untuk meninggal karena penyakit juga meningkat. Grafik kedua menunjukkan *hazard* konstan yang sesuai untuk orang sehat. Berapapun nilai t ditetapkan, maka $h(t)$ mempunyai nilai yang sama. Seseorang yang sehat sepanjang periode penelitian akan berpotensi menjadi sakit setiap saat akan tetap konstan. Dalam grafik ketiga, fungsi *hazard* menurun setiap waktu. Grafik sesuai dengan pasien yang baru sembuh dari operasi karena potensi untuk meninggal biasanya menurun seiring waktu setelah operasi meningkat.

2.2 Data Tersensor

Lee dan Wang (2003) menyatakan bahwa data tersensor adalah hasil pengamatan suatu individu di mana waktu terjadinya peristiwa tidak terobservasi secara penuh. Hal ini dapat terjadi misal dikarenakan pasien pulang paksa atau pindah rumah sakit.

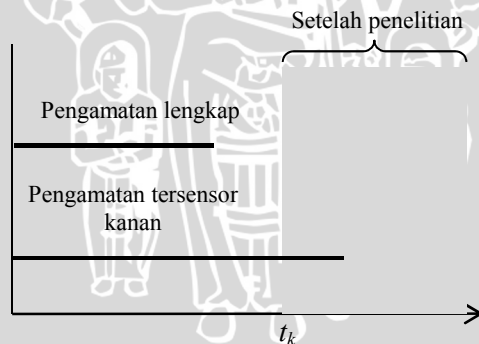
Analisis survival harus memperhatikan data tersensor. Menurut Kleinbaum dan Klein (2005) alasan terjadinya data tersensor adalah:

1. Individu tidak mengalami kejadian hingga penelitian berakhir.
2. Individu tidak mengikuti perawatan yang diberikan hingga masa akhir penelitian (*lost follow up*).

- Individu ditarik dari penelitian karena kematian (jika kematian bukan kejadian yang diobservasi) atau disebabkan alasan lain.

Allison (1995) menyebutkan 3 jenis data tersensor:

- Data tersensor kiri, apabila individu yang diobservasi mengalami kejadian kegagalan di bawah waktu yang telah ditetapkan atau ketika masa penelitian belum selesai. Sebagai contoh, sebuah studi dilakukan untuk menentukan distribusi dari waktu usia berapa tahun untuk pertama kalinya anak laki-laki di suatu sekolah tinggi mulai merokok. Pertanyaan yang diajukan adalah, “Kapan pertama kali Anda merokok?” Anak laki-laki yang tidak dapat mengingat kapan pertama kali merokok merupakan data pengamatan tersensor kiri.
- Data tersensor kanan, apabila individu mengalami kejadian kegagalan setelah batas kanan atau masih hidup sampai masa penelitian telah selesai. Sebagai contoh misalkan ingin diketahui berapa lama pasien rumah sakit akan bertahan hidup setelah melakukan transplantasi ginjal. Jika direncanakan akan dilakukan sepuluh tahun pengamatan, maka kemungkinan terdapat individu yang masih bertahan hidup. Dalam kasus ini, individu yang masih bertahan hidup merupakan pengamatan tersensor kanan. Gambar 2.3 menunjukkan penyensoran individu sebelah kanan, t_k adalah waktu berakhirnya penelitian.



Gambar 2.3. Penyensoran Kanan (Allison, 1995)

- Data tersensor interval, apabila individu mengalami kejadian kegagalan di antara interval waktu tertentu. Seperti pada contoh data tersensor kanan, sebuah studi dilakukan untuk mengetahui lama individu akan bertahan setelah transplantasi ginjal. Jika

pasien meninggal bukan akibat kegagalan transplantasi ginjal, maka dinyatakan sebagai tersensor interval.

2.3 Kejadian Berulang pada Analisis Survival

Kejadian berulang pada analisis survival mengamati waktu sampai dengan terjadinya kejadian, di mana kejadian tersebut berlangsung lebih dari sekali (berulang) untuk tiap individu. Berbeda dengan analisis survival pada umumnya yang hanya mengamati waktu kejadian sekali saja, pada analisis kejadian berulang diasumsikan bahwa tiap individu mungkin saja mengalami kejadian beberapa kali dalam masa penelitian. Tujuan analisis kejadian berulang adalah mengkaji hubungan peubah penjelas dengan angka kejadian yang mempertimbangkan beberapa kejadian berulang pada tiap individu penelitian (Hosmer dan Lemeshow, 1999).

Sebagai contoh untuk kejadian berulang adalah:

1. Serangan jantung berulang pada pasien pengobatan *Coroner Heart Diseases*.
2. Tumor berulang pada pasien pengobatan kanker kandung kemih.
3. Beberapa kejadian kemunduran ketajaman visual pada pasien dengan *mocular degeneration*. Kemunduran visual tersebut dapat terjadi berulang kali ada pasien, di mana setiap kali terjadi kegagalan tersebut mengindikasikan tahapan yang lebih parah dibandingkan sebelumnya.

Kleinbaum dan Klein (2005) menyebutkan terdapat dua jenis kejadian berulang dalam analisis, yaitu kejadian berulang identik dan tidak identik. Apabila kejadian berulang yang terjadi adalah sederajat atau urutan kejadian berulang tidak menyebabkan efek perbedaan tertentu maka disebut kejadian berulang identik. Sebagai contoh kasus serangan jantung, baik serangan pertama, kedua, ketiga dan seterusnya dianggap sama dan tidak lebih parah dari serangan sebelumnya. Kekambuhan ini dikatakan kejadian berulang identik.

Jika ada perbedaan kategori penyakit atau urutan kejadian berulang menyebabkan tingkat keparahan berbeda, maka disebut kejadian berulang tidak identik. Pada kasus *stroke*, terdapat perbedaan pada kambuh pertama, kedua dan selanjutnya. Kekambuhan kedua akan lebih parah dari kambuh pertama dan kambuh ketiga lebih parah pula dari kambuh kedua. Model *Stratified Cox* dapat digunakan menganalisis kejadian berulang, khususnya tidak identik.

Model *Stratified Cox* dibagi menjadi tiga metode, yaitu *Conditional 1*, *Conditional 2* dan *Marginal*.

Metode *Conditional 1* mengamati waktu bertahan hidup individu antara dua kejadian di mana waktu yang digunakan adalah mulai dari awal penelitian hingga terjadi kekambuhan penyakit. Individu dengan suatu penyakit diasumsikan berisiko mengalami kekambuhan berikutnya. Pada metode *Conditional 2* juga mengamati waktu bertahan hidup individu antara dua kejadian, namun waktu awal selalu dimulai dengan $t_0 = 0$ dan waktu akhirnya adalah panjang waktu sampai kambuh berikutnya. Waktu sampai terjadinya kekambuhan pertama tidak mempengaruhi susunan individu mana yang berisiko mengalami kambuh berikutnya. Metode *Marginal* mengasumsikan setiap kejadian pada individu dianggap tidak saling berhubungan. Setiap individu dianggap berisiko untuk semua kejadian yang mungkin terjadi, tanpa memperhatikan jumlah kejadian yang sebenarnya terjadi.

2.4 Metode *Conditional 1*

Villegas *et al.* (2013) mengatakan metode *Conditional 1* dapat disebut juga metode *Prentice, Williams, and Peterson (PWP) Conditional* yang mengasumsikan kejadian pertama akan mempengaruhi kejadian berikutnya. Pada metode ini fungsi garis dasar risiko dan parameternya berbeda untuk setiap kejadian, maka stratifikasi dilakukan berdasarkan urutan kejadian. Fungsi hazard individu ke- i untuk kejadian ke- j adalah

$$h_{ij}(t, \mathbf{x}) = h_{0j}(t) \exp \left(\sum_{p=1}^P \beta_{pj} x_{ijp} \right) \quad (2.10)$$

dengan β adalah parameter model regresi Cox dan $p = 1, 2, \dots, P$; P adalah banyak peubah penjelas.

Menurut Kleinbaum dan Klein (2005) struktur data pada penentuan waktu awal model *Stratified Cox* menggunakan *Conditional 1* berbeda dengan penentuan waktu awal pada analisis survival biasa. Semua waktu awal pada analisis survival biasa selalu nol, maka tidak perlu ditampilkan kolom waktu awal. Namun waktu awal pada model *Stratified Cox* perlu ditampilkan dan tidak selalu bernilai nol. Hal ini dikarenakan tiap individu akan mengalami kejadian berulang,

di mana waktu awal kejadian ke- $j + 1$ merupakan waktu akhir kejadian ke- j .

Tabel 2.1. Contoh Data Kejadian Berulang

ID (i)	Kejadian (j)	Status	Waktu Awal (t_0)	Waktu Kejadian (t_k)
1	1	1	0	12
1	2	0	12	18
2	1	1	0	6
2	2	1	6	15
3	1	1	0	7
3	2	0	7	10
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$

Sumber: Kleinbaum dan Klein (2005)

Kolom pertama pada Tabel 2.1 adalah identitas pasien (i), kolom kedua merupakan urutan kejadian (j), kolom ketiga adalah status pasien (1= gagal dan 0 = tersensor), kolom keempat adalah waktu awal (*start*), dan kolom kelima adalah waktu kejadian (*stop*). Pada analisis survival, status pasien dikategorikan 1 jika pasien mengalami kejadian selama periode penelitian dan 0 jika pasien tidak mengalami kejadian hingga penelitian berakhir (tersensor). Berdasarkan Tabel 2.1, misal individu pertama mengalami kejadian *stroke* dan dirawat di rumah sakit dari hari pertama ($t_0 = 0$) hingga hari ke-12 ($t_k = 12$). Keadaan pasien membaik (status = 1) dan dipulangkan. Pasien mengalami kekambuhan *stroke* kedua dan dirawat di rumah sakit selama 6 hari ($t_0 = 12$ dan $t_k = 18$). Pasien dipindah ke rumah sakit lain, maka status pasien adalah tersensor (status = 0).

2.5 Model Regresi Cox

Collet (2003) menyebutkan bahwa regresi Cox juga dikenal sebagai model risiko proporsional karena dilandasi asumsi proporsional pada fungsi risiko. Secara umum, model regresi Cox dihadapkan pada situasi di mana kemungkinan kematian individu pada suatu waktu dipengaruhi oleh satu atau lebih peubah penjelas. Model

regresi Cox diperkenalkan oleh Sir David Cox pada tahun 1972 dan digunakan untuk menganalisis peubah penjelas yang berpengaruh pada waktu survival individu. Misal, pengaruh jenis kelamin, kadar kolesterol, status hipertensi dan kadar gula darah terhadap waktu ketahanan hidup pasien penyakit *stroke*.

Model regresi Cox adalah:

$$h_{ij}(t, \mathbf{x}) = h_0(t) \psi(\mathbf{x}_{ij}) \quad (2.11)$$

dengan

$$\psi(\mathbf{x}_{ij}) = \frac{h_{ij}(t)}{h_0(t)} \quad (2.12)$$

di mana

- i : 1, 2, ..., M; M : banyak individu yang diamati
- j : 1, 2, ..., N_i ; N_i : banyak kejadian pada individu ke- i
- $h_0(t)$: fungsi risiko pada $\mathbf{x}_{ij} = 0$ (fungsi garis dasar risiko)
- $\psi(\mathbf{x}_{ij})$: fungsi dari vektor peubah penjelas untuk kejadian ke- j pada individu ke- i

Persamaan (2.11) menunjukkan pada waktu t risiko kematian individu dengan peubah penjelas $\mathbf{x}_{ij}$ relatif terhadap risiko kematian individu pada $\mathbf{x}_{ij} = 0$. Risiko relatif $\psi(\mathbf{x}_{ij})$ tidak bernilai negatif, sehingga dapat ditulis sebagai $\exp(\eta_{ij})$, η_{ij} adalah kombinasi linier dari P parameter dan peubah penjelas

$$\eta_{ij} = \sum_{p=1}^P \beta_p x_{ijp}$$

di mana β adalah parameter model regresi Cox dan $p = 1, 2, \dots, P$; P adalah banyak peubah penjelas. Dari persamaan (2.11), model regresi Cox menjadi

$$h_{ij}(t, \mathbf{x}) = h_0(t) \exp \left(\sum_{p=1}^P \beta_p x_{ijp} \right) \quad (2.13)$$

2.6 Pendugaan Parameter β

Koefisien β pada model regresi Cox untuk kejadian berulang, yang merupakan parameter tidak diketahui, dapat diduga dengan menggunakan metode *Maximum Partial Likelihood*. Anggap F adalah waktu kegagalan yang berbeda, maka fungsi *Likelihood* adalah (Collet, 2003)

$$L(\beta) = \prod_{f=1}^F \frac{\exp(\beta' x_f)}{\sum_{l \in R_f} \exp(\beta' x_l)} \quad (2.14)$$

R_f adalah himpunan risiko (*risk set*) pada waktu t_f atau himpunan individu yang bertahan hidup sampai waktu penelitian t_f . Persamaan (2.14) dapat diubah dalam bentuk log natural agar lebih mudah menerapkan metode penduga *Maximum Partial Likelihood*:

$$\begin{aligned} \ln L(\beta) &= \sum_{f=1}^F \left[\ln(\exp(\beta' x_f)) - \ln\left(\sum_{l \in R_f} \exp(\beta' x_l)\right) \right] \\ \ln L(\beta) &= \sum_{f=1}^F \left[\beta' x_f - \ln\left(\sum_{l \in R_f} \exp(\beta' x_l)\right) \right] \end{aligned} \quad (2.15)$$

Memaksimumkan $\ln L(\beta)$ untuk memperoleh β dilakukan dengan menurunkan persamaan (2.15) terhadap β dan disamakan dengan nol:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \ln L(\beta)}{\partial \beta} &= \sum_{f=1}^F \left\{ x_f - \frac{\sum_{l \in R_f} x_l \exp(\beta' x_l)}{\sum_{l \in R_f} \exp(\beta' x_l)} \right\} \\ &= \sum_{f=1}^F \left\{ x_f - \sum_{l \in R_f} w_{fl}(\beta) x_l \right\} \end{aligned} \quad (2.16)$$

di mana

$$w_{fl}(\beta) = \frac{\exp(\beta' x_l)}{\sum_{l \in R_f} \exp(\beta' x_l)}$$

Turunan kedua persamaan (2.15) merupakan dasar untuk menduga ragam β :

$$\frac{\partial^2 \ln L(\beta)}{\partial \beta'^2} = - \sum_{f=1}^F \left\{ \frac{\left(\sum_{l \in R_f} \exp(\beta' x_l) \right) \left(\sum_{l \in R_f} x_l^2 \exp(\beta' x_l) \right) - \left(\sum_{l \in R_f} x_l \exp(\beta' x_l) \right)^2}{\sum_{l \in R_f} \exp(\beta' x_l)^2} \right\} \quad (2.17)$$

Negatif dari persamaan (2.17) disebut *observed information matrix* (Hosmer dan Lemeshow, 1999):

$$I(\beta) = - \frac{\partial^2 \ln L(\beta)}{\partial \beta'^2} \quad (2.18)$$

sedangkan ragam bagi penduga β adalah

$$\text{var}(\hat{\beta}) = I(\hat{\beta})^{-1} \quad (2.19)$$

sehingga salah baku bagi $\hat{\beta}$, $\text{SE}(\hat{\beta})$ adalah positif dari akar kuadrat diagonal persamaan (2.19).

Collet (2003) juga menjelaskan $\hat{\beta}$ bahwa dapat diperoleh dengan cara iterasi Newton-Raphson untuk memaksimumkan fungsi *Partial Likelihood*. Penduga parameter β pada saat iterasi ke (c+1) adalah

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

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

$I(\hat{\beta}_c)^{-1}$ adalah kebalikan dari *observed information* dan $u(\hat{\beta}_c)$ sama dengan persamaan (2.16). Iterasi Newton-Raphson dimulai dengan pemberian nilai $\hat{\beta}_0 = 0$, proses diteruskan sampai selisih $\hat{\beta}_{c+1}$ dan $\hat{\beta}_c$ memberi ketelitian kurang dari 1×10^{-6} ($\hat{\beta}_{c+1} - \hat{\beta}_c < 1 \times 10^{-6}$). Pada regresi Cox untuk kejadian berulang, pedugaan ragam bagi $\hat{\beta}$ dilakukan dengan metode penduga *Robust*.

Ezell *et al.* (2003) menyebutkan bahwa metode penduga *Robust* dapat mengurangi ragam yang bias akibat terdapat kejadian tidak

saling bebas pada suatu individu. Pendugaan ragam bagi $\hat{\beta}$ dengan metode penduga Robust dapat dituliskan:

$$\text{var}_R(\hat{\beta}) = \mathbf{I}(\hat{\beta})^{-1} \left(\mathbf{G}(\hat{\beta}) \mathbf{G}'(\hat{\beta}) \right) \mathbf{I}(\hat{\beta})^{-1} \quad (2.20)$$

di mana $\mathbf{G}(\hat{\beta})$ adalah

$$\mathbf{G}(\hat{\beta}) = \mathbf{u}(\hat{\beta}) - \left(\sum_{f=1}^F \frac{\exp(\mathbf{B}' \mathbf{x}_l)}{\sum_{l \in R_f} \exp(\mathbf{B}' \mathbf{x}_l)} \right) \mathbf{u}(\hat{\beta})$$

2.7 Pengujian Parameter

Hosmer dan Lemeshow (1999) menjelaskan bahwa pengujian parameter secara parsial dilakukan melalui statistik uji Z untuk mengetahui pengaruh setiap β_p secara individual terhadap peubah respon berlandaskan hipotesis berikut:

$$\begin{aligned} H_0: \beta_p &= 0 && \text{(peubah prediktor ke- } p \text{ tidak berpengaruh terhadap peubah respon)} \\ H_1: \beta_p &\neq 0 && \text{(peubah prediktor ke- } p \text{ berpengaruh terhadap peubah respon)} \end{aligned}$$

Sebaran penarikan contoh bagi $\hat{\beta}_p$ adalah

$$\hat{\beta}_p \sim N(\beta_p, \mathbf{I}(\hat{\beta})^{-1})$$

dengan $\mathbf{I}(\hat{\beta})^{-1}$ adalah $\text{var}(\hat{\beta})$ pada persamaan (2.19). Statistik uji yang digunakan dalam regresi Cox adalah uji Wald berupa rasio antara penduga parameter β_p , yakni $\hat{\beta}_p$ dengan salah baku $\hat{\beta}_p$, $\text{SE}(\hat{\beta}_p)$ adalah positif dari akar kuadrat diagonal persamaan (2.19). Statistik uji Wald adalah ; $p = 1, 2, \dots, P$ (2.21)

$$\frac{\hat{\beta}_p}{\text{SE}(\hat{\beta}_p)} \sim Z$$

Hipotesis nol ditolak jika $|W| > Z_{\alpha/2}$.

2.8 Pendugaan Fungsi Garis Dasar Risiko dan Fungsi Survival

Collet (2003) menyatakan bahwa metode *Maximum Likelihood* dapat digunakan untuk menduga fungsi garis dasar risiko. Anggap F banyaknya waktu kegagalan berbeda dari d_f (banyaknya kejadian pada waktu $t_{(f)}$) dan n_f merupakan individu yang bertahan hidup hingga waktu $t_{(f)}$. Penduga fungsi garis dasar risiko pada waktu $t_{(f)}$ adalah

$$\hat{h}_0(t_{(f)}) = 1 - \hat{\xi}_f \quad (2.22)$$

di mana $\hat{\xi}_f$ adalah solusi dari persamaan

$$\sum_{l \in D(t_{(f)})} \frac{\exp(\hat{\beta}' \mathbf{x}_{(f)})}{1 - \hat{\xi}_f \exp(\hat{\beta}' \mathbf{x}_{(l)})} = \sum_{l \in R(t_{(f)})} \exp(\hat{\beta}' \mathbf{x}_{(l)}) \quad (2.23)$$

Pada saat $d_f = 1$ untuk $f = 1, 2, \dots, F$, ruas kiri pada persamaan (2.23) akan menjadi

$$\hat{\xi}_f = \left(1 - \frac{\exp(\hat{\beta}' \mathbf{x}_{(f)})}{\sum_{l \in R(t_{(f)})} \exp(\hat{\beta}' \mathbf{x}_{(l)})} \right) \exp(-\hat{\beta}' \mathbf{x}_{(f)})$$

untuk $d_f > 1$ nilai $\hat{\xi}_f$ adalah

$$\hat{\xi}_f = \exp \left(\frac{-d_f}{\sum_{l \in R(t_{(f)})} \exp(\hat{\beta}' \mathbf{x}_{(l)})} \right)$$

Risiko kejadian diasumsikan konstan terhadap waktu kejadian yang berdekatan, maka diperoleh penduga fungsi garis dasar risiko yang merupakan rasio penduga fungsi risiko dengan interval waktu.

$$\hat{h}_0(t) = \frac{1 - \hat{\xi}_f}{t_{(f+1)} - t_{(f)}} \quad (2.24)$$

di mana $t_{(f)} \leq t < t_{(f+1)}$, $f = 1, 2, \dots, F$ dan $\hat{h}_0(t) = 0$ untuk $t < t_{(1)}$.

Peubah $\hat{\xi}_f$ merupakan penduga peluang ketahanan hidup individu pada interval waktu $t_{(f)}$ sampai $t_{(f+1)}$. Penduga garis dasar survival adalah

$$\hat{S}_0(t) = \prod_{f=1}^F \hat{\xi}_f \quad (2.25)$$

$t_{(f)} \leq t < t_{(f+1)}, f=1, 2, \dots, F-1$

$$\hat{S}_0(t) \begin{cases} 1, & \text{untuk } t < t_1 \\ 0, & \text{untuk } t \geq t_k \end{cases}$$

Berdasarkan persamaan (2.9), diperoleh penduga fungsi garis dasar kumulatif:

$$\hat{H}_0(t) = -\log \hat{S}_0(t) = -\sum_{f=1}^F \log \hat{\xi}_f$$

$t_{(f)} \leq t < t_{(f+1)}, f=1, 2, \dots, F-1$

$$\hat{H}_0(t) \begin{cases} 1, & \text{untuk } t < t_1 \\ 0, & \text{untuk } t \geq t_k \end{cases}$$

Fungsi risiko kumulatif didapatkan dengan menyelesaikan persamaan (2.13)

$$\hat{H}_{ij}(t) = \int_0^t \hat{h}_{ij}(u) du = \exp(\hat{\beta}' x_{(ij)}) \hat{H}_0(t)$$

Fungsi survival untuk tiap individu adalah

$$\hat{S}_{ij}(t) = \hat{S}_0(t)^{\exp(\hat{\beta}' x_{(ij)})}$$

2.9 Pemilihan Model Terbaik

Sama dengan analisis regresi klasik, pada analisis regresi Cox juga perlu dilakukan pemilihan model terbaik. Hal ini dilakukan untuk mengidentifikasi peubah penjelas yang berpotensi masuk dalam komponen linier model regresi Cox. Draper dan Smith (1992) menyebutkan beberapa cara yang digunakan dalam pemilihan model terbaik seperti prosedur seleksi maju (*forward selection*), prosedur

eliminasi langkah mundur (*backward elimination procedure*) dan prosedur bertatar (*stepwise procedure*).

Pada prosedur eliminasi langkah mundur, model awal yang dibentuk memuat seluruh peubah penjelas. Secara bertahap mengurangi banyaknya peubah penjelas sampai suatu keputusan dicapai untuk menggunakan persamaan yang didapatkan dengan jumlah peubah tertentu. Eliminasi dilakukan pada peubah yang paling tidak berpengaruh. Proses dihentikan ketika diperoleh nilai terbesar statistik uji Wald dari peubah penjelas.

Model terbaik memiliki *Akaike Information Criterion* (AIC) terkecil (Collet, 2003):

$$AIC = -2\ln\hat{L} + 2P \quad (2.26)$$

$\ln\hat{L}$: nilai log natural fungsi likelihood model regresi Cox sesuai persamaan (2.15)

P : banyaknya peubah penjelas dalam model regresi Cox

2.10 Pengujian Kesesuaian Model

Kesesuaian model regresi Cox dengan data dapat dilakukan dengan cara memeriksa sisaan, seperti sisaan Cox-Snell:

$$r_{C_{ij}} = \exp(\hat{\beta}'x_{(ij)})\hat{H}_0(t_{ij}) \quad (2.27)$$

di mana

$r_{C_{ij}}$: sisaan Cox-Snell individu ke- i pada kejadian ke- j

$\hat{H}_0(t_{ij})$: penduga fungsi kumulatif garis dasar risiko pada waktu t_{ij}

Pada pengamatan tersensor, sisaan Cox-Snell $r_{C_{ij}}$ dimodifikasi menjadi $r'_{C_{ij}}$ di mana

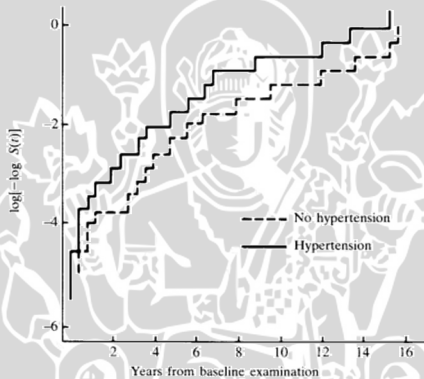
$$\hat{H}_0(t) \begin{cases} r_{C_{ij}} & , \text{ untuk pengamatan penuh} \\ r_{C_{ij}} + 1 & , \text{ untuk pengamatan tersensor} \end{cases}$$

Model regresi Cox dikatakan sesuai, jika plot antara log natural kumulatif risiko dengan log natural sisaan Cox-Snell membentuk garis lurus melalui titik origin (0,0) (Collet, 2003).

2.11 Asumsi Risiko Proporsional

Risiko proporsional merupakan asumsi penting yang mendasari regresi Cox. Asumsi ini terpenuhi apabila rasio antara fungsi risiko suatu kategori dengan kategori lain dari faktor penyebab kegagalan konstan setiap waktu.

Pemeriksaan asumsi dilakukan secara grafis dengan membuat plot antara $\log\{-\log[S(t,x)]\}$ (log minus log) terhadap waktu survival. Jika grafis log minus log terhadap waktu survival untuk beberapa kategori pada satu peubah penjelas terlihat sejajar (tidak saling berpotongan) maka asumsi risiko proporsional terpenuhi dan peubah penjelas dapat dimasukkan dalam model (Kleinbaum dan Klein, 2005).



Gambar 2.4. Grafik Log Minus Log Fungsi Risiko yang Memenuhi Asumsi Risiko Proporsional (Lee dan Wang, 2003)

Terlihat pada Gambar 2.4, kurva untuk kategori hipertensi (1) dan tidak hipertensi (0) tidak saling berpotongan. Hal ini menunjukkan rasio antara fungsi risiko pasien hipertensi dengan tidak hipertensi konstan setiap waktu.

2.12 Stratified Proportional Hazard

Dalam beberapa kasus asumsi risiko proporsional tidak terpenuhi, di mana rasio antara fungsi risiko suatu kategori dengan kategori lain dari faktor penyebab kegagalan dipengaruhi oleh waktu. Jika asumsi tidak terpenuhi, maka perlu mengontrol peubah penjelas yang tidak memenuhi asumsi dengan cara menstratifikasi peubah.

Menurut Ata dan Sozer (2007), regresi *stratified Cox* adalah modifikasi model regresi Cox dengan menstratakan peubah penjelas yang tidak memenuhi asumsi risiko proporsional. Peubah penjelas yang memenuhi asumsi risiko proporsional dimasukkan dalam model sedangkan peubah yang distratakan tidak.

Anggap terdapat P peubah penjelas dengan k peubah yang memenuhi asumsi risiko proporsional dan m yang tidak memenuhi. Peubah yang memenuhi asumsi dilambangkan $x_1, x_2, \dots, x_k$ dan peubah yang tidak memenuhi asumsi dilambangkan $z_1, z_2, \dots, z_m$. Untuk membentuk model regresi *stratified Cox* perlu didefinisikan peubah strata z^* , yang merupakan kombinasi kategori dari peubah z . Jumlah kombinasi strata yang terbentuk didefinisikan k^* .

Model umum regresi *stratified Cox* adalah

$$h_g(t, \mathbf{x}) = h_{0g}(t) \exp[\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k] \quad (2.28)$$

di mana

g : jumlah strata

$h_{0g}(t)$: fungsi garis dasar risiko untuk setiap strata

Pada model tersebut, g menyatakan strata ke- g . Peubah z^* tidak dimasukkan dalam model, tetapi peubah x yang memenuhi asumsi risiko proporsional dimasukkan dalam model. Selain itu, nilai fungsi garis dasar risiko $h_{0g}(t)$ berbeda untuk setiap strata. Nilai parameter $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$ sama untuk semua strata.

Persamaan (2.28) merupakan model *stratified Cox* tanpa ada interaksi antar peubah. Jika terdapat k^* strata dan k peubah yang terdapat pada model, maka model *stratified Cox* dengan interaksi adalah sebagai berikut:

$$h_g(t, \mathbf{x}) = h_{0g}(t) \exp[\beta_{1g} x_1 + \beta_{2g} x_2 + \dots + \beta_{kg} x_k] \quad (2.29)$$

Keuntungan apabila menggunakan model dengan interaksi adalah didapatkan model yang lebih akurat, yaitu dalam hal efek peubah yang mungkin berbeda pada strata yang berbeda dapat diketahui. Akan tetapi model *stratified Cox* tanpa interaksi lebih sederhana karena banyak parameter yang harus ditaksir lebih sedikit dari parameter model dengan interaksi (Feriana, 2011).

2.13 Interpretasi Rasio Risiko

Ketika model regresi *stratified* Cox untuk data survival telah terbentuk, maka peneliti akan melakukan interpretasi koefisien regresi. Persamaan (2.13) merupakan bentuk model regresi *stratified* Cox yang tidak memungkinkan untuk melakukan interpretasi koefisien seperti pada regresi linier klasik. Oleh karena itu, diperlukan rasio risiko agar koefisien regresi dapat diinterpretasikan (Guo, 2010).

Rasio risiko (*Hazard Ratio* (HR)) adalah rasio dari fungsi risiko satu individu dengan fungsi risiko dari individu lain (Hosmer dan Lemeshow, 1999). Feriana (2011) menjelaskan misal memiliki dua peubah penjelas bersifat kategorik, yaitu x_1 dan x_2 . x_1 adalah status merokok (merokok = 1, tidak merokok = 0) dan x_2 adalah jenis kelamin (laki-laki = 1, perempuan = 0). Setelah pengecekan asumsi, ternyata didapatkan hasil peubah x_2 tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Maka peubah x_2 dikeluarkan dari model dan dibentuk strata. Model regresi *stratified* Cox adalah

$$h_g(t, \mathbf{x}) = h_{0g}(t) \exp[\beta_1 x_1], g = 1, 2$$

Pada masing-masing strata ambil individu yang memiliki karakteristik sama berdasarkan x_1 , yaitu:

1. Strata 1 (Laki-laki)

Individu A dengan $x_1 = 1$ dan individu B dengan $x_1 = 0$

$$HR = \frac{h_A}{h_B} = \frac{h_{01}(t) \exp[\beta_1 x_1 = 1]}{h_{01}(t) \exp[\beta_1 x_1 = 0]} = \exp[\beta_1]$$

2. Strata 2 (Perempuan)

Individu C dengan $x_1 = 1$ dan individu D dengan $x_1 = 0$

$$HR = \frac{h_C}{h_D} = \frac{h_{02}(t) \exp[\beta_1 x_1 = 1]}{h_{02}(t) \exp[\beta_1 x_1 = 0]} = \exp[\beta_1]$$

2.14 Stroke

Margatan (1997) menjelaskan *stroke* atau CVA (*Cerebro Vascular Accident*) adalah gangguan fungsi syaraf yang disebabkan oleh gangguan aliran darah dalam otak. Gangguan dapat timbul secara mendadak dalam beberapa detik atau secara cepat dalam beberapa jam dengan gejala sesuai dengan daerah yang terganggu.

Aliran darah yang terganggu atau berhenti membuat suplai oksigen dan zat makanan ke otak juga berhenti, sehingga sebagian otak tidak dapat berfungsi sebagaimana mestinya.

Irfan (2010) menyebutkan bahwa *stroke* dikategorikan dalam beberapa jenis, antara lain:

1. *Stroke* Iskemik

Hampir 70-80% *stroke* disebabkan oleh penyumbatan dan penyempitan sebuah arteri atau beberapa arteri yang mengarah ke otak. Hal ini disebut sebagai infark otak atau *stroke* iskemik. Pada orang berusia lanjut lebih dari 65 tahun, penyumbatan atau penyempitan dapat disebabkan oleh *aterosklerosis* (penumpukan lemak yang melapisi dinding pembuluh darah).

2. *Stroke* Hemoragik

Stroke hemoragik merupakan penyakit gangguan fungsional otak akut fokal (lokal) maupun global akibat terhambatnya aliran darah ke otak yang disebabkan oleh pendarahan suatu arteri serebralis. Darah yang keluar dari pembuluh darah dapat masuk ke dalam jaringan otak. Kejadian *stroke* hemoragik sering mengakibatkan kematian.

Secara umum faktor risiko *stroke* terbagi menjadi dua yaitu faktor risiko yang dapat diubah dan faktor yang tidak dapat diubah. Faktor risiko yang dapat diubah antara lain: kebiasaan merokok, hipertensi (tekanan darah tinggi), obesitas (kegemukan), hiperlipidemia (kadar kolesterol tinggi) dan hiperglikemia (DM). Faktor yang tidak dapat diubah antara lain: usia, jenis kelamin dan riwayat *stroke* keluarga.

Stroke berulang didefinisikan sebagai kejadian serebrovaskular baru yang mempunyai kriteria sebagai berikut (Hier *et al.*, 1992):

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

Xu *et al.* (2007) menyatakan bahwa kejadian *stroke* berulang umumnya berakibat fatal dibandingkan dengan kejadian yang pertama. Pada satu tahun pertama pascastroke, sebanyak 11,2% penderita mengalami kejadian *stroke* kedua. Kejadian *stroke* berulang dipengaruhi beberapa faktor risiko, semakin banyak faktor

risiko yang dimiliki oleh penderita maka semakin tinggi kemungkinan terjadi *stroke* berulang.

Irfan (2010) menjelaskan sebagian besar penderita *stroke* mengalami ketidakseimbangan cairan dan elektrolit. Oleh karena itu, dianjurkan para penderita *stroke* diberikan infus cairan intravena Ringer Laktat, Ringer Asetat, atau Normal Saline maksimal sebanyak 1500 cc/hari. Infus cairan intravena adalah pemberian sejumlah cairan ke dalam tubuh yang dimasukkan melalui pembuluh vena untuk menggantikan cairan atau zat-zat makanan dari tubuh.

Larutan Ringer Laktat (RL) adalah larutan isotoni Natrium Klorida, Kalium Klorida, Kalsium Klorida dan Natrium Laktat yang komposisinya mirip dengan cairan ekstraseluler. RL dimetabolisme di hati, maka tidak cocok untuk pasien yang mengalami gangguan hati (*liver*). Natrium penting untuk membantu mempertahankan volume dan keseimbangan cairan tubuh. Elektrolit-elektrolit ini dibutuhkan untuk menggantikan kehilangan cairan pada dehidrasi dan syok perdarahan.

Larutan Ringer Asetat (RA) merupakan salah satu cairan kristaloid yang dimetabolisme di otot. RA dapat digunakan sebagai pengganti kehilangan cairan akut (resusitasi), misalnya pada diare, demam berdarah, luka bakar dan pengganti cairan selama prosedur operasi maupun pada pasien *stroke* akut dengan komplikasi dehidrasi.

Normal Saline (NS) juga merupakan cairan kristaloid yang mempunyai komposisi Natrium dan Klorida. Sama halnya dengan RA yang digunakan sebagai pengganti cairan akut (resusitasi). Namun penggunaan dalam jumlah besar menyebabkan akumulasi natrium. Konsentrasi larutan RL lebih tinggi daripada RA dan NS, maka kerja larutan RL lebih baik dari yang lainnya.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Data

Data sekunder berasal dari arsip rekam medis mengenai karakteristik pasien penyakit *stroke* yang dirawat inap di RSI UNISMA Malang antara Juli 2012 hingga November 2013. Data disajikan pada Lampiran 1.

Peubah yang digunakan adalah:

1. Peubah respon : Waktu survival (dalam hari)
2. Peubah penjelas
 - a. JK : Jenis kelamin (laki-laki=1 dan perempuan=0)
 - b. HT : Status hipertensi (menderita hipertensi=1 dan tidak=0)
 - c. HK : Status hiperkolestrol (menderita hiperkolestrol=1 dan tidak=0)
 - d. Riwayat : Status riwayat penyakit keluarga (mempunyai riwayat penyakit=1 dan tidak=0)
 - e. Terapi : Pengobatan yang diterima pasien (menggunakan Ringer Laktat=1 dan tidak=0)

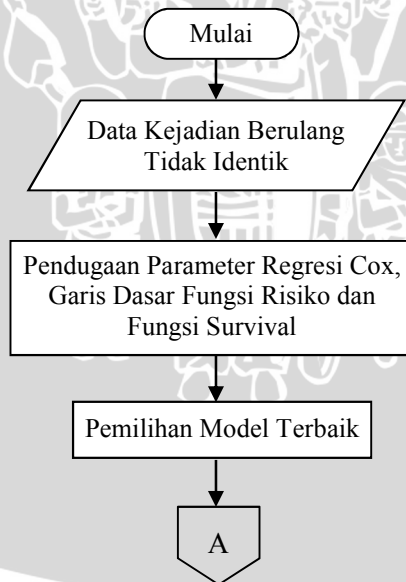
3.2 Metode

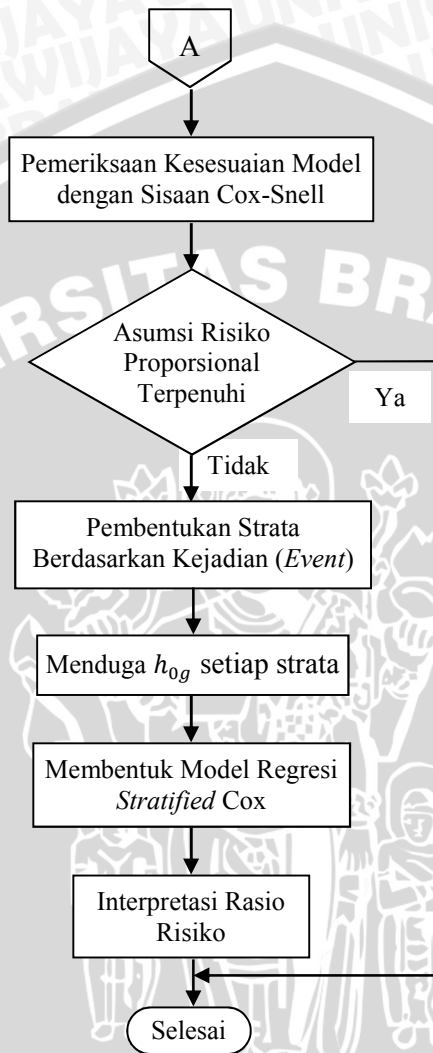
Metode analisis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menyajikan data kejadian berulang tidak identik seperti Tabel 2.1.
2. Pendugaan koefisien β regresi Cox menggunakan metode *Maximum Partial Likelihood* seperti persamaan (2.16). Pendugaan garis dasar risiko ($h_0(t)$) berdasarkan persamaan (2.24) dan pendugaan garis dasar survival ($S_0(t)$) berdasarkan persamaan (2.25).
3. Pendugaan ragam β regresi Cox dengan metode *Robust* sesuai dengan persamaan (2.20).
4. Pemilihan model terbaik regresi Cox dilakukan dengan prosedur eliminasi mundur dengan melihat nilai AIC setiap model yang terbentuk. Nilai AIC dihitung berdasarkan persamaan (2.26).

5. Pemeriksaan kesesuaian model dilakukan dengan uji sisaan Cox-Snell berdasarkan persamaan (2.27). Jika log natural kumulatif risiko dengan log natural sisaan Cox-snell membentuk garis lurus melalui titik origin (0,0) maka model sesuai.
6. Pemeriksaan asumsi risiko proporsional dilakukan dengan membuat plot $\log\{-\log[S(t,x)]\}$ (log minus log) terhadap waktu survival.
7. Jika asumsi risiko proporsional terpenuhi selanjutnya ke interpretasi model regresi Cox, sedangkan jika asumsi tidak terpenuhi perlu dilakukan stratifikasi berdasarkan kejadian.
8. Pembentukan model regresi *stratified* Cox
 - a. Membentuk strata berdasarkan kejadian berulang.
 - b. Menduga nilai garis dasar untuk setiap strata (h_{0g}).
 - c. Membentuk model regresi *stratified* Cox berdasarkan persamaan (2.28).
9. Interpretasi model regresi *stratified* Cox berdasarkan rasio risiko setiap strata.

Langkah-langkah analisis regresi *stratified* Cox dijelaskan dalam diagram alir pada Gambar 3.1.





Gambar 3.1. Diagram Alir Analisis Regresi *Stratified Cox* Kejadian Berulang Tidak Identik

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Data Kejadian Berulang Tidak Identik

Data kejadian berulang tidak identik disajikan pada Lampiran 1. Dari 110 pasien (56 laki-laki dan 54 perempuan) yang diamati selama 45 minggu, tercatat 143 kekambuhan penyakit *stroke* terjadi selama waktu penelitian. Sebanyak 110 kekambuhan pertama terjadi, kemudian terdapat 25 kejadian pasien yang mengalami kambuh *stroke* kedua dan terdapat 8 kejadian kekambuhan *stroke* ketiga. Diketahui bahwa 49% pasien memiliki riwayat penyakit *stroke* pada keluarga dan 51% pasien tidak memiliki riwayat penyakit. Hanya terdapat 43 pasien *stroke* yang mempunyai hipertensi dan 18 pasien penderita hiperkolestrol dari 110 pasien. Banyak pasien yang menderita hipertensi dan hiperkolestrol adalah 9 dari 110 pasien.

Kekambuhan pasien penyakit *stroke* tidak hanya disebabkan oleh faktor internal (jenis kelamin, riwayat penyakit keluarga, status hipertensi dan status hiperkolestrol), namun juga dipengaruhi oleh faktor eksternal seperti jenis obat atau terapi yang diberikan pada pasien. Oleh karena itu, dipertimbangkan jenis terapi Ringer Laktat sebagai salah satu faktor yang mempengaruhi kekambuhan penyakit *stroke*. Berdasarkan rekam medis, diketahui bahwa 51% dari 110 pasien mendapat terapi Ringer Laktat dan sisanya mendapat terapi lainnya, misal Ringer Asetat atau Normal Saline.

4.2 Pendugaan Parameter dan Pemilihan Model Terbaik

Pendugaan parameter β dilakukan dengan memaksimumkan fungsi *Partial Likelihood* menggunakan iterasi Newton-Raphson yang menghasilkan nilai $\hat{\beta}_p$, salah baku $\hat{\beta}_p$, statistik Wald dan nilai-p yang tersaji pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1. Penduga Parameter β

Peubah Penjelasan	$\hat{\beta}_p$	Salah Baku $\hat{\beta}_p$	Statistik Wald	Nilai-p
Jenis Kelamin	0,125	0,190	0,66	0,512
Riwayat	-0,116	0,208	-0,56	0,578
Hipertensi	-0,012	0,202	-0,06	0,952
Hiperkolestrol	0,068	0,159	0,43	0,669
Terapi	-0,345	0,191	-1,81	0,071

Pengujian parameter β secara parsial dengan membandingkan nilai-p terhadap $\alpha = 0,05$ dan berdasarkan hipotesis (Hosmer dan Lemeshow, 1999):

$$H_0: \beta_p = 0$$

$$H_1: \beta_p \neq 0$$

Model terbaik dipilih dengan cara eliminasi langkah mundur dan membandingkan nilai AIC lima model (Lampiran 3).

1. Model 1

$$h_{ij}(t) = h_{0j}(t) \exp(0,125JK_{ij} - 0,116Riwayat_{ij} - 0,012HT_{ij} + 0,068HK_{ij} - 0,345Terapi_{ij})$$

2. Model 2

$$h_{ij}(t) = h_{0j}(t) \exp(0,123JK_{ij} - 0,120Riwayat_{ij} + 0,07HK_{ij} - 0,347Terapi_{ij})$$

3. Model 3

$$h_{ij}(t) = h_{0j}(t) \exp(0,129JK_{ij} - 0,120Riwayat_{ij} - 0,356Terapi_{ij})$$

4. Model 4

$$h_{ij}(t) = h_{0j}(t) \exp(0,152JK_{ij} - 0,39Terapi_{ij})$$

5. Model 5

$$h_{ij}(t) = h_{0j}(t) \exp(-0,425Terapi_{ij})$$

Tabel 4.2. Nilai AIC Setiap Model

Model	AIC
Model 1	722,957
Model 2	720,960
Model 3	719,037
Model 4	717,307
Model 5	715,815

Model 1 memuat semua peubah penjelas. Sesuai dengan prosedur eliminasi langkah mundur dalam Draper dan Smith (1992), dilakukan eliminasi peubah penjelas yang memiliki nilai statistik uji Wald terkecil yaitu peubah hipertensi dan menghasilkan model 2. Nilai AIC model 1 dibandingkan dengan model 2. Nilai AIC model 2 kurang dari model 1, maka proses eliminasi peubah dilanjutkan dengan mengeluarkan peubah hiperkolesterol sehingga menghasilkan model 3. Peubah riwayat kemudian dieliminasi karena nilai AIC model 3 lebih kecil dari model 2 dan menghasilkan model 4 yang memiliki peubah jenis kelamin dan terapi. Proses eliminasi selanjutnya mengeluarkan peubah jenis kelamin dari model dan menghasilkan model 5. Model 5 adalah model terbaik yang dibentuk dari peubah terapi.

Penduga β , salah baku $\hat{\beta}$, statistik uji Wald dan nilai-p hasil eliminasi langkah mundur ditampilkan pada Tabel 4.3.

Tabel 4.3. Nilai $\hat{\beta}$, Salah Baku $\hat{\beta}$, dan Nilai-p Setelah Eliminasi Langkah Mundur

Peubah Penjelas	$\hat{\beta}$	Salah Baku $\hat{\beta}$	Statistik Wald	Nilai-p
Terapi	-0,425	0,170	-2,50	0,013

Berdasarkan hasil analisis pada Tabel 4.3 didapat nilai statistik Wald peubah penjelas terapi sebesar -2,50 dengan nilai-p adalah 0,013. Sesuai dalam Hosmer dan Lemeshow (1999) yang menyatakan bahwa hipotesis nol ditolak jika $|W| > Z_{\alpha/2}$, maka $|-2,50| > 1,96$. Hal tersebut didukung dengan nilai-p yang dibandingkan dengan $\alpha = 0,05$ dan diketahui bahwa peubah terapi memiliki pengaruh nyata terhadap waktu survival pasien *stroke*. Model regresi Cox untuk individu ke- i adalah

$$h_{ij}(t) = h_{0j}(t)\exp(-0,425 \text{ Terapi}_{ij})$$

di mana

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

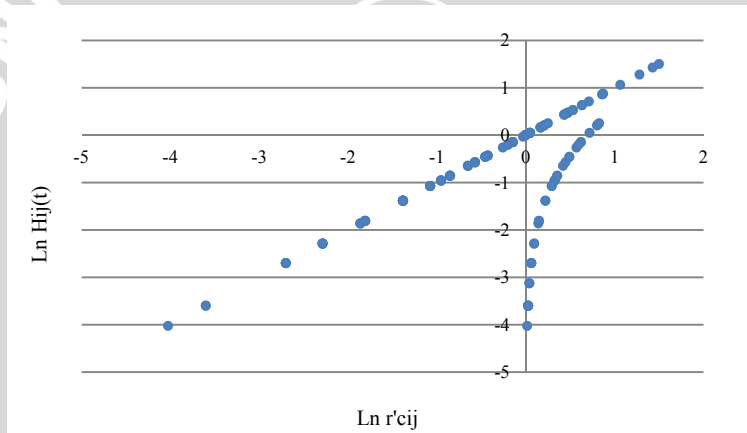
$h_{0j}(t)$ = fungsi garis dasar risiko kejadian ke- j pada waktu t

Terapi_{ij} = jenis terapi yang diberikan pada individu ke- i pada kejadian ke- j

4.3 Pemeriksaan Kesesuaian Model

Kesesuaian model regresi Cox dilakukan dengan cara memeriksa sisaan Cox-Snell yang dimodifikasi (r'_{cij}). Menurut Collet (2003), model regresi Cox dikatakan sesuai apabila plot antara $\ln H_{ij}(t)$ (Lampiran 4 kolom 7) dan $\ln r'_{cij}$ (Lampiran 5 kolom 6) membentuk garis lurus melalui (0,0).

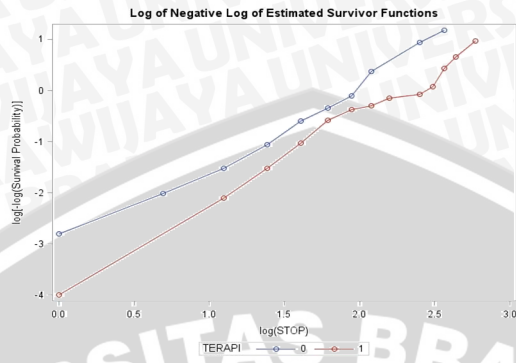
Gambar 4.1 memperlihatkan plot tidak membentuk pola garis lurus untuk nilai $\ln r'_{cij}$. Hal ini menunjukkan bahwa model yang terbentuk tidak sesuai. Ketidakesesuaian model dapat disebabkan oleh asumsi risiko proporsional yang tidak terpenuhi. Oleh karena itu, perlu dilakukan pemeriksaan asumsi risiko proporsional.



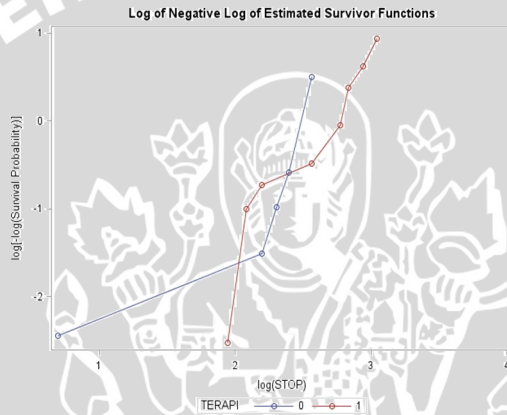
Gambar 4.1. Plot Sisaan Cox-Snell

4.4 Pemeriksaan Asumsi Risiko Proporsional

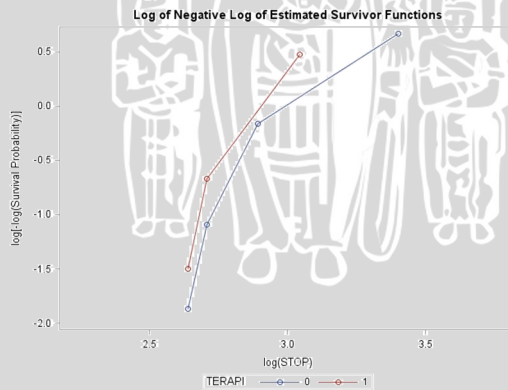
Pemeriksaan asumsi risiko proporsional dilakukan dengan membuat plot antara $\log\{-\log[S(t,x)]\}$ terhadap waktu survival. Asumsi risiko proporsional terpenuhi apabila plot satu peubah penjelas terlihat sejajar (tidak saling berpotongan).



(a)



(b)



(c)

Gambar 4.2. Plot Log Minus Log Terapi Kejadian 1 (a), Terapi Kejadian 2 (b), Terapi Kejadian 3 (c)

Gambar 4.2 menunjukkan plot log minus log untuk peubah terapi pada tiap kejadian. Pasien yang tidak diberi terapi dikategorikan 0 (garis berwarna biru) dan pasien yang diberi terapi dikategorikan 1 (garis berwarna merah). Plot log minus log kategori 0 pada peubah terapi kejadian 1 sejajar dengan kategori 1. Pada peubah terapi kejadian 3, plot log minus log kategori 0 juga sejajar dengan kategori 1. Maka dapat dikatakan peubah terapi kejadian 1 dan 3 memenuhi asumsi risiko proporsional.

Berbeda dengan plot log minus log pada peubah terapi kejadian 2 kategori 0 yang saling berpotongan dengan kategori 1. Maka dapat dikatakan adanya pelanggaran asumsi risiko proporsional dan mendukung hasil pemeriksaan kesesuaian model yaitu model tidak layak. Oleh karena itu, perlu membentuk model regresi *stratified Cox* (Kleinbaum dan Klein, 2005).

4.5 Model Regresi *Stratified Cox* dengan Metode *Conditional 1*

Membentuk model regresi *stratified Cox* menggunakan metode *Conditional 1* untuk kejadian berulang tidak identik diawali dengan membentuk strata berdasarkan urutan kejadian. Dalam hal ini, pasien *stroke* dikelompokkan menjadi tiga kelompok, yaitu kelompok 1 sebanyak 110 kejadian, kelompok 2 sebanyak 25 kejadian dan kelompok 3 sebanyak 8 kejadian. Kelompok 1 merupakan kelompok pasien yang mengalami *stroke* pertama, kelompok 2 adalah kelompok pasien yang mengalami kekambuhan *stroke* berikutnya, dan kelompok 3 merupakan kelompok pasien yang mengalami kambuh *stroke* ketiga. Villegas *et al.* (2013) menyebutkan bahwa nilai duga parameter untuk setiap kelompok akan berbeda.

Nilai duga parameter β peubah terapi tiap kelompok untuk model regresi *stratified Cox* dengan metode *Conditional 1* ditunjukkan pada Tabel 4.4.

Tabel 4.4. Nilai $\hat{\beta}$ Peubah Terapi Metode *Conditional 1*

Kelompok ke- j	Peubah Penjelas	$\hat{\beta}_j$
1	Terapi	-0,556
2	Terapi	-0,349
3	Terapi	1,158

Model regresi *stratified* Cox dengan metode *Conditional 1* yang terbentuk pada kelompok 1 adalah

$$h_{i1}(t) = h_{01}(t) \exp(-0,556 \text{ Terapi}_{i1})$$

di mana

$h_{i1}(t)$ = risiko individu ke- i yang mengalami kekambuhan pertama pada waktu t

$h_{01}(t)$ = fungsi garis dasar risiko kejadian pertama pada waktu t

Terapi_{i1} = jenis terapi yang diberikan untuk individu ke- i pada kejadian pertama

Model regresi *stratified* Cox dengan metode *Conditional 1* yang terbentuk pada kelompok 2 adalah

$$h_{i2}(t) = h_{02}(t) \exp(-0,349 \text{ Terapi}_{i2})$$

di mana

$h_{i2}(t)$ = risiko individu ke- i yang mengalami kekambuhan kedua pada waktu t

$h_{02}(t)$ = fungsi garis dasar risiko kejadian kedua pada waktu t

Terapi_{i2} = jenis terapi yang diberikan untuk individu ke- i pada kejadian kedua

Model regresi *stratified* Cox dengan metode *Conditional 1* yang terbentuk pada kelompok 3 adalah

$$h_{i3}(t) = h_{03}(t) \exp(1,158 \text{ Terapi}_{i3})$$

di mana

$h_{i3}(t)$ = risiko individu ke- i yang mengalami kekambuhan ketiga pada waktu t

$h_{03}(t)$ = fungsi garis dasar risiko kejadian ketiga pada waktu t

Terapi_{i3} = jenis terapi yang diberikan untuk individu ke- i pada kejadian ketiga

Model regresi *stratified* Cox untuk kejadian berulang tidak identik menggunakan metode *Conditional 1* memiliki fungsi garis dasar risiko, $h_{0j}(t)$, berbeda untuk setiap strata disajikan pada Lampiran 7 kolom 3. Menurut Hosmer dan Lemeshow (1999) nilai rasio risiko setiap kelompok pada peubah penjelas terapi untuk

adalah perbandingan fungsi risiko antar kategori untuk dua individu yang dibandingkan:

1. Kelompok 1:

Individu ke- i dengan ($Terapi_{i1} = 1$) dan individu ke- i dengan ($Terapi_{i1} = 0$)

$$HR = \frac{h_{i1}(t)}{h_{i1}(t)} = \frac{h_{01}(t) \exp[-0,556 \text{ Terapi} = 1]}{h_{01}(t) \exp[-0,556 \text{ Terapi} = 0]} = \exp[-0,556] = 0,574$$

2. Kelompok 2:

Individu ke- i dengan ($Terapi_{i2} = 1$) dan individu ke- i dengan ($Terapi_{i2} = 0$)

$$HR = \frac{h_{i2}(t)}{h_{i2}(t)} = \frac{h_{02}(t) \exp[-0,349 \text{ Terapi} = 1]}{h_{02}(t) \exp[-0,349 \text{ Terapi} = 0]} = \exp[-0,349] = 0,705$$

3. Kelompok 3:

Individu ke- i dengan ($Terapi_{i3} = 1$) dan individu ke- i dengan ($Terapi_{i3} = 0$)

$$HR = \frac{h_{i3}(t)}{h_{i3}(t)} = \frac{h_{03}(t) \exp[1,158 \text{ Terapi} = 1]}{h_{03}(t) \exp[1,158 \text{ Terapi} = 0]} = \exp[1,158] = 3,182$$

Rasio relatif peubah penjelas terapi setiap kelompok terhadap kategori ditampilkan pada Tabel 4.5.

Tabel 4.5. Rasio Risiko Peubah Penjelas Terapi Ringer Laktat

Kelompok	Rasio Risiko	$\frac{1}{\text{Rasio Risiko}}$
1	0,574	1,742
2	0,705	1,418
3	3,182	0,314

Rasio risiko digunakan untuk membandingkan peluang kegagalan individu pada kategori setiap peubah. Peluang pasien tanpa pemberian terapi Ringer Laktat mengalami *stroke* 1,7 kali dibanding pasien dengan pemberian terapi Ringer Laktat. Pasien yang memiliki riwayat penyakit *stroke* jika tidak diberi terapi Ringer Laktat akan

berisiko mengalami kambuh kedua 1,4 kali dari pasien yang diberi terapi Ringer Laktat. Peluang kekambuhan ketiga penyakit *stroke* pada pasien dengan pemberian terapi Ringer Laktat sebesar 3,182 kali dibanding dengan pasien yang tidak diberi terapi Ringer Laktat.

Seorang pasien yang mengalami kejadian pertama *stroke* dapat dikategorikan kelompok 1. Pasien berjenis kelamin perempuan (0) dan memiliki hipertensi (1) telah diberi terapi Ringer Laktat (1). Misal diketahui fungsi garis dasar risiko pasien pada waktu 16 hari, $h_{i1}(16)=0,838$ disajikan pada Lampiran 7, sehingga diperoleh fungsi risiko kekambuhan berdasarkan model regresi *stratified Cox* kelompok 1:

$$h_{i1}(16) = 0,838 \exp(-0,556 (1)) = 0,481$$

Artinya pasien *stroke* kejadian kambuh pertama berjenis kelamin perempuan yang hipertensi dan tidak memiliki hiperkolestrol dengan pemberian terapi Ringer Laktat pada waktu 16 hari, akan memiliki risiko kekambuhan berikutnya sebesar 0,481. Jadi dari 100 pasien *stroke* dengan keadaan tersebut diperkirakan 48 pasien akan mengalami kejadian *stroke* kedua.

Pasien yang sebelumnya pernah mengalami kejadian *stroke* dengan jenis kelamin laki-laki (1) dan tidak memiliki penyakit hipertensi (0) dapat dikategorikan kelompok 2. Pasien tidak diberikan terapi Ringer Laktat (0) memiliki fungsi garis dasar risiko pada waktu 16 hari, $h_{i2}(16)=0,548$ sehingga diperoleh fungsi risiko kekambuhan berdasarkan model regresi *stratified Cox* kelompok 2:

$$h_{i2}(16) = 0,548 \exp(-0,349 (0)) = 0,548$$

Artinya pasien *stroke* kejadian kambuh kedua berjenis kelamin laki-laki yang tidak hipertensi dan tidak diberi terapi Ringer Laktat pada waktu 16 hari, akan memiliki risiko kekambuhan berikutnya sebesar 0,548. Jadi dari 100 pasien *stroke* dengan keadaan tersebut diperkirakan 55 pasien akan mengalami kejadian *stroke* ketiga.

Berdasarkan kedua contoh tersebut dapat dikatakan bahwa pasien yang memiliki riwayat penyakit *stroke* sebelumnya berjenis kelamin laki-laki tidak hipertensi yang tidak diberi terapi Ringer Laktat memiliki risiko kekambuhan *stroke* berikutnya lebih tinggi dibanding pasien yang belum memiliki riwayat penyakit *stroke* dengan jenis kelamin perempuan berstatus hipertensi dan diberi terapi Ringer Laktat.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Model regresi *stratified Cox* untuk data kejadian berulang tidak identik pasien *stroke* RSI UNISMA Malang pada:
Kelompok 1 dengan pasien yang mengalami *stroke* pertama adalah

$$h_{i1}(t) = h_{01}(t) \exp(-0,556 \text{ Terapi}_{i1})$$

Kelompok 2 dengan pasien yang mengalami kekambuhan *stroke* berikutnya adalah

$$h_{i2}(t) = h_{02}(t) \exp(-0,349 \text{ Terapi}_{i2})$$

Kelompok 3 dengan pasien yang mengalami kambuh *stroke* ketiga adalah

$$h_{i3}(t) = h_{03}(t) \exp(1,158 \text{ Terapi}_{i3})$$

2. Dari lima peubah penjelas, hanya peubah terapi Ringer Laktat yang berpengaruh pada laju kekambuhan penyakit *stroke*. Pasien dengan pemberian terapi Ringer Laktat memiliki peluang lebih rendah mengalami kekambuhan *stroke* dibanding pasien tanpa pemberian terapi Ringer Laktat.

5.2 Saran

Untuk penelitian selanjutnya mengenai regresi *stratified Cox* maka penulis menyarankan untuk menambahkan peubah penjelas yang mempengaruhi laju kekambuhan penyakit *stroke* berulang seperti usia, status Diabetes Mellitus dan kelainan jantung yang diderita. Terapi Ringer Laktat tepat diberikan pada pasien penderita *stroke* untuk mencegah kekambuhan berikutnya. Namun, menurut Pravitasari (2014) pasien yang telah mengalami *stroke* untuk ketiga kalinya sebaiknya diberi terapi lain sebagai alternatif untuk mencegah kekambuhan.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



DAFTAR PUSTAKA

- Allison, P.D. 1995. *Survival Analysis Using SAS: A Practical Guide*. Second Edition. SAS Institute Inc. Cary. <http://ebookey.org>. Diakses tanggal 12 November 2013.
- Ata, N. and M.T Sozer. 2007. Cox Regression Models with Nonproportional Hazards Applied to Lung Cancer Survival Data. *Hacettepe Journal of Mathematics and Statistics*. Vol. 36, Page: 157-167. <http://www.mat.hacettepe.edu.tr/hjms/english/-issues/vol36-2/full-text/157-167.pdf>. Diakses tanggal 13 November 2013.
- Collet, D. 2003. *Modelling Survival Data in Medical Research*. Second Edition. Chapman and Hall. London. <http://evunix.uveora.pt>. Diakses tanggal 10 November 2013.
- Draper, N. dan H. Smith. 1992. *Analisis Regresi Terapan*. Edisi Kedua. Alih Bahasa: Bambang Sumantri. PT. Gramedia Pustaka Utama. Jakarta.
- Ezell, M., K.C. Land, and L.E. Cohen. 2003. Modeling Multiple Failure Time Data: A Survey of Variance-Corrected Proportional Hazards Models with Empirical Applications to Arrest Data. *Journal of Sociological Methodology*. Vol. 33, Page: 111. <http://search.proquest.com>. Diakses tanggal 23 Desember 2013.
- Feriana, D.A. 2011. *Model Cox Stratifikasi*. Skripsi. Universitas Indonesia. Depok. [http://lontar.ui.ac.id/file?file=digital/201-736-90-S85-Model cox.pdf](http://lontar.ui.ac.id/file?file=digital/201-736-90-S85-Model%20cox.pdf). Diakses tanggal 12 November 2013.
- Guo, S. 2010. *Survival Analysis*. Oxford University Press, Inc. New York. <http://ebookey.org>. Diakses tanggal 11 November 2013.
- Hier, D.B., M.A. Foulkes, M. Swiontoniowski, R.L. Sacco, P.B. Gorelick, J.P. Mohr, T.R. Price, and P.A. Wolf. 1991. Stroke

Recurrence Within 2 Years After Ischemic Infarction. *Journal of The American Heart Association*. Vol. 22, No. 2, Page: 155-161. <http://stroke.ahajournals.org/content/22/2/155.full.pdf>. Diakses tanggal 27 Januari 2014.

Hosmer, D.W. and S. Lemeshow. 1999. *Applied Survival Analysis Regression Modeling of Time to Event Data*. John Wiley and Sons, Inc. New York. <http://media.hsph.edu.vn>. Diakses tanggal 13 November 2013.

Irfan, M. 2010. *Fisioterapi Bagi Insan Stroke*. Graha Ilmu. Yogyakarta.

Kleinbaum, D.G. and M. Klein. 2005. *Survival Analysis A Self Learning Text* 2nd Edition. Springer. New York. <http://www.ebook3000.com>. Diakses tanggal 9 November 2013.

Laksmawati. 1999. *Faktor yang Mempengaruhi Stroke Non Hemoragik Ulang*. Tesis. Universitas Diponegoro. Semarang. <http://eprints.undip.ac.id/12205/1/1999PPDS506.pdf>. Diakses tanggal 24 Januari 2014.

Lee, E.T. and J.W. Wang. 2003. *Statistical Methods for Survival Data Analysis*. Third Edition. Michigan University. Michigan. <http://uqu.edu.sa>. Diakses tanggal 13 November 2013.

Margatan, A. 1997. *Mewaspadaai Bludruk dan Serangan Stroke – Penyebab Cacat Tubuh, Sulit Bicara, Lumpuh, Depresi*. CV. Aneka. Solo.

Pravitasari, S. 2014. *Narasumber*. Wawancara tanggal 5 Juni 2014.

Siswanto, Y. 2005. *Beberapa Faktor Risiko yang Mempengaruhi Kejadian Stroke Berulang*. Tesis. Universitas Diponegoro. Semarang. http://eprints.undip.ac.id/4942/1/Yulijaji_Siswanto.pdf. Diakses tanggal 25 September 2013.

Villegas, R., O. Julia, and J. Ocana. 2013. Empirical Study of Correlated Survival Times for Recurrent Events with Propor-

tional Hazards Margins and the Effect of Correlation and Censoring. *BMC Medical Research Methodology*. Vol. 13, Page: 95. <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/147122-88395.pdf>. Diakses tanggal 6 Desember 2013.

Viswanathan, S. 2011. *Statistical Methods for Recurrent Event Data in the Presence of a Terminal Event and Incomplete Covariate Information*. <https://cdr.lib.unc.edu/indexablecontent/uuid>. Diakses tanggal 6 Desember 2013.

Yayasan Stroke Indonesia. 2012. *Stroke Urutan Ketiga Penyakit Mematikan*. <http://www.yastroki.or.id/read.php?id=300>. Diakses: tanggal 12 November 2013.

Xu, G., X. Liu, W. Wu, R. Zhang, and Q. Yin. 2007. Recurrence after Ischemic Stroke in Chinese Patients: Impact of Uncontrolled Modifiable Risk Factors. *Journal of Cerebrovascular Diseases*. Vol. 23, Page: 117-120. <http://www.researchgate.net>. Diakses tanggal 24 Januari 2014.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



Lampiran 1. Data Kejadian Berulang Tidak Identik Pasien Penyakit *Stroke* di RSI UNISMA Malang pada Januari 2012 hingga November 2013

ID	EVENT	START	STOP	JK	RIWA-YAT	HT	HK	TERA-PI	STA-TUS
1	1	0	3	1	1	1	0	0	1
2	1	0	13	0	1	1	0	1	1
3	1	0	11	1	0	0	1	0	1
3	2	11	12	1	0	0	1	0	0
4	1	0	5	1	1	1	0	1	1
5	1	0	14	1	1	1	0	1	1
5	2	14	21	1	1	1	0	1	1
6	1	0	0	0	0	1	1	0	0
7	1	0	5	0	1	0	1	1	1
7	2	5	17	0	1	0	1	1	1
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
51	1	0	5	1	0	0	0	0	1
51	2	5	13	1	0	0	0	0	1
52	1	0	0	0	0	0	0	0	0
53	1	0	2	1	0	0	0	1	0
54	1	0	2	1	1	1	0	0	1
55	1	0	1	1	0	0	0	0	1
56	1	0	8	1	1	1	0	1	0
57	1	0	1	1	0	0	1	0	0
58	1	0	13	1	0	1	0	0	1
59	1	0	13	0	1	0	0	1	0
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
95	1	0	3	0	0	0	1	0	0
96	1	0	7	1	1	0	0	0	1
96	2	7	11	1	1	0	0	0	1
97	1	0	7	0	0	0	0	0	1
98	1	0	4	0	0	0	0	0	1
99	1	0	8	1	0	0	0	0	1
100	1	0	3	0	1	0	1	0	1
100	2	3	9	0	1	0	1	0	1
101	1	0	4	0	1	1	0	1	0
102	1	0	6	1	0	1	1	1	1

Lampiran 1. (Lanjutan)

ID	EVENT	START	STOP	JK	RIWA- YAT	HT	HK	TERA- PI	STA- TUS
103	1	0	2	1	1	1	0	0	1
103	2	2	5	1	1	1	0	0	0
104	1	0	9	1	1	0	0	1	1
105	1	0	8	1	0	0	1	0	1
106	1	0	7	0	0	0	0	1	1
107	1	0	6	1	0	1	0	1	1
108	1	0	3	1	1	1	0	0	1
109	1	0	13	0	1	1	0	1	1
110	1	0	11	1	0	0	1	0	1
110	2	11	12	1	0	0	1	0	0

Keterangan:

- ID : Identitas pasien ke-*i*
- Event : Kejadian stroke ke-*j*
- Start : Waktu awal
- Stop : Waktu kejadian
- JK : Jenis kelamin (1 = laki-laki dan 0 = perempuan)
- Riwayat : Status riwayat penyakit keluarga (1 = mempunyai riwayat penyakit dan 0 = tidak)
- HT : Status hipertensi (1 = menderita hipertensi dan 0 = tidak)
- HK : Status hiperkolestrol (1 = menderita hiperkolestrol dan 0 = tidak)
- Terapi : Pengobatan yang diterima pasien (1 = menggunakan RL dan 0 = tidak)
- Status : Status pasien (1 = pasien pulang dan 0 = pulang paksa/ pindah rumah sakit/meninggal)

Lampiran 2. Nilai Fungsi Garis Dasar Survival dan Fungsi Kumulatif
Garis Dasar Risiko pada Waktu t

Waktu (t)	$\hat{S}_0(t)$	$\hat{H}_0(t)$
0	1	0
1	0,973	0,027
2	0,935	0,067
3	0,856	0,156
4	0,778	0,251
5	0,680	0,385
6	0,593	0,523
7	0,521	0,653
8	0,421	0,864
9	0,379	0,971
10	0,368	1,001
11	0,307	1,182
12	0,286	1,253
13	0,200	1,609
14	0,153	1,881
15	0,140	1,966
16	0,094	2,366
17	0,074	2,604
18	0,055	2,896
19	0,044	3,121
21	0,026	3,661
30	0,015	4,175
43	0,004	5,519
45	0,001	6,869

Lampiran 3. Pemilihan Model Terbaik

Model 1

The PHREG Procedure Model Fit Statistics

Criterion	With Covariates
-2 LN L	712,957
AIC	722,957

Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Parameter	df	Parameter Estimate	Standard Error	z	Pr > z	Hazard Ratio
JK	1	0,125	0,190	0,66	0,512	1,133
RIWAYAT	1	-0,116	0,208	-0,56	0,578	0,891
HT	1	-0,012	0,202	-0,06	0,952	0,988
HK	1	0,068	0,159	0,43	0,669	1,071
TERAPI	1	-0,345	0,191	-1,81	0,071	0,709

Model 2

The PHREG Procedure Model Fit Statistics

Criterion	With Covariates
-2 LN L	712,960
AIC	720,960

Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Parameter	df	Parameter Estimate	Standard Error	z	Pr > z	Hazard Ratio
JK	1	0,124	0,189	0,65	0,514	1,131
RIWAYAT	1	-0,120	0,193	-0,62	0,532	0,887
HK	1	0,069	0,157	0,44	0,658	1,072
TERAPI	1	-0,347	0,191	-1,82	0,069	0,707

Lampiran 3. (Lanjutan)

Model 3

The PHREG Procedure						
Model Fit Statistics						
Criterion		With Covariates				
-2 LN L		713,037				
AIC		719,037				
Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	df	Paramater Estimate	Standard Error	z	Pr > z	Hazard Ratio
JK	1	0,129	0,189	0,68	0,495	1,137
RIWAYAT	1	-0,119	0,193	-0,62	0,536	0,887
TERAPI	1	-0,356	0,191	-1,86	0,063	0,701

Model 4

The PHREG Procedure						
Model Fit Statistics						
Criterion		With Covariates				
-2 LN L		713,307				
AIC		717,307				
Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	df	Paramater Estimate	Standard Error	z	Pr > z	Hazard Ratio
JK	1	0,152	0,182	0,84	0,404	1,164
TERAPI	1	-0.390	0,175	-2,23	0,026	0,677

Model 5

The PHREG Procedure						
Model Fit Statistics						
Criterion		With Covariates				
-2 LN L		713,815				
AIC		715,815				
Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	df	Paramater Estimate	Standard Error	z	Pr > z	Hazard Ratio
TERAPI	1	-0.425	0.170	-2,50	0.013	0.654

Lampiran 4. Hasil Perhitungan $S_{ij}(t)$ dan $H_{ij}(t)$

t_f	TERAPI	STATUS	$\exp(\beta_p X_p)$	S_{ij}	H_{ij}	$\ln H_{ij}$
0	0	0	1,000	1,000	0,000	0,000
0	0	0	1,000	1,000	0,000	0,000
0	1	0	0,654	1,000	0,000	0,000
0	0	1	1,000	1,000	0,000	0,000
0	0	0	1,000	1,000	0,000	0,000
0	0	0	1,000	1,000	0,000	0,000
1	0	0	1,000	0,973	0,027	0,027
1	0	0	1,000	0,973	0,027	0,027
1	1	0	0,654	0,982	0,027	0,018
1	0	0	1,000	0,973	0,027	0,027
1	0	1	1,000	0,973	0,027	0,027
1	0	0	1,000	0,973	0,027	0,027
1	1	1	0,654	0,982	0,027	0,018
1	0	0	1,000	0,973	0,027	0,027
1	0	1	1,000	0,973	0,027	0,027
2	0	1	1,000	0,935	0,067	0,067
2	1	0	0,654	0,957	0,067	0,044
2	1	0	0,654	0,957	0,067	0,044
2	0	1	1,000	0,935	0,067	0,067
2	0	0	1,000	0,935	0,067	0,067
2	0	0	1,000	0,935	0,067	0,067
2	0	0	1,000	0,935	0,067	0,067
2	0	1	1,000	0,935	0,067	0,067
2	0	1	1,000	0,935	0,067	0,067
3	0	1	1,000	0,856	0,156	0,156
3	1	1	0,654	0,903	0,156	0,102
3	1	1	0,654	0,903	0,156	0,102
3	1	1	0,654	0,903	0,156	0,102
3	1	1	0,654	0,903	0,156	0,102
3	1	0	0,654	0,903	0,156	0,102
3	1	0	0,654	0,903	0,156	0,102
3	1	1	0,654	0,903	0,156	0,102
3	0	0	1,000	0,856	0,156	0,156
3	0	1	1,000	0,856	0,156	0,156
3	0	1	1,000	0,856	0,156	0,156
4	0	0	1,000	0,778	0,251	0,251
4	1	1	0,654	0,849	0,251	0,164
4	0	1	1,000	0,778	0,251	0,251
4	0	1	1,000	0,778	0,251	0,251
4	0	1	1,000	0,778	0,251	0,251
4	1	1	0,654	0,849	0,251	0,164
4	0	0	1,000	0,778	0,251	0,251

Lampiran 4. (Lanjutan)

t_f	TERAPI	STATUS	$\exp(\beta_p X_p)$	S_{ij}	H_{ij}	$\ln H_{ij}$
4	1	0	0,654	0,849	0,251	0,164
4	1	1	0,654	0,849	0,251	0,164
4	1	1	0,654	0,849	0,251	0,164
4	0	1	1,000	0,778	0,251	0,251
4	1	0	0,654	0,849	0,251	0,164
5	1	1	0,654	0,777	0,385	0,252
5	1	1	0,654	0,777	0,385	0,252
5	0	1	1,000	0,680	0,385	0,385
5	0	0	1,000	0,680	0,385	0,385
5	0	1	1,000	0,680	0,385	0,385
5	0	1	1,000	0,680	0,385	0,385
5	0	0	1,000	0,680	0,385	0,385
5	1	1	0,654	0,777	0,385	0,252
5	1	1	0,654	0,777	0,385	0,252
5	0	1	1,000	0,680	0,385	0,385
5	0	1	1,000	0,680	0,385	0,385
5	1	1	0,654	0,777	0,385	0,252
5	0	0	1,000	0,680	0,385	0,385
6	0	1	1,000	0,593	0,523	0,523
6	1	1	0,654	0,711	0,523	0,342
6	0	0	1,000	0,593	0,523	0,523
6	0	1	1,000	0,593	0,523	0,523
6	1	0	0,654	0,711	0,523	0,342
6	1	1	0,654	0,711	0,523	0,342
6	1	1	0,654	0,711	0,523	0,342
6	1	1	0,654	0,711	0,523	0,342
6	1	0	0,654	0,711	0,523	0,342
6	0	1	1,000	0,593	0,523	0,523
6	1	1	0,654	0,711	0,523	0,342
6	1	1	0,654	0,711	0,523	0,342
7	1	1	0,654	0,653	0,653	0,427
7	1	1	0,654	0,653	0,653	0,427
7	1	1	0,654	0,653	0,653	0,427
7	1	0	0,654	0,653	0,653	0,427
7	0	1	1,000	0,521	0,653	0,653
7	1	0	0,654	0,653	0,653	0,427
7	0	1	1,000	0,521	0,653	0,653
7	0	1	1,000	0,521	0,653	0,653
7	1	1	0,654	0,653	0,653	0,427
8	0	1	1,000	0,421	0,864	0,864
8	0	1	1,000	0,421	0,864	0,864
8	0	1	1,000	0,421	0,864	0,864

Lampiran 4. (Lanjutan)

t_f	TERAPI	STATUS	$\exp(\beta_p X_p)$	S_{ij}	H_{ij}	$\ln H_{ij}$
8	1	1	0,654	0,568	0,864	0,565
8	1	1	0,654	0,568	0,864	0,565
8	1	1	0,654	0,568	0,864	0,565
8	1	1	0,654	0,568	0,864	0,565
8	1	0	0,654	0,568	0,864	0,565
8	0	1	1,000	0,421	0,864	0,864
8	0	0	1,000	0,421	0,864	0,864
8	0	0	1,000	0,421	0,864	0,864
8	0	1	1,000	0,421	0,864	0,864
8	0	1	1,000	0,421	0,864	0,864
9	1	0	0,654	0,530	0,971	0,634
9	1	0	0,654	0,530	0,971	0,634
9	1	1	0,654	0,530	0,971	0,634
9	1	1	0,654	0,530	0,971	0,634
9	0	1	1,000	0,379	0,971	0,971
9	1	1	0,654	0,530	0,971	0,635
10	0	1	1,000	0,368	1,001	1,001
11	0	1	1,000	0,307	1,182	1,182
11	0	1	1,000	0,307	1,182	1,182
11	1	0	0,654	0,462	1,182	0,773
11	0	1	1,000	0,307	1,182	1,183
11	1	1	0,654	0,462	1,182	0,773
11	0	1	1,000	0,307	1,182	1,182
11	0	1	1,000	0,307	1,182	1,182
12	0	0	1,000	0,286	1,253	1,253
12	1	1	0,654	0,441	1,253	0,819
12	1	0	0,654	0,441	1,253	0,819
12	1	1	0,654	0,441	1,253	0,819
12	0	0	1,000	0,286	1,253	1,253
13	1	1	0,654	0,349	1,609	1,052
13	1	1	0,654	0,349	1,609	1,052
13	1	1	0,654	0,349	1,609	1,052
13	1	1	0,654	0,349	1,609	1,052
13	0	1	1,000	0,200	1,609	1,609
13	0	1	1,000	0,200	1,609	1,609
13	1	0	0,654	0,349	1,609	1,052
13	0	1	1,000	0,200	1,609	1,609
13	1	1	0,654	0,349	1,609	1,052
14	1	1	0,654	0,293	1,881	1,229
14	1	1	0,654	0,293	1,881	1,229
14	1	1	0,654	0,293	1,881	1,229
14	1	0	0,654	0,293	1,881	1,229

Lampiran 4. (Lanjutan)

t_f	TERAPI	STATUS	$\exp(\beta_p X_p)$	S_{ij}	H_{ij}	$\ln H_{ij}$
14	0	1	1,000	0,153	1,881	1,881
15	1	0	0,654	0,277	1,966	1,285
15	1	1	0,654	0,277	1,966	1,285
16	0	1	1,000	0,094	2,366	2,366
16	1	1	0,654	0,213	2,366	1,547
16	1	1	0,654	0,213	2,366	1,547
16	1	1	0,654	0,213	2,366	1,547
17	1	1	0,654	0,182	2,604	1,702
17	1	1	0,654	0,182	2,604	1,702
18	0	1	1,000	0,055	2,896	2,896
18	1	1	0,654	0,151	2,896	1,893
19	1	1	0,654	0,130	3,121	2,040
21	1	1	0,654	0,130	3,661	2,393
21	1	1	0,654	0,091	3,661	2,393
30	0	1	1,000	0,015	4,175	4,175
43	1	1	0,654	0,027	5,519	3,607
45	1	1	0,654	0,011	6,869	4,490

Lampiran 5. Hasil Perhitungan Sisaan Cox-Snell

t_f	TERAPI	STATUS	$r_{C_{ij}}$	$r'_{C_{ij}}$	$\text{Ln } r'_{C_{ij}}$
0	0	0	1,000	1,000	1,000
0	0	0	1,000	1,000	1,000
0	1	0	0,654	1,000	1,000
0	0	1	1,000	1,000	1,000
0	0	0	1,000	1,000	1,000
0	0	0	1,000	1,000	1,000
1	0	0	1,000	0,973	0,973
1	0	0	1,000	0,973	0,973
1	1	0	0,654	0,973	0,982
1	0	0	1,000	0,973	0,973
1	0	1	1,000	0,973	0,973
1	0	0	1,000	0,973	0,973
1	1	1	0,654	0,973	0,982
1	0	0	1,000	0,973	0,973
1	0	1	1,000	0,973	0,973
2	0	1	1,000	0,935	0,935
2	1	0	0,654	0,935	0,957
2	1	0	0,654	0,935	0,957
2	0	1	1,000	0,935	0,935
2	0	0	1,000	0,935	0,935
2	0	0	1,000	0,935	0,935
2	0	0	1,000	0,935	0,935
2	0	1	1,000	0,935	0,935
2	0	1	1,000	0,935	0,935
3	0	1	1,000	0,856	0,856
3	1	1	0,654	0,856	0,903
3	1	1	0,654	0,856	0,903
3	1	1	0,654	0,856	0,903
3	1	1	0,654	0,856	0,903
3	1	0	0,654	0,856	0,903
3	1	0	0,654	0,856	0,903
3	1	1	0,654	0,856	0,903
3	0	0	1,000	0,856	0,856
3	0	1	1,000	0,856	0,856
3	0	1	1,000	0,856	0,856
4	0	0	1,000	0,778	0,778
4	1	1	0,654	0,778	0,849
4	0	1	1,000	0,778	0,778
4	0	1	1,000	0,778	0,778
4	0	1	1,000	0,778	0,778
4	1	1	0,654	0,778	0,849
4	0	0	1,000	0,778	0,778

Lampiran 5. (Lanjutan)

t_f	TERAPI	STATUS	$r_{c_{ij}}$	$r'_{c_{ij}}$	$\ln r'_{c_{ij}}$
4	1	0	0,654	0,778	0,849
4	1	1	0,654	0,778	0,849
4	1	1	0,654	0,778	0,849
4	0	1	1,000	0,778	0,778
4	1	0	0,654	0,778	0,849
5	1	1	0,654	0,680	0,777
5	1	1	0,654	0,680	0,777
5	0	1	1,000	0,680	0,680
5	0	0	1,000	0,680	0,680
5	0	1	1,000	0,680	0,680
5	0	1	1,000	0,680	0,680
5	0	0	1,000	0,680	0,680
5	1	1	0,654	0,680	0,777
5	1	1	0,654	0,680	0,777
5	0	1	1,000	0,680	0,680
5	0	1	1,000	0,680	0,680
5	1	0	0,654	0,680	0,777
5	0	0	1,000	0,680	0,680
5	1	1	0,654	0,680	0,777
5	0	0	1,000	0,680	0,680
6	0	1	1,000	0,593	0,593
6	1	1	0,654	0,593	0,711
6	0	0	1,000	0,593	0,593
6	0	1	1,000	0,593	0,593
6	1	0	0,654	0,593	0,711
6	1	1	0,654	0,593	0,711
6	1	1	0,654	0,593	0,711
6	1	1	0,654	0,593	0,711
6	1	0	0,654	0,593	0,711
6	0	1	1,000	0,593	0,593
6	1	1	0,654	0,593	0,711
6	1	1	0,654	0,593	0,711
7	1	1	0,654	0,521	0,653
7	1	1	0,654	0,521	0,653
7	1	1	0,654	0,521	0,653
7	1	0	0,654	0,521	0,653
7	0	1	1,000	0,521	0,521
7	1	0	0,654	0,521	0,653
7	0	1	1,000	0,521	0,521
7	0	1	1,000	0,521	0,521
7	1	1	0,654	0,521	0,653
8	0	1	1,000	0,421	0,421
8	0	1	1,000	0,421	0,421
8	0	1	1,000	0,421	0,421

Lampiran 5. (Lanjutan)

t_f	TERAPI	STATUS	$r_{c_{ij}}$	$r'_{c_{ij}}$	$\ln r'_{c_{ij}}$
8	1	1	0,654	0,421	0,568
8	1	1	0,654	0,421	0,568
8	1	1	0,654	0,421	0,568
8	1	1	0,654	0,421	0,568
8	1	0	0,654	0,421	0,568
8	0	1	1,000	0,421	0,421
8	0	0	1,000	0,421	0,421
8	0	0	1,000	0,421	0,421
8	0	1	1,000	0,421	0,421
8	0	1	1,000	0,421	0,421
9	1	0	0,654	0,379	0,530
9	1	0	0,654	0,379	0,530
9	1	1	0,654	0,379	0,530
9	1	1	0,654	0,379	0,530
9	0	1	1,000	0,379	0,379
9	1	1	0,654	0,379	0,530
10	0	1	1,000	0,368	0,366
11	0	1	1,000	0,307	0,307
11	0	1	1,000	0,307	0,307
11	1	0	0,654	0,307	0,462
11	0	1	1,000	0,307	0,307
11	1	1	0,654	0,307	0,462
11	0	1	1,000	0,307	0,307
11	0	1	1,000	0,307	0,307
12	0	0	1,000	0,286	0,286
12	1	1	0,654	0,286	0,441
12	1	0	0,654	0,286	0,441
12	1	1	0,654	0,286	0,441
12	0	0	1,000	0,286	0,286
13	1	1	0,654	0,200	0,349
13	1	1	0,654	0,200	0,349
13	1	1	0,654	0,200	0,349
13	1	1	0,654	0,200	0,349
13	0	1	1,000	0,200	0,200
13	0	1	1,000	0,200	0,200
13	1	0	0,654	0,200	0,349
13	0	1	1,000	0,200	0,200
13	1	1	0,654	0,200	0,349
14	1	1	0,654	0,153	0,293
14	1	1	0,654	0,153	0,293
14	1	1	0,654	0,153	0,293
14	1	0	0,654	0,153	0,293

Lampiran 5. (Lanjutan)

t_f	TERAPI	STATUS	$r_{c_{ij}}$	$r'_{c_{ij}}$	$\text{Ln } r'_{c_{ij}}$
14	0	1	1,000	0,153	0,153
15	1	0	0,654	0,140	0,277
15	1	1	0,654	0,140	0,277
16	0	1	1,000	0,094	0,094
16	1	1	0,654	0,094	0,213
16	1	1	0,654	0,094	0,213
16	1	1	0,654	0,094	0,213
17	1	1	0,654	0,074	0,182
17	1	1	0,654	0,074	0,182
18	0	1	1,000	0,055	0,055
18	1	1	0,654	0,055	0,151
19	1	1	0,654	0,044	0,130
21	1	1	0,654	0,044	0,130
21	1	1	0,654	0,026	0,091
30	0	1	1,000	0,015	0,015
43	1	1	0,654	0,004	0,027
45	1	1	0,654	0,001	0,011

Lampiran 6. Nilai Duga Paramater β untuk Setiap Strata Pada Model Regresi *Stratified Cox* dengan Metode *Conditional 1*

The PHREG Procedure
Model Fit Statistics

Criterion	With Covariates
-2 LOG L	615,828
AIC	621,828

Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Parameter	df	Paramater Estimate	Standard Error	Pr > z	Hazard Ratio
TERAPI_1	1	-0,556	0,215	0,010	0,574
TERAPI_2	1	-0,349	0,389	0,369	0,705
TERAPI_3	1	1,158	0,569	0,042	3,182

Lampiran 7. Fungsi Garis Dasar Risiko Setiap Strata Pada Waktu t

Strata (j)	t_f	h_{0j}
1	0	0
1	1	0,028
1	2	0,031
1	3	0,112
1	4	0,126
1	5	0,239
1	6	0,262
1	7	0,341
1	8	0,399
1	9	0,397
1	11	0,534
1	12	0,478
1	13	0,699
1	14	0,681
1	16	0,838
1	18	0,907
2	0	0
2	2	0,232
2	7	0,083
2	8	0,393
2	9	0,220
2	10	0,449
2	11	0,301
2	13	0,624
2	16	0,548
2	17	0,771
2	19	0,701
2	21	0,877
2	43	0,914
3	0	0
3	14	0,269
3	15	0,353
3	18	0,442
3	21	0,581
3	30	0,727
3	45	0,863

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

